



information



formation



recherche



*coopération
internationale*

PERTINENCE ET FAISABILITÉ, EN 2003, D'UN
PROGRAMME PRÉVENTIF DE RÉDUCTION DU
RISQUE DE TRANSMISSION DU VIRUS DU NIL
OCCIDENTAL AVEC DES LARVICIDES

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

DOCUMENT DE SOUTIEN

PERTINENCE ET FAISABILITÉ, EN 2003, D'UN
PROGRAMME PRÉVENTIF DE RÉDUCTION DU
RISQUE DE TRANSMISSION DU VIRUS DU NIL
OCCIDENTAL AVEC DES LARVICIDES

DIRECTION RISQUES BIOLOGIQUES,
ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

OCTOBRE 2003

AUTEURS

Isabelle Tardif
Direction de santé publique de la Montérégie

Daniel G. Bolduc
Institut national de santé publique du Québec

Louis St-Laurent
Institut national de santé publique du Québec

Onil Samuel
Institut national de santé publique du Québec

Linda Pinsonneault
Direction de santé publique de la Montérégie et
Institut national de santé publique du Québec

Pierre Chevalier
Institut national de santé publique du Québec

AVEC LA COLLABORATION DE

Jacques Boisvert, Université du Québec à Trois-Rivières
Jean-Pierre Bourassa, Université du Québec à Trois-Rivières
Jean-François Bourque, ministère de l'Environnement du Québec
Michel Couillard, Institut national de santé publique du Québec
François Dumont, Institut national de santé publique du Québec
Jocelyn Lavigne, Direction de santé publique de Montréal-Centre
Pierre Pilon, Direction de santé publique de Montréal-Centre

La réalisation de ce document a été rendue possible grâce à une contribution financière du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec : <http://www.inspq.qc.ca>. Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))
COTE : INSPQ-2004-006

DÉPÔT LÉGAL – 1^{ER} TRIMESTRE 2004
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
ISBN 2-550-42073-X

© Institut national de santé publique du Québec (2004)

AVANT-PROPOS

L'arrivée officielle du virus du Nil occidental au Québec, en 2002, pose maintenant un important défi aux autorités et aux scientifiques de la santé publique. Il s'agit de mieux cerner les répercussions qu'aura le virus sur la population du Québec au cours des prochaines années et de mieux comprendre, choisir et évaluer les moyens de protection et de prévention qui doivent être mis en place. Il en est de même des répercussions environnementales et sociales qu'auront ces interventions. Tout cela doit se faire dans le contexte nouveau de l'émergence d'une maladie qui nécessitera des interventions particulières. Certaines d'entre elles seront d'un genre nouveau, puisqu'elles n'auront jamais été menées au Québec par les autorités de la santé publique.

Très engagé depuis l'introduction de ce virus en Amérique du Nord, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a constamment assuré son soutien, sur le plan scientifique, au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS), de même qu'aux directions régionales de santé publique, et ce, en exécutant plusieurs mandats d'expertise, de services spécialisés de laboratoire, de recherche, de formation et de développement d'outils d'intervention, de surveillance et d'information.

Aussi, au début de l'année 2003, le MSSS a spécifiquement demandé à l'INSPQ de lui fournir un soutien sur le plan scientifique au sujet de la préparation des opérations de pulvérisation d'insecticides à des fins de protection de la santé publique, de l'évaluation des répercussions de telles applications, et de la préparation des activités de prévention. À cette fin, un avis a été demandé sur la pertinence et la faisabilité d'appliquer des larvicides de façon préventive afin de diminuer la transmission du virus du Nil occidental durant la saison 2003. Livré en avril 2003, cet avis est appuyé par le présent document, qui fournit des données supplémentaires sur la question.



Marc Dionne
Directeur scientifique
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1 CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE	3
1.1 RÉSUMÉ DES EFFETS ET CONSÉQUENCES DU VIRUS SUR LA SANTÉ	3
1.2 RÉSUMÉ DE LA SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE À L'ÉCHELLE INTERNATIONALE, AMÉRICAINE, CANADIENNE ET QUÉBÉCOISE	5
1.2.1 Situation à l'échelle internationale.....	5
1.2.2 Situation aux États-Unis.....	6
1.2.3 Situation au Canada.....	6
1.3 COMPARAISON, SUR LE PLAN ÉCOLOGIQUE, DU QUÉBEC AVEC LES CENTRES DES ÉCLOSIONS RÉCENTES	7
1.3.1 Situation géographique.....	7
1.3.2 Températures moyennes et précipitations	7
1.3.3 Espèces vectrices.....	8
1.3.4 Espèces passerelles.....	9
1.4 PARALLÈLE AVEC LES AUTRES ARBOVIROSES NORD-AMÉRICAINES	10
1.5 IMMUNITÉ AVIAIRE ET HUMAINE	11
1.6 FACTEURS DE RISQUE	12
1.7 RÉPERCUSSIONS, SUR LE PLAN ÉCONOMIQUE ET SOCIAL, ASSOCIÉES AUX ÉPIDÉMIES	13
1.8 LIMITES DES CONNAISSANCES SUR L'ÉVOLUTION DU PHÉNOMÈNE ET LA POSSIBILITÉ DE LE PRÉVOIR AINSI QUE SUR L'AMPLEUR DE L'ACTIVITÉ ÉPIDÉMIQUE	14
2 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS AUX LARVICIDES.....	15
2.1 DESCRIPTION DU <i>BACILLUS THURINGIENSIS ISRAELENSIS</i>	15
2.1.1 Mode d'action du Bti.....	15
2.1.2 Efficacité du Bti contre les moustiques.....	16
2.2 DESCRIPTION DU MÉTHOPRÈNE	17
2.2.1 Mode d'action du méthoprène.....	17
2.2.2 Efficacité du méthoprène contre les moustiques.....	17
2.3 EFFICACITÉ DES APPLICATIONS DE LARVICIDES POUR RESTREINDRE LA TRANSMISSION DU VIRUS DU NIL OCCIDENTAL	18
2.4 VUE D'ENSEMBLE, À L'ÉCHELLE QUÉBÉCOISE, DES APPLICATIONS DE LARVICIDES AUX FINS DE RÉDUCTION DE LA NUISANCE.....	18
2.5 DIFFÉRENCE ENTRE LES TRAITEMENTS CONTRE LA NUISANCE ET LES TRAITEMENTS PRÉVENTIFS CONTRE LA TRANSMISSION DU VNO.....	19
3 BÉNÉFICES	21
3.1 RÉDUCTION DE LA MORBIDITÉ ET DE LA MORTALITÉ	21

3.2	ÉVITEMENT DE LA SURVENUE D'UNE ÉCLOSION	21
3.3	ÉVITEMENT DE L'UTILISATION DE MOYENS DE CONTRÔLE CONTRE LES MOUSTIQUES ADULTES.....	21
3.4	EFFICACITÉ ET LIMITES DES MODES ACTIFS DE PRÉVENTION CONTRE LES MOYENS PASSIFS DE PRÉVENTION	22
4	IMPACTS ENVIRONNEMENTAUX	23
4.1	PERTURBATION DE L'HISTOIRE NATURELLE DE L'ÉPIZOOTIE	23
4.2	RÉPERCUSSIONS ÉCOLOGIQUES ET ENVIRONNEMENTALES, ASSOCIÉES À L'UTILISATION DU <i>BACILLUS THURINGIENSIS ISRAELENSIS</i>	23
4.3	RÉPERCUSSIONS ÉCOLOGIQUES ET ENVIRONNEMENTALES, ASSOCIÉES À L'UTILISATION DU MÉTHOPRÈNE	24
4.4	INNOCUITÉ DU <i>BACILLUS THURINGIENSIS ISRAELENSIS</i>	26
4.4.1	Effets sur les mammifères	26
4.4.2	Effets chez les êtres humains.....	27
4.4.3	Conclusion sur l'innocuité du <i>Bacillus thuringiensis</i>	28
4.5	INNOCUITÉ DU MÉTHOPRÈNE	29
4.5.1	Effets sur les mammifères	29
4.5.2	Effets chez les êtres humains.....	32
4.5.3	Conclusion sur l'innocuité du méthoprène.....	33
4.6	PROBABILITÉ DE DÉVELOPPEMENT DE RÉSISTANCE PARMIS LES INSECTES.....	33
4.6.1	Résistance au Bti	33
4.6.2	Résistance au méthoprène	34
4.6.3	Conclusion à propos du développement de résistance aux larvicides	34
4.7	TRANSFERT GÉNÉTIQUE	35
5	FAISABILITÉ.....	37
5.1	OPTIONS	37
5.2	CAPACITÉ	37
5.3	DIFFICULTÉS DE RÉALISATION	37
6	DISCUSSION.....	39
6.1	CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE	39
6.2	TRAITEMENTS AUX LARVICIDES	40
6.3	RÉPERCUSSIONS POSITIVES	41
6.4	RÉPERCUSSIONS NÉGATIVES	42
6.5	FAISABILITÉ	42
	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	45
	BIBLIOGRAPHIE.....	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1	Indicateurs épidémiologiques et cliniques qui laissent penser à une infection (ou à une éclosion d'infections) par le VNO.	4
Tableau 2.1	Avantages et inconvénients de l'utilisation du Bti dans la lutte contre les moustiques.	16
Tableau 2.2	Avantages et inconvénients de l'utilisation du méthoprène dans la lutte contre les moustiques.	18
Tableau 4.1	Toxicité aiguë du <i>Bacillus thuringiensis</i> pour les mammifères.	26

INTRODUCTION

En 2002, l'activité du virus du Nil occidental (VNO) aux États-Unis a été marquée par une augmentation du nombre de cas humains et d'animaux infectés, de même que par un élargissement de l'étendue géographique de l'activité du virus.

Dans le cadre des projets de soutien scientifique au ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) relatifs au contrôle et à la prévention de la transmission du virus du Nil occidental, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a reçu le mandat d'évaluer les conséquences des opérations de pulvérisation d'insecticides à des fins de protection de la santé.

Depuis la saison 2002, plusieurs organisations municipales et de santé publique se questionnent sur la pertinence et la faisabilité d'appliquer, à partir de l'été 2003 et durant les années subséquentes, des larvicides de façon préventive pour contrer la transmission du VNO. À la demande du MSSS, un groupe de travail de l'INSPQ, mis sur pied en janvier 2003, a évalué cette question et a communiqué le résultat de cette évaluation en délivrant un avis en avril 2003. Le présent document expose l'ensemble des données sur lesquelles cet avis s'appuie.

Le document présente d'abord un résumé du contexte épidémiologique entourant le VNO. Vient ensuite une description sommaire des deux types de traitement aux larvicides qui pourraient être considérés, soit le Bti et le méthoprène. Dans les sections qui suivent, la question des répercussions positives et négatives reliées à l'utilisation de ces larvicides est examinée plus à fond. La faisabilité d'un programme préventif éventuel utilisant le Bti et le méthoprène a également été abordée. Enfin, le présent avis donne des recommandations pour la saison 2003.

1 CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Le virus du Nil occidental est un flavivirus qui a été isolé pour la première fois en 1937, dans un district du nord de l'Ouganda. Jusqu'à tout récemment, il s'agissait d'un pathogène peu préoccupant sur le plan de la santé publique. Depuis quelques années toutefois, un nouveau patron épidémiologique associé au virus s'est développé, tant en Europe et au Moyen-Orient qu'à travers le continent américain. Les épidémies récentes présentent, en effet, des taux beaucoup plus élevés d'atteintes neurologiques, de décès et de séquelles persistantes. Contrairement aux attentes initiales, tous les groupes d'âge sont touchés, malgré une incidence plus élevée chez les personnes âgées. De plus, de nouveaux syndromes ainsi que de nouveaux modes de transmission sont maintenant associés au virus. On note également que le virus s'est propagé de façon fulgurante, particulièrement en 2002, alors que le nombre de cas humains a augmenté considérablement en Amérique du Nord. Ces nouvelles observations seraient, en partie, attribuables à l'apparition d'une nouvelle souche du VNO. Elles ont donc amené les scientifiques et les autorités de santé publique à changer leur perception au sujet de cette maladie.

1.1 RÉSUMÉ DES EFFETS ET CONSÉQUENCES DU VIRUS SUR LA SANTÉ

La période de l'incubation de l'infection causée par le VNO dure généralement de trois à six jours, mais elle peut atteindre quinze jours. Dans la plupart des cas, aucun symptôme n'est observé ou alors ceux-ci sont si légers qu'ils passent soit inaperçus, soit pour de simples symptômes d'allure grippale. Ainsi, il est estimé que 80 % des cas légers ne sont pas diagnostiqués. D'un autre côté, chez environ 20 % des patients, l'infection par le VNO se manifeste par une maladie fébrile simple (*West Nile Fever*). Celle-ci est d'apparition subite et dure de trois à six jours. Les symptômes qui lui sont associés sont la lymphadénopathie (inflammation des ganglions lymphatiques), des céphalées, des troubles digestifs, des éruptions cutanées et des douleurs oculaires. Des symptômes plus graves peuvent également se manifester. En effet, il est estimé que, pour 150 cas d'infection par le VNO, il y a un cas d'atteinte du système nerveux central (encéphalite, méningo-encéphalite ou méningite) (Sejvar, 2003).

L'infection peut également conduire au décès de la personne atteinte dans 4 à 14 % des cas sévères, ceux-ci survenant principalement chez les personnes âgées. Cette proportion correspond à moins de 0,1 % de tous les cas d'infection, qu'ils soient symptomatiques ou non. Le tableau 1.1 énumère les symptômes et les effets cliniques du VNO chez l'être humain, de même que les indicateurs épidémiologiques laissant penser à une infection ou à une éclosion causée par le VNO.

Tableau 1.1 Indicateurs épidémiologiques et cliniques qui laissent penser à une infection (ou à une éclosion d'infections) par le VNO.

CARACTÉRISTIQUES	MANIFESTATIONS	OBSERVATIONS
SAISON	Fin de l'été (août et septembre)	Peut dépendre de la saison des moustiques
ÂGE DES PATIENTS	Les personnes âgées de 65 ans ou plus sont plus gravement atteintes (maladie neurologique et décès)*	
SIGNES ET SYMPTÔMES	Fièvre Céphalées Altération de l'état de conscience Raideur du cou Symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) Éruptions cutanées Atteintes neurologiques localisées Faiblesse musculaire marquée Paralysie flasque Arthralgie, myalgie et douleur oculaire	Majorité des patients Majorité des patients Patients atteints d'encéphalite Méningo-encéphalite plus fréquente que la méningite** Fréquents Moins fréquentes que dans le passé Une grande variété décrite Rapportée dans l'épidémie américaine Rapportée en 2002 Manifestations fréquemment rapportées avec la fièvre occasionnée par le VNO (<i>West Nile Fever</i>)

* L'âge (65 ans ou plus), un changement dans l'état de conscience, une encéphalite avec une faiblesse musculaire profonde, le diabète et l'immunodépression sont des facteurs associés à un risque de décès.

** Dans l'épidémie de New York en 1999, 62 % d'encéphalite ou de méningo-encéphalite, 32 % de méningite et 10 % de paralysie flasque complète.

Source : Pilon et autres (2002).

Mis à part les atteintes, généralement reconnues, d'encéphalite, de méningite et de méningo-encéphalite, de nouveaux syndromes sont maintenant associés à l'infection par le VNO tels que des myélites et des troubles moteurs allant jusqu'au parkinsonisme (Sejvar, 2003).

En ce qui concerne les effets à long terme de la maladie causée par le virus, peu de données existent. Une observation s'impose tout de même : certains cas peuvent présenter des symptômes qui persisteront jusqu'à plusieurs mois après le début de l'infection. Sejvar mentionne que seulement 37 % des patients sont considérés comme complètement rétablis au bout d'un an (Sejvar, 2002). Après un an de suivi des cas d'hospitalisation lors de l'épidémie de New York en 1999, bon nombre de patients ont continué à rapporter des symptômes persistants, tels que de la fatigue (67 %), des pertes de mémoire (50 %), de la difficulté à marcher (49 %), de la faiblesse musculaire (44 %) et de la dépression (38 %) (Gariépy *et al.*, 2002).

Au départ, les autorités du domaine de la santé publique croyaient que l'infection par le VNO ne touchait que les personnes âgées ou les personnes immuno-supprimées. Or, les données disponibles en ce qui a trait à l'épidémie de Toronto, en 2002, révèlent qu'un taux d'hospitalisation important est survenu chez des patients qui étaient en bonne santé avant le début de l'infection. De plus, 15 % des personnes hospitalisées avaient moins de 35 ans (Basrur, 2003). Bien que la maladie puisse toucher des personnes de toutes les tranches d'âge, les patients de plus de 65 ans ainsi que ceux qui ont présenté initialement une encéphalite ont été davantage atteints par des séquelles neurologiques (Petersen et autres, 2002). Ces caractéristiques vont varier selon les populations étudiées. La maladie

est généralement bénigne chez les enfants où l'on observe une guérison complète beaucoup plus rapidement que chez les adultes.

L'épidémie de 2002 a permis d'étayer la documentation, non seulement sur la transmission par la piqûre de moustiques, mais encore sur la possibilité d'une transmission du VNO de personne à personne, par transfusion sanguine, par transplantation d'organes, par transfert transplacentaire et, probablement, par allaitement maternel.

1.2 RÉSUMÉ DE LA SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE À L'ÉCHELLE INTERNATIONALE, AMÉRICAINNE, CANADIENNE ET QUÉBÉCOISE

Avant 1999, le VNO n'avait jamais été identifié en Amérique du Nord. Les renseignements sur les cas d'éclosion de la maladie chez les êtres humains provenaient surtout d'Afrique, d'Asie, d'Europe et d'Australie où le virus est endémique. Durant près de 20 ans, c'est-à-dire de 1975 à 1993, aucune épidémie majeure d'infection par le VNO n'a été documentée. Toutefois, plusieurs éclosions de méningo-encéphalites sont survenues, par la suite, en Afrique du Nord, en Europe, au Moyen-Orient et, évidemment, en Amérique du Nord (Campbell, 2002).

1.2.1 Situation à l'échelle internationale

Depuis 1960 en Europe, des cas sporadiques d'infection par le VNO ont été rapportés dans plusieurs pays. Ce n'est toutefois qu'avec l'éclosion importante de 1996 survenue à Bucarest, en Roumanie, que le VNO est devenu une préoccupation dans le domaine de la santé publique. Avec les éclosions de 1999 dans la région de Volgograd en Russie et celles d'Israël en 2000, le virus a touché des centaines de personnes par des atteintes neurologiques graves et plus fréquentes. D'après les données disponibles, la létalité variait entre 4 % et 8 % et touchait des personnes de 50 ans ou plus. Les dernières données disponibles indiquent qu'en 2002, le VNO a progressé jusqu'au nord du Mexique, touchant même les îles Caïmans dans les Caraïbes (Campbell, 2002).

Plusieurs facteurs ont été mis en cause pour expliquer ce changement à propos de la sévérité et de la fréquence des éclosions : changement dans la virulence du virus, changement dans la structure d'âge des populations atteintes, changement dans le taux de personnes immunisées et prévalence d'autres affections cliniques (Petersen *et al.*, 2002).

Le moustique vecteur le plus important lors de l'épidémie de Roumanie a été *Culex pipiens*, l'espèce prédominante à Bucarest. Les maisons, les poulaillers et, particulièrement, les complexes d'appartements où les sous-sols étaient inondés en étaient abondamment infestés (Gariépy *et al.*, 2002).

L'intérêt pour ces régions outre Atlantique réside dans le fait que la souche virale américaine est apparentée à celle de ces régions.

1.2.2 Situation aux États-Unis

Les États-Unis comptent maintenant quatre années d'expérience en ce qui a trait au VNO. Les premiers cas d'encéphalite virale ont été rapportés le 23 août 1999. Au total, 62 cas humains ont été rapportés au cours de la saison 1999. En 2000 et 2001, le nombre de cas a été relativement constant avec, respectivement, 21 et 66 cas. Géographiquement, de 1999 à 2002, le virus a connu une progression fulgurante. En effet, alors que le virus n'était détecté que dans quatre états en 1999, en 2000, 2001 et 2002, il était actif dans, respectivement, 12, 27 et 44 États (de même que dans le District de Columbia). La saison 2002 a été surprenante avec 4 161 cas humains en date du 28 février 2003. L'épidémie de 2002 est également celle qui a touché le plus de catégories d'âge, des cas variant d'un mois à 99 ans ayant été rapportés.

Les éclosions symptomatiques ont présenté une grande proportion d'encéphalites et de méningo-encéphalites, tandis que la létalité variait de 7 % à 11 %.

En ce qui concerne l'épidémie de 1999, de plus amples renseignements sont disponibles. Sur le plan clinique, les 62 cas identifiés présentaient une encéphalite avec faiblesse musculaire (41 % des cas), une méningite aseptique (31 %), une encéphalite sans faiblesse musculaire (20 %) de même que des manifestations plus légères avec fièvre et céphalées (8 %). Les signes et symptômes rapportés le plus souvent comprenaient la fièvre (88 %), la faiblesse musculaire (54 %), la céphalée (46 %), un état de conscience altérée (44 %), l'érythème (22 %), la raideur de nuque (19 %) et la photophobie (14 %). Cinquante-neuf personnes ont été hospitalisées (Gariépy *et al.*, 2002).

En ce qui a trait à l'épidémie de New York, la caractéristique clinique prédominante était une faiblesse musculaire sévère généralisée, signe qui n'avait jamais été décrit auparavant lors d'épidémies occasionnées par le VNO. Dans les cas les plus sévères, cette faiblesse était caractérisée par une paralysie flasque nécessitant un support respiratoire. Chez certains patients, les tests électromyographiques ont démontré une évidence de neuropathie axonale compatible avec un syndrome de Guillain-Barré (Gariépy *et al.*, 2002). Plusieurs cas d'atteinte de type poliomyélite ont été décrits au cours de l'été 2002 (Leis *et al.*, 2002).

Au cours des trois dernières années, cette réapparition annuelle du virus parmi les oiseaux, les moustiques et chez les êtres humains en Amérique du Nord confirme l'enzootie et l'endémie du VNO (Pilon *et al.*, 2002).

1.2.3 Situation au Canada

Le virus a atteint le sud de l'Ontario en 2001. Un total de dix-sept oiseaux et de cinq pools de moustiques positifs avaient été recensés dans le sud de l'Ontario. Au cours de cette saison, aucun cas humain n'a été signalé au Canada. Au Québec, près de 500 oiseaux appartenant à la famille des corvidés ont été analysés, mais aucun résultat positif n'a alors été observé (Gariépy *et al.*, 2002).

Les premiers cas humains détectés en Ontario l'ont été à la fin du mois d'août 2002. En date du 14 mars 2003, le Canada comptait 325 cas humains confirmés et 83 cas probables. Pour sa part, le nombre de décès s'élève à dix-neuf, bien que quinze soient toujours sous enquête afin de déterminer s'ils sont associés au VNO. En dehors du Québec et de l'Ontario, des cas d'infection chez les êtres

humains sont également survenus en Alberta. On croit toutefois qu'il s'agit de personnes qui auraient été infectées aux États-Unis et en Ontario. En ajoutant la Saskatchewan, le Manitoba et la Nouvelle-Écosse, on observe que l'activité du virus a maintenant été détectée dans cinq provinces.

Au Québec, en date du 14 mars 2003, seize cas humains ont été confirmés en 2002 et sept cas sont encore sous enquête. Deux personnes sont décédées. La moyenne d'âge des cas est de 58 ans (23-83 ans). Selon les données disponibles, Montréal est la région qui est davantage atteinte puisque onze cas y ont été confirmés et que deux décès y sont survenus.

1.3 COMPARAISON, SUR LE PLAN ÉCOLOGIQUE, DU QUÉBEC AVEC LES CENTRES DES ÉCLOSIONS RÉCENTES

Plusieurs facteurs environnementaux vont favoriser la fréquence des infections causées par le VNO en créant des conditions propices à l'augmentation des populations des vecteurs. Ainsi, les terrains irrigués où l'eau peut devenir stagnante, les fortes pluies provoquant des débordements de cours d'eau et l'augmentation des températures au-dessus des moyennes favorisent l'apparition d'endroits propices à la ponte des moustiques (Gariépy, 2002).

1.3.1 Situation géographique

Au Québec en 2002, Montréal a été la ville la plus touchée par le virus du Nil occidental. Bien que les moustiques qui peuvent porter le virus soient totalement opportunistes dans leur recherche d'hôtes à piquer et bien qu'ils soient en mesure de propager l'infection dans une grande variété de milieux, des épidémies récentes sont apparues dans des villes qui, sur le plan environnemental, partagent des affinités avec la ville de Montréal.

Notons finalement que le sud du Québec est particulièrement riche en étendues marécageuses et en rivières coulant sur de basses terres. À l'occasion de pluies ou de débordements des cours d'eau, ces milieux sont mis en eau facilement; on y observe alors une augmentation du nombre de mares d'eau ou un élargissement de leur surface. Il s'agit donc d'une structure géographique qui favorise la prolifération de moustiques.

1.3.2 Températures moyennes et précipitations

Gariépy *et al.* (2002) considèrent que l'expansion de l'épizootie au Canada et le risque d'infection humaine qui lui est associé dépendent de plusieurs facteurs. Les conditions climatiques, particulièrement la température estivale moyenne relativement haute et la densité de la population urbaine et suburbaine, jouent un rôle important. La population canadienne habitant dans le corridor Toronto-Québec est située à des latitudes nord variant de 43 à 47 degrés. Dans ces villes, les températures moyennes varient de 16 à 18 °C en juin, de 19 à 21 °C en juillet et de 18 à 20 °C en août. Ces données pourraient suggérer que ces régions peuplées du sud de l'Ontario et du Québec sont situées à la limite nordique de l'expansion du virus du Nil occidental (Gariépy *et al.*, 2002).

Du point de vue du climat, Chicago et Toronto ressemblent beaucoup à Montréal. En effet, le même système météorologique s'y retrouve. Dans ces deux villes en 2001, le virus était actif sans, toutefois, que des cas humains soient apparus. En quelque sorte, l'année 2002 a pris les autorités de santé publique par surprise avec la survenue d'un nombre très élevé de cas humains (227 cas à Chicago et 125 cas confirmés à Toronto). Devant une telle constatation, on est en droit de s'interroger sur la possibilité qu'une situation semblable puisse se produire dans la région métropolitaine de Montréal en 2003.

En Europe, la majorité des éclosions importantes est survenue dans des villes situées entre 37 et 49 degrés de latitude nord. La maladie survient en été, de juillet à septembre, période d'activité maximale des moustiques (Gariépy *et al.*, 2002). Notons qu'à New York, en ce qui concerne les cas survenus en 1999, le début de la maladie s'est échelonné du 19 juillet au 12 septembre. À Chicago en 2002, les cas ont débuté dès la semaine du 20 juillet et ils se sont poursuivis jusqu'à la semaine du 5 octobre.

Les éclosions récentes survenues en climat tempéré à Bucarest, en 1996, à New York, en 1999, et à Volgograd, en 1999 également, sont apparues dans des villes qui partageaient certaines caractéristiques. En effet, les trois villes sont situées près de grandes masses d'eau, placées le long de corridors utilisés par les oiseaux migrants; de plus, pendant l'été au cours duquel l'éclosion est apparue, ces villes auraient connu une saison particulièrement sèche. Dans ces trois villes, les températures moyennes sont supérieures à 20 °C en juin, 23 °C en juillet et 22 °C en août. En ce qui concerne l'éclosion survenue en Russie en 1999, de nombreux oiseaux mis en cause dans la circulation du virus se retrouvent dans le delta de la Volga. Il en est de même pour la prolifération de diverses espèces de moustiques qui sont des porteurs potentiels du VNO dont *Culex pipiens*.

1.3.3 Espèces vectrices

Les échantillonnages de moustiques qui ont été faits en 2002 dans la région métropolitaine de Montréal ont permis la détection de 55 pools positifs. Les principales espèces retrouvées dans ces pools étaient *Coquillettidia perturbans*, *Ochlerotatus canadensis*, *Culex pipiens* et *Culex restuans*. Ces deux dernières espèces étaient présentes dans 49 des pools et provenaient, principalement, de l'ouest de l'île de Montréal et de la région de Longueuil (GDG Environnement, 2002). *Culex pipiens* et *Culex restuans* sont des espèces reconnues comme étant vectrices du VNO, c'est-à-dire qu'elles interviennent dans l'amplification du cycle de transmission du virus aux oiseaux. *Coquillettidia perturbans* et *Ochlerotatus canadensis* sont, pour leur part, des espèces dites passerelles, c'est-à-dire qu'elles contribuent à la transmission du virus parmi des espèces autres que les oiseaux.

En 1999 à New York, la surveillance entomologique a mis en évidence un taux d'infection plus élevé parmi les femelles du moustique *Culex pipiens*, menant à une forte présomption de son rôle prépondérant dans le cycle urbain de transmission. On a également trouvé le VNO dans *Aedes vexans*, une autre espèce de moustique dont l'écologie est très différente (GDG Environnement, 2000).

Diverses espèces de moustiques du Québec ont déjà été identifiées comme pouvant être mises en cause dans la transmission du VNO, notamment *Aedes vexans*, espèce pouvant être très commune à la suite de précipitations estivales. Évidemment, une vingtaine d'autres espèces de moustiques nord-américaines peuvent être mises en cause, notamment à l'échelle de la transmission du virus parmi les oiseaux et les mammifères (GDG Environnement, 2000).

Durant l'été, l'espèce la plus abondante dans le sud du Québec est, sans contredit, *Aedes vexans*. Elle présente des densités larvaires impressionnantes, jusqu'à 80 millions d'individus à l'hectare. En Europe, cette espèce est mise en cause dans la transmission du VNO. Ce moustique se développe dans les plans d'eau temporaires créés par les pluies estivales principalement. Tout plan d'eau temporaire qui persiste plus de 5 ou 6 jours devient un gîte potentiel pour *Aedes vexans* (forêts inondables, plaines de débordement de cours d'eau, fossés mal drainés, champs mal drainés ou abandonnés, etc.) (GDG Environnement, 2000).

Les *Culex*, quelques espèces de *Culiseta* et les *Anopheles* sont des genres dont les individus atteignent des densités maximales vers le mois d'août. Un été pluvieux et frais favorisera la production et la survie des moustiques adultes, toutes espèces confondues. Les *Culex* et les *Anopheles* se développent dans les milieux naturels (marécages, barrages de castor, fossés) ou dans les milieux artificiels (par exemple, les pneus, les jardins d'eau, les barboteuses, les objets qui servent de récipients).

Coquillettidia perturbans est une espèce très particulière qui hiverne sous forme de larve. Les œufs éclosent au début d'août et les larves se développent lentement jusqu'au mois de mai de l'année suivante. Potentiellement vectrice de plusieurs maladies virales, cette espèce est en expansion dans l'est du Canada. Deux causes semblent expliquer ce phénomène : les hivers cléments que nous connaissons depuis quelques années et l'expansion du castor qui lui fournit un habitat idéal (GDG Environnement, 2000).

En résumé, les espèces qu'il importe de surveiller en priorité sont *Culex pipiens*, *Culex restuans*, *Coquillettidia perturbans* et *Aedes vexans*.

1.3.4 Espèces passerelles

Les autres espèces de moustiques se développant au cours de l'été requièrent une attention particulière. Après avoir piqué un oiseau infecté par le VNO, ces espèces pourraient transmettre le virus à un mammifère, y compris les êtres humains, à l'occasion d'une seconde piqûre. C'est à ce moment qu'elles deviennent passerelles pour le virus du Nil occidental. Il est probable qu'il existe une vingtaine d'espèces passerelles.

1.4 PARALLÈLE AVEC LES AUTRES ARBOVIROSES NORD-AMÉRICAINES

À l'heure actuelle, environ 150 virus sont reconnus pour causer des arboviroses chez l'être humain. Certaines de celles-ci sont répandues mondialement, alors que d'autres sont plus limitées. Aux États-Unis, on en compte 58, alors qu'au Canada, on en compte 6, y compris le VNO : encéphalite équine de l'Est, encéphalite équine de l'Ouest, encéphalite de Saint-Louis, encéphalite de Powassan, encéphalite de La Crosse. Malgré ces chiffres assez élevés chez nos voisins, au Québec, mis à part le VNO, il n'y a que l'encéphalite de Saint-Louis (ESL) qui démontre un potentiel d'infection. Le seul cas qui a été rapporté au Québec est survenu en 1975, année où la ville de Chicago a dû faire face à une épidémie de 322 cas, parmi lesquels 25 décès (Gariépy *et al.*, 2002). Les autres encéphalites sont probablement sous-diagnostiquées.

Le virus de l'encéphalite de Saint-Louis présente plusieurs similitudes avec celui du Nil occidental. D'abord, un cycle moustique - oiseau - moustique amplifie la présence de ces deux virus. Le vecteur primaire est également le même, soit *Culex pipiens*. L'homme ne constitue qu'un hôte accidentel. En second lieu, bien que l'ESL puisse toucher toutes les tranches d'âge, les complications surviennent plus fréquemment chez les 55 ans ou plus. Chez les gens infectés par le VNO, comme chez ceux infectés par l'ESL, la plupart des cas, c'est-à-dire ceux qui présentent des symptômes d'allure grippale, présentent une rémission complète. Dans une proportion très faible des cas, l'infection peut résulter en des complications neurologiques, même conduire au décès (IDPH, 2001). Le virus de l'ESL est une des principales causes d'encéphalite épidémique en Amérique du Nord, avec une moyenne de 128 cas par année entre 1964 et 1998. La répartition géographique de l'ESL s'étend du Canada jusqu'à l'Argentine, y compris l'Amérique centrale et les Antilles.

L'analyse des épidémies d'ESL qui sont survenues a permis de constater que celles qui s'étendent sur plusieurs années dans la même zone de transmission sont rares et qu'elles semblent se limiter d'elles-mêmes. L'absence de restriction géographique observée jusqu'à maintenant en ce qui concerne le virus du Nil occidental en Amérique du Nord pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs. En premier lieu, le VNO existe sur un continent où il n'avait pas été détecté auparavant. Il est donc en présence d'un réservoir aviaire et d'hôtes complètement naïfs sur le plan immunitaire et qui, de ce fait, présentent des conditions de réceptions optimales. En deuxième lieu, d'après des expériences en laboratoire, le nombre d'espèces potentiellement vectrices pour le VNO s'élève à près de 40 en Amérique du Nord, dont entre 20 et 25 au Québec. En troisième lieu, les autres arbovirus présents sur le continent américain ont, pendant des années, exercé une sélection d'espèces réservoirs, ce qui a eu pour effet d'augmenter l'immunité de ces espèces.

1.5 IMMUNITÉ AVIAIRE ET HUMAINE

Très peu de données existent relativement à l'étude des mécanismes du développement d'une immunité naturelle contre le VNO. Celles qui existent découlent surtout de tests et de mesures qui ont été faits avec d'autres flavivirus, notamment ceux de la dengue, de l'encéphalite de Saint-Louis et de l'encéphalite japonaise qui, sur le plan sanitaire, ont des répercussions très importantes dans plusieurs pays. Par ailleurs, il importe de mettre en perspective le fait que la souche nord-américaine du VNO est différente des souches qui ont été identifiées dans d'autres régions et qu'elle est plus virulente également (Diamond *et al.*, 2003), ce qui limite l'interprétation basée sur des données obtenues à partir d'autres continents.

En 1999, la capture, dans quelques districts de la ville de New York, de 430 oiseaux sauvages et domestiques, appartenant à 18 espèces, a permis de mettre en évidence la présence d'anticorps neutralisants qui ont pu être détectés dans le tiers d'entre eux, témoignant ainsi d'une réponse immunitaire naturelle (Komar *et al.*, 2001). Par ailleurs, une expérience subséquente a mis en évidence que la production d'anticorps neutralisants n'empêchait pas une infection avec signes cliniques ou la mortalité chez des oiseaux qui ont été exposés, pour la première fois, au VNO et qui, au préalable, n'avaient pas développé d'anticorps (Komar *et al.*, 2001). Ludwig *et al.* (2002) ont, par ailleurs, récolté des échantillons sérologiques, plus spécifiquement à même 368 oiseaux et 117 mammifères d'un jardin zoologique du Bronx (New York). Les résultats ont démontré que 34 % des oiseaux (125 spécimens) présentaient des immunoglobulines (anticorps), et que 22 % de ces derniers, soit 27, avaient manifesté des signes cliniques puis une mortalité dans 70 % de ces cas, soit 19 de ces 27 oiseaux. Pour ce qui est des mammifères, la présence d'anticorps neutralisants a été notée dans seulement 8 % des animaux, soit 9 animaux, sans présence de signe clinique particulier et avec absence de mortalité attribuable au VNO. En ce qui concerne les oiseaux, la plus grande prévalence d'anticorps neutralisants ne témoignerait pas nécessairement d'une plus grande vulnérabilité au virus, mais pourrait plutôt découler de divers facteurs environnementaux, dont une plus grande présence de moustiques ornithophiles.

Diamond *et al.* (2003) ont été en mesure de préciser qu'en ce qui concerne les souris, les lymphocytes B et les immunoglobulines, que ces animaux produisent, jouent un rôle primordial dans le développement d'une réponse immunitaire adéquate contre le VNO. Le point culminant de cette expérience est le fait que le développement rapide d'une réponse immunitaire est essentiel pour limiter l'infection et que toute situation entraînant une forme d'immunodépression favorise le développement de signes cliniques ainsi que la mortalité.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que la soumission de souris à des stress physiques se traduit par une importante augmentation de la mortalité occasionnée par le VNO. Ben-Nathan et Feurstein (1990) ont soumis des souris à une immersion dans de l'eau à 5 °C pendant 5 minutes par jour, ce qui a fait passer le taux de mortalité de 47 % à 92 % après une période de huit à dix jours. En outre, des souris infectées par le VNO et soumises à l'isolement, c'est-à-dire qu'elles sont seules dans leur cage, avaient un taux de mortalité de 85 %, comparativement à 50 % en ce qui concerne les souris vivant en groupe.

Chez l'être humain, il n'existe évidemment pas de données expérimentales semblables à celles obtenues au sujet des animaux de laboratoire. Il est cependant reconnu que des conditions physiologiques, pathologiques ou médicales ainsi que le stress physique entraînant un dysfonctionnement du système immunitaire constituent des facteurs favorisant la morbidité et la mortalité (Chowers *et al.*, 2001; Nash *et al.*, 2001), notamment chez les vieillards (Tardei *et al.*, 2000). Des données en provenance de l'Égypte et datant des années 1950 révèlent que des personnes atteintes de cancer succomberaient plus facilement à la suite d'une infection par le VNO (Southam et Moore, 1954).

Il est difficile de préciser si, après une primo-infection, une personne développe des anticorps neutralisants qui peuvent la protéger contre une infection subséquente et, le cas échéant, de déterminer la persistance de cette immunité humorale. Il a toutefois été rapporté que des anticorps neutralisants ont été retrouvés chez des êtres humains plusieurs mois après l'infection initiale (Tardei *et al.*, 2000), alors qu'en ce qui a trait à des chevaux, observés aux États-Unis, de tels anticorps persisteraient au moins quinze mois (Ostlund *et al.*, 2001). Cependant, dans le cas d'infections équine survenues en France, de tels anticorps n'ont pas été trouvés (Murgue *et al.*, 2001). Dans ce contexte, il est impossible de spéculer sur la signification de la production d'anticorps neutralisants chez les êtres humains à l'occasion d'une primo-infection et de compter sur la protection que ces anticorps peuvent apporter à l'occasion d'une infection subséquente. Il faudra donc attendre les résultats de recherches en cours, ou à venir, pour obtenir une vue d'ensemble plus claire quant au rôle protecteur de l'immunité naturelle dans le cadre de l'évaluation du risque chez les êtres humains.

1.6 FACTEURS DE RISQUE

Les études menées à la suite des éclosions récentes montrent que tous les groupes d'âge sont propices à développer une infection causée par le VNO. La fréquence des encéphalites et des décès augmente toutefois avec l'âge. Lors de l'épidémie d'Israël par exemple, le taux de létalité a atteint 29 % chez les 70 ans ou plus (Campbell *et al.*, 2002).

En ce qui a trait aux foyers épidémiques urbains récents, on a constaté que les facteurs suivants haussaient le risque d'infection par le virus, en favorisant l'exposition à des moustiques pouvant être infectés :

- la durée du temps passé à l'extérieur;
- l'absence d'utilisation de moyens de protection personnelle contre les moustiques;
- la présence possible de moustiques à l'intérieur des résidences (par exemple, des sous-sols inondés);
- la proximité de sites de pontes et de développement des larves de moustiques (par exemple, des marécages, des fossés, des objets servant de récipients).

À l'échelle régionale, la fréquence des syndromes cliniques observés dans une région où le virus a été détecté pourrait dépendre du degré d'immunité déjà présent dans la population, de la structure d'âge de la population et du degré de surveillance effectuée par les autorités de santé publique.

Toutefois, des études de séroprévalence ont permis de constater des niveaux post-épidémiques très faibles parmi les résidents de Queens, à New York, en 1999 (3 %), de Bucarest, en Roumanie, en 1996 (de 2 à 4 %), de Staten Island et du comté de Suffolk, à New York, ainsi que du comté de Fairfield, au Connecticut, en 2000 (de 0 à 1 %). Ces résultats indiquent que ces épidémies n'ont pas amené une augmentation notable de l'immunité des populations de ces régions.

1.7 RÉPERCUSSIONS, SUR LE PLAN ÉCONOMIQUE ET SOCIAL, ASSOCIÉES AUX ÉPIDÉMIES

Peu d'études ont été faites sur le coût que les épidémies d'infection causée par le virus du Nil occidental engendrent. Cependant, une conférence présentée au *Fourth National Conference on West Nile Virus in the United States*, en Nouvelle Orléans, en février 2003, illustre l'ampleur des frais occasionnés en Louisiane.

De juin à décembre 2002, des éclosions d'infection causée par le VNO sont apparues en Louisiane et ont couvert 41 des 64 comtés de cet État. Un total de 329 cas ont été confirmés, parmi lesquels 214 ont nécessité une hospitalisation. De ces personnes hospitalisées, 24 sont décédées. Des programmes de surveillance et de contrôle des moustiques étaient présents dans quinze comtés, dont sept procédaient seulement au contrôle des moustiques sans avoir recours à des activités de surveillance.

Afin d'évaluer les répercussions de cette épidémie sur le plan économique, les conférenciers ont considéré les coûts indirects liés à la santé, la baisse de productivité engendrée, les coûts directs liés à la santé et nécessitant des hospitalisations et des consultations médicales, les coûts liés au travail des départements et autorités du domaine de la santé publique, tels que les frais liés aux activités du Louisiana Office of Public Health et ceux liés au contrôle des moustiques.

Une première estimation des coûts globaux a permis de les évaluer à 24 millions de dollars, les coûts engendrés par les consultations et les coûts indirects liés à la santé devant toujours être déterminés. Ainsi, on estime à 5,5 millions de dollars les frais liés aux hospitalisations, à 17,5 millions de dollars les frais liés au contrôle des moustiques et à 0,9 million de dollars les frais liés au Louisiana Office of Public Health. En conservant les mêmes bases de calcul, les conférenciers ont estimé à 69 millions de dollars les frais pour l'ensemble des États-Unis. Il faut se rappeler que le nombre de cas humains était alors de 4 007.

Au Canada, une étude menée au sujet de 64 patients a récemment été publiée dans le *Canadian Medical Association Journal* (Pepperall *et al.*, 2003) en ce qui concerne la morbidité et la mortalité associées à l'épidémie survenue en 2002 dans la région de Toronto.

Les patients étaient inclus dans l'étude dans la mesure où ils présentaient une fièvre, une méningite aseptique, une encéphalite, une faiblesse musculaire ou des évidences sérologiques d'infection causée par le VNO. Pour ces patients, en additionnant la durée d'hospitalisation de chacun, le calcul a donné un total de 1 856 jours, dont 532 en soins intensifs pour 19 des 64 patients. Les durées moyennes d'hospitalisation sont de 29 et de 28 jours, respectivement.

Un mois après le début de la maladie, 9 (16 %) des 57 patients qui présentaient une méningoencéphalite ou une faiblesse musculaire étaient complètement rétablis, tandis que 37 (65 %) présentaient toujours un déficit neurologique persistant. Au moment de leur congé d'hôpital, 13 (28 %) des 47 patients survivants ont pu retourner à domicile sans autre soutien. Il est utile de noter que la plupart des 64 patients compris dans l'étude étaient des gens actifs et indépendants avant le début de la maladie.

1.8 LIMITES DES CONNAISSANCES SUR L'ÉVOLUTION DU PHÉNOMÈNE ET LA POSSIBILITÉ DE LE PRÉVOIR AINSI QUE SUR L'AMPLEUR DE L'ACTIVITÉ ÉPIDÉMIQUE

Nul ne peut prédire l'ampleur que prendra l'activité du VNO au cours de la saison 2003, particulièrement au Québec où le virus n'est présent que depuis une saison. À cela, il faut ajouter que les recherches dans ce domaine sont très longues et qu'on se questionne parfois sur la validité des résultats statistiques obtenus. Jusqu'à présent, il a été impossible de faire ressortir un portrait précis de l'efficacité des traitements pour diminuer le nombre des cas humains. En plus de ce manque de connaissances épidémiologiques et écologiques sur les éclosions, il faut mentionner celles qui se rapportent aux espèces porteuses. Il semblerait qu'il y ait beaucoup plus d'espèces de moustiques, d'oiseaux et de mammifères qui sont mis en cause que le nombre à lequel on s'attendait au départ. Le fait que le VNO soit un virus à ARN vient amplifier le problème. Ce virus présente, en effet, un potentiel accru de modifications génétiques qui peuvent affecter sa virulence sans qu'on puisse savoir si elle augmentera ou si elle diminuera. Cette virulence modifiée expliquerait la survenue de l'épidémie d'Israël en 2000, malgré une population probablement immunisée contre le VNO.

À la lumière des expériences canadiennes et américaines, on constate toutefois qu'au Québec, le VNO est toujours en situation d'émergence et qu'il ne fait aucun doute que l'épizootie va se poursuivre. Le VNO est un problème urbain et suburbain, dont les vecteurs prospèrent dans un milieu qui lui est favorable (présence de tunnels, puisards, canalisations, etc.) et que les autorités du domaine de la santé publique méconnaissent grandement. De plus, il n'a toujours pas été possible de dresser une vue d'ensemble concluante des résultats obtenus à la suite de l'application de traitement larvicide dans les villes ou les régions touchées par le VNO depuis son entrée en Amérique du Nord. À ce sujet, les renseignements limités qui sont disponibles laissent croire à une diminution du risque.

En somme, on peut logiquement s'attendre à la survenue d'éclosions de cas de VNO au Québec, au cours de l'été 2003 et dans les prochaines années, sans toutefois pouvoir en prédire l'ampleur. On doit également tenir compte du potentiel de morbidité liée au virus. Il n'est pas certain que les nouveaux renseignements qui apparaissent constamment en ce qui a trait au VNO permettront de prédire davantage la survenue des éclosions. À titre d'exemple, malgré le fait que l'encéphalite de Saint-Louis soit présente aux États-Unis depuis plus de 70 ans, il n'est toujours pas possible de prédire la survenue d'épidémies.

2 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS AUX LARVICIDES

Dans le contexte de la présence du virus du Nil occidental au Québec et de la possibilité de l'utilisation des larvicides contre les insectes vecteurs de la maladie, le MSSS, après avoir examiné les produits disponibles, a retenu les larvicides qui offrent la meilleure innocuité et qui respectent le type d'application qu'autorise l'Agence de réglementation de lutte antiparasitaire (ARLA) (MSSS, 2002). Il s'agit du *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) et du méthoprène. La présente section décrit sommairement ce qu'est le Bti et le méthoprène, leur mode d'action et leur efficacité, les effets possibles sur les différents vecteurs et les limites des connaissances à ce sujet.

2.1 DESCRIPTION DU *BACILLUS THURINGIENSIS ISRAELENSIS*

Le *Bacillus thuringiensis* (Bt) est une bactérie aérobie (anaérobie facultative) capable de sporuler et de germer selon certaines conditions environnementales et selon la disponibilité en matières nutritives. La particularité du Bt est sa capacité, parallèlement et de façon synchrone à la sporulation, de produire une inclusion cristalline, formée d'un ou de plusieurs types de protéines selon les souches (Chappuis, 2002). Les protéines qui composent le cristal sont appelées endotoxines-delta (δ -endotoxines) et, selon leur composition, elles agissent de manière spécifique contre les moustiques. La plus grande spécificité du Bti a été montrée envers les larves des insectes de la famille des Diptères et, plus spécifiquement, de la famille des *Culicidae* (moustiques), des *Chironomidae* (moucheons) et des *Simuliidae* (mouches noires). En plus des δ -endotoxines, le Bti possède une protéine appelée facteur hémolytique qui s'associe aux autres protéines pour former un complexe cristallin actif contre les moustiques et les mouches noires (Chappuis, 2002).

2.1.1 Mode d'action du Bti

L'épithélium intestinal de la larve est la première cible des δ -endotoxines. Si les cristaux de Bti sont présents en quantités suffisantes pour être sensibles, une larve doit : a) capturer et ingérer l'inclusion cristalline; b) avoir un système digestif très alcalin pour solubiliser le cristal; c) avoir des enzymes capables de rendre les protéines actives par clivage protéolytique; d) avoir les récepteurs intestinaux compatibles avec les protéines solubilisées, permettant la liaison à l'intestin (Lacoursière et Boisvert, 1994; Boisvert et Boisvert, 2000; Chappuis, 2002). La spécificité des δ -endotoxines suppose que des récepteurs ou d'autres composantes de la membrane cellulaire sont impliqués par l'organisme cible exclusivement (Chappuis, 2002). Par la suite, il se produit une cascade de réactions qui, finalement, causent la destruction de l'intestin et la mort rapide de la larve.

2.1.2 Efficacité du Bti contre les moustiques

Les différents genres de moustiques ne possèdent pas la même sensibilité au Bti. En général, les larves d'*Aedes* sont les plus sensibles et elles sont suivies de *Culex* et d'*Anopheles*. Toutefois, il peut exister des différences de sensibilité entre les espèces d'un même genre (Boisvert et Boisvert, 2000). Certains facteurs, tels que le comportement alimentaire des larves et leur stade de transformation, influent grandement sur l'efficacité du larvicide. Certains facteurs environnementaux peuvent également affecter la persistance et l'efficacité du Bti comme la densité des larves, la matière organique en suspension, la température de l'eau, les facteurs climatiques, la profondeur de l'eau, le rayonnement ultraviolet et autres (Glare et O'Callaghan, 1998; Boisvert et Boisvert, 2000, Fuligni, 2001). Généralement, l'efficacité du Bti ne persiste pas très longtemps après une application. Sa toxicité contre les moustiques ne dure que quelques jours et l'efficacité peut diminuer en moins de 24 heures (Glare et O'Callaghan, 1998).

Par rapport aux insecticides chimiques, le Bti présente certains avantages pour la lutte contre les moustiques. Son utilisation présente également quelques inconvénients qui sont présentés au tableau 2.1.

Tableau 2.1 Avantages et inconvénients de l'utilisation du Bti dans la lutte contre les moustiques.

AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<ul style="list-style-type: none">• spécificité élevée à l'égard des insectes ciblés;• convient aux programmes de lutte intégrée;• sans danger pour les êtres humains et les autres vertébrés;• sans danger pour les prédateurs, parasites et autres insectes utiles;• sans danger pour les organismes aquatiques utiles, y compris la plupart des crustacés, des acariens, des insectes, des amphibiens, des poissons et des mammifères;• agit rapidement contre les larves des insectes ciblés;• ne produit aucun résidu toxique;• faible risque d'apparition de résistance au Bti dans les populations ciblées;• peut être incorporé à une large gamme de formulations insecticides.	<ul style="list-style-type: none">• l'activité résiduelle des formulations commerciales est faible;• bien que l'innocuité de la bactérie ait été démontrée, son ajout à une source d'eau qui peut être utilisée comme eau potable soulève certaines réticences;• il se pourrait que certaines espèces de Bt aient eu des effets chez des personnes immunodéprimées, mais cela reste à confirmer;• moins efficace dans les milieux riches en matière organique, tels les égouts par exemple;• inconvénient, sur le plan financier, en raison de la durée de conservation indiquée sur les étiquettes des formulations;• plus sensibles aux conditions environnementales que les produits chimiques.

Source : Ellis, 2000.

2.2 DESCRIPTION DU MÉTHOPRÈNE

Le méthoprène est une molécule de synthèse, un ester à longue chaîne hydrocarbonée (isopropyl [2e, 4e]-11 méthoxy-3,7,11-triméthyl-2-4-dodécadiénoate). Il agit en imitant l'action des hormones juvéniles régulant la croissance et la métamorphose des insectes. En raison de son action, l'Agence américaine de protection de l'environnement (US EPA) le définit comme un insecticide biochimique plutôt que comme un insecticide traditionnel. Le méthoprène est spécialement efficace contre les insectes de l'ordre des Diptères, mais il a également un effet inhibiteur sur les Coléoptères, les Hémiptères, les Hyménoptères, des Lépidoptères et autres. Au Canada, l'appellation commerciale du méthoprène utilisé pour le contrôle des moustiques est Altosid®. Il est disponible en deux formulations, soit sous la forme de granules, soit sous la forme de pastilles.

2.2.1 Mode d'action du méthoprène

Le méthoprène est un produit analogue à une hormone juvénile. Toutefois, il n'est pas directement toxique pour les insectes. Il interrompt le développement de l'insecte; de cette façon, il cause la mort de celui-ci ou l'empêche de se reproduire à un stade précis de son cycle de vie, qui n'est généralement pas celui au moment du traitement (Glare et O'Callaghan, 1999). Par exemple, le stade larvaire du moustique est celui qui est visé par le traitement. Or, la mortalité n'apparaît pas à ce moment. Une larve de *Culex* traitée au quatrième stade avec le méthoprène ne peut émerger de son exosquelette larvaire durant la mue larvaire-pupale, ou encore elle est incapable de détacher ses pattes et ses ailes au moment de la mue pupale pour atteindre le stade adulte, alors elle en meurt (Glare et O'Callaghan, 1999). La réponse au traitement variera selon les insectes traités. Les moustiques ayant atteint les derniers stades larvaires ou la forme nymphale ou, encore, le stade pupal, seront les plus affectés.

2.2.2 Efficacité du méthoprène contre les moustiques

Le méthoprène a été utilisé avec succès contre un grand nombre d'insectes et, particulièrement, contre les moustiques. Certains rapports font état d'une moins grande efficacité du méthoprène contre les moustiques du genre *Culex* quoique, dans certains cas, l'efficacité en ce qui a trait à la mortalité approchait 97 % (Glare et O'Callaghan, 1999). Dans certaines conditions, l'activité du méthoprène contre les moustiques, peut persister pendant de longues périodes, voire des mois, en particulier lorsque certaines formulations à libération lente sont utilisées. Tout comme ce qui en est pour le Bti, le comportement alimentaire des larves, le stade larvaire au moment de l'application, la formulation utilisée ainsi que les facteurs environnementaux vont influencer grandement sur l'efficacité du méthoprène.

Tout comme le Bti, le méthoprène présente également des avantages et des inconvénients qui sont résumés dans le tableau 2.2.

Tableau 2.2 Avantages et inconvénients de l'utilisation du méthoprène dans la lutte contre les moustiques.

AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<ul style="list-style-type: none">• convient aux programmes de lutte intégrée;• aux dosages utilisés, peu ou pas toxique pour les êtres humains et les autres vertébrés;• agit efficacement contre les larves des moustiques ciblés;• il se dégrade assez rapidement dans l'environnement;• certaines formulations à libération lente confèrent une activité résiduelle plus longue;• efficace dans les milieux riches en matière en suspension et dans les marais salants.	<ul style="list-style-type: none">• l'utilisation du méthoprène est plus onéreuse que celle du Bti;• étant actif contre un plus grand nombre d'insectes, il est moins spécifique;• de la résistance par les moustiques a été notée en laboratoire, mais observée une seule fois sur le terrain malgré une utilisation intensive. Toutefois, des stratégies de lutte existent pour éviter ce problème.

2.3 EFFICACITÉ DES APPLICATIONS DE LARVICIDES POUR RESTREINDRE LA TRANSMISSION DU VIRUS DU NIL OCCIDENTAL

Depuis la première éclosion de VNO à New York en 1999, des larvicides, tel le Bti, ont été utilisés aux États-Unis. Plusieurs villes ou juridictions américaines les ont utilisés en 2002; certaines l'ont fait de manière préventive, d'autres, en mode correctif. On semble rapporter un nombre de cas moins important, sinon une absence de cas, dans les secteurs de certaines villes ou États où il y a eu des traitements avec des larvicides, comparativement aux secteurs où il n'y a pas eu de tels traitements (par exemple, Chicago, Maryland, Minneapolis, Texas). Bien qu'elles soient encore fragmentaires pour l'instant, ces observations semblent cependant indiquer que les traitements larvicides préventifs contre le VNO sont efficaces. La logique appuie ces constatations : les traitements aux larvicides diminuent le nombre de moustiques vecteurs qui peuvent transmettre le virus aux oiseaux et aux populations humaines. Cependant, l'information disponible en ce qui concerne l'efficacité des traitements reste fragmentaire, seules les observations positives étant rapportées à ce jour. Les résultats d'études épidémiologiques plus poussées et complètes restent à venir.

2.4 VUE D'ENSEMBLE, À L'ÉCHELLE QUÉBÉCOISE, DES APPLICATIONS DE LARVICIDES AUX FINS DE RÉDUCTION DE LA NUISANCE

Entre le 1^{er} janvier 2002 et la fin de janvier 2003, les directions régionales du ministère de l'Environnement du Québec ont reçu 31 demandes de délivrance de certificat d'autorisation pour le contrôle des moustiques ou des mouches noires avec du Bti. Le certificat d'autorisation a été délivré à l'organisme qui a fait la demande, soit la municipalité en cause, soit la firme désignée pour accomplir les activités de contrôle des moustiques. Peu importe qui est le promoteur, des 31 demandes recensées, 23 visaient le contrôle de la nuisance (moustiques ou mouches noires, ou les deux à la fois) dans une municipalité.

Dans le cadre d'une courte enquête menée par l'Institut national de santé publique de Québec, bien que non publiée, des représentants de trois municipalités ont été rencontrés relativement au programme de contrôle des nuisances. Des entrevues réalisées, il ressort que, dans ces trois cas, l'abondance de moustiques était telle que la qualité de vie des citoyens s'en trouvait grandement diminuée. Par conséquent, les activités à l'extérieur durant la saison estivale étaient considérablement réduites. Les rencontres effectuées ont également permis de constater que ce sont les citoyens qui sont à l'origine des programmes de contrôle de la nuisance, soit par des pressions auprès des autorités municipales, soit par contact direct avec la firme chargée des travaux. Quant aux ententes avec la firme en cause, il s'agit, dans les trois cas, d'une entente de type clé en main, où l'administration municipale s'engage peu, sinon pour la surveillance des travaux. La population semble bien accepter les programmes de réduction de la nuisance. Les réticences rencontrées diminuent considérablement quand l'efficacité des traitements est constatée. Après plusieurs années de mise en œuvre, la tendance semble être à l'expansion des programmes de contrôle des insectes piqueurs, plutôt qu'à la réduction.

En ce qui concerne les huit demandes restantes, six provenaient d'établissements privés (par exemple, des clubs de golf, des campings, des chantiers), tandis que deux étaient relatives à des projets de recherche de l'Université du Québec à Trois-Rivières et de l'Institut national de la recherche scientifique (Institut Armand-Frappier).

2.5 DIFFÉRENCE ENTRE LES TRAITEMENTS CONTRE LA NUISANCE ET LES TRAITEMENTS PRÉVENTIFS CONTRE LA TRANSMISSION DU VNO

Il existe deux principaux types de moustiques vecteurs. Les vecteurs « passerelles » sont des espèces de moustiques qui piquent de préférence les êtres humains, les autres mammifères et, occasionnellement, les oiseaux. Ils peuvent donc transmettre le VNO aux populations humaines, mais ils ont généralement un rôle plus limité, car ils piquent moins les oiseaux; en conséquence, ils sont moins nombreux à être infectés. Plusieurs espèces de vecteurs « passerelles » apparaissent tôt au printemps, mais certaines sont présentes durant toute la saison (par exemple, *Aedes vexans*). Ce sont elles qui causent le plus de nuisance et qui sont visées par les programmes de contrôle des nuisances. Quelques moustiques appartenant à des espèces « passerelles » ont été trouvés infectés par le VNO (par exemple, *Aedes vexans*, *Ochlerotatus canadiensis*, *Coquillettidia perturbans*).

Les vecteurs « hôtes », ou vecteurs primaires, sont des moustiques qui piquent les oiseaux principalement. Ils sont les responsables de l'amplification de la présence du VNO parmi les populations d'oiseaux. Les programmes municipaux de contrôle des nuisances vont affecter certaines espèces de vecteurs primaires (hôtes) également, d'où l'intérêt d'exercer un contrôle du VNO afin de limiter le cycle d'amplification de ce virus parmi les oiseaux. Cependant, jusqu'à présent, ils ne visaient pas le contrôle des larves de *Culex pipiens* et de *Culex restuans* qui demeurent les principaux vecteurs du VNO. Les *Culex* sont principalement des vecteurs primaires (hôtes), car ils piquent des oiseaux de préférence. Cependant, les *Culex sp.* vont piquer, occasionnellement, l'homme et, à ce titre, ils peuvent aussi être considérés comme des vecteurs passerelles. On trouve les *Culex pipiens* en zones urbaines et suburbaines, où l'on retrouve aussi la plus grande densité de population humaine. Généralement, ils apparaissent plus tard en saison, soit en juin et ils sont présents durant tout l'été. Les *Culex* sont considérés comme étant les principaux responsables de la transmission du VNO chez l'homme et les moustiques les plus infectés par le VNO. Il est reconnu que le contrôle de ces

moustiques, comme le recommandent les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), demeure la stratégie la plus importante de réduction du risque de transmission du VNO chez l'être humain. Toutefois, un programme de contrôle n'incluant que le traitement des larves de *Culex* pourrait avoir une efficacité plus limitée. Aussi est-il préférable qu'un traitement préventif implique de procéder, dès avril, au contrôle larvaire des insectes piqueurs et, au contrôle des *Culex*, dès juin et jusqu'à la fin de l'été par la suite. Il pourrait être nécessaire de compléter, avec du méthoprène, les opérations de contrôle des *Culex* avec un traitement des puisards de rue, puisque le Bti est moins efficace aux doses normalement recommandées dans les eaux fortement chargées en matière organique¹ en suspension. L'insecticide biologique *Bacillus sphaericus* est plus efficace dans ces conditions, mais il n'est pas homologué au Canada actuellement.

¹ En fait, c'est l'activité résiduelle du Bti qui est, de beaucoup, moindre que celle du méthoprène.

3 BÉNÉFICES

En l'absence de vaccin pour l'être humain et de traitement spécifique des infections causées par le VNO, la prévention de la transmission à l'être humain constitue la seule approche apte à réduire la morbidité et la mortalité associées à ce virus. Malgré l'identification de nouveaux modes de transmission, la grande majorité des cas demeure associée à une transmission vectorielle. C'est donc cette transmission qui doit être freinée afin de réduire l'impact du VNO sur la santé publique.

3.1 RÉDUCTION DE LA MORBIDITÉ ET DE LA MORTALITÉ

L'été dernier, diverses espèces de moustiques porteurs du VNO ont été identifiées dans certaines régions du Québec. Considérant le phénomène de transmission transovarienne du VNO et de l'hibernation de moustiques adultes potentiellement infectés, il est probable qu'au printemps 2003, le VNO soit encore présent dans ces régions. Or, l'utilisation de larvicides constitue une méthode efficace pour prévenir l'émergence de moustiques adultes en provenance d'œufs déjà contaminés. Cette réduction de l'émergence entraîne une baisse dans les populations de moustiques adultes. Cette baisse pourrait, à son tour, réduire l'ampleur de la prolifération dans la faune aviaire, par conséquent de la quantité de virus en circulation. Cela résulte, d'une part, en un taux, plus faible, d'infection parmi les moustiques et, d'autre part, en un risque diminué de piqûre sur l'être humain; le tout contribuant à une double réduction du risque d'exposition au VNO qui, à son tour, devrait se traduire par une réduction de la morbidité et de la mortalité.

3.2 ÉVITEMENT DE LA SURVENUE D'UNE ÉCLOSION

Les traitements par larvicides ne sont pas efficaces à 100 %. Il est donc peu probable que la transmission du VNO puisse être complètement interrompue dans les milieux traités.

De plus, comme il est irréalisable que toutes les régions où la présence du virus a été détectée durant l'été 2002 soient traitées de façon préventive, la transmission du VNO au Québec se maintiendra selon toute vraisemblance. Cependant, la réduction des populations de moustiques adultes devrait permettre une diminution du risque d'exposition au virus, par conséquent une réduction du nombre de personnes qui seront infectées. Un traitement ciblé dans les secteurs particulièrement à risque devrait donc pouvoir prévenir les éclosions ou en réduire l'ampleur.

3.3 ÉVITEMENT DE L'UTILISATION DE MOYENS DE CONTRÔLE CONTRE LES MOUSTIQUES ADULTES

Dans le contexte d'une application préventive de larvicides en début et en cours de saison, la diminution de la probabilité de survenue d'éclosions d'infections par le VNO chez les êtres humains réduit le risque de devoir avoir recours à des adulticides. En effet, le plan québécois d'intervention dans la question du VNO prévoit la possibilité d'utiliser des insecticides, de même que des larvicides ou des adulticides, ou les deux à la fois, lorsqu'il y a éclosions de VNO. Le choix du type

d'insecticides à utiliser se ferait en fonction de la situation entomologique ayant cours dans la zone de l'éclosion. Il est logique de croire que, s'il y a une éclosion, de nombreux moustiques adultes seraient alors déjà porteurs du VNO. Dans une telle situation, il est peu probable que l'utilisation de larvicides seuls puisse maîtriser la situation et que, conséquemment, des adulticides puissent être utilisés si une situation épidémiologique le justifiait.

3.4 EFFICACITÉ ET LIMITES DES MODES ACTIFS DE PRÉVENTION CONTRE LES MOYENS PASSIFS DE PRÉVENTION

Outre l'utilisation d'insecticides, diverses méthodes de prévention existent pour réduire le risque de transmission du VNO. Des recommandations visant à inciter les communautés et les citoyens à éliminer un maximum de sites de reproduction des moustiques font partie du plan d'intervention gouvernemental pour le contrôle du VNO (MSSS, 2002). De même, des conseils sur la protection personnelle contre les piqûres sont largement diffusés.

Cependant, l'efficacité de ces approches qui exigent une participation active des personnes est habituellement limitée. De plus, afin de maintenir les résultats, les interventions doivent être intenses et constantes.

Il semble donc que ces mesures ne soient pas suffisantes pour assurer la protection de la santé de la population.

4 IMPACTS ENVIRONNEMENTAUX

Le Bti et le méthoprène sont des larvicides homologués au Canada pour le contrôle des larves de moustiques. Malgré ce fait, il est quand même important de tenir compte du potentiel des produits qui, par des effets toxiques directs ou par une répercussion indirecte, par exemple à travers la chaîne alimentaire, peuvent affecter les organismes non ciblés.

4.1 PERTURBATION DE L'HISTOIRE NATURELLE DE L'ÉPIZOOTIE

L'utilisation de larvicides, à grande échelle, pourrait venir perturber l'évolution naturelle de l'épizootie dans les zones traitées. Il est difficile, voire impossible pour l'instant, de prévoir quelles seront les répercussions à long terme de telles interventions sur le développement de l'immunité naturelle de la population québécoise et de la faune aviaire, comme il est ardu d'envisager le risque supplémentaire que cela pourrait occasionner, dans quelques années², chez les personnes âgées. En effet, il est plausible de croire que des traitements répétés pendant de longues périodes avec des larvicides pourraient avoir des répercussions à long terme sur l'épizootie et sur la santé humaine (par exemple, perturbation du développement de l'immunité, augmentation des cas à long terme chez les personnes âgées). Ce ne sont là que des hypothèses. Toutefois, compte tenu du risque immédiat et en raison des nombreuses incertitudes et de la gravité de la maladie, le recours à des traitements préventifs avec des larvicides présente un plus grand nombre d'avantages que de risques. Par ailleurs, il faut signaler qu'il existe très peu de documentation sur la question du développement d'une immunité contre le VNO dans la population, ce qui limite beaucoup l'évaluation que l'on peut faire des répercussions possibles découlant de traitements préventifs répétés annuellement et pendant une longue période (voir la section 1.5).

4.2 RÉPERCUSSIONS ÉCOLOGIQUES ET ENVIRONNEMENTALES, ASSOCIÉES À L'UTILISATION DU *BACILLUS THURINGIENSIS ISRAELENSIS*

Comme il a déjà été mentionné, les cristaux protéiques du Bti sont plus spécifiquement toxiques contre les moustiques, les mouches noires ainsi qu'une grande partie des moucheron qui font partie des *Chironomidae*. Même si les prédateurs aquatiques, telles certaines espèces de poissons, se nourrissent, à une étape ou l'autre de leur vie, presque exclusivement de chironomides, en l'absence de ces derniers, ils trouveront d'autres sources de nourriture (MENV, 1999). De plus, toutes les espèces de chironomides ne seront pas affectées de la même manière et le taux de mortalité chez les espèces qui sont les plus touchées, ne sera jamais de 100 % (Pont *et al.*, 1999). D'ailleurs, aux doses normales utilisées, ces espèces seront peu affectées. Enfin, il est important de noter qu'à l'occasion des programmes de contrôle des moustiques, les traitements sont localisés. Ils ne risquent donc pas d'entraîner l'extinction d'une espèce cible ou d'une espèce non visée.

² La cohorte des personnes vieillissantes augmente.

Généralement, les organismes aquatiques invertébrés d'eau douce, marins ou estuariens tels que les crustacés, les mollusques et les nématodes ne sont que peu affectés aux doses normales utilisées ou alors ils ne le sont pas (US EPA, 1998; Glare et O'Callaghan, 1998; Boisvert et Boisvert, 2000).

Les oiseaux sont parmi les vertébrés qui pourraient être touchés à la suite des traitements avec du Bti des sites de reproduction des moustiques. Les données à propos du dénombrement de dix-neuf espèces d'oiseaux nicheurs des marécages du Minnesota ont démontré que des traitements au Bti et au méthoprène n'avaient pas eu d'effets sur le nombre des espèces et des individus (Hanoski *et al.*, 1997). En fait, selon les auteurs, la prédation naturelle ainsi que les conditions météorologiques avaient probablement eu plus d'effets sur les espèces des colonies que les traitements larvicides. D'autres études citées par Fuligni (2001) ont rapporté des résultats similaires (Niemi *et al.*, 1999; Lawler *et al.*, 1999). D'autres vertébrés, tels que les amphibiens et les poissons, ne sont pas affectés par le Bti (US EPA, 1998; Glare et O'Callaghan, 1998).

En résumé, à la lueur des études disponibles, on peut affirmer que l'utilisation du Bti pour le contrôle des insectes est un produit sécuritaire pour l'environnement. Il semble répondre à toutes les exigences environnementales puisque, d'une manière générale, aucun effet néfaste n'a été observé contre les organismes non ciblés comme les oiseaux, les poissons, les vertébrés aquatiques et non aquatiques, et les invertébrés (Chappuis, 2002). En Allemagne, après plus d'une décennie d'utilisation contre les moustiques des genres *Aedes* et *Culex*, et ce, sur une superficie de plus de 1 000 km² de sites de reproduction, des réductions des populations de l'ordre de 90 % ont été observées sans qu'il y ait une évidence quelconque d'un effet sur l'environnement (Becker, 1997). Le Bti a également été utilisé de façon intensive en Afrique, aux États-Unis et en Suisse, sans que l'on ait pu observer d'effets significatifs sur le plan environnemental (Glare et O'Callaghan, 1998).

Finalement, on peut noter que, depuis sa découverte en Israël en 1976, le Bti a été isolé à partir d'échantillons d'eau, d'insectes et de sols provenant de plus de quinze pays différents (de Barjac, 1990, dans Lacoursière et Boisvert, 1994). Toutefois, au Québec, une étude récente portant sur la présence de cette variété de Bt n'a pu en confirmer la présence naturelle dans l'environnement. En effet, parmi les quinze sites d'échantillonnage retenus, un seul isolat indigène provenant d'un site vierge n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement au Bti a été identifié à la fois par microscopie, par sérotypage et par génotypage; de plus, cette souche s'est révélée identique à celle utilisée dans les produits commerciaux (Masson *et al.*, 2003).

4.3 RÉPERCUSSIONS ÉCOLOGIQUES ET ENVIRONNEMENTALES, ASSOCIÉES À L'UTILISATION DU MÉTHOPRÈNE

Contrairement au Bti, le méthoprène est beaucoup moins sélectif. Il peut affecter directement plusieurs types différents d'insectes et d'invertébrés. Alors que le Bti cible les larves des insectes des Némanocères (un sous-groupe de l'ordre des Diptères), et plus spécifiquement de la famille des *Culicidae*, des *Chironomidae* et des *Simuliidae*, le méthoprène agit également contre les insectes des sous-groupes des Coléoptères, des Hémiptères, des Hyménoptères, des Lépidoptères et autres (Glare et O'Callaghan, 1999).

En ce qui a trait aux invertébrés aquatiques, le méthoprène leur serait toxique à certaines doses pour des scolytes aquatiques, des puces, des cigales, quelques espèces de zooplanctons et autres petits crustacés (Fulgini, 2001). Certaines études auraient également démontré des effets sur le développement et la reproduction de certains crustacés dont le crabe des vases, le crabe bleu, la crevette des salines et les mysides (Fulgini, 2001). Cependant, les effets observés parmi les invertébrés aquatiques et certains poissons l'ont généralement été à des doses considérablement plus élevées que celles prescrites sur les étiquettes des produits (Glare et O'Callaghan, 1999). Il est important de noter que plusieurs de ces études ont été faites en laboratoire. Lors d'une étude dans des marais salants traités à la fois avec du méthoprène et du Bti, Lawler et ses collaborateurs (2000) n'ont pas observé d'effet sur les notonectes et éphydridres (notamment *Trichocorixa reticula* et *Ephydra cinera*) et autres invertébrés aquatiques lorsqu'ils les ont comparés à ceux d'un marais qui n'avait pas été traité.

Pour ce qui est de certaines espèces de poissons, le méthoprène s'est révélé à leur égard modérément toxique à des concentrations variant de 3,3 à 100 mg/l. Toutefois, en ce qui concerne les poissons, une toxicité aiguë est peu probable en raison des faibles concentrations de méthoprène qui seraient générées dans les conditions normales de traitement pour le contrôle des larves (Glare et O'Callaghan, 1999).

L'U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) considère comme minimales les risques aigus et chroniques pour les poissons d'eau douce, les invertébrés d'eau douce et les espèces estuariennes exposées au méthoprène utilisé contre les moustiques. Les taux de libération de méthoprène provenant de diverses formulations, générés en laboratoire et dans des conditions naturelles, indiquent un maximum de $\leq 4 \mu\text{g/L}$ (US EPA, 2001). Par conséquent, une exposition au méthoprène n'atteindra pas des niveaux qui sont toxiques pour les organismes aquatiques non ciblés après une exposition aiguë ou chronique, sa dégradation étant rapide sous l'effet des rayons ultraviolets, dans l'eau ou sur les surfaces inertes.

Une étude a rapporté un lien possible entre l'utilisation de méthoprène et la présence de difformités parmi les amphibiens (La Claire *et al.*, 1998). Toutefois, d'autres auteurs n'ont pas pu observer de malformations, soit dans l'œuf, la larve, le têtard ou la grenouille adulte, à des taux qui sont jusqu'à 500 fois plus élevés que ceux usuellement recommandés pour une application de méthoprène. De plus, ils considèrent comme peu probable le fait que le S-méthoprène ou ses produits de dégradation aient pu causer des malformations parmi les amphibiens (Glare et O'Callaghan, 1999; US EPA, 2001; Henrick *et al.*, 2002).

Des études ont révélé que le méthoprène pouvait causer une toxicité non létale parmi les oiseaux aquatiques exposés à de fortes doses seulement. Les poulets, le Colin de Virginie et le Canard colvert ont démontré une forte tolérance au méthoprène lors d'études alimentaires. De plus, aucun effet n'a été observé sur la reproduction du Colin de Virginie et du Canard colvert nourris à des taux constants de 30 mg/kg d'Altosid® dans la nourriture (INSPQ, 2002). Il est peu probable de trouver des taux équivalents dans les plans d'eau traités avec du méthoprène (Glare et O'Callaghan, 1999). Les applications de méthoprène ne semblent pas avoir affecté les populations d'oiseaux à la suite des applications du larvicide (Hanoski *et al.*, 1997; Glare et O'Callaghan, 1999; Fulgini, 2001).

4.4 INNOCUITÉ DU *BACILLUS THURINGIENSIS ISRAELENSIS*

4.4.1 Effets sur les mammifères

Il existe peu de données spécifiques de la toxicité de la variété *israelensis* de *Bacillus thuringiensis* (Bti). Toutefois, aux États-Unis, l'U.S. Environmental Protection Agency considère qu'en raison des similitudes entre les différentes souches de Bt, il est permis de retenir les données sur les effets toxicologiques et écologiques des souches déjà homologuées pour appuyer la demande d'une nouvelle homologation (US EPA, 1998). Selon cette approche, l'US EPA évalue la toxicité globale du Bt sans nécessairement faire référence aux différentes sous-espèces. Dans un récent document de décision à propos de l'admissibilité du Bt à la ré-homologation (US EPA, 1998), l'organisme indiquait qu'aucun effet connu sur la santé des mammifères n'avait été démontré dans les évaluations expérimentales du pouvoir infectieux et pathogène des formulations de Bt. Le tableau 4.1 résume les conclusions tirées des différentes études sur la toxicité du Bt.

Tableau 4.1 Toxicité aiguë du *Bacillus thuringiensis* pour les mammifères.

TYPE D'ÉTUDE	RÉSULTATS	CATÉGORIE DE TOXICITÉ
Toxicité aiguë orale / pouvoir pathogène	Aucun effet toxique nocif en ce qui concerne le pouvoir pathogène et infectieux à des doses allant jusqu'à $4,7 \times 10^{11}$ spores/kg de poids corporel.	IV*
Toxicité aiguë par inhalation / pouvoir pathogène	Aucun effet toxique nocif en ce qui concerne le pouvoir pathogène et infectieux à des doses allant jusqu'à $2,6 \times 10^7$ spores/kg de poids corporel.	IV
Toxicité aiguë par voie intrapéritonéale/ pouvoir pathogène	Non toxique à des doses inférieures à 10^8 unités formant une colonie (ufc) par animal. Aucun effet toxique nocif en ce qui concerne le pouvoir pathogène et infectieux.	-
Toxicité aiguë cutanée	Aucune toxicité cutanée observée à des doses allant jusqu'à $4,7 \times 10^{11}$ spores /kg de poids corporel.	IV

* La classe de toxicité IV est attribuée aux pesticides les moins toxiques.

Parfois, des effets toxiques importants, y compris la létalité, ont pu être observés parmi les animaux de laboratoire, mais uniquement sous certaines conditions expérimentales ayant favorisé l'apparition des effets. Par exemple, des effets nocifs ont été observés lors de l'administration de cristaux solubilisés visant à recréer le milieu basique du système digestif des insectes (Thomas et Ellar, 1983) ou lors d'injections intracérébrales de spores viables (Siegel *et al.*, 1987). L'administration sous-chronique de 10^{12} spores viables/ml de Btk a provoqué des cas de diarrhée et de vomissement parmi les moutons, sans qu'aucun autre effet néfaste n'ait pu être attribué à l'insecticide. Par ailleurs, l'ingestion aiguë de 4×10^7 spores de Bti (Siegel *et al.*, 1987) ou l'ingestion chronique d'une formulation de *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Btk) (McClintock *et al.*, 1987) n'auraient pas provoqué de symptomatologie particulière parmi les rongeurs.

Les études au sujet de l'exposition par inhalation ou par instillation intranasale ont démontré une absence d'effet létal lorsque les concentrations ne dépassent pas 10^7 spores/animal (Hernandez *et al.*, 1999; Salamitou *et al.*, 2000). Siegel (2001) note la difficulté à extrapoler jusqu'à l'être humain les résultats des données sur les animaux, car les concentrations utilisées dépassent largement ce que pourrait effectivement respirer une personne. Il indique, par exemple, qu'une dose de 10^6 spores bactéries dans une souris équivaldrait à une dose de 5×10^9 chez un être humain. Toujours selon cet auteur, les concentrations maximales de 5 600 ufc, mesurées par Elliot *et al.* (1988) chez des travailleurs, seraient d'environ 100 millions de fois inférieures (sur une base spores ou bactéries/kg de poids corporel) aux concentrations intranasales pour lesquelles de la mortalité a été observée par ces auteurs, soit 10^8 spores.

L'application cutanée ou sous-cutanée de diverses espèces de Bt, sur une peau intacte ou scarifiée, n'aurait pas entraîné de réactions toxiques ou infectieuses (Fisher et Rosner, 1959; de Barjac *et al.*, 1980; Siegel *et al.*, 1987; McKlinton *et al.*, 1995). Les seuls problèmes d'irritation oculaire ou de conjonctivite rapportés dans la documentation scientifique seraient attribuables à la forme abrasive du moyen utilisé plutôt qu'au Bti lui-même (de Barjac *et al.*, 1980; Siegel *et al.*, 1987; Siegel et Shadduck, 1990a).

Il existe très peu de données à propos de la possibilité d'une synergie entre le Bt et d'autres micro-organismes. Warren *et al.* (1984) ont rapporté une telle possibilité entre le Bti et *Acinetobacter calcoaceticus anitratus*. Toutefois, le phénomène serait plutôt exceptionnel (Drobniewski, 1994). Par ailleurs, Green *et al.* (1990) ont soulevé la possibilité que le Btk puisse agir comme micro-organisme opportuniste et contribuer à l'aggravation d'une autre infection. Une étude expérimentale récente semble indiquer que la variété *Konkukian*, qui n'est pas utilisée dans des formulations de bio-pesticides, et le Btk auraient augmenté le nombre des décès parmi des souris auxquelles le virus de l'influenza avait préalablement été inoculé (Hernandez *et al.*, 2000). Selon les auteurs, le Bt aurait pu agir comme agent de surinfection. Cependant, il n'est pas impossible que les effets observés soient attribuables à un état d'immunodépression provoqué par le virus (Chevalier *et al.*, 2002).

Certaines données expérimentales laissent supposer que le Bt pourrait avoir des effets nocifs importants parmi les animaux immunodéprimés (Siegel *et al.*, 1987; Siegel et Shadduck, 1990b; Hernandez *et al.*, 1998; Hernandez *et al.*, 2000). Toutefois, selon Siegel (2001), les interprétations de certaines études sont ambiguës et il convient de faire preuve de prudence en les transposant aux êtres humains.

4.4.2 Effets chez les êtres humains

L'exposition de volontaires à d'importantes quantités de Btk pendant cinq jours n'aurait provoqué aucun symptôme clinique ou malaise particulier (Fisher et Rosner, 1959). À ce jour, plusieurs études de surveillance de travailleurs affectés à des tâches d'application de Bt, ou de surveillance des populations vivant à proximité des sites traités, ont été faites (Bastille *et al.*, 1985; Laferrière et Bastille, 1987; Letarte, 1985; Green *et al.* 1990; Noble *et al.*, 1992; Amarin *et al.*, 2001; Bernstein *et al.*, 1999). Aucune de celles-ci n'a permis de mettre en évidence des problèmes de santé attribuables au Bt en raison de l'absence presque généralisée de manifestations cliniques particulières. Lors d'une vaste étude épidémiologique, Green *et al.* (1990) ont bien observé trois cas cliniques litigieux; par contre, ces cas étaient difficiles à interpréter. Une des personnes souffrait déjà d'une pneumonie et

était traitée pour un cancer, la deuxième souffrait d'une inflammation de la vésicule biliaire avec gangrène de nature non infectieuse et la troisième aurait souffert d'une cellulite à la suite de l'injection intraveineuse du micro-organisme. Certaines de ces études ont mis en évidence l'apparition d'anticorps chez des travailleurs exposés et, dans de plus rares cas, chez des résidents vivant en périphérie des zones traitées (Bastille *et al.*, 1985; Laferrière et Bastille, 1987; Letarte, 1985). Toutefois, cette réponse immunitaire fait partie de la réponse physiologique normale à une exposition à un micro organisme (CSE, 1995).

Parmi les manifestations cliniques déjà observées, on dénombre un ulcère cornéen réversible à la suite de l'éclaboussement de Btk dans l'œil, mais le rôle étiologique de la bactérie n'a jamais été confirmé (Samples et Buettner, 1983). Noble *et al.* (1992) ont aussi rapporté des cas d'irritation cutanée, des gerçures des lèvres, des assèchements de la bouche et de la gorge, des écoulements nasaux, des rougeurs oculaires et des problèmes respiratoires mineurs comme la toux. Ces effets transitoires touchaient principalement des travailleurs exposés pendant de longues périodes au Btk. Un travailleur de laboratoire a subi une cellulite de la main à la suite d'une inoculation accidentelle par injection cutanée. Toutefois, dans ce dernier cas, la bactérie *Acinetobacter calcoaceticus anitratus* pourrait avoir joué un rôle de pathogène considéré comme majeur (Warren *et al.*, 1984).

Les données qui proviennent des deux principales études épidémiologiques disponibles actuellement, soit celles de la région de Vancouver (Noble *et al.*, 1992) et de l'Orégon (Green *et al.*, 1990), n'ont pas permis de démontrer que le Bt pouvait produire des effets notables sur la santé des personnes immunodéprimées.

Des études laissent entendre que certaines souches de Bt pourraient être en cause dans le déclenchement de symptômes gastro-intestinaux en produisant des entérotoxines (Chevalier *et al.*, 2002). Toutefois, cette possibilité n'a pu être démontrée de façon concluante.

4.4.3 Conclusion sur l'innocuité du *Bacillus thuringiensis*

À la lumière des données expérimentales et des données sur l'exposition humaine disponibles actuellement, il semble que l'utilisation de *Bacillus thuringiensis* à l'intérieur d'un programme de contrôle préventif des insectes piqueurs ne devrait pas présenter de risques notables pour la santé des populations. Les rares effets rapportés au sujet des animaux de laboratoire ont été observés à des doses auxquelles la population ne sera jamais exposée. Par ailleurs, les observations faites à l'intérieur de vastes programmes de contrôle des insectes, au Québec ou ailleurs, n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets particuliers attribuables à ce larvicide.

4.5 INNOCUITÉ DU MÉTHOPRÈNE

4.5.1 Effets sur les mammifères

Les différentes études expérimentales sur la toxicité à court terme ou aiguë du méthoprène indiquent que cet insecticide est relativement non toxique lorsqu'il s'agit d'une exposition orale, cutanée ou par inhalation (US EPA, 1991; Glare et O'Callaghan, 1999). Les doses létales pour 50 % des différentes espèces de rongeurs exposés par voie orale (DL_{50} orale) sont toutes supérieures à 5000 mg/kg de poids corporel, alors que les DL_{50} cutanées rapportées sont supérieures à 2000 mg/kg. La concentration létale par inhalation (LC_{50}) est supérieure à 210 mg/L (Tomlin, 1997; US EPA, 1991; JMPR, 2001). Selon ces données, le méthoprène serait classé comme un produit très peu toxique (classe IV) en fonction du système de classification de la toxicité aiguë des pesticides du Federal Insecticide, Fongicide, and Rodenticide Act (FIFRA), aux États-Unis.

Les données disponibles indiquent que le méthoprène technique n'est ni un irritant oculaire primaire important ni un irritant cutané. En effet, une dose de 0,1 mL de méthoprène technique n'a causé qu'une irritation oculaire légère sans opacité de la cornée chez le lapin. Toutefois, des formulations commerciales liquides ou solides de méthoprène pourraient occasionner des irritations oculaires transitoires allant de modérées à sévères (US EPA, 1991; JMPR, 2001). Par ailleurs, la plupart des études d'irritation cutanée n'ont pas permis d'observer un potentiel irritant significatif de l'insecticide, et ce, autant sur la peau rasée ou abrasée que sur la peau intacte des lapins (US EPA, 1991; JMPR, 2001).

Les tests de sensibilisation cutanée faits sur le cobaye, selon la méthode normalisée de Buehler, se sont révélés négatifs avec des formulations diluées contenant 2 % et 4 % de méthoprène. Toutefois, lors d'essais similaires avec une formulation liquide non diluée contenant 20 % de méthoprène, des réactions positives sévères ont été observées. Cependant, on ne peut déterminer avec certitude que les effets observés sont occasionnés par la matière active ou par d'autres produits contenus dans la formulation (JMPR, 2001). Il est important de rappeler que les formulations homologuées au Canada ne contiennent que de 1,5 % à 4,5 % de la matière active. Même si l'on ne peut exclure complètement un potentiel de sensibilisation cutanée du méthoprène, les risques devraient être mineurs avec l'utilisation des formulations disponibles pour des traitements larvaires.

Les différentes études expérimentales de toxicité subchronique par voie orale qui ont été effectuées indiquent que le méthoprène possède un faible potentiel de toxicité. Le principal effet observé est une augmentation du poids relatif du foie, et ce, généralement sans modification histopathologique.

Jorgenson et Sasmore (1972 dans JMPR, 2001) ont ajouté du méthoprène technique dans la diète de rats mâles et femelles Sprague-Dawley à des doses équivalant à 70, 340, 690, 1400 et 2800 mg/kg de poids corporel par jour, et ce, pendant deux semaines. Aux deux doses les plus élevées, les auteurs ont observé une diminution importante de la consommation de nourriture et de la croissance corporelle des animaux. Ces effets ont toutefois été attribués au mauvais goût de la nourriture contenant le larvicide. L'examen sommaire des animaux n'a pas permis d'observer d'anormalité.

À la suite à l'administration orale de méthoprène pendant 90 jours à des taux de 0, 250, 500, 1000 ou 5000 ppm chez le rat, une augmentation significative du poids du foie a été observée chez les mâles et les femelles à la plus haute dose. Les mâles ayant reçu la plus forte dose ont démontré des effets rénaux similaires. De plus, aux deux doses les plus élevées, une dégénérescence des tubules rénaux sans signification toxicologique a été notée dans le cas de plusieurs mâles. La dose sans effet observé pour cette étude était de 500 ppm (US EPA, 1991; JMPR, 2001).

Dans une autre étude, des chiens ont été exposés, par leur régime alimentaire, à des taux de méthoprène de 0, 250, 500 ou 5000 ppm, durant 90 jours. À la plus forte dose, les animaux des deux sexes ont démontré une augmentation significative du poids du foie. De plus, lors des mesures après quatre, huit et treize semaines, les niveaux de phosphatase alcaline sérique étaient plus élevés en ce qui concerne les mâles, alors qu'en ce qui a trait aux femelles, cet effet était noté à huit semaines seulement. La dose sans effet observé était de 500 ppm (US EPA, 1991; Jorgensen et Sasmore, 1972 dans JMPR, 2001).

Des chercheurs ont appliqué du méthoprène technique non dilué (pur à 95,7 %), à des taux de 0, 100, 300, 900 ou 2700 mg/kg/jour, sur la peau rasée de lapins japonais. À l'exception de rougeurs observées sur la peau des animaux ayant reçu la plus forte dose, aucun effet systémique significatif relié au traitement n'a été noté. La dose sans effet observé a été fixée à 100 ppm en raison d'une baisse de gain de poids corporel, de l'augmentation du poids des reins, et du décompte leucocytaire aux taux les plus élevés testés (Nakasawa, 1975, dans JMPR, 2001; US EPA, 1991). Toutefois, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), cette étude n'a pas été faite en suivant un modèle de protocole expérimental standardisé; de plus, le protocole retenu aurait favorisé une surexposition des animaux au méthoprène.

Lors d'une étude par inhalation d'une durée de vingt et un jours chez le rat, la dose sans effet observé était de 2 mg/L sur la base d'une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline sérique à la dose de 20 mg/l, soit la plus forte testée (US EPA, 1991). Des chiens exposés par inhalation à des doses de 0,012, 0,0250 ou 0,062 mg/kg/jour à raison d'une exposition de trois minutes par jour, six jours par semaine, pendant quatre semaines, n'ont démontré aucun autre effet que de la salivation lors de la première journée d'exposition (Saito, 1975, dans JMPR, 2001).

Seulement deux études d'exposition par voie orale ont été rapportées en ce qui concerne la toxicité chronique et la cancérogénicité du méthoprène. Toujours avec des rats, lors d'une étude alimentaire d'une durée de deux ans, du méthoprène (86,9 % d'ingrédient actif) a été administré aux animaux à des taux de 0, 250, 1000 ou 5000 ppm dans la nourriture, ce dernier taux équivalant à environ 250 mg/kg/jour (Extoxnet, 2001). Aucun effet relié au traitement n'a été noté en ce qui concerne le poids corporel, la consommation de nourriture, le poids des organes ainsi que les paramètres hématologiques, sanguins et urinaires. Les examens macroscopiques à la nécropsie n'ont révélé aucune pathologie particulière. Les examens histopathologiques ont toutefois démontré une augmentation de l'incidence de lésions hépatiques. Les groupes traités n'ont révélé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs (US EPA, 1991; Goldenthal, 1975, dans JMPR, 2001).

Dans la seconde étude, le méthoprène a été administré à des souris mâles et femelles pendant dix-huit mois, à des taux de 0, 250, 1000 ou 2500 ppm, par l'intermédiaire de leur régime alimentaire. Le traitement n'a pas affecté le taux de survie des animaux. Aucune différence dans la fréquence des tumeurs, le poids corporel, la consommation de nourriture et le comportement n'a été observée entre le groupe témoin et le groupe expérimental. Cependant, à la nécropsie, les examens histopathologiques ont révélé une fréquence élevée de pigmentation brunâtre du foie au taux de 1000 et 2500 ppm équivalant à environ 150 et 380 mg/kg/jour (Exttoxnet, 2001b; US EPA, 1991; Wazeter et Goldenthal, 1975a). À 1000 ppm, quelques souris ont également révélé la présence de cet effet. Une amylose a également été remarquée dans différents tissus parmi tous les groupes. Toutefois, elle était deux fois plus importante dans le groupe ayant reçu la plus forte dose. La dose sans effet observé pour cette étude était de 250 ppm soit environ 38 mg/kg/jour (Exttoxnet, 2001b; US EPA, 1991; Wazeter et Goldenthal, 1975a).

Quelques études permettent de juger du potentiel mutagène du méthoprène. Un essai bactérien et une étude de dominance létale parmi les rats n'ont démontré aucune évidence suffisante de mutagénicité du larvicide (US EPA, 1991). Les seuls effets génétiques observés ont été l'inhibition de l'ADN des cellules ovariennes d'insectes et une mutation de *Drosophila melanogaster* à des taux respectifs de 100 µmol/L et de 100 mg/L (RTECS, 2003). L'OMS rapporte quelques autres études de mutagénicité qui se sont toutes révélées négatives (JMPR, 2001).

Les données expérimentales semblent indiquer que le méthoprène ne représente pas un risque pour la reproduction. Aucun effet relié au produit n'a été noté lors d'une étude de reproduction faite sur trois générations de rats, et ce, à une dose de 125 mg/kg/jour (Exttoxnet, 2001a). Une étude similaire rapporte une dose sans effet observé de 2500 ppm, soit le taux maximal testé (US EPA, 1991). En raison du peu de détails disponibles à leur sujet, il est impossible de confirmer si les deux études sont reliées.

Dans une autre étude de reproduction, Killen et Rapp (1974, dans JMPR, 2001) ont nourri des rats avec des doses de 0, 25 et 75 mg/kg/jour de méthoprène technique jusqu'à ce qu'ils aient atteint l'âge de 100 jours, et ce, avant l'accouplement. En ce qui concerne la génération des parents, aucun effet lié au produit n'a été observé en rapport avec le taux de mortalité, la consommation de nourriture, la croissance maternelle lors de la gestation ou l'allaitement, la performance d'accouplement, le taux et la durée de gestation. Une dose sans effet nocif observé de 33 mg/kg/jour a été déterminée sur la base d'une réduction en gain de poids corporel et du poids moyen des jeunes rats et d'une légère augmentation du nombre moyen de mort-nés par portée.

Nakasawa *et al.* (1975a) ont administré des doses de 0, 50, 200 ou 600 mg/kg/jour de méthoprène technique à des souris entre le 7^e et le 14^e jour de gestation. Aucun décès des adultes et des embryons n'a été relié au traitement. Par ailleurs, pendant la période de gestation, la consommation d'eau et de nourriture n'a pas été affectée. En ce qui concerne les fœtus, les auteurs n'ont remarqué aucune anomalie interne ou externe attribuable au produit. Une dose sans effet nocif de 600 mg/kg/jour, la plus haute testée, a été déterminée pour la toxicité maternelle ainsi que pour la toxicité des embryons et des fœtus. Dans le cas des rejets, cette dose a été établie à 200 mg/kg/jour sur la base de certaines variations dans le poids de certains organes. Aux conditions de l'étude, aucun effet tératogène n'a été observé.

Une autre étude de ces chercheurs indique que le méthoprène ne cause pas de toxicité développementale chez le lapin à des taux aussi élevés que 2000 mg/kg lorsqu'il est administré entre le 7^e et le 18^e jour de la gestation. Toutefois, à cette dose, des effets de toxicité maternelle, telles une baisse de gain en poids corporel et une augmentation de l'incidence du taux d'avortements spontanés, ont été notés. Cette étude a révélé que la dose sans effet observé pour la toxicité maternelle a été estimée à 200 mg/kg/jour. Cette dose a été établie à 190 mg/kg/jour pour la toxicité des rejetons, et ce, sur la base d'effets sur le poids des organes. Aux conditions de l'étude, le méthoprène n'a pas démontré de potentiel tératogène (Nakasawa *et al.*, 1975b, dans JMPR, 2001; US EPA, 1991).

Chez le rat, aucun effet tératogène n'a été observé à un taux de 1000 mg/kg/jour (US EPA, 1991). D'autres études ont donné des résultats similaires en ce qui a trait au hamster, au mouton et au cygne (Hurlbut, 2001).

Quelques études ont cherché à évaluer si le méthoprène pouvait jouer un rôle de perturbateur du système endocrinien. Les études avec des souris femelles immatures ou avec des rats mâles castrés suggèrent que le méthoprène n'a pas d'effet androgénique, oestrogénique, anabolisant ou glucocorticoïde (JMPR, 2001).

Finalement, certaines études suggèrent qu'un métabolite du méthoprène, le 7-méthoxycitronellal, serait un irritant oculaire modéré sans être un irritant cutané primaire (Wazeter et Goldenthal, 1973, dans JMPR, 2001).

4.5.2 Effets chez les êtres humains

Il n'existe pas de données spécifiques de l'exposition humaine au méthoprène. Toutefois l'ensemble des données disponibles laisse supposer un risque à très faible degré. Aucun signe d'intoxication évident n'a été rapporté lors d'incidents mettant en cause une exposition accidentelle chez l'être humain (Glare et O'Callaghan, 1999). De plus, des tests de sensibilisation effectués auprès de volontaires selon la méthode normalisée de Draize se sont révélés négatifs (US EPA, 1991).

À partir des résidus de méthoprène mesurés dans la nourriture, l'U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) a déterminé que l'apport alimentaire ne constituait que 0,29 % de la dose de référence chronique (DRf) estimée à 0,4 mg/kg/jour. Selon les évaluations de l'US EPA, aucun des sous-groupes (par exemple, les bébés et les enfants) retenus pour l'évaluation des risques n'avait un apport alimentaire de méthoprène qui dépassait la DRf. Il est important de noter qu'en ce qui a trait aux formulations utilisées pour le contrôle des moustiques, il n'y avait aucune obligation à se conformer aux normes des résidus dans les aliments (US EPA, 1991). En 2001, le JMPR a aussi conclu que le méthoprène ne représentait pas un risque pour la santé publique. Par ailleurs, l'OMS a déjà approuvé l'utilisation du larvicide dans l'eau potable pour contrôler les insectes en raison des très faibles risques du produit pour les humains, les animaux et l'environnement (Kiess, 1981 dans Travis et O'Callaghan, 1999).

L'exposition non alimentaire ou professionnelle au méthoprène a également été évaluée. Puisque le méthoprène fait partie des catégories III et IV, soit la catégorie légèrement toxique ou la catégorie très peu toxique, pour la toxicité par la voie orale, cutanée ou respiratoire, et puisque, de plus, il n'y a pas d'évidence d'effet neurotoxique ou cancérigène ou d'effet sur le développement et la reproduction,

l'U.S. Environmental Protection Agency (US EPA, 1991) n'a pas fait d'estimation quantitative du risque à l'occasion d'une exposition professionnelle. Plus récemment, l'US EPA a accepté de diminuer à quatre heures le délai de rentrée du méthoprène en raison des faibles risques pour les travailleurs. En général, le délai minimal est de douze heures et on a attribué un délai moins important à seulement quelques produits très peu toxiques.

4.5.3 Conclusion sur l'innocuité du méthoprène

Les données disponibles nous permettent de croire que le méthoprène est sans risque notable pour les mammifères et les êtres humains. Par ailleurs, il nous a été impossible de recenser, dans la documentation médicale, des cas d'intoxication ou de sensibilisation humaines.

Les données produites lors d'études expérimentales avec des animaux de laboratoire démontrent que le larvicide possède une faible toxicité aiguë pour toutes les voies d'exposition. Par ailleurs, le méthoprène ne semblerait pas avoir d'effet sur la reproduction, ni d'effet mutagène, cancérigène ou tératogène. Les seuls effets génétiques notables ont été observés sur l'ADN de cellules ovariennes d'insectes, qui sont les organismes cibles du méthoprène.

S'il est utilisé selon les recommandations du fabricant, le méthoprène représente un larvicide sécuritaire pour la santé humaine et les autres mammifères.

4.6 PROBABILITÉ DE DÉVELOPPEMENT DE RÉSISTANCE PARMIS LES INSECTES

En ce qui concerne les insecticides et peu importe qu'ils soient d'origine biologique, naturelle ou synthétique, l'une des préoccupations est l'émergence d'une population résistante d'insectes. Cette possibilité ne doit pas être écartée dans le cas de l'utilisation de larvicides pour le contrôle des moustiques porteurs de maladies transmissibles.

4.6.1 Résistance au Bti

Les produits à base de Bti sont utilisés depuis plus de quinze ans dans des programmes de contrôle des moustiques et des mouches noires. Jusqu'à maintenant, il ne semble pas y avoir de cas documenté de résistance au Bti dans les populations naturelles de moustiques (WHO, 1999). Récemment, il a été démontré qu'après plus de dix ans de traitements insecticides avec du Bti dans la zone humide des Bolle di Maganino, en Suisse, les larves de moustiques *Aedes* étaient toujours aussi sensibles et elles ne présentaient pas de résistance envers le Bti (Chappuis, 2002). En Allemagne, après dix ans d'utilisation du Bti, on n'a observé aucun signe de résistance (Becker, 1997). La faible propension à développer une résistance au Bti pourrait probablement s'expliquer par le fait que l'activité insecticide de cette sous-espèce de Bt diffère des autres en raison d'un plus grand nombre de protéines toxiques. En effet, en plus des trois protéines Cry, le Bti produit une protéine cytotoxique unique appelée CytA qui semble agir différemment. Ce mode d'action particulier du CytA et sa relation synergique avec les protéines Cry pourraient expliquer l'incapacité des moustiques à développer une résistance au Bti. Des chercheurs de l'Université de Californie ont rapporté que des niveaux élevés de résistance, parmi *Culex quinquefasciatus*, envers les protéines Cry, pouvaient être supprimés ou fortement atténués en combinant des protéines Cry à des taux sub-létaux de protéines CytA (Wirth *et al.*, 1997).

L'introduction naturelle de populations sauvages de moustiques dans certains sites de reproduction préalablement traités avec le Bti réduirait également l'émergence de gènes qui pourraient conférer aux moustiques une résistance envers le Bti (WHO, 1999).

Les essais en laboratoire visant à induire une résistance au Bti à la suite d'une exposition continue des moustiques se sont généralement révélés négatifs (Glare et O'Callaghan, 1998). Selon un rapport, apparemment contradictoire, de Han (1988, dans Glare et O'Callaghan, 1998), des expériences axées sur la sélection ont permis de générer une résistance (de six à onze fois) dans *Culex pipiens pallens* après 27 générations. Toutefois, le degré de résistance s'est révélé instable et réversible chez 50 % des lignées de moustiques à la suite de l'arrêt de l'exposition au Bti. En effet, les insectes ont retrouvé leur degré initial de vulnérabilité après trois générations seulement. Lorsque les quatre protéines du Bti sont utilisées ensemble pour sélectionner des moustiques résistants, la fréquence de résistance est remarquablement faible (Georghiou et Wirth, 1997, dans Glare et O'Callaghan, 1998).

4.6.2 Résistance au méthoprène

Des études en laboratoire ont démontré que les moustiques pouvaient développer rapidement une résistance au méthoprène, et ce, après aussi peu que huit générations de larves de *Culex pipiens fatigans* exposées à des concentrations inhibant de 50 % l'émergence des adultes.

Il existe peu de données à propos du développement d'une résistance au méthoprène après son utilisation sur le terrain. Récemment, Dame et ses collaborateurs (1998, dans Glare et O'Callaghan, 1999) ont démontré qu'en Floride, une souche insulaire de moustiques du genre *Aedes* était près de quinze fois plus résistante qu'une souche recueillie sur le continent. La population insulaire de moustiques avait été exposée, pendant cinq ans, à des briquettes de S-méthoprène. Cela démontre qu'une résistance peut se développer dans des populations naturelles, et ce, même à de faibles taux de méthoprène. Des différences de susceptibilité ont été observées entre des souches de *Culex quinquefasciatus* provenant de France et de Cuba. La dose nécessaire pour tuer 50 % des larves de la souche cubaine était huit fois supérieure à celle provoquant le même effet dans la souche française, et ce, même si le méthoprène n'a jamais été utilisé à Cuba. Cela pourrait s'expliquer par l'existence d'une résistance croisée avec d'autres insecticides utilisés en santé publique ou en agriculture. Ce phénomène avait été observé en laboratoire (Glare et O'Callaghan, 1999).

4.6.3 Conclusion à propos du développement de résistance aux larvicides

Selon Becker et ses collaborateurs (1993, cité dans Lacoursière et Boisvert, 1994), la probabilité qu'une résistance aux cristaux protéiques du Bti se produise en milieu naturel est faible, quoique possible sur le plan théorique. La probabilité que les moustiques développent une résistance au méthoprène pourrait être plus importante, surtout si une formulation à dégradation lente était utilisée pendant une longue période. Toutefois, éviter les applications répétées de larvicides au même endroit, ce qui permettrait le mélange de populations traitées et non traitées, et faire une rotation des produits utilisés, sont des stratégies qui pourraient permettre de contrer la résistance parmi les insectes (Neppl, 2000).

4.7 TRANSFERT GÉNÉTIQUE

En ce qui concerne les cristaux protéiques toxiques du Bti, la plupart des gènes codants sont situés sur des plasmides, petites molécules d'ADN extra chromosomique circulaires, lesquelles peuvent être transférées d'une cellule à une autre (Glare et O'Callaghan, 1998). Les études de transfert des éléments génétiques dans l'environnement en sont à leurs débuts, mais il a été démontré qu'en laboratoire, certaines souches de Bt pouvaient transférer leurs plasmides à d'autres espèces bactériennes. Toutefois, il n'y a pas d'évidence qu'un tel transfert ait pu s'effectuer dans la nature à la suite de dangereuses combinaisons. Une étude menée dans une réserve naturelle en Suisse sur 2 150 échantillons bactériens n'a pu démontrer de transfert génétique horizontal du Bti à une autre souche microbienne (Chappuis, 2002).

5 FAISABILITÉ

5.1 OPTIONS

Un traitement préventif nécessiterait d'entreprendre, dès avril, le contrôle larvaire des insectes piqueurs et, dès juin, celui des *Culex*, jusqu'à la fin de l'été par la suite. Il pourrait être nécessaire de compléter les opérations de contrôle des *Culex sp.* avec un traitement des puisards de rue en utilisant du méthoprène, puisque le Bti est moins efficace aux doses normalement recommandées dans les eaux fortement chargées en matière organique³ en suspension. L'insecticide biologique *Bacillus sphaericus* est plus efficace dans ces conditions mais, actuellement, il n'est pas homologué au Canada. Une autre solution possible serait de ne traiter que les *Culex sp.* qui sont les principales espèces vectrices du VNO, mais ce serait alors au détriment d'une plus grande efficacité dans la réduction du risque.

5.2 CAPACITÉ

Le Québec possède la capacité sur le plan technique et le savoir-faire utile pour entreprendre des traitements préventifs si cela était considéré comme nécessaire. Il existe des firmes privées spécialisées qui sont capables de mener à bien de telles opérations de contrôle larvaire. Les produits les plus efficaces et les plus sécuritaires dans ce domaine existent déjà et peuvent être utilisés au Québec.

5.3 DIFFICULTÉS DE RÉALISATION

Les principales difficultés résident dans les délais nécessaires pour obtenir les autorisations gouvernementales et municipales, l'existence de règlements municipaux interdisant l'application de pesticides, et dans la présence de zones naturelles protégées (parcs, refuges, etc.).

Toutefois, la principale difficulté en ce qui concerne la faisabilité est la détermination précise des endroits où des traitements préventifs devraient avoir lieu. Les données récoltées en 2002 au Québec sur les populations aviaires, les populations de moustiques et les populations humaines infectées par le VNO, quoique incomplètes, indiquent qu'en 2003, des traitements préventifs avec des larvicides ne seraient efficaces pour réduire le risque de transmission du VNO que sur l'île de Montréal et dans la ceinture urbaine autour de Montréal. De plus, un traitement de l'ensemble de ce secteur ne semble pas nécessaire en comparaison avec la situation épidémiologique actuelle au Québec. Il paraît surtout important de traiter les points chauds dans les zones dont la densité humaine est forte et qui ont montré une activité du VNO considérée comme la plus grande en 2002, autant dans la faune aviaire, que parmi les vecteurs et chez les populations humaines. Il faut être conscient que ces données présentent des lacunes parfois importantes (biais de sélection, données parfois partielles et incomplètes, etc.). C'est pourquoi le choix des endroits chauds à traiter ne serait le reflet que des connaissances acquises au cours d'une année de surveillance du VNO, ce qui ne représente que bien peu de recul.

³ En fait, c'est l'activité résiduelle du Bti qui est, de beaucoup, moindre que celle du méthoprène.

6 DISCUSSION

6.1 CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

L'année 2002 a été le témoin de la plus importante épidémie d'arbovirose jamais recensée en Amérique du Nord. Le virus du Nil occidental a fait montre d'une expansion fulgurante. Il est maintenant présent dans 44 États américains et dans 5 provinces canadiennes. En 2002 aux États-Unis, plus de 4 000 cas humains ont été diagnostiqués, parmi lesquels 274 décès. Au Canada, 373 cas humains ont été découverts, parmi lesquels 11 décès. En date de mars 2002, le Québec a dénombré 16 cas (y compris 2 décès), parmi lesquels 11 cas (y compris 2 décès) confirmés sur l'île de Montréal. L'épidémie de 2002 a permis de documenter, en plus de la transmission par la piqûre de moustiques, la possibilité d'une transmission du VNO de personne à personne par transfusion sanguine, par transplantation d'organes, par transfert transplacentaire et, probablement, par allaitement maternel. Les personnes âgées de plus de 50 ans demeurent les plus touchées. L'épidémie de l'été 2002 a permis de constater que tous les groupes d'âge pouvaient être atteints, bien que le nombre de cas recensés diminue considérablement avec la réduction de l'âge (de 1 à 2 % des cas chez les enfants aux États-Unis en 2002). Par ailleurs, un syndrome de paralysie flasque a été mis en évidence chez certains patients, ce qui a occasionné un élargissement du spectre clinique des infections par VNO qui sont reconnues. De plus, chez certains patients ayant développé une encéphalite ou une méningo-encéphalite, on a commencé à observer des séquelles physiques, fonctionnelles ou cognitives importantes. Il reste, néanmoins, que la plupart des infections humaines causées par le VNO passent inaperçues. On ne connaît pas de traitements spécifiques de la maladie. Aucun vaccin n'est encore offert en ce qui concerne l'être l'humain.

Personne n'avait prévu une telle expansion du virus en Amérique du Nord. De plus, la découverte de nouveaux syndromes et de nouveaux modes de transmission a modifié la perception du risque et de la gravité de la maladie qu'en avaient la plupart des scientifiques et des responsables dans le domaine de la santé publique. La maladie semble se répandre plus vite, provoquer des éclosions plus importantes et plus fréquentes, et avoir des effets plus graves que ceux qui avaient été prévus, notamment chez de jeunes adultes. De la saison 2002, il ressort aussi que personne ne peut véritablement s'appuyer sur les indices tirés de la documentation scientifique et sur lesquels plusieurs se basaient pour tenter de prédire l'évolution de la maladie au Québec au cours des prochaines années. Citons, notamment, l'information sur le déroulement des épidémies survenues récemment en Europe ou au Moyen-Orient ou encore des connaissances épidémiologiques et écologiques spécifiques du virus de l'encéphalite de Saint-Louis en Amérique du Nord. Actuellement, personne ne peut prédire la limite nordique de l'expansion territoriale du VNO. La souche du virus présente en Amérique est très pathogène et virulente dans les populations d'oiseaux. Les populations humaines et aviaires, américaines et canadiennes, n'avaient aucune immunité contre le VNO. À mesure que ces populations seront exposées, il est plausible que l'activité du virus du Nil occidental au Québec devienne plus limitée, compte tenu de l'augmentation du nombre de personnes et d'animaux ayant acquis une immunité. À ce propos cependant, beaucoup de questions demeurent sans réponse.

Avec le peu de recul disponible, personne ne peut prédire ce qui adviendra en 2003 en Amérique du Nord, et encore moins au Québec où le virus n'a été présent que pendant une seule saison. Chose certaine, la maladie est encore en émergence et le risque d'une épidémie importante demeure possible. La maladie représente un potentiel de morbidité et de mortalité qui n'est pas négligeable. Tout porte à croire qu'en 2003, d'autres cas surviendront au Québec. Aussi faut-il se préparer en conséquence, malgré toutes les incertitudes et les biais présents dans l'information disponible.

6.2 TRAITEMENTS AUX LARVICIDES

L'emploi de larvicides pour réduire le risque de transmission du virus du Nil occidental constitue un moyen de prévention qui doit être considéré sérieusement. Des larvicides agissant de manière spécifique sur les larves de moustiques sont largement utilisés, à travers le monde, pour le contrôle de l'action des insectes piqueurs. Ils sont couramment utilisés en lutte anti-vectorielle. D'ailleurs, pour combattre les insectes piqueurs considérés comme une nuisance, environ une vingtaine de municipalités du Québec utilisent déjà des larvicides depuis de nombreuses années. Au Québec, les larvicides *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) et le méthoprène pourraient être utilisés. Ils sont reconnus comme étant très efficaces contre les vecteurs pouvant transmettre le virus du Nil occidental et ils présentent de nombreux avantages par rapport aux insecticides chimiques traditionnels.

Des larvicides, tels que le Bti, ont été utilisés aux États-Unis depuis la première éclosion de VNO à New York, en 1999. En 2002, plusieurs villes ou juridictions américaines en ont utilisé. Certaines l'ont fait de manière préventive, d'autres en mode correctif. Par comparaison avec les secteurs où il n'y a pas eu de tels traitements, un nombre de cas moins important, sinon une absence de cas, semble avoir été rapporté dans les secteurs de certaines villes ou États où des traitements avec des larvicides ont été faits (par exemple, Chicago, Maryland, Minneapolis, Texas). Ces observations — certaines présentées à des congrès scientifiques, d'autres restant encore anecdotiques — indiquent une efficacité des traitements larvicides préventifs contre le VNO. La logique appuie ces constatations : les traitements aux larvicides diminuent le nombre de moustiques vecteurs qui peuvent transmettre le virus aux oiseaux et aux populations humaines. Cependant, l'information disponible en ce qui concerne l'efficacité des traitements reste fragmentaire, seules les observations positives étant rapportées à ce jour. Les résultats d'études plus poussées et complètes restent à venir.

Aux États-Unis, les CDC recommandent que les activités de prévention incluent, en plus d'un programme d'éducation publique et le développement de plans locaux de surveillance et de lutte intégrée, le contrôle prioritaire des moustiques du genre *Culex*, particulièrement dans les régions urbaines et suburbaines. Au Québec, il n'existe aucun programme de ce genre. Les programmes existants de contrôle des moustiques visent essentiellement à réduire les nuisances liées à la présence d'insectes piqueurs (moustiques et mouches noires). Sans être totalement efficaces contre la transmission du virus, puisque ces programmes n'atteignent pas les principales espèces de moustiques reconnues comme vecteurs du VNO envers l'homme (par exemple, *Culex*), ils devraient tout de même permettre de diminuer le risque de transmission du virus en agissant sur certains vecteurs responsables de la transmission aux oiseaux ou sur d'autres vecteurs reconnus comme des vecteurs mineurs du VNO envers la population humaine.

Toutefois, le contrôle des *Culex*, comme le recommandent les CDC, demeure la stratégie la plus importante de réduction du risque de transmission du VNO chez l'être humain, les *Culex* étant présents et nombreux en zone urbaine et suburbaine, où l'on retrouve la plus grande densité de population. Un programme jumelant le contrôle des *Culex* sp. et des moustiques piqueurs printaniers (nuisance) serait le plus efficace. Il pourrait être nécessaire de compléter les opérations de contrôle des *Culex* sp. avec un traitement de puisards de rue en utilisant du méthoprène, puisque le Bti est moins efficace aux doses normalement recommandées dans les eaux fortement chargées en matière organique⁴ en suspension. L'insecticide biologique *Bacillus sphaericus* est plus efficace dans ces conditions, mais il n'est pas homologué au Canada actuellement.

6.3 RÉPERCUSSIONS POSITIVES

Puisqu'ils diminueraient le nombre de larves de moustiques dans les gîtes de reproduction et, ainsi, le nombre de moustiques adultes qui en émergeraient, il est logique de croire que les traitements de larvicides entrepris dès le printemps réduiraient le risque de transmission du virus du Nil occidental. De tels traitements permettraient vraisemblablement :

- de réduire la morbidité et la mortalité causées par le VNO;
- d'éviter la survenue d'éclosions importantes dans les zones traitées;
- de diminuer les possibilités d'utilisation de moyens de contrôle chimiques (adulticides) ayant des répercussions potentiellement plus importantes sur l'environnement et sur la santé humaine.

L'ensemble des acteurs du domaine de la santé publique et leurs partenaires font preuve d'unanimité lorsqu'ils sont consultés. En effet, ils s'entendent sur la nécessité de prendre tous les moyens disponibles en vue de diminuer le plus possible le risque de devoir faire appel, en dernier recours, à l'utilisation d'insecticides (adulticides) chimiques. Tous reconnaissent également la nécessité de tenir des campagnes d'éducation de la population afin que les individus et les communautés emploient des moyens de protection personnelle, modifient certaines habitudes pour réduire leur exposition aux moustiques et interviennent sur leur environnement immédiat afin de diminuer le nombre de gîtes de développement larvaire. Cependant, ces moyens sont jugés moins efficaces que les contrôles préventifs par utilisation de larvicides. Ils sont donc considérés comme une stratégie de prévention complémentaire, quoique essentielle, et devraient se dérouler préférablement, lorsque cela est possible, en concordance avec des traitements faits avec des larvicides, des gîtes de reproduction des moustiques.

⁴ En fait, c'est l'activité résiduelle du *Bti* qui est, de beaucoup, moindre que celle du méthoprène.

6.4 RÉPERCUSSIONS NÉGATIVES

Le *Bti* est un insecticide reconnu comme étant sécuritaire pour l'environnement et pour la santé humaine. De manière générale, aucun effet néfaste en raison de son utilisation n'a été observé dans les organismes non ciblés, contrairement au méthoprène dont l'utilisation pourrait affecter d'autres organismes aquatiques. Ces deux produits ne présentent pas de risques notables pour la santé des mammifères et des êtres humains. Il n'y a pas de documentation à propos de la résistance au *Bti* en milieu naturel; de plus, certaines expériences faites en laboratoire, quoique positives pour l'acquisition d'une résistance, se sont rapidement révélées réversibles après quelques générations. Il a été démontré que les moustiques pouvaient développer une résistance au méthoprène. Cependant, ce phénomène n'a été rapporté qu'une seule fois en milieu naturel.

Toutefois, l'utilisation de larvicides sur une large échelle pourrait venir perturber l'évolution naturelle de l'épizootie dans les zones traitées. Pour l'instant, il est difficile, voire impossible, de prévoir quel sera l'impact à long terme de telles interventions sur le développement de l'immunité naturelle de la population québécoise et de la faune aviaire, ni le risque supplémentaire que cela pourrait occasionner, dans quelques années, chez les personnes âgées. En effet, il est plausible que des traitements répétés pendant de longues périodes avec des larvicides pourraient avoir des répercussions à long terme sur l'épizootie et sur la santé humaine (par exemple, une perturbation du développement de l'immunité, une augmentation des cas à long terme chez les personnes âgées plus vulnérables). Par contre, ce ne sont là que des hypothèses. Il existe très peu de documentation sur la question du développement d'une immunité contre le VNO dans la population, ce qui limite beaucoup l'évaluation que l'on peut faire des répercussions possibles de traitements préventifs répétés annuellement et pendant une longue période. Compte tenu du risque immédiat et en raison des nombreuses incertitudes et de la gravité de la maladie, les avantages qui découlent du recours à des traitements préventifs avec des larvicides sont plus nombreux que les risques.

6.5 FAISABILITÉ

Le Québec possède la capacité sur le plan technique et le savoir-faire utile pour entreprendre des traitements préventifs. Il existe des firmes privées spécialisées capables de mener à bien de telles opérations de contrôle larvaire. Les produits les plus efficaces et les plus sécuritaires existent déjà. Les principales difficultés sont les délais nécessaires pour l'obtention des autorisations gouvernementales et municipales, l'existence de règlements municipaux interdisant l'application de pesticides et la présence de zones naturelles protégées (parcs, refuges, etc.).

Actuellement, la principale difficulté en ce qui concerne la faisabilité est la détermination précise des endroits où des traitements préventifs devraient avoir lieu. Les données récoltées en 2002 au Québec sur les populations aviaires, les populations de moustiques et les populations humaines infectées par le VNO, quoique incomplètes et présentant de nombreuses lacunes (biais d'échantillonnage, données recueillies pendant un an seulement, etc.), indiquent que des traitements préventifs avec des larvicides ne seraient efficaces pour réduire le risque de transmission du VNO en 2003 que sur l'île de Montréal et dans la ceinture urbaine autour de Montréal. De plus, compte tenu de la situation épidémiologique actuelle au Québec en 2002, un traitement de tout ce secteur ne semble pas nécessaire. Il semble particulièrement important de traiter les points chauds dans les zones à forte densité humaine, qui ont

montré la plus grande activité du VNO en 2002, autant dans la faune aviaire et parmi les vecteurs que dans les populations humaines.

Compte tenu du caractère imprévisible de l'activité des moustiques d'une année à l'autre, du peu de recul épidémiologique et de l'expérience limitée en ce qui concerne le VNO au Québec, ces choix ne pourront garantir que, durant l'été 2003, d'autres foyers de transmission active ne soient pas découverts, et ils ne pourront pas empêcher l'apparition de nouveaux cas humains en 2003 dans les zones non traitées du sud du Québec. Toutefois, les traitements préventifs assureraient une importante diminution du risque de transmission du VNO dans les zones où ce dernier a été le plus actif durant la saison 2002. Ils permettraient probablement de diminuer le nombre de cas humains au Québec, mais ils ne sauraient empêcher l'apparition de tout cas puisque la population du Québec va continuer à être exposée au virus.

Jumelée à un programme de surveillance serrée des moustiques dans les zones non traitées, l'opération faciliterait aussi le démarrage d'opérations de contrôle correctif dans des secteurs non traités de façon préventive. En effet, le déploiement d'une équipe pour procéder à des traitements correctifs exige des délais importants qui risquent de compromettre une bonne partie de l'efficacité de telles interventions. Au printemps 2003, la présence, dans la région de Montréal, d'une ou de plusieurs équipes effectuant un contrôle des insectes piqueurs permettrait de déployer des traitements correctifs et, au besoin, de procéder plus rapidement à leur exécution, tel que l'énonce le plan d'intervention gouvernemental (2002) en cas de risque important d'épidémie humaine.

Dans les secteurs de la région métropolitaine de Montréal qui ne seraient pas traités, il sera important de mettre en place un système de surveillance, serrée et suivie, des moustiques. Ailleurs au Québec, un plan de surveillance devra aussi être prévu.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Prenant en considération :

- qu'il y a eu présence du VNO au Québec en 2002 parmi des oiseaux et des moustiques, et qu'il y a eu apparition de cas humains, parmi lesquels deux décès;
- que la probabilité est forte que d'autres cas surviennent en 2003;
- que la gravité des effets des infections par le VNO est plus importante que ce qui avait été prévu;
- qu'il y a absence de vaccin pour prévenir la maladie dans la population humaine;
- que les CDC recommandent de faire des traitements préventifs et que des observations positives sur l'efficacité des traitements préventifs sont rapportées;
- que l'avènement d'une situation grave ne peut être écarté en 2003 à Montréal, situation qui pourrait être semblable à celle qui est survenue à Chicago ou à Toronto au cours de l'été 2002;
- que le virus du Nil occidental est encore une infection en émergence en Amérique du Nord;
- que, compte tenu des incertitudes, nul ne peut prédire comment la situation évoluera au Québec en 2003;

les membres du groupe de travail sont d'avis qu'en 2003, il faudrait mettre en place au Québec des mesures efficaces et proportionnées pour prévenir le maximum de dommages et pour diminuer la morbidité, la mortalité et les coûts de santé associés au virus du Nil occidental, et ce, sans risque ni conséquence négative pour l'environnement et la santé humaine.

Il est donc recommandé, pour la saison 2003 seulement, de mettre sur pied au Québec, tôt au printemps, un programme de traitement préventif de réduction du risque de transmission du VNO, employant le larvicide *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) et, au besoin, le méthoprène, dans les principaux points chauds de transmission du virus dans la grande région du Montréal métropolitain. Ce programme devra permettre une augmentation, au besoin, de la capacité et de la rapidité d'intervention correctrice et il devra être accompagné d'une surveillance plus serrée des risques et de la transmission du VNO dans les zones non traitées.

Nous croyons que cette recommandation s'inscrit dans l'esprit du plan d'intervention gouvernemental pour le contrôle de la transmission du virus du Nil occidental.

Un plan de communication spécifique devra être conçu pour annoncer et expliquer cette recommandation.

Selon les membres du groupe de travail, à partir des données de la saison 2002, il est probable que seul le traitement de trois à cinq points chauds serait nécessaire à Montréal ainsi que sur la rive sud et la rive nord de la région métropolitaine. Il est certain qu'il existe peu de données véritablement solides pour déterminer l'emplacement des points chauds. Par contre, ces données sont les seules disponibles présentement et un choix basé sur des considérations arbitraires ne serait pas meilleur. Toute intervention devra être appuyée sur des données, même si celles-ci demeurent perfectibles.

Les critères retenus pour déterminer les endroits à traiter sont :

- la densité de la population humaine;
- la présence de cas humains en 2002;
- les données de surveillance aviaire de 2002;
- les données de surveillance entomologique de 2002, y compris l'indice M.I.R. (minimum infectious rate).

L'objectif visé par des traitements préventifs avec des larvicides est la diminution du risque pour la santé humaine. Toutefois, la mise en place d'activités de contrôle préventif aura aussi l'intérêt et le net avantage d'améliorer la capacité de déployer et d'entreprendre très rapidement des opérations de contrôle correctif dans des endroits non traités, si le risque de transmission devait le justifier. La priorité devra être accordée aux traitements contre les larves des principales espèces reconnues comme vecteurs, notamment les quatre espèces trouvées porteuses du VNO au Québec en 2002, particulièrement les *Culex* en zone urbaine et suburbaine. Pour les municipalités qui, actuellement, mettent en œuvre un programme de contrôle des nuisances causées par les insectes piqueurs, ces programmes peuvent être maintenus et tout traitement supplémentaire d'autres vecteurs pouvant transmettre le virus du Nil occidental ne sera nécessaire que dans les cas où un foyer de transmission actif est détecté dans ces municipalités. Il sera essentiel d'évaluer l'ensemble de l'opération, tant dans les secteurs traités que dans ceux qui ne le sont pas; une collaboration avec les CDC qui réalisent actuellement ce type d'étude devrait être envisagée. Cette évaluation devrait être appuyée sur un système de surveillance intégrée de l'activité du VNO dans la population, parmi les oiseaux et les moustiques, et ce, partout au Québec.

Ces recommandations sont valables seulement pour la saison 2003 de manifestation du VNO; elles devront être réévaluées au cours de l'automne 2003, à la lumière du déroulement de l'activité du virus et en vue de la saison 2004. Si la nécessité d'entreprendre des traitements préventifs annuels devait persister durant plusieurs années, il sera opportun d'évaluer plus en profondeur les répercussions probables et de proposer des moyens afin de limiter les possibilités de répercussions négatives sur la santé et l'environnement.

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYME (2001). *Surveillance and response procedures for mosquito-borne arbovirus emergencies*. Illinois Department of Public Health, Springfield, 75 p.
- BASRUR, S. (2003). *Toronto Staff Report*. 25 p.
- BASRUR, S. V. (2002). *Toronto Staff Report*. 14 p.
- BASTILLE, A., M. LAFERRIÈRE, J.-C. LECLERC et A. NADEAU (1985). *Programme de surveillance médico-environnementale des pulvérisations aériennes d'insecticides biologiques Bacillus thuringiensis var. kurstaki contre la tordeuse des bourgeons de l'épinette*. Département de santé communautaire Rivière-du-Loup, 66 p.
- BECKER, N. (1997). Microbial control of mosquitoes : Management of the Upper Rhine mosquito population as a model programme *Parasitology Today*, 13 (12): 485-487.
- BECKER, N. et H. W. LUDWIG (1993). Investigation on possible resistance in *Aedes vexans* field populations after a 10-year application of *Bacillus thuringiensis*, *Journal of American Control Association*, 9 (2): 221-224.
- BERNSTEIN, I. L., J. A. BERNSTEIN, M. MILLER, S. TIERZIEVA, D. I. BERNSTEIN, Z. LUMMUS, M. K. SELGRADE, D. L. DOERFLER et V. L. SELIGY (1999). Immune responses in farm workers after exposures to *Bacillus thuringiensis* pesticides. *Environmental Health Perspectives*, 107: 575-582.
- BOISVERT, M. et J. BOISVERT (2000). Effects of *Bacillus thuringiensis var. israelensis* on target and nontarget organisms : a review of laboratory and field experiments. *Biocontrol science and Technology*, 10: 517-561.
- CAMPBELL, G. L. (2003). *Summary of National West Nile Virus Surveillance Data, 2002*. 4th National Conference on West Nile Virus in the United States, New Orleans, February 9, 2003, www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/pdf/Campbell_Surv_4th03.pdf
- CAMPBELL, G. L., A. A. MARFIN, R. S. LANCIOTTI et D. J. GUBLER (2002). West Nile Virus. *The Lancet Infectious Disease*, 2: 519-529.
- CDC (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION) (2002a). *West Nile Virus Update Current Case Count*. www.cdc.gov/od/oc/media/wncount.htm
- CDC (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION) (2002b). Provisional Surveillance Summary of the West Nile Virus Epidemic - United States, January-November 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(50): 1129-1133.
- CDC (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION) (2002c). Intrauterine West Nile Virus Infection - New York, 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(50): 1135-1136.
- CDC (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION) (2002d). Acute Flaccid Paralysis Syndrome Associated With West Nile Virus Infection – Mississippi and Louisiana, July-August 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(50): 1135-1136.

- CHAPPUIS S. (2002). *Approche moléculaire de l'impact de Bacillus thuringiensis israelensis en tant que biopesticide : Persistance et transfert génétique horizontal, après 12 ans d'applications dans une zone humide protégée* (Bolle di Magadino). Thèse de doctorat (n° 3377), Faculté des sciences de l'Université de Genève, Suisse, 110 p.
- CHOWERS, M. Y., R. LANG, F. NASSAR, D. BEN-DAVID, M. GILADI ET E. RUBINSTEIN, A. ITZHAKI, J. MISHAL, Y. SIEGMAN-IGRA, R. KITZES, N. PICK, Z. LANDAU, D. WOLF, H. BIN, E. MENDELSON, S. D. PITLIK et M. WEINBERGER (2001). Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerging Infectious Diseases*, 7: 675-678.
- CHEVALIER, P., L. ST-LAURENT, O. SAMUEL et D. G. BOLDUC (2002). *Larvicides pour contrer la transmission du virus du Nil occidental chez les humains*. Institut national de santé publique du Québec, 46 p.
- CSE (COMITÉ DE SANTÉ ENVIRONNEMENTALE DU QUÉBEC) (1995). *Avis de santé publique sur l'utilisation du pesticide biologique Bacillus thuringiensis en milieu forestier agricole et urbain*. Avis préparé à l'intention du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 10 p.
- DAME, D. A., G. J. WICHTERMAN et J. A. HORNBY (1998). Mosquito (*Aedes taeniorhynchus*) resistance to methoprene in an isolated habitat. *Journal of American Control Association*, 14: 200-203
- DE AMORIN, G. V., B. WHITTOME, B. SHORE et D. B. LEVIN (2001). Identification of *Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki* strain HD1-like bacteria from environmental and human samples after aerial spraying of Victoria, British Columbia, Canada, with Foray 48B. *Applied and Environmental Microbiology*, 67: 1035-1043.
- DE BARJAC, H. (1990). Characterization and prospective view of *Bacillus thuringiensis israelensis*, p. 11-15. Dans *Bacterial control of mosquitoes and black flies : biochemistry, genetics and applications of Bacillus thuringiensis israelensis and Bacillus sphaericus*. H. de Barjac and D. J. Sutherland (Eds), Rutgers University Press, New Brunswick.
- DE BARJAC, H., I. LARGET, L. BÉNICHOU, V. COSMAO, G. VIVIANI, H. RIPOUTEAU et S. PAPION (1980). *Test d'innocuité sur les mammifères avec du sérotype H14 de Bacillus thuringiensis*. Organisation mondiale de la santé, Genève (document WHO/VBC/80.761).
- DIAMOND, M. S., B. SHRESTHA, A. MARRI, M. MAHAN et M. ENGLE (2003). B cells and antibody play critical role in the immediate defense of disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *Journal of Virology*, 77: 2578-2586.
- ELLIOTT, L. J., R. SOKOLOW, M. HEUMANN et S. L. ELEFANT (1988). An exposure characterization of a large scale application of a biological insecticide *Bacillus thuringiensis*. *Applied Industrial Hygiene*, 3: 119-122.
- ELLIS, R. (2001). *Municipal Mosquito Control Guidelines*. Prairie Pest Management, Document préparé pour Santé Canada, Version April 2001. 54 p.

- EXTOXNET (EXTENSION TOXICOLOGY NETWORK). (2001). *Pesticide information profiles : methoprene*. pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/haloxypmethylparathion/methoprene-ext.html
- FISHER, R. et L. ROSNER (1959). Toxicology of the microbial insecticide Thuricide. *Agricultural and Food Chemistry*, 7: 686-688.
- FULIGNI, D. (2001). *Mosquito control and pesticides use in Massachusetts*. Masters degree project, Department of urban and environmental policy, Tufts University, Massachusetts, 30 p.
- GARIÉPY, C., L. LAMBERT, F. MILORD, J. MASSICOTTE et J. PICARD (2002). *Épidémiologie et effets de l'infection par le virus du Nil occidental sur la santé humaine*. Institut national de santé publique du Québec, 86 p.
- GDG ENVIRONNEMENT (2002). *Programme de surveillance des moustiques dans la province de Québec - Compte-rendu des activités de la saison 2002*. 42 p.
- GDG ENVIRONNEMENT (2000). *Surveillance, prévention et contrôle de la transmission du virus du Nil occidental au Québec - Proposition d'un plan d'intervention*. 52 p.
- GEORGHIOU, G. P. et M. C. WIRTH (1997). Influence of exposure to single versus multiple toxins of *Bacillus thuringiensis subsp. israelensis* on development of resistance in the mosquito *Culex quinquefasciatus* (Diptera : Culicidae). *Appl. Environ. Microbiol.*, 63: 1095-1101.
- GLARE, T. R. et M. O'CALLAGHAN (1998). *Environmental and health impacts of Bacillus thuringiensis israelensis*. Report prepared for the New Zealand ministry of Health, 58 p.
- GLARE, T. R. et M. O'CALLAGHAN (1999). *Environmental and health of the insect juvenile hormone analogue S-methoprene*. Report prepared for the New Zealand ministry of Health, 106 p.
- GLASS, J. D., O. SAMUELS et M. M. RICH (2002). Poliomyelitis Due to West Nile Virus. *N. Engl. J. Med.*, 347 (16): 1280.
- GORBACH, S. L., J. G. BARTLETT et N. R. BLACKLOW, éditeurs (1998). *Infectious diseases*. W. B. Saunders Company, 2^e édition, 2594 p.
- GREEN, M., M. HEUMANN, R. SOKOLOV, L. R. FOSTER, R. BRYANT et M. SKEELS (1990). Public health implications of the microbial pesticide *Bacillus thuringiensis*: an epidemiological study, Oregon, 1985-86. *American Journal of Public Health*, 80: 848-852.
- HAN, L. Z. (1988). *Selection of resistance to biological insecticide, Bacillus thuringiensis var. israelensis in Culex pipiens pallens*. Contribution from Shanghai Institute of entomology, 8: 153-156.
- HANOSKI, J. M., G. J. NIEMI, A. R. LIMA et R. R. REGAL (1997a). Response of breeding birds to mosquito control treatments of wetlands. *Wetlands*, 17 (4): 485-492.
- HANOSKI, J. M., G. J. NIEMI, A. R. LIMA et R. R. REGAL (1997b). Do mosquito control treatments of wetlands affect red-winged blackbird (*Agelaius phoeniceus*) growth, reproduction, or behavior? *Environ. Toxicol. Chem.*, 16 (5): 1014-1019.

- HEITLAND, G. W. (Ed.) (2001). *Tomes . system, Meditext . Medical management*, Micromedex, Englewood, Colorado (Delivery method CD-ROM).
- HENRICK, C. A., J. KO, J. NGUYEN, J. BURLESON, G. LINDAHL, D. VAN GUNDY et J. M. EDGE (2002). Investigation of the relationship between S-methoprene and deformities in anurans. *Journal of American Control Association*, 18 (3): 214-221.
- HERNANDEZ, E., F. RAMISSE, J.-P. DUCOUREAU, T. CRUEL et J.-D. CAVALLO (1998). *Bacillus thuringiensis subsp. konkukian (serotype H34)* superinfection: case report and experimental evidence of pathogenicity in immunosuppressed mice. *Journal of Clinical Microbiology*, 36: 2138-2139.
- HERNANDEZ, E., F. RAMISSE, T. CRUEL, R. LE VAGUERESSE et J.-D. CAVALLO (1999). *Bacillus thuringiensis* serotype H34 isolated from human and insecticidal strains serotypes 3a3b and H14 can lead to death of immunocompetent mice after pulmonary infection, FEMS. *Immunology and Medical Microbiology*, 24: 43-47.
- HERNANDEZ, E., F. RAMISSE, P. GROS et J.-D. CAVALLO (2000). Super-infection by *Bacillus thuringiensis* H34 or 3a3b can lead to death in mice infected with the influenza A virus, FEMS. *Immunology and Medical Microbiology*, 29: 177-181.
- JOINT MEETING PESTICIDES REVIEW (JMPR) (2001). *Pesticides residues in food 2001; Toxicological evaluations : Methoprene and S-methoprene*. 29 p. www.inchem.org/documents/jmpr/jmprmono/2001pr09.htm
- JOHNSON, R. T., D. S. BURKE, MÉ ELWELL, C. J. LEAKE, A. NISALAK, C. H. HOKE et W. LORSOMRUDEE (1985). Japanese encephalitis: immunocytochemical studies of viral antigen and inflammatory cells in fatal cases. *Annals of Neurology*, 18: 567-573.
- JORGENSON, T. A. et D. P. SASMORE (1972a). *Toxicity studies of ZR-515 (Altosid™ Technical)—(1) acute IP in rats, (2) repeated IP in rats, (3) two-week, range-finding dietary studies in rats and dogs*. Report No. 1. SRI Project LSC-1833.1, Submitted to WHO by Novartis Animal Health Australasia Ltd, Pendle Hill, NSW, Australia.
- JORGENSON, T. A. et D. P. SASMORE (1972b). *Toxicity studies of Altosid technical (1) ninety-day subacute in rats, (2) ninety day subacute in dogs*. SRI Project No. LSC-1833.2, 11/72, Submitted to WHO by Novartis Animal Health Australasia Ltd, Pendle Hill, NSW, Australia.
- KELLEY, T. W., R. A. PRAYSON et C. M. ISADA (2003). Spinal Cord Disease in West Nile Virus Infection. *N. Engl. J. Med.*, 348 (6): 1279.
- KESSON, A. M., Y. CHENG et N. J. C. KING (2002). Review: regulation of immune recognition molecules by flavivirus, West Nile. *Viral Immunology*, 15: 273-283.
- KIESS, A. (1981). Use of insect growth regulator. *Pest Control*, 49: 27-28.
- KILLEEN, J. C. et RAPP, W. R. (1974). *A three generation reproduction study of Altosid™ in rats*. Project No. 73R-892, BioDynamics Inc. Submitted to WHO by Novartis Animal Health Australasia Ltd, Pendle Hill, NSW, Australia.

- KOMAR, N., S. LANGEVIN, S. HINTEN, N. NEMETH, E. EDWARDS, D. HETTLER, B. DAVIS, R. BOWEN et M. BUNNING (2003). Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerging Infectious Diseases*, 9 (3): 311-322.
- KOMAR, N. N. A. PANELLA, J. E. BURNS, S. W. DUSZA, T. M. MASCARENHAS et T. O. TALBOT (2001). Serologic evidence for West Nile Virus infection in birds in the New York City Vicinity during an outbreak in 1999. *Emerging Infectious Diseases*, 7: 621-625.
- KULKARNI, A. B., A. MÜLLBACHER et R. V. BLANDEN (1991). Functional analysis of macrophages, B cells and splenic dendritic cells as antigen-presenting cells in West Nile virus-specific murine T lymphocyte proliferation. *Immunology and Cell Biology*, 69: 71-80.
- LABUDA, M., O. KOZUCH, E. ZUFFOVÀ, E. ELECKOVÀ, R. S. HAILS et P. A. NUTTALL (1997). Tick-borne encephalitis virus transmission between ticks cofeeding on specific immune natural rodent hosts. *Virology*, 235: 138-143.
- LA CLAIR, J. J., J. A. BANTHE et J. DUMONT (1998). Photoproducts and metabolites of a common insect growth regulator produce developmental deformities in *Xenopus*. *Environmental Science and Technology*, 32: 1453-1461.
- LACOURSIÈRE, J. O. et J. BOISVERT (1994). *Le Bacillus thuringiensis israelensis et le contrôle des insectes piqueurs au Québec*. Laboratoire de recherche sur les arthropodes piqueurs. Département de chimie-biologie, Université du Québec à Trois-Rivières, 74 p.
- LAFERRIÈRE, M. et A. BASTILLE (1987). *Étude immunologique impliquant les composantes de l'insecticide biologique Bacillus thuringiensis var. kurstaki*. Département de santé communautaire Grand-Portage, 21p.
- LEIS, A. A., D. S. STOKIC, J. L. POLK, V. DOSTROW et M. WINKELMANN (2002). A Poliomyelitis-like Syndrome from West Nile Virus Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347 (16): 1279.
- LUDWIG, G. V., P. P., CALLE, J. A. MANGIAFICO, B. L. RAPHAEL, D. K. DANNER, J. A. HILE, T. L. CLIPPINGER, J. F. SMITH, R. A. COOK et T. MCNAMARA (2002). An outbreak of West Nile virus in a New York City captive wildlife population. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 67: 67-75.
- LAWLER, S. P., T. JENSEN, D. A. DRITZ et G. WITHTERMAN (1999). Field efficacy and nontarget effects of the mosquito larvicides temephos, methoprene, and *Bacillus thuringiensis var. israelensis* in Florida mangrove swamps. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 15 (4): 446-452.
- LAWLER, S. P., D. A. DRITZ et T. JENSEN (2000). Effects of sustained-release methoprene and a combined formulation of liquid methoprene and *Bacillus thuringiensis israelensis* on insects in salt marshes. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 39 (2): 177-182.
- LETARTE, R. (1985). *Suivi médical chez des populations mises en contact de Bacillus thuringiensis lors d'arrosages aériens dans la péninsule gaspésienne*. Syndicat des Producteurs de bois du Bas-Saint-Laurent, Service canadien des forêts, Université Laval, 82 p.

- MAHY, B. W. J. et L. COLLIER, ÉDITEURS (1998). *Topley & Wilson's microbiology and microbial infections*. Volume 1, Virology, Arnold, 9^e édition, 1086 p.
- MASSON, L., R. BROUSSEAU, G. VIEL, et Y. BIDON (2003). *Recherche d'isolats indigènes de bacille de Thuringe serovar israelensis (Bti) dans l'environnement naturel québécois*, Institut de recherche en biotechnologie (Conseil national de recherches du Canada) et AEF Global. Rapport synthèse réalisé par AEF Global dans le cadre d'une étude subventionnée par le Programme d'aide à la recherche et au développement en environnement du ministère de l'Environnement du Québec, 8 p.
- McCLINTOCK, J. T., C. R. SCHAFFER et R. D. SJOBLAD (1995). A comparative study of the mammalian toxicity of Bacillus thuringiensis-based pesticides. *Pesticide Science*, 45: 95-105.
- MENV (MINISTÈRE DE L'ENVIRONNEMENT DU QUÉBEC) (1999). *Questions posées par le ministère de l'Environnement du Québec à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) à propos du B.t.i. (Bacillus thuringiensis var. israelensis) et des impacts de ces traitements contre les insectes piqueurs et réponses reçues*. Service des pesticides et des eaux souterraines, 7 p.
- MSSS (MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC) (2002). *Plan d'intervention gouvernemental pour le contrôle de la transmission du virus du Nil occidental au Québec*. Gouvernement du Québec, 28 p.
- NAKASAWA, M. (1975). *Rabbit subacute dermal toxicity test of Altosid*. Project No. NRI-PL-74-2465, Nomura Research Laboratory, Japan. Submitted to WHO by Novartis Animal Health Australasia Ltd, Pendle Hill, NSW, Australia.
- NAKASAWA, M., A. NOMURA, T. FURUHASHI, J. MIHORI et E. IKEYA, (1975a). *Determination of teratogenic potential of Altosid administered orally to mice*. Nomura Research Institute, Japan, Submitted to WHO by Novartis Animal Health Australasia Ltd, Pendle Hill, NSW, Australia.
- NAKASAWA, M., H. MATSUMIYA et I. ISHIKAWA, (1975b). *Test of Altosid toxicity. III. Determination of teratogenic potential of Altosid administered orally to rabbits*. Report No. NRI-PL-74-2465, Nomura Research Institute, Japan, Submitted to WHO by Novartis Animal Health Australasia Ltd, Pendle Hill, NSW, Australia.
- NASH, D., F. MOSTASHARI, A. FINE, J. MILLER, D. O'LEARY, K. MURRAY et autres (2001). The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New England Journal of Medicine*, 344: 1807-1814.
- NEPPL, C. C. (2000). *Management of resistance to Bacillus thuringiensis toxins*. Environmental studies program, University of Chicago, Illinois, 35 p. environment.uchicago.edu/studies/thesis/papers/cami.pdf
- NIEMI, G. J., A. E. HERSHEY, L. SHANNON, J. M. HANOWSKI, A. LIMA, R. P. AXLER et R. R. REGAL (1999). Ecological effects of mosquito control on zooplankton, insects, and birds. *Environ. Toxicol. Chem.*, 18 (3): 549-559.

- NOBLE, M. A., P. D. RIBEN et G. J. COOK (1992). *Microbiological and epidemiological surveillance programme to monitor the health effects of Foray 48B BTK spray*. Department of Pathology, Department of Health Care and Epidemiology, University of British-Columbia, University Hospital (Vancouver), pagination variée.
- PAUL, W. S. (2003). *West Nile Virus in Chicago, 2002 - Local Surveillance Issues*. 4th National Conference on West Nile Virus in the United States, New Orleans, February 9, 2003, www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/pdf/Paul4th03.pdf
- PEPPERELL, C., N. RAU, S. KRAJDEN, R. KERN, A. HUMAR, B. MEDERSKI, A. SIMOR, D. E. LOW, A. MCGEER, T. MAZZULLI, J. BURTON, C. JAIGOBIN, M. FEARON, H. ARTSOB, M. A. DREBOT, W. HALLIDAY et J. BRUNTON (2003). West Nile virus infection in 2002: morbidity and mortality among patients admitted to hospital in south central Ontario. *Canadian Medical Association Journal*, 168 (11): 1399-1405.
- PONT, D., E. FRANQUET et J. N. TOURENQ (1999). Impact of different *Bacillus thuringiensis* variety *israelensis* treatments on a chironomid (*Diptera Chironomidae*) community in a temporary marsh. *J. Econ. Entomol.*, 92 (2): 266-272
- PILON, P. A., S. CHHENG, J. LAVIGNE, R. ALLARD, K. JOCHEM et M. TREMBLAY (2003). *Émergence du virus du Nil occidental (VNO) et santé publique - Rapport sur l'état de la situation à Montréal pour 2002 et recommandations à mettre en place pour 2003*. Document de travail, 42 p. et annexes.
- RTECS (REGISTRY OF TOXIC EFFECTS OF CHEMICAL SUBSTANCES) (2001). National Institute for Occupational safety and Health, Cincinnati (Delivery Method CD-ROM), Micromedex, Englewood, Colorado.
- SAITO, M. (1975). *Investigation of Altosid toxicity I. Determination of the subacute toxicity to beagle dogs of Altosid inhalation*. Study No. NRI-PL-74-2465, Nomura Research Laboratory, Japan.
- SALAMITOU, S., F. RAMISSE, M. BREHELIN, D. BOURGUET, N. GILOIS, M. GOMINET, E. HERNANDEZ et D. LERECLUS (2000). The plcR regulon is involved in the opportunistic properties of *Bacillus thuringiensis* and *Bacillus cereus* in mice and insects. *Microbiology*, 146: 2825-2832.
- SAMPLES, J. R. et H. BUETTNER (1983). Corneal ulcer caused by a biologic insecticide (*Bacillus thuringiensis*). *American Journal of Ophthalmology*, 95: 258-260.
- SEJVAR, J. J. (2003). *Emerging Clinical Syndromes of West Nile Virus Infection*. 4th National Conference on West Nile Virus in the United States, New Orleans, February 9, 2003, www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/pdf/Sejvar_4th03.pdf
- SHELLAM, G. R., M. Y. SANGSTER et N. UROSEVIC (1998). Genetic control of host resistance to flavivirus infection in animals. *Revue Scientifique et Technique*, 17: 231-248.
- SHETTY, P. (2002). West Nile Virus Causes Poliomyelitis-Like Syndrome. *The Lancet Infectious Disease*, 2: 53.

- SIEGEL, J. P. (2001). The mammalian safety of *Bacillus thuringiensis*-based insecticides. *Journal of Invertebrate Pathology*, 77: 13-21.
- SIEGEL, J. P. et J. A. SHADDUCK (1990a). Mammalian Safety of *Bacillus thuringiensis israelensis*, dans DE BARJAC, H. et D. J. SUTHERLAND (Eds), *Bacterial Control of Mosquitos & Black Flies*. Rutgers University Press, New Brunswick. p. 202-217.
- SIEGEL, J. P. et J. A. SHADDUCK (1990b). Clearance of *Bacillus sphaericus* and *Bacillus thuringiensis* ssp. *israelensis* from mammals. *Journal of Economic Entomology*, 83: 347-355.
- SIEGEL, J. P., J. A. SHADDUCK et J. SZABO (1987). Safety of the entomopathogen *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* for mammals. *Journal of Economic Entomology*, 80: 717-723.
- SOUTHAM, C. M. et A. E. MOORE (1954). Indiced virus infections in man by the Egypt isolates of West Nile virus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 3: 19-50.
- TARDEL, G., S. RUTA, V. CHITU, C. ROSSI, T. F. TSAI et C. CERNESCU (2000). Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and iGG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile virus infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 38: 2232-2239.
- THOMAS, W. E. et D. J. ELLAR (1983). *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* crystal δ -endotoxin: effects on insect and mammalian cells in vitro and in vivo. *Journal of Cell Science*, 60: 181-197.
- TOMLIN, C.D.S. (Ed) (1997). *The pesticide manual, a world compendium*. 11th edition, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Grande-Bretagne, p. 817-819.
- US EPA (U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, OFFICE OF PREVENTION, PESTICIDES AND TOXIC SUBSTANCES) (2001). *June 2001 Updated of the Marsh 1991 Methoprene R.E.D Fact Sheet*. 9 p., www.epa.gov/pesticides/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet_105401.pdf
- US EPA (U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, OFFICE OF PREVENTION, PESTICIDES AND TOXIC SUBSTANCES) (1998). *Reregistration Eligibility Decision (RED): Bacillus thuringiensis*. Document EPA738-R-98-004, 157 p.
- US EPA (U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY) (1991). *Reregistration eligibility document: isopropyl (2E, 4E)-11-methoxy-3, 7, 11-trimethyl-2,4-dodeca-dienoate (referred to as methoprene)*. List A Case No. 0030, 40 p.
- VARGIN, V. V. et B. F. SEMENOV (1986). Changes of natural killer cell activity in different mouse lines by acute and asymptomatic flavivirus infections. *Acta Virology*, 30: 303-308.
- WARREN, R. E., D. RUBENSTEIN., D. J. ELLAR, J. M. KRAMER et R. J. GILBERT (1984). *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* : protoxin activation and safety. *The Lancet*, 1: 678-679.
- WAZETER, F. X. et E. I. GOLDENTHAL (1973). ZR-1564: *Acute toxicity studies in rabbits (322-004)*. IRDC, Submitted to WHO by Novartis Animal Health Australasia Ltd, Pendle Hill, NSW, Australia.

- WAZETER, F. X. et E. I. GOLDENTHAL (1975a). *Eighteen month oral carcinogenic study in mice*, Report No. 322-003, International Research and Development Corporation, dated 14 March, Submitted to WHO by Novartis Animal Health Australasia Ltd, Pendle Hill, NSW, Australia.
- WAZETER, F. X. et E. I. GOLDENTHAL (1975b). *Chronic oral toxicity studies with Altosid technical*. Report No. 322-001, International Research and Development Corporation, dated 14 March, Submitted to WHO by Novartis Animal Health Australasia Ltd, Pendle Hill, NSW, Australia.
- WHIRT, M. C., G. P. GEORGHIOU et B. A. FEDERICI (1997). CytA enables CryIV endotoxins of *Bacillus thuringiensis* to overcome high levels of CryIV resistance in the mosquito, *Culex quinquefasciatus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 10536-10549.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) (1999). *Bacillus thuringiensis*, Environmental Health Criteria 217. International Programme on Chemical Safety, 105 p.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) (1999b). *Guideline specifications for bacterial larvicides for public health use (Draft)*, Report of the WHO informational consultation, Communicable diseases prevention and control, WHO pesticide evaluation scheme (WHOPES). 28-30 April 1999, WHO/CDS/CPC/WHOPES/99.2, 8 p.
- ZOHRABIAN, A., M. MELTZER, L. PETERSEN, J. SEJVAR et R. RATARD (2003). *Economic Analysis of the 2002 WVN Epidemic in Louisiana*. 4th National Conference on West Nile Virus in the United States, New Orleans, February 9, 2003, www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/pdf/Zohrabian4th03.pdf