MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

U.S.T.T-B

MALI-USA
International Center for Excellence in Research (ICER)
Malaria Research and Training Center (MRTC-E)
Dept. of Vectors and Vector Borne Diseases

FACULTE DE PHARMACIE
BAMARO - MALI
FAPH - USTTB

FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)

Année universitaire : 2019- 2020

Thèse N °……

TITRE

Surveillance de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides dans cinq sites sentinelles au Mali

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 18/01/2020 devant le jury de la Faculté de Pharmacie

Par :

M. ABDOULAYE S DAO

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)

Président du Jury :	**Pr Amadou**	**Diallo**
Membres du Jury :	**Pr Guimogo**	**DOLO**
	Pr Alpha S	**YARO**
Co-directeur de Thèse :	**Dr Mamadou B.**	**COULIBALY**
Directeur de Thèse :	**Pr Sékou Fantamady TRAORE**	

"Ce travail a été commandité par le Programme National de Lutte contre le Paludisme avec l'appui financier de PSI-Mali à travers un programme du Fonds Mondial. Le MRTC est seul responsable du contenu de ce document"

DEDICACE

- **A mon père feu Souleymane Dao**

Je dédie ce modeste travail à mon cher et regretté père Souleymane **DAO,** ton départ prématuré nous a laissé des souvenirs inoubliables. Tu as tout fait pour que nous réussissons dans ce monde, tu nous as toujours conseillé dans le travail et à prendre du courage, saches que tu es toujours présent pour moi par la pensée, je regrette que tu ne sois pas là ce jour, où se concrétise ton espoir de me voir devenir pharmacien. Trouves ici cher papa l'expression de ma plus profonde gratitude.

Dors en paix cher PAPA Amen !!!!!!!

Remerciements

- **A ALLAH**

L'Unique, le Parfait, le Sage, l'Omnipotent, le Miséricordieux par qui et pour qui nous sommes et à qui nous serons, de m'avoir donné la vie, la santé, et de m'avoir guidé sur le droit chemin. C'est par votre grâce que je suis arrivé à ce niveau aujourd'hui.

- **Au Prophète Mohamed Arasouloulah (Paix et Bénédictions sur Lui)**

Tu es le Prophète le plus sollicité, recours te fera quand toute l'humanité sera face aux dures épreuves. Reçois ma reconnaissance, Prophète béni. Oui ma reconnaissance pour l'Islam. Sauve-moi le jour où toutes les âmes seront affaiblies, gloire à Toi, Serviteur d'ALLAH et des autres créatures.

- **A mon père feu Souleymane Dao**

Mon cher Papa, tu nous as quittés très tôt, merci pour tous ce que tu as fait pour nous.

- **A ma mère feu Koura Dao**

Extraordinaire maman, que de larmes versées ! Que de souffrances ! Que de prières élevées vers les cieux ! Que de sacrifices ! Tu peux sécher tes larmes et dire Amen car Dieu a exhaussé tes vœux. Maman tu as toujours su aimer, su pardonner et su partager dans la discrétion. Aucun mot ne saurait traduire notre profond amour pour toi. Ma princesse, je t'aime Maman, Que le Miséricordieux te pardonne et te gratifie de sa bonté inestimable à l'au-delà !

- **A ma grande mère Béworo Dao**

Où que tu sois saches que je pense à toi et que je t'aime de tout mon cœur.

- **Aux victimes du paludisme**

Certes, vous aviez été victimes, d'une défaillance face à un ennemi armé d'un polymorphisme gigantesque et complexe hébergé par une bestiole douée de prolifération chevronnée dans un lieu bien entretenu. Mais, un jour, on racontera qu'ils ont vécu au temps d'immunisation du système et de leurs connaisseurs.

Nous ne vous oublierons pas, nous vous rendons hommage. Vous avez toutes nos bénédictions, ainsi notre compassion pour vos familles.

- **A tout le corps professoral de la Faculté de Pharmacie et celui de la Médecine et d'Odontostomatologie**

Pour la qualité de la formation reçue.

- **A l'ensemble du personnel de Malaria Research and Training Center** pour avoir accepté de diriger cette thèse.
- **A mon épouse Maimouna Dao**

Ton amour est un don du Dieu. Aucun remerciement aussi expressif qu'il soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi. Dans tes yeux, j'ai toujours pu lire de la tendresse, tu es une étoile dans ma vie. Tu m'as toujours soutenu, compris et réconforté, tu es et restera toujours ma source d'inspiration. Merci pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements ; Merci pour tout.

Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu.

- **A mes frères : Youssouf Dao, Adama Dao, Dramane Dao, Soungalo Dao, Salif Dao, Abou Dao, Mamadou Dao**

Vous êtres et vous serez toujours mes premiers compagnons pour la vie. Je vous souhaite une longue vie et beaucoup de chance.

- **A mes sœurs : Mariam Dao, Nah Dao, Mamou Dao, Alimata Dao, Bibata Dao, Maimouna Dao, Awa Dao**

Que ce travail soit pour vous un ciment de consolidation du lien de sang qui nous unit.

- **A mes très chers beaux parents**

Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour, et ma reconnaissance pour vous.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert depuis mon mariage, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer notre vie de couple et notre bien-être, de votre tolérance, et de votre bonté exceptionnelle. Vous restez pour moi le symbole d'un amour original et d'une parenté idéale. J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir. Puisse Dieu le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse un jour vous rendre ne serait-ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour nous.

- **A mes deux garçons : Djouma Dao et Souleymane Dao**

Mes chéris vous êtes le plus beau cadeau que le bon Dieu m'a offert. J'espère que ma thèse sera pour vous une source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre. Votre joie de vivre et vos sourires ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir. Que Dieu vous garde, vous protège et me donne les moyens pour subvenir à vos besoins.

- **A mes très chères belles sœurs**

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur. Je vous aime très fort.

- **A mon tonton Pr Sounkalo Dao**

Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Je suis sûr que vous êtes fières de moi aujourd'hui. Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs. Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci, je vous aime énormément et je suis vraiment très fière d'être votre garçon. J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

- **A tous mes oncles et tantes**

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé.

- **A mes adorables cousins et cousines**

Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.

- **A mes amis et collègues**

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

- **A mes collègues de la pharmacie Koumba**

Facama Sissoko, Alassane Koné, Boubacar Traoré, Madina Dieng, Yacouba Dioumacy, Mariam Koné, Bakary Bah, Baba Sacko, Fousseyni Diarra, Mamadou Traoré, Oumou Sissoko, Salimata Diarra, Harouna Morba

Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour, et ma reconnaissance pour vous.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert dans le travail, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer notre compréhension, notre tolérance, et de notre bonté exceptionnelle dans le travail. Vous restez pour moi le symbole d'un amour original et d'une parenté idéale. J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir. Puisse Dieu le tout puissant nous donne santé, bonheur et longue vie.

- **A mes amis les plus chers : Seydou Dao, Daouda Dao, Adama Dao, Issa Dao, Jean Saye, Béguélé Goïta, Mamadou Goïta**

Comme on a l'habitude de le dire : « c'est dans les moments difficiles qu'on reconnaît les vrais amis ». Moi, je vous ai reconnu, car vous étiez toujours là pour me soutenir dans les moments durs. Sachez qu'en aucun instant, je n'ai regretté votre compagnie. Merci pour votre affection et votre sincère fidélité. Que Dieu renforce davantage ce lien si sacré qui nous unit.

- **Aux familles**

Dao à Tandio, Saye et Coulibaly à Kati, Sangaré à Sikasso.

Merci pour vos conseils et vos soutiens matériels et moraux.

- **A mes encadreurs**

Brehima DIALLO, Sidy DOUMBIA, Amadou GUINDO, Lakamy SYLLA, Bilkissou YAGOURE, Daouda NIARE etc.

Vous avez toujours répondu présent et avec enthousiasme quand j'avais besoin de vous. Vous m'avez gratifié de tant de respect. C'est le lieu de vous remercier pour tout ce que vous avez déployé comme efforts en ma faveur. Je vous souhaite une bonne carrière professionnelle engagé au sens large de toutes les nations. En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.

- **Aux personnels du laboratoire transgénique**

Lakamy SYLLA, Brehima DIALLO, Cheick O CAMARA, Daouda NIARE, Alahaye M MAIGA, Abdoulaye KONE, Amadou GUINDO, Sidy DOUMBIA, Yahaya KEITA, Bilkissou YAGOURE, Aissata SANOGO, Abdoulaye TRAORE

- **A l'équipe de Management de Target Malaria**

Bilkissou YAGOURE et Baba M'BARAKOU

- **A l'équipe d'entomologie de Target Malaria**

Nafomon SOGOBA, Amadou GUINDO, Brehima DIALLO, Sidy DOUMBIA

- **A l'équipe d'engagement communautaire et de la communication de Target Malaria**

Samba I DIOP, Bakara DICKO, Souleymane KODIO, Fatoumata TRAORÉ, Hatouma SAMOURA, Kadiatou SANOGO, Sekou Ze COULIBALY, Sotigui COULIBALY

Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais vous remercier assez. Ce travail est le nôtre.

Aux personnels du MRTC

- **A mes maîtres et collaborateurs**

Mamadou B COULIBALY, Adama SACKO, Boubacar COULIBALY, Daman SYLLA, Boubacar TEMBELY, Diango CISSE, Mohamed DIARRA, Karim SAWADOGO, Adama COULIBALY, Aminata NIAMBELE, Assitan TIRERA, Amadou BERTHE, Sékou BAGAYOKO, Fatoumata DIAW, Ladji SACKO, Cheick O SANOGO, Gaoussou FOFANA, Moribo COULIBALY, Bakary O DIARRA, Chata DOUMBIA, Daouda OULOGUEM, Mariam DOUMBIA, Moridie SIDIBE, Diakaridia FOMBA, Bassala BAGAYOKO, Anata TRAORE, Sale SIDIBE, Sekou GOITA, Issaka SAMAKE, Toumani KONATE, Yacouba DIARRA, Makan CAMARA, Salif KONE, Moussa DIALLO, Aboubacar FOFANA, Djenedou DIAKITE, Ouretou SIDIBE, Fatoumata BALLO, Moussa DIALLO, Zana L SANOGO, Ousmane YOSSI, Djibril SAMAKE, Lakamy SYLLA, Brehima DIALLO, Amadou GUINDO, Sidy DOUMBIA, Bilkissou YAGOURE, Daouda NIARE, Cheick O CAMARA, Nafomon SOGOBA, Mamadou DIAKITE, Souleymane KAREMBE, Moussa DIALLO, Yaya COULIBALY, Ibrahim, Moussa SISSOKO, Moussa KEITA, Mahamoudou TOURE, Adama DAO, Alpha Seydou YARO,

Dès mes premières heures parmi vous, j'ai lu en vous sans flatterie l'image des hommes intègres, plein de bon sens. La gérontocratie que vous initiez contraste bien avec l'ambiance scientifique. Chacun de vous a su donner le maximum de lui-même pour m'aider chaque fois que je me trouvais dans la nécessité. Que de mots pour vous remercier et plus de sens pour clamer votre disponibilité.

- **A mes camarades internes**

Alahaye M MAIGA, Yahaya KEITA, Abdoulaye KONE

- **A tous les informaticiens du MRTC**

Sidy SOUMARE, Salimata TRAORE, Amadou DIALLO, Mady DIARRA, Issa BAH, Aoua

COULIBALY

- **A nos garçons de salles**

Noumory COULIBAY et Alassane KANE pour leur appui combien de fois inestimable.

- **Au bureau de sécurité**

Bakary A COULIBALY, Aïssata B MAIGA et l'ensemble des agents de sécurité

En témoigne de la grande joie que j'ai éprouvée en travaillant avec vous.

- **Aux Bailleurs de Fonds : PLNP et PSI Mali**

Pour leur soutien inestimable

Hommage aux membres du jury

A notre Maître et président du jury

Professeur Amadou DIALLO,

- **Professeur en biologie et zoologie à la FMOS**
- **Recteur honoraire de l'université de Bamako**

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veuillez, Cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

A notre Maître et juge

Professeur Guimogo DOLO

- **PhD en entomologie-parasitologie médicale,**
- **Responsable de l'enseignement de la génétique à la FMOS,**
- **Membre du Comité Sahélien des Pesticides.**
- **Membre du Comité "Vector Control Working Group" (VCWG) de Roll Back Malaria,**
- **Consultant du Programme Santé de "Earth Institut" de l'Université de Columbia.**

Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous ont reçus en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous prions, cher Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.

A notre Maître et juge

Professeur Alpha S YARO

- **PhD en Entomologie- Parasitologie**
- **Chef de DER Biologie de la FST- U.S.T.T.B-Mali.**
- **Maitre-Assistant CAMES**
- **Senior Scientist, MRTC /FMOS-FPHA- Point G**

Cher Maitre, nous avons été très honorés d'avoir fait votre connaissance.

Vos qualités intellectuelles, humaines, votre simplicité et votre ouverture d'esprit font de vous un être apprécié de tous.

Trouvez ici cher Maître le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Co-directeur

Docteur Mamadou B. COULIBALY

- **Docteur en Pharmacie,**
- **PhD en sciences biologiques,**
- **Responsable de :**

  L'unité génomique et protéomique

  L'unité transgénique du MRTC.

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail.

Les conseils fructueux que vous nous avez prodigués ont été très précieux, nous vous en remercions.

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grande estime et profond respect.

Veuillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde admiration.

A notre Maître et Directeur de thèse

Monsieur le professeur Sékou Fantamady TRAORE,

- **PhD en entomologie médicale, responsable de l'enseignement de la biologie cellulaire à la FMPOS.**
- **Directeur du département entomologie du MRTC,**

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu guider ce travail.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez-nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

Liste des abréviations

% : Pourcentage

ace-1 : Acetylcholinesterase-1

AChE : Acétylcholinestérase

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNr : Acide Désoxyribonucléique ribosomal

An.: *Anopheles*

CDC: Centers of Diseases Control and prevention

COEs : Carboxylestérases

CSCom : Centre de Santé Communautaire

CSP : Circumsporozoïte Surface Protein

°C : Degré Celcius

Cyp4: Cytochrome de famille 4

CYP4H14 : Cytochrome P 4H14

CYP6M2: Cytochrome **P 6M2**

CYP6P3: Cytochrome P 6P3

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

D : Densité

DNSI : Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique

DNCT : Direction Nationale des Collectivités Territoriales

EDS : Enquête Démographique et de Santé

EXT : Extérieur

F1 : Première progéniture au laboratoire des femelles collectées sur le terrain

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

GPIRM: Global Plan for Insecticide Resistance Management in malaria vectors

GST : Glutathion-S-Transférases

H: Heure

HR : Humidité Relative

ICER : International Center for Excellence in Research

IRM: Insecticide Resistance Management

INT : Intérieur

Km : Kilomètre

***KDT50* :** *Knockdown* Time 50 (Temps nécessaire pour assommer 50% des moustiques exposés)

***KDT90* :** *Knockdown* Time 90 (Temps nécessaire pour assommer 90% des moustiques exposés)

K+ : ion de potassium

L1 : Larve de stade 1

L2 : Larve de stade 2

L3 : Larve de stade 3

L4 : Larve de stade 4

L1014F : mutation de Leucine en Phénylalanine en position1014

L1014S : mutation de Leucine en Serine en position 1014

m.a : agressivité

Mc : Mortalité corrigée

mn : minute

Mort tem : Mortalité des lots témoin

Mort test : Mortalité des lots tests

MILDA : Moustiquaires Imprégnée d'insecticide à Longue Durée d'Action

mm: millimètre

MRTC: Malaria Research and Training Center

Na+ : ion sodium

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

***P.* :** *Plasmodium*

PCR : Polymerase Chain Reaction

PID : Pulvérisation Intra Domiciliaire

PMI : President 's Malaria Initiative

PSI : Population Service International

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

Ppm : Piqûre par personne et par mois

PSC : Pyrethroid Spray Catch

PyR2 : Pyrethrinoids Receptor 2 **(Récepteur 2** des pyrethrinoïdes)

***s.l* :** *sens large*

***s.s* :** *sens strict*

SOP : Standard Operational Procedure

Spp : plusieurs espèces, du latin (*species plurimae)*

USTTB : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

WHO: World Health Organization

Table des matières

1. Introduction 1

2. Objectifs 3

2.1. Objectif général 3

2.2. Objectifs spécifiques 3

3. Généralités 4

3.1. Les parasites du paludisme 4

3.1.1. Cycle biologique du parasite 4

3.1.1.1. Cycle chez le moustique 4

3.1.1.2. Cycle chez l'humain (Schizogonie) 5

3.2. Vecteurs du paludisme 6

3.2.1. Classification 6

3.2.2. Biologie des anophèles vecteurs 6

3.2.3. L'œuf 9

3.2.4. La larve 10

3.2.5. La nymphe 10

3.2.6. L'adulte 11

3.3. Systématique et distribution du complexe *An. gambiae* 11

3.4. Les insecticides utilisés en santé publique 15

3.4.1. Les carbamates 16

3.4.2. Les organochlorés 16

3.4.3. Les organophosphorés 16

3.4.4. Les pyréthrinoïdes de synthèse 17

3.4.5. Les benzyolurées (perturbateurs de mues) 17

3.4.6. Les insecticides d'origine bactérienne 17

3.4.7. Les insecticides d'origine végétale 17

3.4.8. Autres classes d'insecticides 18

3.4.8.1. Les néonicotinoïdes 18

3.4.8.2. Les pyrroles 18

3.4.9. Utilisation et conséquence des insecticides en agriculture 18

3.5. La résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides 20

3.5.1. Les mécanismes de la résistance 20

3.5.1.1. Les résistances métaboliques par surproduction d'enzymes détoxifiantes 21

3.5.1.2. Les résistances par modification de la cible 21

3.5.1.3. Les résistances par modifications comportementales 22

3.5.2. Impact de la résistance 22

3.5.2.1. Sur la dynamique des populations de moustiques 22

3.5.2.2. Impact de la résistance sur les méthodes de lutte antivectorielle 23

3.6. Gestion de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides 24

4. Matériels et méthodes 26

4.1. Sites et période d'étude 26

4.1.1. Monographie des sites 27

4.1.2. Les sites sentinelles (villages) et leurs coordonnées géographiques 30

4.2. Détermination de la sensibilité des vecteurs du paludisme aux insecticides couramment utilisés dans la lutte anti-vectorielle du paludisme 30

4.2.1. La collecte d'anophèles 30

4.2.2. Elevage des moustiques a l'insectarium du MRTC 31

4.2.3. Bio-essais pour la détection de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides 31

4.2.4. Etablissement des cartes de distribution géographique de la résistance des vecteurs du paludisme 32

4.3. Détermination de la composition, de la densité et de l'agressivité des vecteurs du paludisme 32

4.3.1. Capture des moustiques adultes par aspersion de pyréthrinoïdes ou « Pyrethroid Spray Catch » 32

4.3.1.1. Identification et tri des moustiques 32

4.3.1.2. Densité anophélienne 33

4.3.1.3. Agressivité (m.a) 33

4.4. Saisie et analyse des données 33

5. Considérations éthiques 33

6. Résultats 34

6.1. Sensibilité des vecteurs du paludisme aux insecticides 34

6.1.1. Temps de *knockdown* (*KDT50* et *KDT90*) par site d'étude et par an 34

6.1.2. Taux de mortalité après 24 heures des moustiques soumis aux différents insecticides par site d'étude 40

6.1.3. Récapitulatif des statuts de résistances/sensibilité d'*An gambiae s.l* et d'*An. funestus* . 52

6.1.4. Cartes de distribution géographique de la résistance des vecteurs du paludisme 54

6.2. Détermination de la composition, de la densité et de l'agressivité des vecteurs dans les cinq sites sentinelles au Mali 62

6.2.1. Inventaire des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les sites sentinelles en 2017 et 2018 62

6.2.2. Détermination des espèces d'*Anopheles gambiae s.l* 66

6.2.2.1. Fréquence des espèces d'*An. gambiae s.l* dans les sites sentinelles en 2017 66

6.2.2.2. Fréquence des espèces d'*An. gambiae s.l.* dans les sites sentinelles en 2018 66

6.2.3. Densité et agressivité des vecteurs du paludisme dans les sites sentinelles 67

6.2.3.1. Densité et agressivité d'*An. gambiae s.l* en 2017 67

6.2.3.2. Densité et agressivité *d'An. gambiae s.l* en 2018 68

7. Commentaires et Discussions 69

7.1. Sensibilité d'*An. gambiae s.l* aux insecticides 69

7.2. Composition vectorielle 70

7.3. Densité et agressivité 71

8. Conclusion et recommandations 72

8.1. Conclusion 72

8.2. Recommandations 72

9. Références bibliographiques 73

Résumé 79

Liste des tableaux

Tableau 1 : Sites d'étude et leurs coordonnées géographiques 30

Tableau 2 : Récapitulatif des statuts de résistances/sensibilité d'*An gambiae s.l* et d'*An. funestu* en 2017 52

Tableau 3 : Récapitulatif des statuts de résistances/sensibilité d'*An gambiae s.l* et d'*An. funestu* en 2018 53

Tableau 4 : Espèces d'*An. gambiae s.l* dans les cinq sites sentinelles au mois d'Octobre-Novembre 2017 66

Tableau 5 : Espèces d'*An. gambiae s.l* dans les cinq sites sentinelles au mois d'Octobre-Novembre 2018 67

Liste des figures

Figure 1: Cycle biologique du Plasmodium (https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html) [15]. 6

Figure 2 : Cycle biologique des *Anopheles* (Source de l'image: Thèse de médecine, Daman Sylla, 2014) [25]. 9

Figure 3 : Œuf d'Anophèles d'après *Russell et al, 1963* [27]. 10

Figure 4 : Arthropodes d'intérêt Médical et Vétérinaire (Source : Les vecteurs *d'arboviroses* dans l'ouest de l'océan indien [29]). 12

Figure 5 : Systématique des moustiques (Source : Les vecteurs *d'arboviroses* dans l'ouest de l'océan indien [30]). 13

Figure 6 : Carte mondiale des espèces vectrices dominantes du paludisme (Source : https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-5-69*))* [35]. 15

Figure 7 : Carte du Mali montrant les différentes zones éco-climatiques et les sites sentinelles retenus 26

Figure 8 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés à la deltamethrine 0,05% à Bandiagara en 2017. 34

Figure 9: Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Bandiagara en 2018. 35
Figure 10 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Bougouni en 2017. 35
Figure 11 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides (à Bougouni en 2018. 36
Figure 12 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Niono en 2017. 37
Figure 13 : Temps de *knockdown* des moustiques d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Niono en 2018. 37
Figure 14 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Nioro du Sahel en 2017. 38
Figure 15 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Nioro du Sahel en 2018. 39
Figure 16 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Bandiagara en 2017. 40
Figure 17 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Bandiagara en 2018. 41
Figure 18 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Bougouni en 2017. 42
Figure 19 : Taux de mortalité à 24 heures *d'An. gambiae s.l* exposés aux différents Insecticides à Bougouni en 2018. 43
Figure 20 : Taux de mortalité à 24 heures *d'An. gambiae s.l* exposés aux différents Insecticides à Niono en 2017. 44
Figure 21 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l.* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Niono en 2018. 45
Figure 22 : Taux de mortalité *d'An. funestus s.l.* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Niono en 2017. 46
Figure 23 : Taux de mortalité d'*An. funestus* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Niono en 2018. 47
Figure 24 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Nioro du Sahel en 2017. 48

Figure 25 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Nioro du sahel en 2018. 49
Figure 26 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Taliko en 2017. 50
Figure 27 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l.* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Taliko en 2018. 51
Figure 28 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au bendiocarbe en 2017 et 2018 54
Figure 29 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au DDT en 2017 et 2018 55
Figure 30 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au deltamethrine en 2017 et 2018 56
Figure 31 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au fénitrothion en 2017 et 2018 57
Figure 32 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au permethrine en 2017 et 2018 58
Figure 33 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au propoxur en 2018 59
Figure 34 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au lambdacyhalothrine en 2018 60
Figure 35 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité d'*An. funestus* au fenitrothion en 2018 60
Figure 36 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité d'*An. funestus* au propoxur en 2018 61
Figure 37 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité *d'An. funestus* au propoxur en 2018 61
Figure 38 : Proportions des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les collectes à Bandiagara en 2017 et 2018 62
Figure 39 : Proportions des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les collectes à Bougouni en 2017 et 2018. 63
Figure 40 : Proportions des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les collectes à Niono en 2017 et 2018. 64

Figure 41 : Proportions des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les collectes à Nioro du Sahel en 2017et 2018 64
Figure 42 : Proportions de moustiques rencontrés dans les collectes à Taliko en 2017. 65
Figure 43 : Densité et agressivité d'*An. gambiae s.l* dans les sites sentinelles au mois d'Octobre-Novembre 2017 67
Figure 44 : Densité et agressivité d'*An. gambiae s.l* dans les sites sentinelles au mois d'Octobre-Novembre 2018 68

1. Introduction

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde [1]. Il est dû à un protozoaire du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique femelle du genre *Anopheles*. II demeure un problème majeur de santé. Les évidences récentes montrent que les progrès réalisés dans la lutte contre le paludisme sont au ralenti.

Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme est estimé à 228 millions en 2018. La plupart des cas (213 millions soit 93 %) ont été enregistrés dans la région Africaine, loin devant la région d'Asie du sud-est (3,4 %) et la région de Méditerranée orientale (2,1 %). Une réduction du nombre de décès dus au paludisme a été observée durant ces dernières années avec une estimation de 405000 en 2018 contre 435000 en 2017 et 585000 en 2010 [2].

Au Mali, les statistiques sanitaires font état de 2439995 cas de paludisme dont, le nombre de décès enregistré était 1178 en 2018 [3]. Les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes sont les couches les plus affectées par cette maladie avec une prévalence nationale de 52% chez les enfants de moins de cinq ans [4].

Les principaux vecteurs responsables de la transmission du paludisme sont *An. coluzzii, An. gambiae, An. arabiensis* et *An. funestus* [5]. Le complexe *An. gambiae s.l* est composé de neuf espèces (*An. amharicus ; An. arabiensis; An. bwambae; An. gambiae; An. coluzzii, An. melas; An. comorensis; An. merus et An. quadriannulatus)* [6]. *An. coluzzii, An. gambiae. et An. arabiensis* sont rencontrés au Mali.

La lutte anti-vectorielle est une composante essentielle de la stratégie globale de lutte contre le paludisme de l'organisation mondiale de la santé (OMS)[7]. Cette composante est principalement basée sur la distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticides et la pulvérisation intra-domiciliaire (PID). Toutes ces deux méthodes requièrent l'utilisation des insecticides sur une longue période donnant ainsi la voie au développement de la résistance des vecteurs vis à vis des insecticides utilisés. Les classes d'insecticides recommandées par l'organisation mondiale de la santé pour l'usage en santé publique sont : les organochlorés, les pyréthrinoïdes, les organophosphorés et les carbamates, les pyrroles et les néonicotinoïdes.

Le Mali paye un très lourd tribut au paludisme avec 52% de prévalence chez les enfants de moins de cinq ans [4]. Le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP), depuis sa création en 1993, a beaucoup amélioré les différentes stratégies de lutte contre le paludisme, notamment les moyens de préventions et le traitement. Aujourd'hui les moustiquaires utilisées sont les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA). Ainsi 39

% des ménages possèdent au moins une MILDA pour deux personnes. Le taux de couverture universelle est plus élevé en milieu urbain que rural (44 % contre 38 %) [8].

Depuis 2005, le Mali bénéficie d'un soutien à travers l'initiative présidentielle (PMI) des Etats-Unis d'Amérique dans la lutte contre le paludisme dans quinze pays africains. Cette initiative a une composante de lutte anti-vectorielle basée sur la PID et la distribution des MILDA. Etant donné que le Mali est un pays dont l'économie est basée sur l'agriculture à plus de 80% où les insecticides sont utilisés en très grande quantité, il est facile d'imaginer que la pression issue de cette utilisation contribue à l'installation et au maintien du phénomène de la résistance chez les insectes. Dans un tel environnement où il y a une triple pression (agriculture, PID et MILDA) sur les vecteurs du paludisme, il devient impératif de mettre en place un système efficace de suivi de la résistance aux insecticides chez ces vecteurs. Au Mali, il y a des évidences de l'existence de la résistance aux insecticides. La résistance a été rapportée chez les vecteurs du paludisme à au moins un insecticide des classes (les organochlorés, les pyréthrinoïdes, les organophosphorés et les carbamates) recommandées par l'OMS [9]. Certains mécanismes de résistance sont mis en évidences tel que le *kdr* et le *ace-1R* et d'autres sont à chercher et à décrire.

Dans le cadre de son plan stratégique de lutte contre le paludisme, le PNLP avec PSI (Population Service International) au Mali, à travers le financement du Fonds Mondial et l'appui technique du MRTC (Malaria Research and Training Center), entreprend la surveillance de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides.

La gestion de la résistance aux insecticides passe entre autres, par la surveillance régulière, la détection précoce de la résistance et une bonne coordination entre les différents acteurs intervenant dans la lutte contre le paludisme [10].

Le but principal de cette étude est de mettre à la disposition des preneurs de décisions des informations sur l'évolution de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides couramment utilisées dans la prévention contre le paludisme au Mali. Ainsi, la présente étude se propose de faire le suivi de la résistance des vecteurs aux insecticides au niveau de 5 sites sentinelles au Mali.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

- Evaluer la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides dans cinq sites sentinelles au Mali.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la sensibilité des vecteurs du paludisme aux insecticides couramment utilisés dans la lutte anti-vectorielle du paludisme.
- Etablir des cartes de distribution géographique de la résistance des vecteurs du paludisme au Mali.
- Déterminer la composition, la densité et l'agressivité des vecteurs dans les cinq sites sentinelles au Mali.

3. Généralités

3.1. Les parasites du paludisme

Depuis les travaux de Ross en 1897 en Inde et de Grassi en Italie, on sait que le parasite du paludisme découvert par Laveran en 1880 en Algérie est transmis d'un humain à un autre par l'intermédiaire d'un vecteur biologique, un moustique du genre *Anophèles* [11].

II existe cinq espèces plasmodiales capables d'infecter l'humain.

Ce sont *: P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale et P. knowlesi* qui est récemment trouvé infectant chez l'humain [12].

Le *P. falciparum* est le parasite le plus dangereux car l'infection due à ce parasite peut être mortelle.

3.1.1. Cycle biologique du parasite

Le cycle de développement du parasite s'effectue obligatoirement entre deux hôtes (un hôte intermédiaire, l'humain et un hôte définitif qui est l'anophèle vecteur. Le cycle se déroule successivement en deux phases : phase asexuée (humain) et phase sexuée (anophèle). Les sporozoïtes injectés à l'humain par un moustique infecté gagnent rapidement le foie.

Après une phase de multiplication les parasites sont ensuite libérés dans la circulation sanguine et pénètrent dans les hématies. Au niveau des hématies ils subissent des différentes transformations : (mérozoïtes, trophozoïtes et schizontes). C'est la phase érythrocytaire ou endo-erythrocytaire qui est responsable des manifestations cliniques de la maladie. Ces manifestations sont entre autres :

- un accès fébrile et rythme,
- une destruction massive d'hématies qui entraine une anémie hémolytique,
- un sub-ictère,
- une détérioration de l'état général pouvant aboutir à la cachexie.

3.1.1.1. Cycle chez le moustique

Au cours de la piqûre d'un individu infecté, le moustique prélève des gamétocytes mâles et femelles, précurseurs des gamètes, qui fusionnent dans l'estomac de l'insecte pour former un zygote qui se transforme en un ookinète doué de motilité. Ce dernier interagit avec la face liminale de l'épithélium stomacal qu'il traverse, et se transforme sur la surface externe de l'estomac en oocyste. Au sein de l'oocyste sont produits de nombreux sporozoïtes, qui sont libérés au bout de quelques jours dans l'hémocœle du moustique. Ces sporozoïtes entrent en

contact avec l'épithélium des glandes salivaires, qu'ils envahissent et peuvent alors être transmis à un nouvel hôte humain à l'occasion d'une piqûre [13].

3.1.1.2. Cycle chez l'humain (Schizogonie)

- **Cycle exo-érythrocytaire**

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin envahissent les hépatocytes en quelques minutes, grâce à l'interaction entre la protéine majeure de la surface du sporozoïtes (CSP) et un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique de l'hépatocyte du côté de l'espace de contact avec le sang circulant (Figure1).

Le sporozoïtes entre alors en phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore. La prolifération intracellulaire repousse en périphérie le noyau de la cellule. Ce dernier finit par constituer une masse multi-nucléée appelée schizonte (schizonte hépatocytaire), qui après quelques jours de maturation, éclate et libère des milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine.

Cette phase de multiplication est asymptomatique et dure de 8 à 15 jours selon les espèces. Dans les infections dues aux *Plasmodium vivax et ovale*, on peut observer les formes dormantes appelées hypnozoïtes (schizogonie hépatique retardée) entraînant la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après l'infection, expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec ces espèces [14].

- **Cycle intra érythrocytaire**

C'est la phase du cycle qui est responsable des symptômes imputables au paludisme. Ces symptômes sont d'intensités variables en fonction du profil immunitaire de la personne infectée. Les mérozoïtes libérés lors de la rupture des schizontes hépatocytaire vont commencer le cycle sanguin asexué de prolifération en infectant les érythrocytes. Le mérozoïtes pénètre grâce à un processus parasitaire actif et se différencie au sein de la vacuole parasitophore en anneau, puis en trophozoïtes, stade à partir duquel une intense phase réplicative commence. Il donne alors naissance au schizonte qui après une segmentation montre une forme caractéristique de rosaces, entraînant la destruction des globules rouges et la libération de 8 à 32 mérozoïtes. Ces mérozoïtes vont rapidement réinfecter d'autres érythrocytes sains et commencer un nouveau cycle de réplication. L'ensemble de ce cycle dure 48 à 72 h selon l'espèce.

L'apparition des gamétocytes a lieu après un certain nombre de cycles, généralement vers la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison. Certains mérozoïtes subissent une maturation accompagnée d'une différenciation

sexuée et se transforment en gamétocytes mâles et femelles. À la suite d'une nouvelle piqûre lors de son repas sanguin, les gamétocytes mâles et femelles (au dimorphisme sexuel marqué) sont ingérés par l'anophèle pour un nouveau cycle [14].

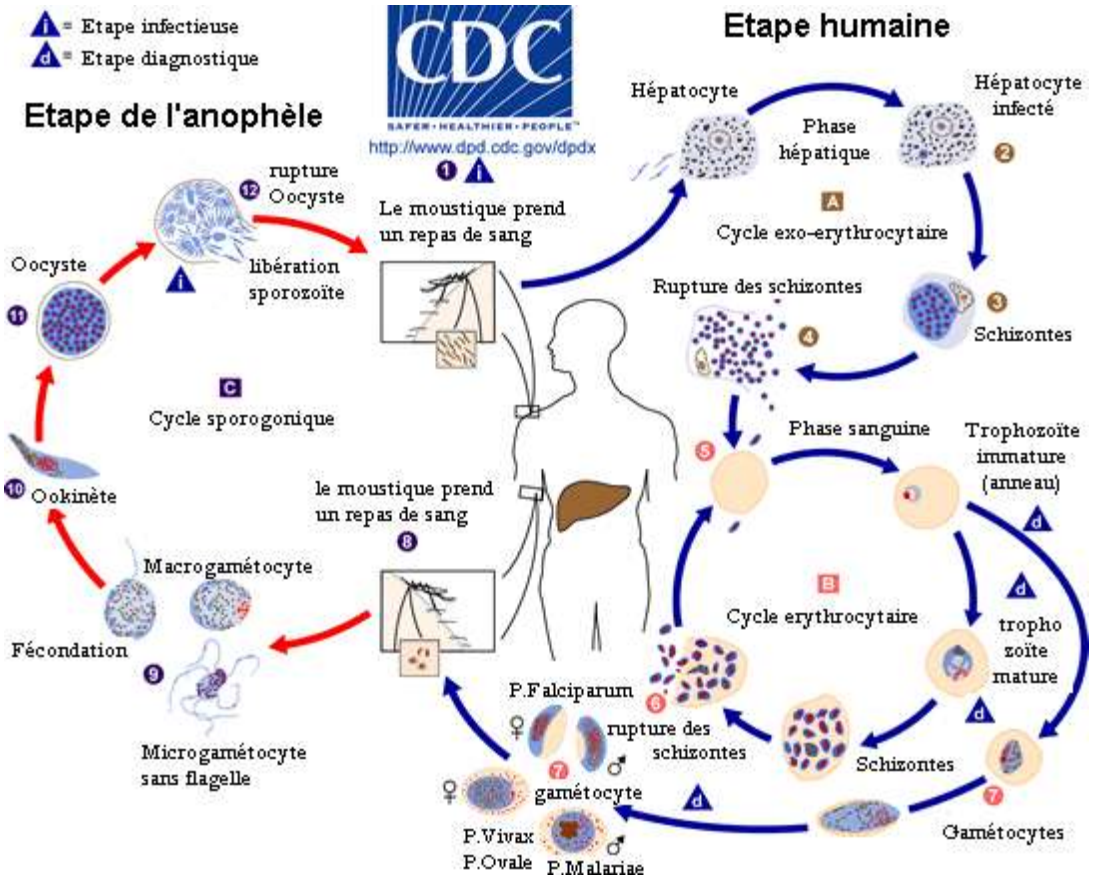


Figure 1 : Cycle biologique du Plasmodium (**https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html**) [15].

3.2. Vecteurs du paludisme

3.2.1. Classification

Le vecteur du paludisme est un moustique. Il appartient au règne animal, à l'embranchement des arthropodes, à l'ordre des diptères, sous-ordre des nématocères, famille des *Culicidae*, sous-famille des *Anophelinae*, genre *Anopheles*.

3.2.2. Biologie des anophèles vecteurs

Le développement des anophèles comprend deux phases (aquatique et aérienne) et quatre stades : trois premiers stades aquatiques (pré-imaginaux) comprenant l'œuf, la larve et la nymphe et un quatrième stade aérien correspondant à l'imago.

- **Phase aquatique**

La vie aquatique du moustique est caractérisée par différentes phases :

- Ponte de nombreux œufs, par les femelles, à la surface des eaux (voir figure 2) (taille de l'œuf : 0,5 mm) ; éclosion des œufs au bout de 24 à 48 h et apparition des larves (taille d'une larve : 2 à 12 mm). Ces larves aquatiques nageuses ont une durée de vie de 1 à 3 semaines, s'alimentent de plancton et ont une respiration aérienne [16 , 17 , 18].

  Le quatrième stade larvaire se termine par une nymphose. Le stade nymphal dure en général moins de 24 à 48 h et aboutit à l'émergence du moustique adulte ou imago [19]

Les différentes espèces d'anophèles exploitent une grande variété d'eaux :

- Eaux courantes rapides (*Anopheles nili* en Afrique, *Anopheles minimus* en Asie du sud Est), eaux courantes lentes (*Anopheles moucheti* en Afrique centrale, *Anopheles darlingi* en Amérique latine),
- Mares résiduelles de décrues (*Anopheles culicifacies* en Asie, *Anopheles pseudopunctipennis* en Amérique latine), surfaces stagnantes ensoleillées (complexe *Anopheles gambiae* en Afrique), marais à végétation dressée (*Anopheles funestus* en Afrique, *Anopheles albimanus* en Amérique centrale),
- Collection d'eaux des sous-bois (*Anopheles dirus* et *Anopheles balabacensis* en Asie du Sud-est),
- Eaux saumâtres côtières (*Anopheles sundaicus* en Asie du Sud-est, *Anopheles melas* et *Anopheles merus* en Afrique) [16 , 17 , 18].

L'évolution saisonnière de la qualité de l'eau et aussi de la végétation environnante permet à certaines espèces de se succéder dans le temps. Dans les rizières, par exemple, les espèces du complexe *Anopheles gambiae* héliophiles, pullulent lors de la mise en eau et du repiquage. Avec la croissance du riz, elles sont remplacées par des espèces qui recherchent l'ombre et l'abri d'une végétation dressée: les exemples se retrouvent chez *Anopheles pharoensis* en Afrique de l'Ouest et *Anopheles funestus* à Madagascar [20]. Les anophèles femelles pondent à la surface de l'eau des œufs fécondés d'environ 1 mm de longueur. Ces œufs pondus isolement, sont munis de flotteurs et restent de l'eau [21]. Chaque œuf subit une embryogenèse aboutissant à une seule larve d'environ 1 mm [22]. Par la suite le cycle se déroule en quatre stades larvaires, séparés par trois mues [20]. Aquatique, la larve des

anophèles se nourrit en filtrant les débris organiques et les micro-organismes de l'eau. A la température de 25°C, la croissance de la phase aquatique dure de 10 à 20 jours selon l'espèce [20] à l'issue de laquelle une mue particulière appelée nymphose, libère une nymphe aquatique mobile, qui ne se nourrit pas. Généralement la durée du stade nymphal est inférieure à deux jours [20]. De profonds remaniements morphologiques transforment les organes propres du stade larvaire au stade adulte**.**

- **Phase aérienne**
  - A la fin de son évolution, la nymphe se positionne sous la surface immédiate de l'eau (voir figure2). Elle s'étire, le tégument du céphalothorax se fend dorsalement suivant un plan sagittal et libère l'insecte adulte.
  - Beaucoup de moustiques meurent à ce moment et la moindre agitation de l'eau provoque leur noyade.
  - Dès son émergence, l'adulte se repose sur un support émergé (voir figure 2) (durant 10 à 24 h pour la femelle et 72 h pour le mâle), Pendant ce temps sa cuticule se durcit, ses ailes se déploient et l'appareil génital mâle ou genitalia subit une hémi-rotation de 180, le rendant fonctionnel. Les Mâles et les femelles volent alors et vont à la recherche d'un repas de jus sucré, nectar des fleurs, fruits en décomposition et autres sécrétions végétales [20]. Ce repas doit leur permettre de couvrir leur besoin énergétique [23]. Seule la femelle est hématophage : un repas sanguin n'est pas indispensable à sa survie, mais il l'est à la maturation ovarienne [23], comprenant habituellement 150 œufs chez *Anopheles gambiae.*
  - Le passage de l'œuf à l'adulte d'anophèle peut durer de 7 jours à 31ºC à 20 jours à 20ºC [24].

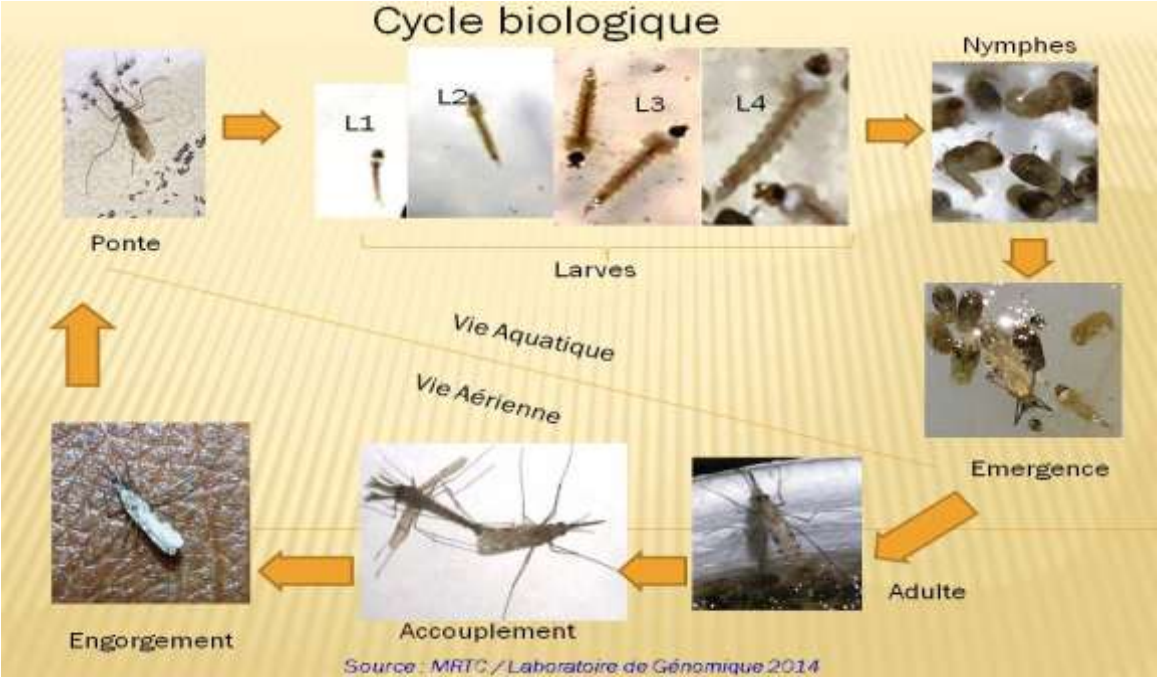


Figure 2 :Cycle biologique des *Anopheles* (Source de l'image: Thèse de médecine, Daman Sylla, 2014) [25].

3.2.3. L'œuf

Une ponte d'anophèles est composée habituellement de 50 à 300 œufs, de forme allongée, chacun ayant environ 1/2 millimètre de longueur. Les œufs sont pondus de couleur blanche, puis brunissent. Les œufs d'*Anopheles* sont pondus isolement, en vol, sur la surface de l'eau, et possèdent généralement deux flotteurs latéraux. Les œufs d'anophèles ne résistent généralement pas à la dessiccation et éclosent dans les 48 heures après l'oviposition, dès que l'embryon est entièrement développé.

L'œuf comprend 3 membranes : la première (interne) entoure le vitellus et l'embryon, la deuxième est l'endo chorion qui va durcir peu après la ponte et être colorée (brun foncée), la troisième (Externe) est l'exo chorion qui présente différentes ornementations. La forme et l'ornementation des œufs ont permis la première reconnaissance des différentes espèces du complexe *An. maculipennis* dans la région paléarctique (Eurasie) [26].

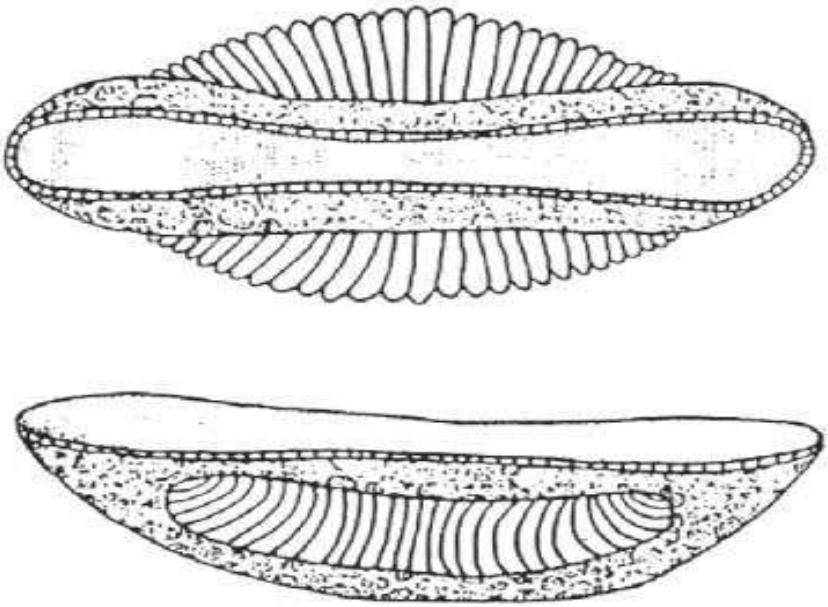


Figure 3 : Œuf d'Anophèles d'après *Russell et al, 1963* [27].

3.2.4. La larve

Au cours de son développement, la larve subit 3 mues et passe ainsi par 4 stades larvaires morphologiquement comparables (L1, L2, L3 et L4) ; la mue qui survient entre chaque stade permet l'accroissement de la taille de la larve pendant que la nouvelle cuticule durcit. Au stade IV la larve d'anophèle mesure environ 12 à 15 mm. Morphologiquement, la larve se compose de trois parties : la tête, le thorax et l'abdomen [26].

3.2.5. La nymphe

A la fin de la vie larvaire survient une métamorphose complète ; la cuticule de la larve se fend longitudinalement pour laisser place à une nymphe (en anglais « *pupae* ») présentant 4 caractéristiques :

– la nymphe est remarquable par la coalescence de la tête et du thorax qui forment un céphalothorax volumineux auquel fait suite un abdomen de 10 segments (dont 8 sont bien visibles), terminé par 2 palettes natatoires ;

– elle est mobile grâce à des contractions brusques de l'abdomen qui lui permettent de se déplacer efficacement et d'échapper aux prédateurs ;

– elle a une respiration aérienne *via* deux trompettes respiratoires situées non plus à l'extrémité de l'abdomen comme la larve, mais reliées latéralement sur le céphalothorax, et qui affleurent à la surface de l'eau lorsque la nymphe est au repos ;

– elle ne s'alimente pas.

Contrairement aux larves, il existe un net dimorphisme sexuel, les nymphes mâles sont plus petites que les femelles et se développent plus rapidement.

Il est possible de connaitre le sexe d'une nymphe en observant les genitalia du futur appareil génital, visibles ventralement entre les palettes natatoires ; elles sont nettement plus grosses chez les males.

Le stade nymphal a une durée courte, un à deux jours généralement, rarement plus (3-5 jours maximum selon la température). La nymphe respire en utilisant l'oxygène de l'air atmosphérique mais ne s'alimente pas, elle n'est donc pas « touchée» par les insecticides d'ingestion de type *Bacillus thuringiensis*.

La diagnose des anophèles versus, *Aedes* et *Culex* est plus difficile au stade nymphal [26].

3.2.6. L'adulte

L'adulte (ou imago) d'*Anopheles* a une morphologie particulière qui le rend rapidement reconnaissable, même pour des non-spécialistes, mais il ne faut pas le confondre avec les autres moustiques et avec d'autres insectes qui ne sont pas des moustiques, par exemple :

– les tipules, diptères à l'allure de gros moustiques (15-30 mm) avec des longues pattes grêles, absolument inoffensifs ;

– les chironomes, de même taille et silhouette que les moustiques, volent en abondance le soir en bordure des étendues d'eaux stagnantes ou courantes, également inoffensifs parce que dépourvus de toute pièce buccale vulnérante [26].

3.3. Systématique et distribution du complexe *An. gambiae*

- **Systématique :**

  Les moustiques appartiennent à l'embranchement des arthropodes, à la classe des insectes et à l'ordre des diptères. Les figures ci-dessous (figure 4 et 5) résument la systématique des arthropodes.

  Parmi les 500 espèces d'anophèles, 41 sont considérées comme des vecteurs ayant un impact majeur en santé publique [28].

  Le groupe *Anopheles funestus* regroupe les espèces suivantes : *An. funestus stricto sensu, An. confusus, An. leesoni, An. rivulorum, An. rivulorum- like, An. brucei, An. parensis, An. aruni* et *An. vaneedeni.*

  An. funestus stricto sensu est réellement la seule espèce vectrice du *Plasmodium* [20].

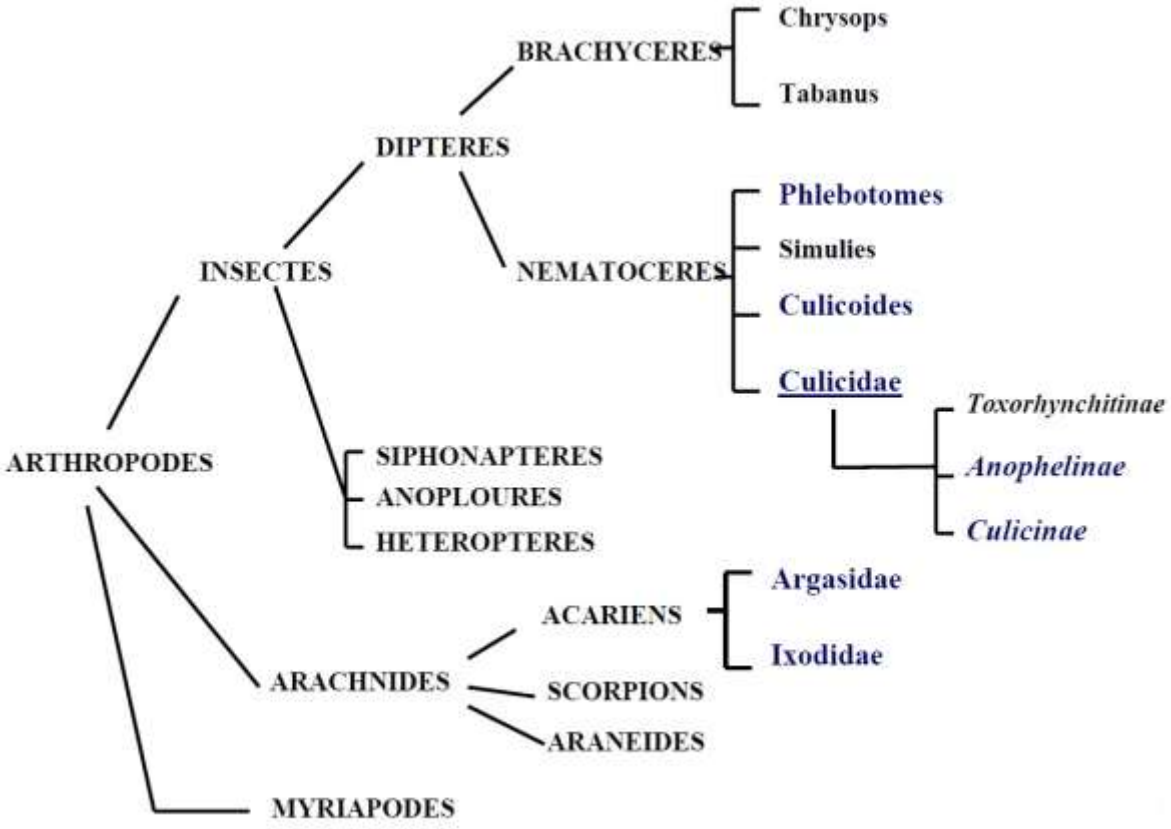


Figure 4 : Arthropodes d'intérêt Médical et Vétérinaire (Source : Les vecteurs *d'arboviroses* dans l'ouest de l'océan indien [29]).

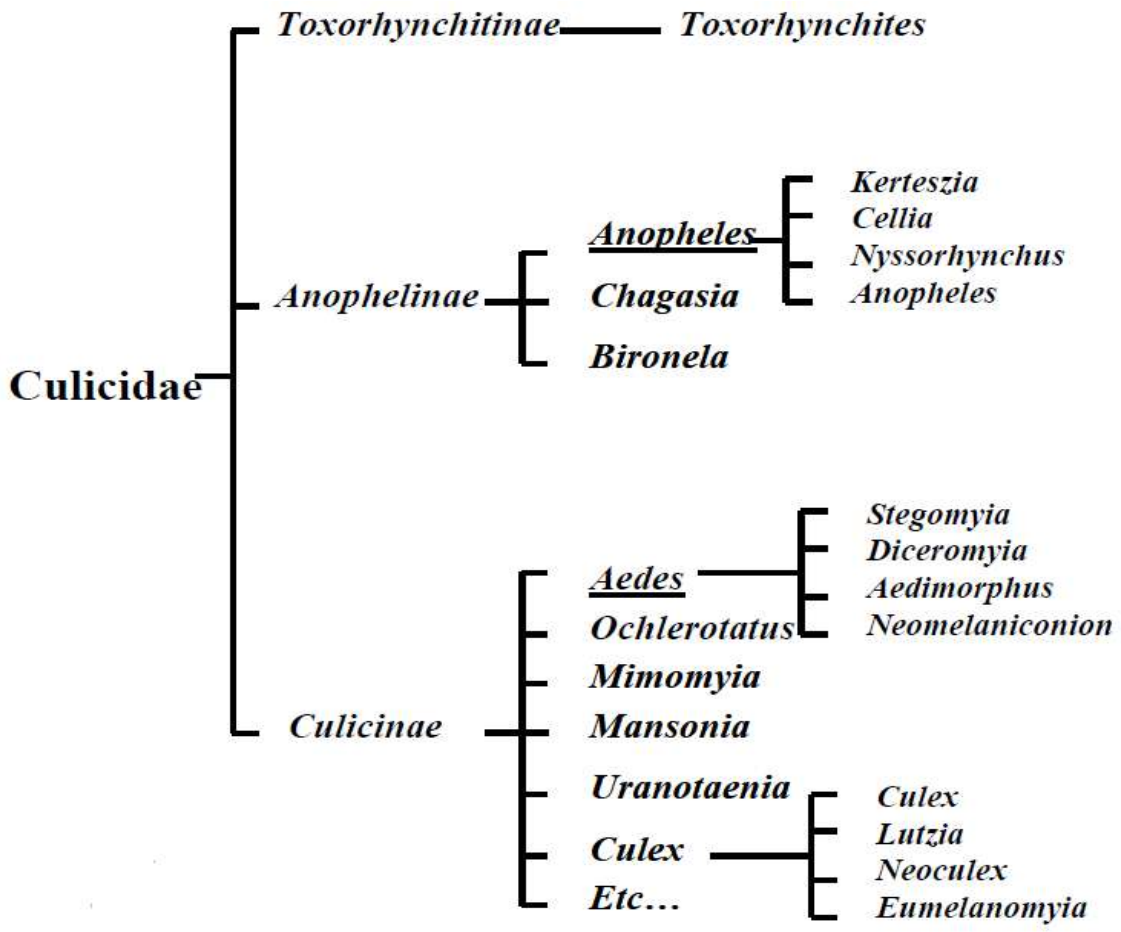


Figure 5 : Systématique des moustiques (Source : Les vecteurs *d'arboviroses* dans l'ouest de l'océan indien [30]).

- **Distribution géographique**

La distribution du complexe *An. gambiae* est très localisée. Parmi plus de 3400 espèces de moustiques répertoriées dans le monde, le genre *Anopheles*, a près de 500 espèces différentes [31]. II est plus connu pour son importante implication dans la transmission du paludisme et est présent presque dans toutes les régions tempérées comme tropicales, excepté certaines îles, comme le Groenland, l'Islande, les Seychelles, la Nouvelle-Calédonie et les îles de Polynésie de l'Est et centrale [18]. *An. gambiae* et *An arabiensis* ont une aire de distribution plus vaste en Afrique. *An. gambiae* est rencontré dans la quasi-totalité de l'Afrique subsaharienne non méridionale (Mali, Guinée, Cameroun etc.). *An. gambiae* est plus adapté aux zones de forêt et de savane humides alors qu'*An. arabiensis* est rencontré dans des environnements plus secs jusqu'aux bordures du Sahara [32]. Les deux espèces vivent parfois en sympatrie. Signalons que l'adaptation à des environnements différents *d'An. gambiae s.s* serait lié en grande partie à la présence d'inversions chromosomiques polymorphes observées au niveau du chromosome 2. Ainsi on a distingué en Afrique de l'Ouest, les formes Forêt, Savane,

Bamako, Bissau et Mopti [14]. La forme forêt peuple le milieu forestier et de savane humide. Les formes Savane et Mopti se trouvent dans les environnements plus secs. Cependant la forme Bamako est rencontrée dans les zones de savane en bordure des cours d'eau. Devant les difficultés liées aux chromosomes polygéniques et l'impossibilité d'appliquer la cytogénétique sur tous les stades de développement, une approche moléculaire de l'identification des formes chromosomiques a été développée [33]. Elle consiste à chercher des marqueurs moléculaires des formes chromosomiques basées sur les mutations fixées sur les fragments inter géniques de l'ADN ribosomal (ADNr). Cette méthode a permis de différencier Mopti d'une part et Savane-Bamako d'autre part. Ces deux entités moléculaires ont été dénommées formes moléculaires M et S, respectivement [14].

Au Mali, au Burkina - Faso et en Côte d'Ivoire, *An. gambiae* (forme moléculaire S) s'observe essentiellement en saison de pluies et en savane sud-soudanienne le long des cours d'eau, alors qu'*An. coluzzii* (forme moléculaire M) se rencontre aussi bien en saison de pluies qu'en saison sèche et presque partout dans le pays (Mali) et *An arabiensis* dans les zones sahéliennes [34].

La figure ci-dessous (figure 6) résume la répartition des espèces dominantes du paludisme dans le monde.

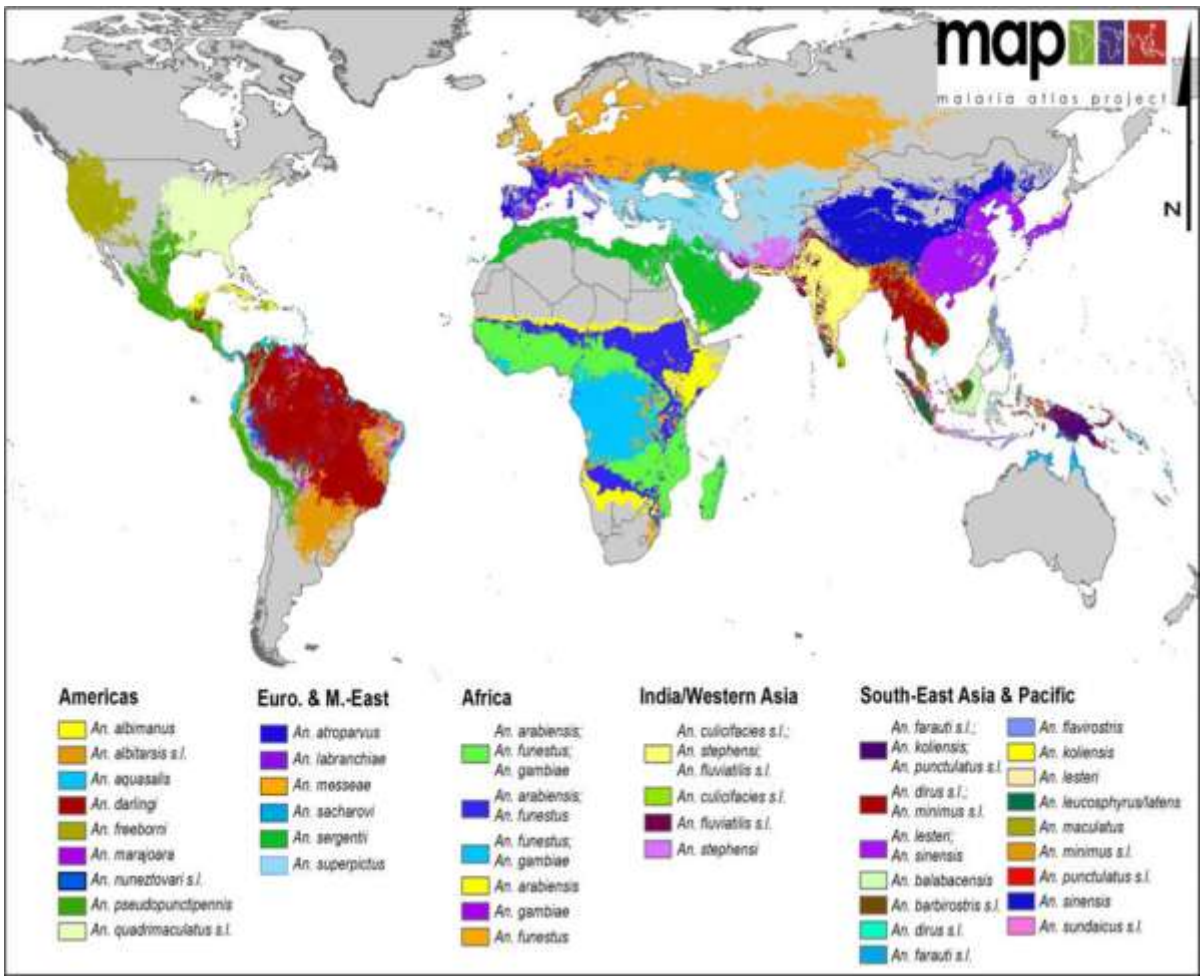


Figure 6 :Carte mondiale des espèces vectrices dominantes du paludisme (Source : https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-5-69)) [35].

3.4. Les insecticides utilisés en santé publique

Un insecticide est une substance active ou une préparation susceptible de tuer les insectes ou d'autres arthropodes, tels que les acariens, leur larves et /ou leurs œufs. Les familles chimiques sont liées aux modes d'actions des insecticides, fondés par exemple sur la neurotoxicité de certaines molécules, sur leur impact sur la respiration cellulaire, la formation de la cuticule ou sur la perturbation de la mue.

Aujourd'hui quatre grandes classes (les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinoïdes) sont recommandées par l'OMS pour utilisation en santé publique en matière de lutte antivectorielle. Cependant il faut noter que de plus en plus d'autres classes sont testées et recommandées tel que les pyrroles, les néonicotinoïdes etc [36].

3.4.1. Les carbamates

Ce vaste ensemble regroupe les dérivés de l'acide carbamique qui agissent comme les organophosphorés, en inhibant le cholinestérase. Ils agissent le plus souvent par contact. Sauf exception, leur rémanence est généralement faible [36].

Exemples : carbaryl, propoxur, bendiocarbe, carbofuran, etc.

3.4.2. Les organochlorés

Très utilisés de 1940 à 1970, leur emploi est en très nette régression. Ce sont des insecticides de contact. Les organochlorés sont des toxiques neurotropes qui altèrent le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux. Leur spectre d'action est large. Le DDT, par exemple, agit sur l'insecte par contact et ingestion, induisant un tremblement généralisé (incoordination motrice) puis une paralysie. La toxicité aigüe des organochlorés envers l'humain est relativement faible, dans les conditions normales d'utilisation. Ces substances sont très stables et bio-accumulables, donnant des produits de dégradation encore plus stables, peu solubles dans l'eau, d'où des problèmes d'accumulation dans les organismes et les écosystèmes *via* les chaines alimentaires. Certains peuvent persister très longtemps dans les sols, les tissus végétaux et les graisses ; c'est pourquoi ils ont été interdits par la convention de Stockholm au 22 Mai 2001 à Suède [37]. Outre leur rémanence excessive, leur usage a été freiné par des phénomènes de résistance apparus en particulier chez les Diptères dont certains moustiques [36]. Cependant le DDT a fait son grand retour dans la lutte contre le paludisme après avoir été abandonné pendant près de trente ans. L'OMS a rendu publiques, vendredi 15 septembre 2006, ses nouvelles recommandations concernant l'utilisation de cet insecticide en pulvérisation à l'intérieur des habitations dans les zones touchées par ce fléau [38].

Exemples : lindane, dieldrine, chlordecone, endosulfan, etc.

3.4.3. Les organophosphorés

Les organophosphorés sont nombreux et hétérogènes. Leur point commun est une certaine liposolubilité et un mode d'action sur le système nerveux par inhibition de cholinestérase, qui est bloquée sous une forme inactive : l'acétylcholine s'accumule au niveau de la synapse, empêchant la transmission de l'influx nerveux et entrainant la mort de l'insecte.

Ce mode d'action explique leur notable toxicité vis-à-vis de l'humain et des vertébrés à sang chaud. A la différence des organochlorés, les organophosphorés présentent une toxicité aigüe

élevée mais une faible rémanence. Ils pénètrent facilement dans l'organisme des insectes par leur liposolubilité élevée [36].

Exemples : dichlorvos, malathion, fénitrothion, parathion, chlorpyrifos, diazinon, etc.

3.4.4. Les pyréthrinoïdes de synthèse

Insecticides dits « de troisième génération », ils sont copiés sur les pyrèthres naturels (extraits de plantes), en cherchant à augmenter leur toxicité et leur photo stabilité. Dotés d'une toxicité considérable et agissante par contact, ils tuent presque instantanément les insectes par effet choc neurotoxique, permettant de les utiliser à des doses très réduites.

Comme les organochlorés, ils tuent l'insecte en bloquant le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux. Réputés peu toxiques pour les mammifères, on leur attribue le coefficient de sécurité (rapport des toxicités pour les insectes et pour les mammifères) le plus élevé parmi les insecticides chimiques. Très biodégradables et donc peu persistants, ils sont cependant très toxiques pour certains organismes aquatiques (poissons) ainsi que pour les auxiliaires de l'agriculture dont les abeilles [36].

Exemples: bifenthrine, bioresmethrine, deltamethrine, etofenprox, cyperméthrine, cyfluthrine, alphamethrine, permethrine, lambda-cyhalothrine, etc.

3.4.5. Les benzyolurées (perturbateurs de mues)

Ces insecticides larvicides se caractérisent par un mode d'action qui perturbe la formation de la chitine. La chitine synthétase est la cible de ces perturbateurs. Les insectes meurent lors de la mue suivante. Ils sont faiblement toxiques pour l'humain. Le délai d'action est de 2 à 7 jours. Leur demi-vie est de 2 semaines [36].

Exemples : diflubenzuron, triflunuron, etc.

3.4.6. Les insecticides d'origine bactérienne

Certains bacilles comme *Bacillus thuringiensis* ou *Bacillus sphaericus* se retrouvent pratiquement dans tous les sols, l'eau, l'air et le feuillage des végétaux. Ils se distinguent des autres bacilles par leur capacité à synthétiser et excréter des cristaux protéiques mortellement toxiques par ingestion pour certains insectes lépidoptères, coléoptères et diptères [36].

3.4.7. Les insecticides d'origine végétale

Ces insecticides sont extraits de diverses plantes par macération, infusion ou décoction [36].

Exemples : le pyrèthre et les dérivés du pyrèthre, les roténones, la nicotine, le géraniol, des alcaloïdes, etc.

3.4.8. Autres classes d'insecticides

3.4.8.1. Les néonicotinoïdes

Les néonicotinoïdes correspondent à une classe d'insecticides neurotoxiques et sont très fréquemment utilisés dans le monde. Leur succès tient notamment à l'impact plus modéré de leur toxicité sur les neurones des mammifères, par rapport aux précédents insecticides utilisés, les organophosphates et les carbamates. Ils sont cependant pointés du doigt car accusés d'être à l'origine du déclin des populations d'abeilles, mais aussi de ne pas être inoffensifs pour l'Homme. Les néonicotinoïdes, comme la nicotine, se lient sur des récepteurs spécifiques, les récepteurs nicotiniques, présents à la surface de certaines cellules, et déclenchant une réponse de leur part. Chez les insectes, ces récepteurs se retrouvent sur les neurones du système nerveux central, tandis que chez les mammifères, ils sont aussi présents dans le système nerveux périphérique. Leur suractivation génère un blocage engendrant une paralysie mortelle [39].

Exemple : l'acétamipride, la clothianidine, l'imidaclopride etc.

3.4.8.2. Les pyrroles

Les pyrroles sont une classe de molécules que l'on trouve dans divers produits naturels ainsi que dans la composition chimique de certains médicaments en raison de leurs propriétés biologiques intéressantes. Ce sont des composés qui présentent des niveaux modérés d'activité insecticide contre un large spectre d'insectes et d'acariens. Ils agissent par désaccouplement de la phosphorylation oxydative via l'interruption du gradient de proton en bloquant la respiration chez l'insecte [40].

Exemples: Chlorfenapyr, fipronil

3.4.9. Utilisation et conséquence des insecticides en agriculture

Le développement de la résistance a des impacts considérables sur la gestion des ennemis de cultures. Les pesticides utilisés contre les arthropodes constituent un groupe majeur d'intrants de l'agriculture moderne. Leur utilisation intensive contre les ravageurs a été à la base de la sélection d'individus capables de survivre et de se reproduire en présence de pesticides. Les

conséquences de ce phénomène sont désastreuses pour les utilisateurs qui se trouvent souvent démunis devant le développement de ces populations d'insectes résistants. Au niveau de l'industrie phytosanitaire, ce phénomène a conduit à plus ou moins long terme à la disparition de familles entières de pesticides. Au niveau de l'environnement, l'augmentation des doses appliquées et la diversification non contrôlée des insecticides utilisés sont à la base de contaminations importantes des sols et des nappes aquifères. En combinant la gestion raisonnée de la résistance aux insecticides (Insecticide Resistance Management ou IRM) et l'utilisation de nouveaux pesticides ou de substances non-biocides possédant des modes d'action différents de ceux couramment employés, on devrait permettre de retarder l'apparition et la dispersion des gènes de résistance. Une gestion adéquate ne peut se réaliser que si l'on connaît bien les facteurs biotiques et abiotiques influençant l'évolution et la dispersion des gènes de résistance dans les populations naturelles. La mise au point de tests déterminant l'activité des enzymes impliquées ou le dosage des protéines et des ARN messagers correspondants avec des sondes immunologiques et/ou nucléiques, devrait permettre, dans la plupart des cas, d'identifier les allèles de chaque gène de résistance chez chacun des individus échantillonnés. En conditions naturelles, l'utilisation de ces tests permettra de déterminer si l'augmentation de résistance au sein d'une population est due à une modification de la fréquence d'un gène particulier ou à l'apparition d'un nouveau gène. Une des motivations de la lutte biologique est de limiter le développement de la résistance aux insecticides [41]. Souvent, lors d'une application d'insecticides, les insectes auxiliaires (micro-hyménoptères, coccinelles, syrphes etc.) sont éliminés en même temps que les insectes ravageurs. Dans un premier temps, une sélection d'insectes auxiliaires a permis d'obtenir des souches résistantes à certains insecticides, notamment avec des acariens (Phytoseiididae) prédateurs de *Tetranychus urticae* [42]. Mais les résultats obtenus, quoique décevants, stimuleront les expériences de transformation d'insectes auxiliaires au moyen de gènes de résistance déjà clonés. Des drosophiles sensibles aux insecticides peuvent être transformées par injection d'allèles résistants des gènes de l'AChE [43]. Le progrès dans ce domaine dépend toutefois de l'identification de vecteurs permettant de transformer d'autres insectes. Les connaissances dans le domaine des systèmes enzymatiques de biotransformation impliqués dans la résistance aux insecticides peuvent être également utilisées dans le domaine de l'écotoxicologie. Le concept de bio surveillance, basé sur la réponse biologique des organismes aux polluants, est en plein essor. Les marqueurs biologiques, ou bio marqueurs, chez les animaux et les plantes, jouant le rôle de "sentinelles", constituent une nouvelle

approche pour évaluer les effets d'une contamination de l'environnement sur les écosystèmes et sur la santé humaine [44]. C'est une véritable "toxicologie de l'environnement" qui se développe.

3.5. La résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides

La résistance a été définie par le comité OMS d'experts des insecticides en 1957 comme « l'apparition dans une souche d'insectes de la faculté de tolérer des doses de substances toxiques qui exerceraient un effet létal sur la majorité des individus composant une population normale de la même espèce ». La résistance se traduit par une diminution de la mortalité observée dans une population soumise à un traitement constant, elle se manifeste par l'apparition d'individus tolérant des doses normalement létales pour les individus dits « sensibles » ; elle repose sur des caractères génétiques des populations. Le taux de résistance est le facteur par lequel il faut multiplier la dose induisant une mortalité donnée chez les individus sensibles pour obtenir la même mortalité chez les individus résistants.

Plusieurs centaines d'espèces d'arthropodes sont actuellement résistantes aux insecticides (à des degrés divers selon les produits et les insectes/arthropodes), ce qui résulte bien souvent d'une utilisation intensive des insecticides en agriculture [45]. La résistance a été observée chez les principales espèces vectrices de maladies humaines dans le monde [46].

3.5.1. Les mécanismes de la résistance

Pour qu'un insecticide soit efficace, il faut :

– qu'il entre en contact avec l'insecte (ou l'inverse) ;
– qu'il pénètre dans l'organisme (en traversant la cuticule ou par ingestion) ;
– qu'il soit « transporté » jusqu'à sa cible ;
– qu'il puisse interagir avec sa cible.

Tout mécanisme qui bloque cette séquence d'évènements conduit à une résistance. Les mécanismes de la résistance ne sont pas les mêmes selon les familles d'insecticides.

On peut comprendre la nature des mécanismes de résistance en connaissant le mode d'action d'insecticide :

- Les organophosphorés, de même que les carbamates, sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, une enzyme qui dégrade l'acétylcholine, neuromédiateur essentiel du système nerveux central des insectes ;

- Les pyréthrinoïdes et le DDT agissent au niveau du système nerveux central et périphérique, ils maintiennent ouverts les canaux sodium voltage dépendant et perturbent l'équilibre entre les ions K+ et Na+.

3.5.1.1. Les résistances métaboliques par surproduction d'enzymes détoxifiantes

Chez le moustique, les insecticides subissent un processus de biotransformation en composés hydrophiles facilement exécrables. La phase I de ce processus de détoxification inactive les xénobiotiques par réactions d'oxydation, d'hydrolyse ou encore de réduction. Afin de favoriser leur excrétion, la phase II conjugue les métabolites issus de la phase I avec des substrats hydrophiles endogènes. Une augmentation de la mise en évidence qu'une surexpression du gène CYP6P3 chez *An. gambiae* était associée à la résistance au DDT et aux pyréthrinoïdes, tout comme celle de CYP6M2 qui diminuait la sensibilité aux carbamates. La complexité des régulations géniques semble donc infinie face à ce phénomène de résistance qui implique un très grand nombre d'enzymes : on sait, par exemple que la famille des cyp4, qui comporte une trentaine de protéines séparées en 16 sous-familles, joue également un rôle puisque le gène CYP4H14 est 3,2-fois surexprimé par comparaison avec des anophèles sensibles [47].

3.5.1.2. Les résistances par modification de la cible

Les mutations du canal sodique voltage-dépendant ont été abondamment rapportées. La résistance, nommée kdr pour « knock-down résistance », a été observée pour la première fois dans les années 1950, à la suite de l'installation de la mutation chez la mouche domestique. Chez l'anophèle, la mutation à l'origine de *kdr* se trouve en position 1014 dans le segment hydrophobe 6 du domaine II du canal sodique voltage-dépendant. Même si les mutations ont d'abord été jugées comme différentes, suivant que l'on soit en Afrique de l'Ouest (L1014F), ou en Afrique de l'Est (L1014S), certains travaux récents tendent à démontrer que la cooccurrence de celles-ci serait plutôt en faveur d'une diffusion large de la résistance *kdr*. Cette substitution localisée en position 1014 modifie l'affinité du canal pour les insecticides, par l'intermédiaire d'interactions énergiquement défavorables au niveau du site PyR2. La perte d'efficacité serait plus marquée pour les pyréthrinoïdes que pour le DDT, et plus fréquente chez les espèces du groupe *An. gambiae* qu'*An. funestus*. A Dielmo au Sénégal, l'augmentation importante de sa métabolisation, soit par surproduction d'enzymes de détoxication, soit par une affinité accrue de l'enzyme pour son substrat, aboutit à une efficacité amoindrie de l'insecticide. Il s'agit-là du principal mécanisme de résistance décrit

chez le moustique Anophèle. Trois superfamilles d'enzymes sont classiquement impliquées dans ces processus de résistance métabolique par désintoxication : les carboxylestérases (COEs), la super famille des cytochromes P450 et les glutathion-S-transférases (GST). Impliquées dans la détoxification de phase I, les carboxylestérases (COEs) hydrolysent les liaisons esters, permettant alors la libération d'un alcool et d'un acide carboxylique. Elles sont capables de métaboliser plusieurs molécules insecticides, comme les organophosphorés ou les carbamates, car elles présentent une faible spécificité de substrat. Ces enzymes ont été identifiées chez plusieurs insectes comme responsables de la résistance aux insecticides par l'intermédiaire de trois mécanismes distincts : l'amplification de gènes, la surexpression de gènes et des mutations adaptatrices dans la séquence codante des gènes [47].

3.5.1.3. Les résistances par modifications comportementales

Même si l'emploi du terme « résistance » apparaıt ici inapproprié, les phénomènes d'échappement sont liés au potentiel propre au moustique de s'adapter à l'utilisation massive d'insecticides, en diminuant le contact avec celui-ci. De prévalence, passant de 5 % à plus de 47 % en deux ans seulement, a été associée au déploiement massif des moustiquaires imprégnées, et y a entrainé un rebond de l'incidence du paludisme. Le même constat a été fait autour du fleuve Sénégal dès lors que les deux tiers de la population eurent accès aux moustiquaires, mais aussi au Bénin, au Niger et au Kenya. De façon redoutable, la résistance *kdr* est transmissible à la descendance de l'anophèle muté [47].

3.5.2. Impact de la résistance

3.5.2.1. Sur la dynamique des populations de moustiques

Face au déploiement massif des moyens de lutte antivectorielle, les moustiques n'ont pas d'autre choix que de s'adapter, comme vu précédemment, ou de disparaitre. Ainsi, la prévalence majoritaire de certaines espèces d'anophèles a pu glisser vers d'autres, jusqu'ici minoritaires. En Tanzanie et au Kenya par exemple, les campagnes de distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action ont eu pour conséquences de réduire peu à peu la proportion d'*An. gambiae* et *An. funestus*, deux espèces majeures. Ces dernières, à la base essentiellement endophages, ont progressivement été éloignées de leur source habituelle de repas sanguin nécessaire à l'oviposition. Ce phénomène a abouti à une diminution de leur fécondité et donc un renouvellement moins fréquent de leur population, au profit de celle d'*An. arabiensis*, moins exigeante, et dont la représentativité augmentait en

parallèle, par positionnement opportuniste. Heureusement, *An. arabiensis*, en plus d'être une espèce exophage vivant à distance des habitations, est connue pour être principalement zoophage, donc moins dangereuse pour la transmission du paludisme à l'humain. Sur le même modèle, *An. parensis* ou *An. rivulorum* sont deux autres espèces opportunistes en plein développement, mais demeurent heureusement peu actives dans la transmission de *Plasmodium* [47].

3.5.2.2. Impact de la résistance sur les méthodes de lutte antivectorielle

La lutte antivectorielle est un élément essentiel de la prévention du paludisme.

L'efficacité d'une méthode de lutte antivectorielle est généralement évaluée sur le plan entomologique, et ensuite d'un point de vue épidémiologique [48]. D'un point de vue entomologique, l'évaluation de l'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides, tant en zone sensible que résistante aux pyrethrinoïdes a beaucoup été étudié. Selon plusieurs auteurs [49, 50], les moustiques résistants aux pyréthrinoïdes, moins sensibles à l'effet irritant, resteraient plus longtemps sur la moustiquaire et absorberaient en conséquence par contact tarsal une dose d'insecticide plus importante, ce qui expliquerait des taux de mortalité sensiblement identiques entre moustiques sensibles et moustiques résistants [51 , 52].

Lorsque la couverture est suffisamment large, elle permet de réduire ou d'interrompre efficacement la transmission du paludisme. Les deux mesures de base, largement applicables, pour protéger l'humain contre les piqûres de moustiques vecteurs du paludisme sont les moustiquaires imprégnées de longue durée d'action (MILDA) et la pulvérisation intra domiciliaire (PID).

Dans certains endroits et dans certaines circonstances, ces deux interventions de base peuvent être complétées par d'autres méthodes telles que : la gestion des gîtes larvaires (modification ou manipulation de l'habitat, traitements larvicides et lutte biologique, notamment) ; et les mesures de protection individuelle [53].

Le rapport mondial de 2010-2016 sur la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides récemment publié par l'OMS fait apparaître que la résistance aux 4 classes d'insecticides les plus couramment utilisés (pyréthrinoïdes, organochlorés, carbamates et organophosphorés) est répandue chez les principaux vecteurs du paludisme dans les régions Afrique, Amériques, Asie du Sud-Est, Méditerranée orientale et Pacifique occidental de l'OMS.

Sur les 80 pays d'endémie palustre ayant fourni des données pour la période 2010-2017, la résistance à au moins une des quatre classes d'insecticides chez l'un des vecteurs du

paludisme sur un site de collecte a été détectée dans 68 pays. Il s'agit là d'une augmentation par rapport à 2016 qui s'explique par l'amélioration des rapports et par 3 nouveaux pays ayant communiqué des données de résistance pour la première fois. Dans 57 pays, la résistance a été rapportée à au moins 2 classes d'insecticides [54]. La résistance aux pyréthrinoïdes, la seule classe d'insecticides actuellement utilisés dans les MILDA, est répandue. Elle a été détectée chez au moins un des vecteurs du paludisme sur plus des deux tiers des sites testés et s'est avérée la plus élevée dans les régions Afrique et Méditerranée orientale [54]. La résistance aux organochlorés a été détectée chez au moins un des vecteurs du paludisme sur près des deux tiers des sites testés et elle a été la plus élevée dans la région Asie du Sud-Est de l'OMS. La résistance aux carbamates et aux organophosphorés a été moins prévalente, mais a été détectée sur, respectivement 33 % et 26 % des sites testés. La résistance la plus prévalente aux carbamates et aux organophosphorés a été respectivement détectée dans les régions Asie du Sud-Est et Pacifique occidental de l'OMS. Au vu de la situation actuelle, des plans nationaux de suivi et de gestion de la résistance sont essentiels, conformément au Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme de l'OMS. À ce jour, 40 pays ont adopté de tels plans. Les MILDA restent efficaces pour la prévention du paludisme, même dans les zones où les moustiques ont développé une résistance aux pyréthrinoïdes. Il s'agit là du résultat d'une large évaluation coordonnée par l'OMS entre 2011 et 2016 sur des sites d'essais dans 5 pays [54].

3.6. Gestion de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides

La mise en place de stratégies de gestion de la résistance aux insecticides ou de préservation de la sensibilité aux insecticides est désormais incontournable du fait de l'augmentation du nombre d'espèces développant des mécanismes de résistance aux insecticides et de la diminution du nombre de substances utilisables. La gestion de la résistance aux insecticides nécessite la mise en œuvre d'une stratégie de lutte intégrée. Cette lutte repose sur diverses méthodes de contrôle disponibles et permette de limiter autant que possible le recours aux substances actives biocides. La gestion de la résistance doit être une partie intégrante de toute stratégie de lutte. Dans le contexte actuel de raréfaction des insecticides utilisables en santé publique et vétérinaire, la gestion de la résistance doit être vue avant tout comme un outil de prévention et ne doit pas seulement être considérée comme la possibilité de restaurer la sensibilité des vecteurs une fois que la résistance est installée. Certaines stratégies sont essentielles pour la bonne gestion de la résistance aux insecticides. Le développement de la résistance dans les populations d'insectes est un phénomène évolutif basé sur les mécanismes

adaptatifs de la sélection naturelle. Ce n'est pas l'utilisation d'insecticides qui crée la résistance, mais elle sélectionne les individus porteurs d'allèles de résistance (apparus par mutation spontanée ou par migration) qui survient après exposition à l'insecticide [55]. La dynamique de la résistance aux insecticides est un processus complexe qui dépend d'un certain nombre de facteurs biologiques, génétiques et opérationnels [56, 57]. La pression de sélection qui est à l'origine du développement de la résistance des moustiques vecteurs est principalement d'origine agricole [58]**.** Parmi les différentes initiatives visant à mettre en œuvre une gestion de la résistance, il est utile de souligner celle du GPIRM (Global Plan for Insecticide Resistance Management in malaria vectors) (WHO, 2012), qui est un plaidoyer pour une intégration systématique de la gestion de la résistance au sein de toute politique publique de lutte contre le paludisme. Cette stratégie est notamment proposée du fait de l'augmentation importante de la résistance des vecteurs du paludisme aux pyréthrinoïdes à travers le monde et des risques au niveau des impacts opérationnels. Un plan d'action est ainsi proposé fixant des priorités à court, moyen et long terme et nécessitant la mobilisation de toutes les parties prenantes (responsables gouvernementaux, milieux industriels et universitaires, OMS, organisations non gouvernementales, secteur agricole). Cette stratégie globale repose sur les cinq piliers suivants:

- Planifier et appliquer des stratégies de gestion de la résistance aux insecticides dans les pays endémiques,
- Veiller au suivi entomologique en temps utile, à la surveillance de la résistance et à une gestion efficace des données,
- Elaborer des outils novateurs de lutte antivectorielle,
- Combler les lacunes de connaissances au niveau des mécanismes de résistance aux insecticides et de l'impact des stratégies actuelles de gestion de la résistance et
- Veiller à mettre en place des mécanismes (plaidoyer, ressources humaines et financières) créant des conditions favorables.

Certains paramètres importants sont aussi à prendre en compte : la rotation d'insecticides, mélanges et combinaisons d'insecticides et mosaïques [55]**.**

4. Matériels et méthodes

4.1. Sites et période d'étude

Le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) a retenu cinq sites sentinelles pour le suivi de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides dans le cadre de cette étude. Ces sites sont : Bougouni dans la région de Sikasso, Bandiagara dans la région de Mopti, Niono dans la région de Ségou, Nioro du sahel dans la région de Kayes et Taliko dans la commune IV du district de Bamako. Ces sites ont été choisis sur la base des zones éco-climatiques, l'endémicité du paludisme, l'accessibilité et la sécurité comme le résume la figure 7. Dans chaque site sauf Taliko, deux villages ont été choisis en fonction de la distance (au maximum 30 km du centre de santé de référence) pour la collecte des moustiques. Ces villages étaient : Dourou et Kori-Kori à Bandiagara, Loumougana et Korkadio à Nioro du Sahel, Sokourani et Dokèbougou à Niono, Dalabani et Massablakoura à Bougouni.

C'est une étude de type transversal qui s'est organisée en passages d'Octobre-Novembre de 2017 et 2018.

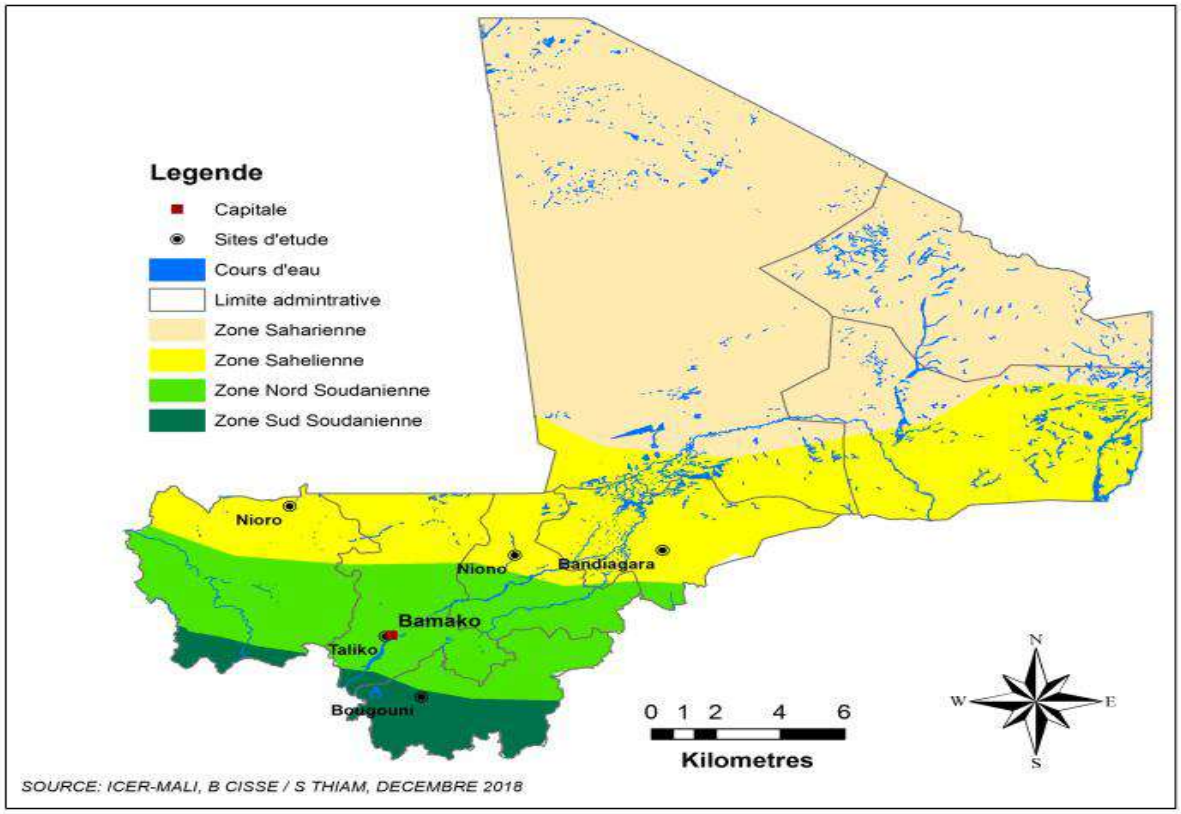


Figure 7 : Carte du Mali montrant les différentes zones éco-climatiques et les sites sentinelles retenus (Source : ICR-MALI, B CISSE/S THIAM, DECEMBRE 2018)

La figure 7 montre les différents sites sentinelles retenus pour cette étude en fonction des zones éco-climatiques.

4.1.1. Monographie des sites

- **Bandiagara**

  Bandiagara est un cercle, situé au cœur de la région de Mopti, sur le plateau Dogon. Le cercle de Bandiagara comptait 367 700 habitants d'après le recensement 2013. Cette population est composée majoritairement de Dogon, suivis des Peuhls. D'autres ethnies comme les Mossi, Bozo, Bamanan, Sonrhaï, Sénoufo y sont également retrouvées. La végétation est de type sahélien sur un plateau rocailleux. Elle est dominée par des essences épineuses (dattiers sauvages, taniers, gommiers) et d'autres tels que les balanzans, les tamariniers et les raisins sauvages. Le climat est caractérisé par une courte saison de pluie allant de juin-juillet à août-septembre avec une pluviométrie de 400 à 700 mm d'eau par an et une saison sèche plus longue. Sur le plan hydrographique la ville est irriguée par un affluent du fleuve Niger : le ''Yamé'' qui produit de nombreux gîtes pour le développement des anophèles pendant une bonne partie de l'année. La collecte des moustiques a été faite dans deux villages (Dourou et Kori-Kori) à Bandiagara. Le village de Dourou est situé dans la prairie Dogon entre le Mali et le Burkina Faso, à 21 km de Bandiagara. La multitude des failles et des grottes souterraines permet la constitution de réserves naturelles d'eau durant la saison des pluies. Ces réserves d'eau servent de potentiels pour les vecteurs du paludisme. Le village de Kori-Kori est situé à 12 km de Bandiagara. Les barrages de surface et les barrages souterrains sont destinés à retenir les eaux pour le jardinage et la consommation. Tout comme Dourou les réserves d'eau servent de potentiels pour les vecteurs du paludisme. Entouré de grands rôniers, c'est un village de la commune de Doucombo. Il est situé au bord de la route du poisson, ce qui donne aux habitants, la possibilité de faire du commerce.

- **Niono**

  Le cercle de Niono a appartenu à différents royaumes au cours des deux siècles écoulés : les royaumes Bambara de Ségou, du Kaarta et du Mema. Le climat est

sahélien avec une saison sèche d'octobre à juin et une saison pluvieuse de juillet à septembre. Le cercle est divisé en zones distinctes :

- au nord-ouest et au nord, on rencontre un sol sablonneux ;
-au sud et au centre un sol argileux.

Les précipitations annuelles sont de 425 mm de pluie en moyenne. L'hydrographie du cercle se confond avec le système d'irrigation de l'Office du Niger. La végétation est fortement influencée par la présence permanente de l'eau dans la zone Office du Niger. Dans la partie Sud du Cercle, les baobabs et les balanzans sont rencontrés ; par contre le Nord-Est est le domaine des épineux.

Le District Sanitaire couvre une superficie de 23 063 km^2 pour une population d'environ 461 759 habitants en 2016 et une densité de 19 habitants au km^2 selon la DNSI. C'est le cercle d'élevage par excellence. Le commerce est florissant à cause des produits agro-sylvo-pastoraux et des produits de cueillette.

Une usine de sucre installée à Siribala produit également de l'alcool et de la mélasse pour les éleveurs. La collecte des moustiques a été faite dans deux villages (Sokourani et Dokèbougou) à Niono. Sokourani est situé dans la Zone Office du Niger à 9 km de Niono. Dokèbougou est situé hors de la Zone Office du Niger à environ 17 km de Niono. Les réserves d'eau de Pluie servent de potentiels pour les vecteurs du paludisme à Dokèbougou.

- **Bougouni**

Situé entre le «Ba» (fleuve Baoulé) et le «Mono» Bougouni est un véritable carrefour. Il couvre une superficie de 20 028 Km^2. La population générale du cercle est 422 937 habitants selon le recensement administratif de 2009 actualisé soit une densité de 21 habitants au km^2. Les principales activités de la population sont: l'agriculture, l'élevage, et la pêche. La solidarité inter-villageoise et inter-ethnique existe dans la plupart des villages. Le cercle de Bougouni bénéficie d'un climat de type soudano-guinéen. Il possède une saison sèche de 5 à 6 mois et une saison pluvieuse de six mois, la pluviométrie moyenne annuelle oscille autour de 1 200 mm. Le cercle de Bougouni regorge d'énormes potentialités en ressources naturelles et sa position géographique lui confère une végétation abondante et fournie en espèces présentant différents types de formations que sont : savane boisée et arborée ; galeries forestières, forêts claires. Les essences dominantes sont: le karité, le néré, le caïlcédrat, le baobab, le kapokier, et

le fromager. La collecte des moustiques a été faite dans deux villages (Dalabani et Massablakoura) de à Bougouni. Massablakoura est un quartier de Bougouni. Dalabani est situé à environ 5 km de Bougouni. Les cours d'eau de pluie permettent le développement des vecteurs.

- **Taliko, Commune IV de Bamako**

Taliko est un quartier de la commune IV de Bamako. Cette commune a été créée par l'ordonnance N° 78.32/CM-LN du 18 AOUT 1978 modifiée par la loi N° 82-29/ANRM du 2 février 1982. La commune IV s'étend sur une superficie de 376 ha. Le relief est dominé par quelques collines qui se situent dans sa partie Ouest et Nord, notamment le "lassa koulou", "le koulouni yèlèkè" et le" koko koulou " qui sont des formatons gréseuses constituant les dernières marches des monts Mandingues. Les quartiers de Lassa, Taliko, Sibiribougou sont totalement couverts par les collines, alors que ceux de Djikoroni – Para, Sébéninkoro, et Kalabambougou se situent seulement dans la vallée du fleuve Niger. La rivière de "Farako" ou " Diafarana ko " tire sa source des collines de Lassa pour aboutir au fleuve Niger en aval.

- **Nioro du Sahel**

La ville de Nioro du Sahel est située à 241 km au nord-est de Kayes et à 447 km de Bamako. Elle compte 16 communes et couvre une superficie de 11 060 km^2. Le climat est de type nord sahélien avec deux saisons bien marquées. L'hivernage va de juillet à septembre avec une précipitation moyenne de 300 mm de pluies par an. La végétation est essentiellement composée d'arbustes épineux avec une domination d'*Acacia* (*Acacia senegalensis* au nord du cercle). La population est estimée à 253 000 habitants soit une densité de 23 habitants par km^2 selon le recensement de 2016. La couverture sanitaire en termes d'infrastructures construites est passée du simple au triple entre 2001 et 2015 (07 CSCOM en 2001 contre 14 en 2005 et 21 en 2015). La collecte des moustiques a été faite dans deux villages (Loumougana et Korkadio) à Nioro du Sahel. Korkadio est situé à 12 km de Nioro du Sahel avec un Marigot à cote du village servant de potentiels pour les vecteurs du Paludisme. Loumougana est situé à 9 km de Nioro du Sahel. Les réserves d'eau de pluie servent de potentiels pour les vecteurs du Paludisme.

4.1.2. Les sites sentinelles (villages) et leurs coordonnées géographiques

Le tableau 1 résume les sites d'étude avec les différents villages de collecte et leurs coordonnées géographiques. La longitude (est-ouest) et latitude (nord-sud) sont ces différentes cordonnées.

Tableau I : Sites d'étude et leurs coordonnées géographiques

Sites sentinelles	Villages	Longitude	Latitude
Niono	Sokourani	-6,0509	14,22016
	Dokèbougou	-6,11401	14,18884
Bougouni	Dalabani	-7,46007	11,38642
	Massablacoura	-7,47282	11,42915
Bandiagara	Kori-kori	-3,751083	14,40896
	Dourou	-3,43245	14,30405
Nioro du sahel	Loumagana	-9,543133	15,17963
	Korkadio	-9,49455	15,33305
Commune IV BKO	Taliko	-8,053383	12,62998

4.2. Détermination de la sensibilité des vecteurs du paludisme aux insecticides couramment utilisés dans la lutte anti-vectorielle du paludisme

Les bio-essais ont été effectués en utilisant des anophèles femelles âgées de 3-5 jours (génération F1) issues des adultes collectés dans les habitations humaines à l'aide d'aspirateurs à bouche.

4.2.1. La collecte d'anophèles

Des anophèles femelles ont été collectés dans les chambres d'habitation humaines à l'aide d'aspirateurs à bouche. Ces femelles ont été transférées délicatement de façon individuelle dans des cages. Elles étaient gardées dans ces cages, nourries à l'aide du jus sucré (10%) et transportées au laboratoire du MRTC à Bamako. Elles ont été laissées au repos pendant 48 h et mises en ponte collective. Les femelles des progénitures (F1) ont été utilisées pour les tests insecticides.

4.2.2. Elevage des moustiques a l'insectarium du MRTC

Les moustiques adultes collectés sur les sites d'études ont été élevés à l'insectarium du MRTC de Bamako. Les conditions environnementales de l'insectarium étaient à 25±2°C pour la température et 80±10% pour l'humidité relative. Une photo-périodicité de 12 h jour et 12 h nuit était également maintenue. Les moustiques adultes ont été nourris avec du jus sucré à 10%. Les femelles ont été mises dans les conditions de ponte collective. Les femelles de la génération F1 issus de ces adultes collectés sur le terrain ont été utilisées pour les tests insecticides.

4.2.3. Bio-essais pour la détection de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides

Le kit de l'OMS était utilisé pour effectuer les bio-essais (OMS, 2013) afin de déterminer le statut de résistance des vecteurs du paludisme. Les insecticides utilisés sont : la deltamethrine 0,05%, la lambda-cyhalothrine 0,05%, la permethrine 0,75%, le DDT 4%, le bendiocarbe 0,1%, le propoxur 0,1% et le fénitrothion 1%. Les résultats ont été interprétés selon le protocole standard de l'OMS de 2013 [59]. Les progénitures (F1 issue des femelles sauvage collectées sur le terrain) ont été aléatoirement sélectionnées pour effectuer les bio-essais. Un total de 125 individus a été utilisé pour un test de bio-essai par insecticide. Ces femelles étaient réparties entre cinq tubes de 25 avec quatre tubes d'exposition et un tube témoin. Les moustiques utilisés pour les tests étaient âgés de 3 à 5 jours. Ils ont été exposés aux insecticides pendant 1h et les taux de mortalité ont été observés après 24h d'observation après exposition.

Le niveau de résistance a été défini selon les critères donnés par l'OMS [60].

- résistant si mortalité < 90%
- résistance probable à confirmer (ou baisse de Sensibilité) si mortalité < 98%
- sensible si mortalité 98%-100%.

Lorsque la mortalité dans le tube témoin est comprise entre 5% et 20%, elle était corrigée en utilisant la formule d'*Abbott* [61]. Un taux de mortalité du tube témoin supérieur 20% invalidait le test et il était à refaire.

Formule d'*Abbott* [60]**:**

Mc = [(Mort test – Mort tem) / (100 – Mort test)] x 100

(Mc = Mortalité corrigée, Mort test: Mortalité des lots tests, Mort tem: Mortalité des lots témoins).

4.2.4. Etablissement des cartes de distribution géographique de la résistance des vecteurs du paludisme

Les cartes de distribution de la résistance ont été établies en utilisant le logiciel ArcMap 10.3.

Ces cartes sont faites par insecticide en fonction des sites sentinelles. Elles présentent l'état de susceptibilité des vecteurs du paludisme dans le temps et dans l'espace au niveau des sites sentinelles.

4.3. Détermination de la composition, de la densité et de l'agressivité des vecteurs du paludisme

4.3.1. Capture des moustiques adultes par aspersion de pyréthrinoïdes ou « Pyrethroid Spray Catch »

La capture par aspersion d'insecticide à base de pyréthrinoïdes (PSC) était conduite à partir de 8h le matin dans les habitations humaines. L'insecticide utilisé était composé du piperonyl butoxide 0,34%, de la permethrine 0,25%, de la tetramethrine 0,20% et de la d-fenothrine 0,01%. Les nourritures et autres matériaux sensibles étaient transférés dehors avant d'étaler un drap blanc pour couvrir le sol de la chambre à pulvériser et les matériaux qui ne pouvaient pas être transférés dehors. Les portes et fenêtres étaient fermées. Les opérateurs aspergeaient d'abord tout autour des ouvertures des chambres. Ensuite ils rentraient dans les chambres pour asperger à l'intérieur. Les chambres étaient ensuite fermées pendant 10 à 15 min pendant lesquelles les moustiques étaient assommés et tombés sur les draps. Ces draps étaient amenés dehors pour la collecte des moustiques qui étaient séparés par espèces et placés dans des tubes individuels contenant de l'alcool 80%. Un total de 20 chambres choisies par site de façon aléatoire était pulvérisé. Les échantillons étaient transportés au laboratoire pour le traitement avec la technique de PCR.

4.3.1.1. Identification et tri des moustiques

Les vecteurs du paludisme ont été morphologiquement identifiés selon la clé de *Gillies et Meillon* [62] et séparés en fonction de l'espèce et du sexe. Les nombres des individus par sexe, espèce et état de réplétion étaient enregistrés. Les analyses ont porté les femelles uniquement. Les moustiques capturés dans les maisons par spray catch ont servi à la détermination des paramètres entomologiques (densité, agressivité et les espèces) décrits ci-dessous. L'identification moléculaire des espèces a été effectuée en utilisant la technique décrite par *Wilkins et al* en 2006 [63]

4.3.1.2. Densité anophélienne

La densité anophélienne s'obtient en faisant le rapport du nombre total d'anophèles femelles collectés par le nombre total de chambres prospectées.

D=Total des femelles collectées /nombre de chambres prospectées

4.3.1.3. Agressivité (m.a)

Ce paramètre correspond au nombre moyen de piqûres d'une espèce donnée, reçues par personne durant une période donnée (exemple : nuit, mois, etc.) C'est le nombre total d'anophèles femelles d'une espèce donnée gorgée et semi-gravides capturées dans une chambre, divisé par le nombre de personnes ayant dormi dans la chambre la veille. Le tout est multiplié par l'unité de temps, ici en mois ou 30 jours.

Agressivité mensuelle (m.a) = (femelles gorgées + semi-gravides)/nombre total des dormeurs) x30

4.4. Saisie et analyse des données

Toutes les données générées ont été saisies dans Microsoft Excel 2013, Word 2013 et analysées dans le logiciel SPSS. Statistics V21.

5. Considérations éthiques

Avant le démarrage des activités, le protocole a été présenté devant le comité d'éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) de l'Université des Science, des Techniques et des Technologie de Bamako (USTTB) et a été approuvé le 30 octobre 2017 sous le numéro N°2017/154/CE/FMPOS. Le protocole a été expliqué dans chaque village aux autorités traditionnelles (le chef du village et ses conseillers représentant toutes les couches sociales des villages). Les acceptations communautaires ont été documentées sur des fiches d'acceptation communautaire signées par les autorités respectives. Ensuite les propriétaires des chambres retenues pour l'étude ont également donné leurs consentements éclairés avant le début de l'activité. Cette étude est une base d'orientation du comité d'éthique, du comité scientifique et du PNLP par rapport à l'état de résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides. Elle donne le choix des insecticides à utiliser dans ces cinq sites sentinelles. La lutte contre ces vecteurs permettre d'éviter l'exposition des populations de ces sites aux piqûres de ces vecteurs en diminuant également le nombre d'épisodes.

6. Résultats

6.1. Sensibilité des vecteurs du paludisme aux insecticides

6.1.1. Temps de *knockdown* (*KDT50* et *KDT90*) par site d'étude et par an

Bandiagara

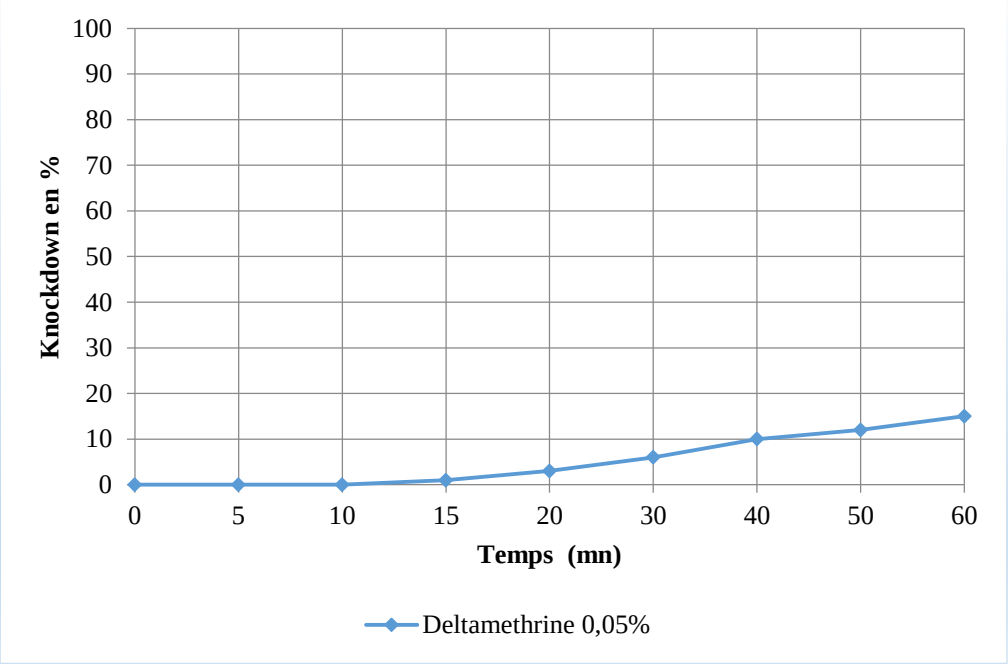


Figure 8 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés à la deltamethrine 0,05% à Bandiagara en 2017.

La figure 8 montre qu'au bout de 60 minutes d'exposition à la deltaméthrine 0,05%, seulement moins de 20% des moustiques étaient assommés.

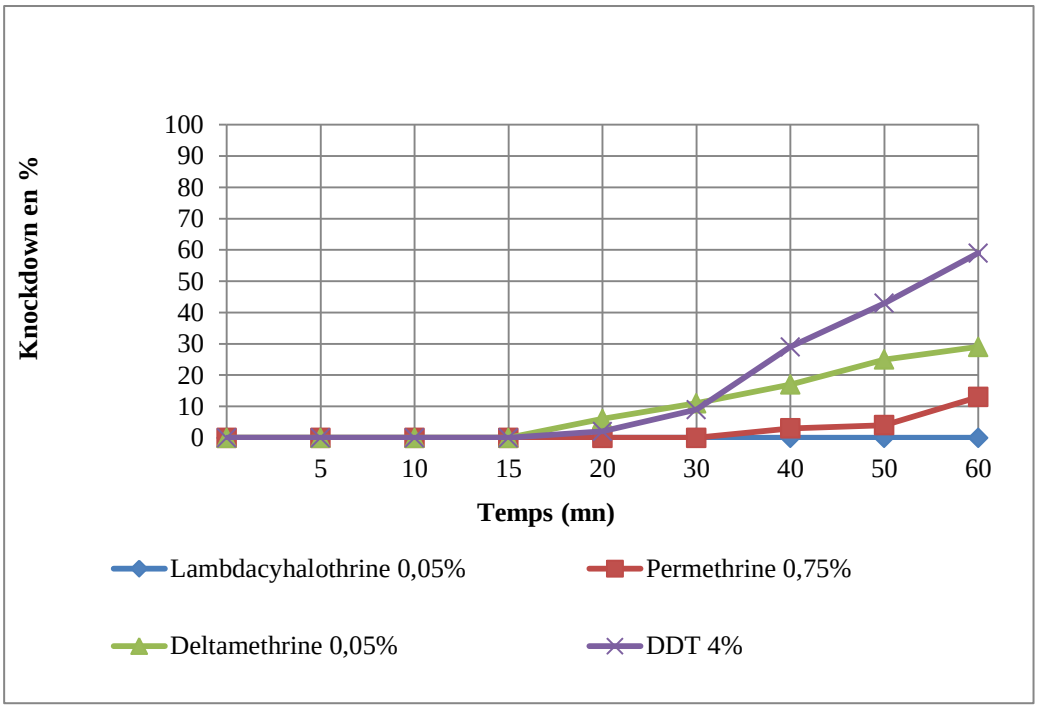


Figure 9: Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Bandiagara en 2018.

La figure 9 montre que le KDT50 a été de 55mn pour le DDT. Après l'heure d'exposition il eut moins de 30% de moustiques assommés avec la deltaméthrine 0,05% et moins 10% avec la permethrine 0,75%. Il n'y a pas eu de moustiques assommés avec la lambdacyhalothrine 0,05% après 60mn d'exposition.

Bougouni

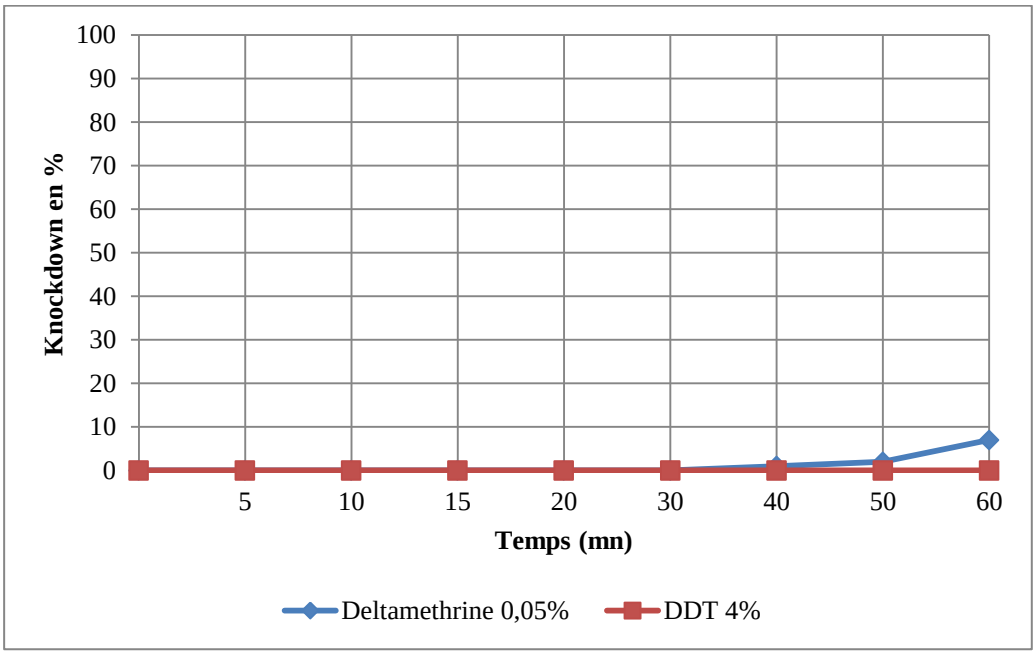


Figure 10 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Bougouni en 2017.

La figure 10 montre qu'au bout de 60mn d'exposition, seulement moins de 10% des moustiques étaient assommés avec la deltamethrine 0,05%. Il n'y a pas eu de moustiques assommés avec le DDT 4% après 60mn d'exposition.

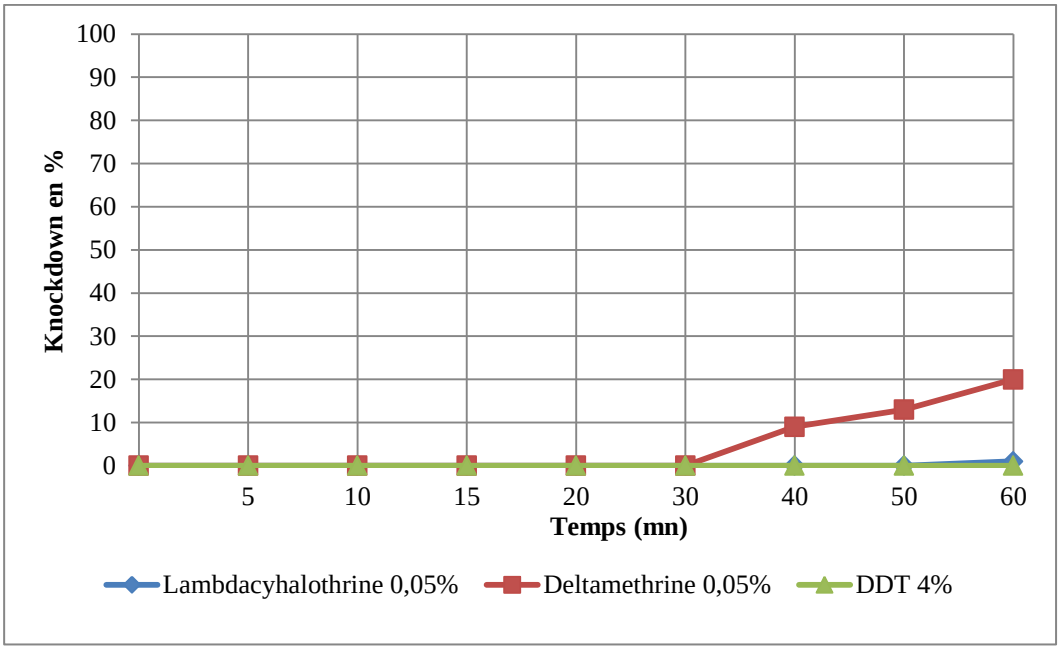


Figure 11 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides (à Bougouni en 2018.

La figure 11 montre qu'au bout de 60mn d'exposition, seulement 20% des moustiques étaient assommés avec la deltamethrine 0,05%. Il n'y a pas eu de moustiques assommés avec la lambdacyhalothrine 0,05% après 60mn d'exposition et avec le DDT 4%.

Niono

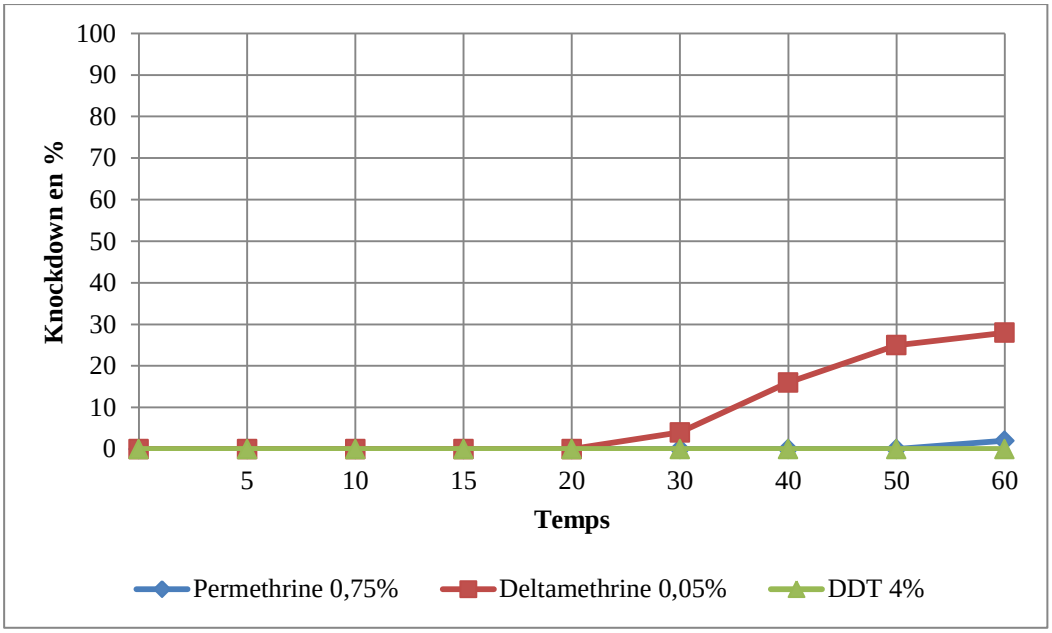


Figure 12 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Niono en 2017.

La figure 12 montre qu'au bout de 60 minutes d'exposition, près de 30% des moustiques étaient assommés avec la deltamethrine 0,05% et moins de 10% avec la permethrine 0,75%. Il n'y a eu pas de moustiques assommés avec le DDT 4% après 60mn d'exposition.

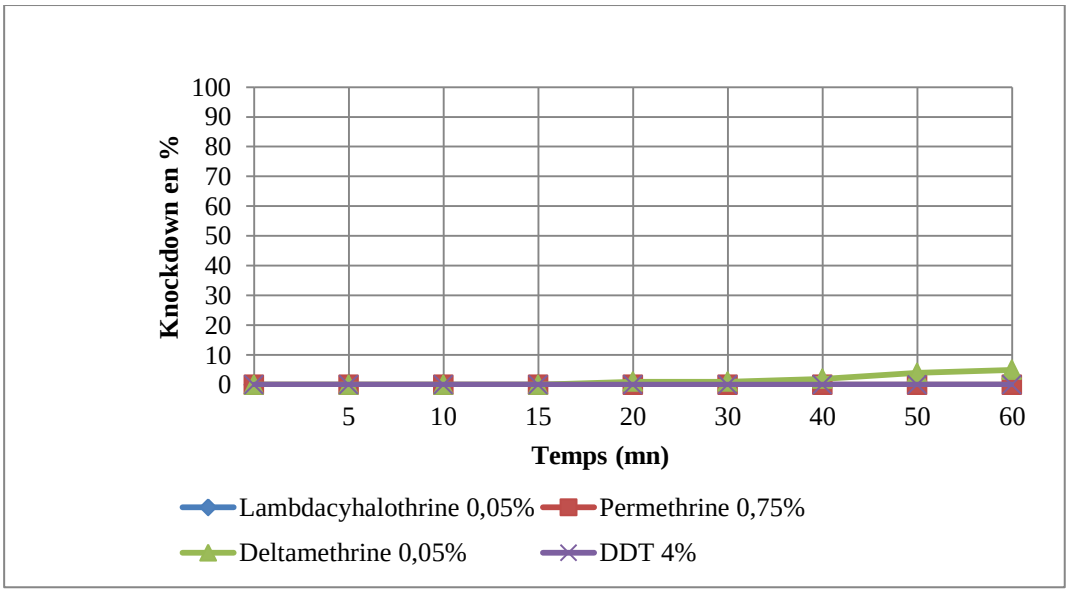


Figure 13 : Temps de *knockdown* des moustiques d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Niono en 2018.

La figure 13 montre qu'au bout de 60 minutes d'exposition, moins de 10% des moustiques étaient assommés avec la deltamethrine 0,05%. Il n'y a eu pas de moustiques assommés avec lambdacyhalothrine 0,05%, le DDT 4% et permethrine 0,75%.

Nioro du sahel

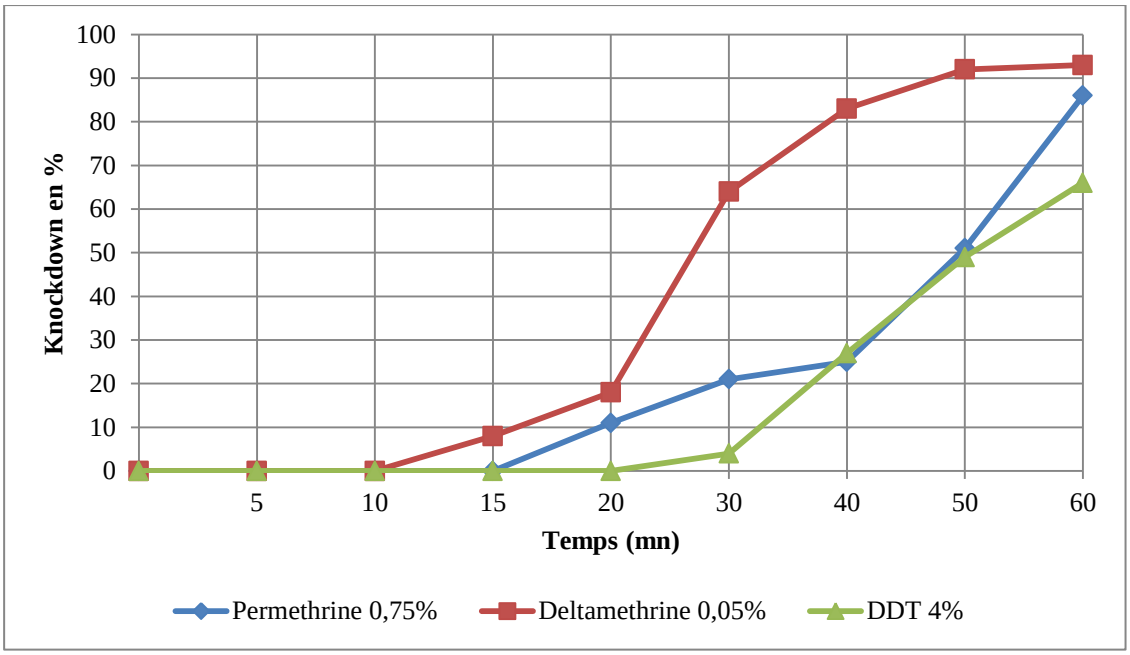


Figure 14 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Nioro du Sahel en 2017.

La figure 14 montre qu'à Nioro du Sahel en 2017, avec la deltaméthrine 0,05%, le *KDT 50* était entre 25 et 30mn et le *KDT90* était de 60mn.

Le *KDT50* avec perméthrine 0,75% était de 50mn et le *KDT90* était supérieur à 60 mn.

Le *KDT50* avec le DDT 4% a été de 50mn et le *KDT90* était supérieur à 60 mn. A 60 mn d'exposition moins de 70% des moustiques étaient assommés.

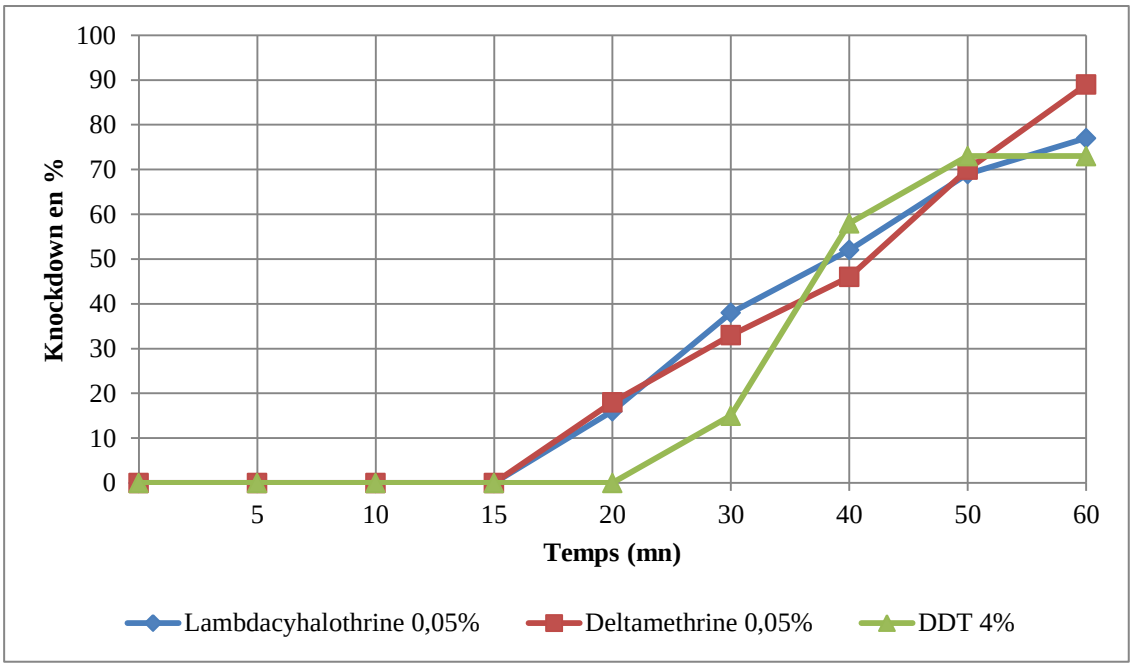


Figure 15 : Temps de *knockdown* d'*An. gambiae s.l* exposés aux insecticides à Nioro du Sahel en 2018.

La figure 15 montre qu'à Nioro du Sahel, en 2018, avec la deltaméthrine 0,05%, le *KDT50* était situé entre 40 et 45mn. Le *KDT 90* a été de 60mn.

En ce qui concerne la lambda-cyhalothrine 0,05% et le DDT 4%, les *KDT50* ont été de 40mn et les *KDT90* étaient supérieurs à 60 mn. Moins de 80% des moustiques étaient assommés à 60 mn d'exposition pour les deux insecticides.

6.1.2. Taux de mortalité après 24 heures des moustiques soumis aux différents insecticides par site d'étude

Bandiagara

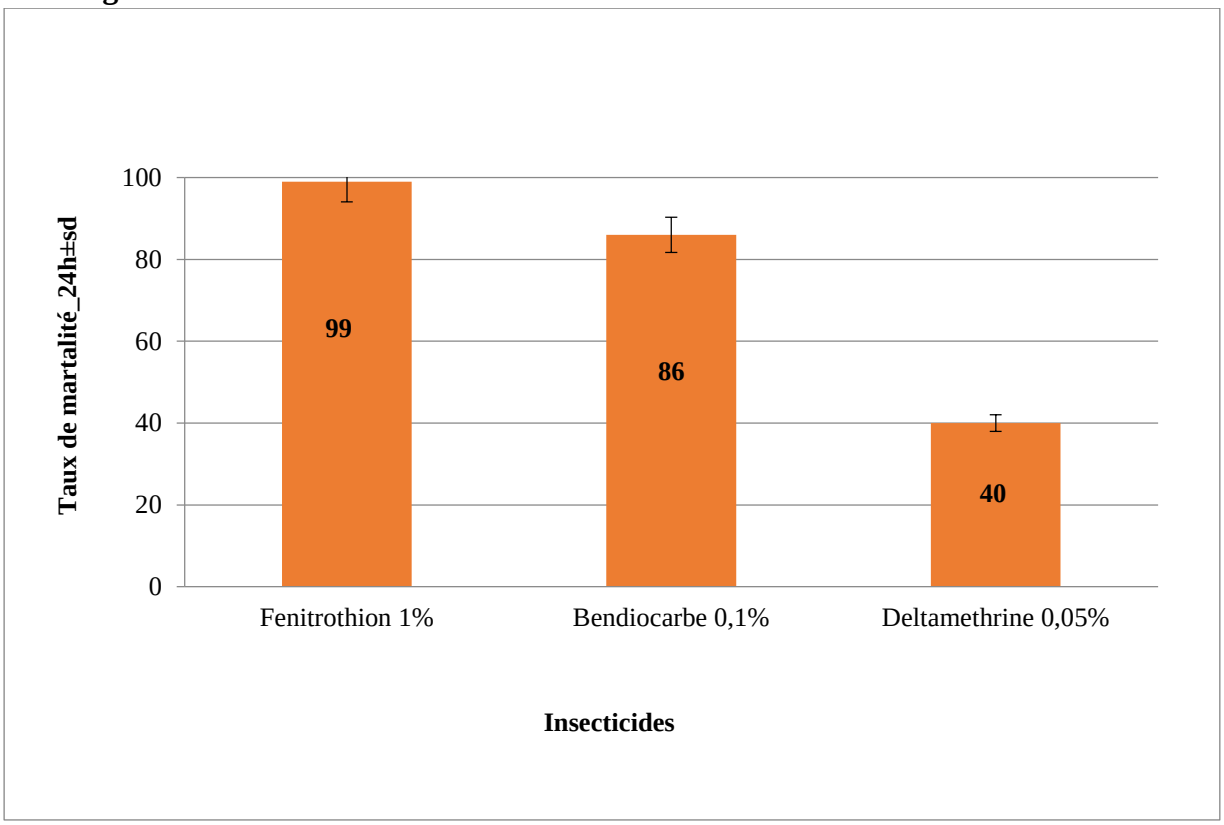


Figure 16 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Bandiagara en 2017.

Le résultat (figure 16) montre qu'en 2017 les populations *d'An. gambiae s.l* testées étaient résistantes au bendiocarbe et á la perméthrine. Elles étaient sensibles au fénitrothion.

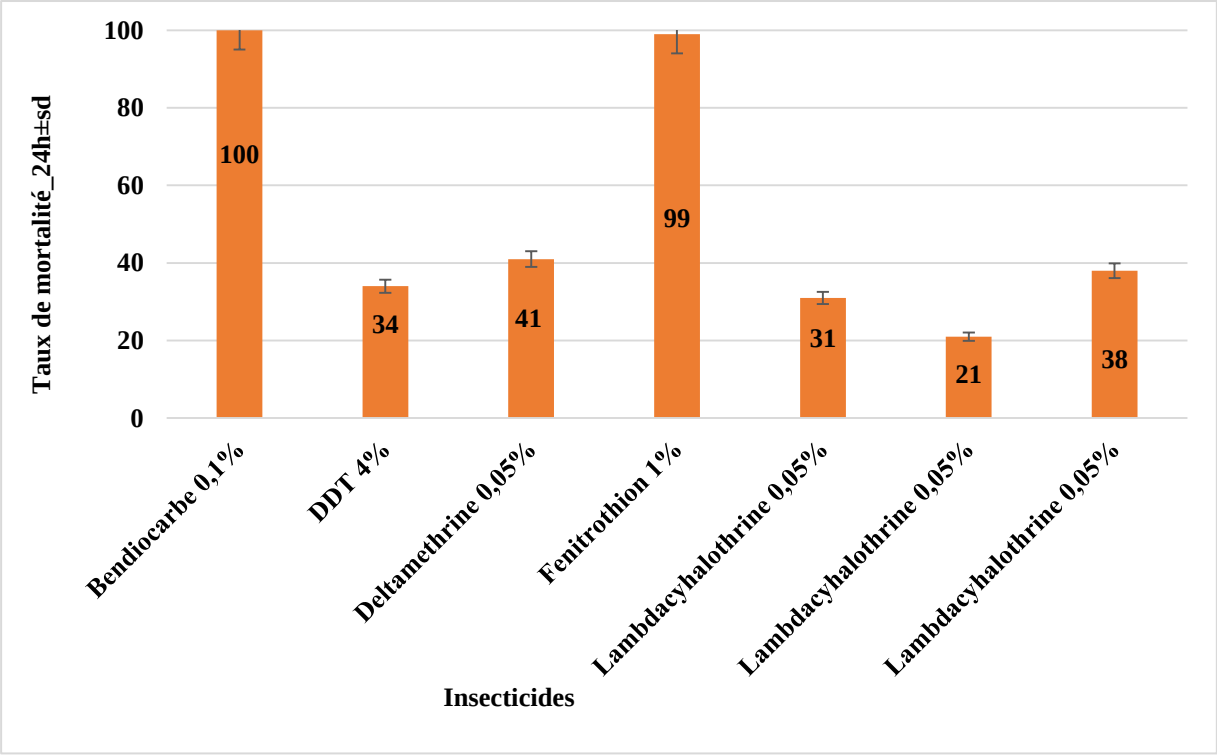


Figure 17 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Bandiagara en 2018.

Le résultat (figure 17) montre qu'en 2018 les populations *d'An. gambiae s.l.* testées étaient résistantes au DDT, à la deltaméthrine, à la lambda-cyhalothrine, à la perméthrine et au propoxur. Elles étaient sensibles au bendiocarbe et au fénitrothion.

Bougouni

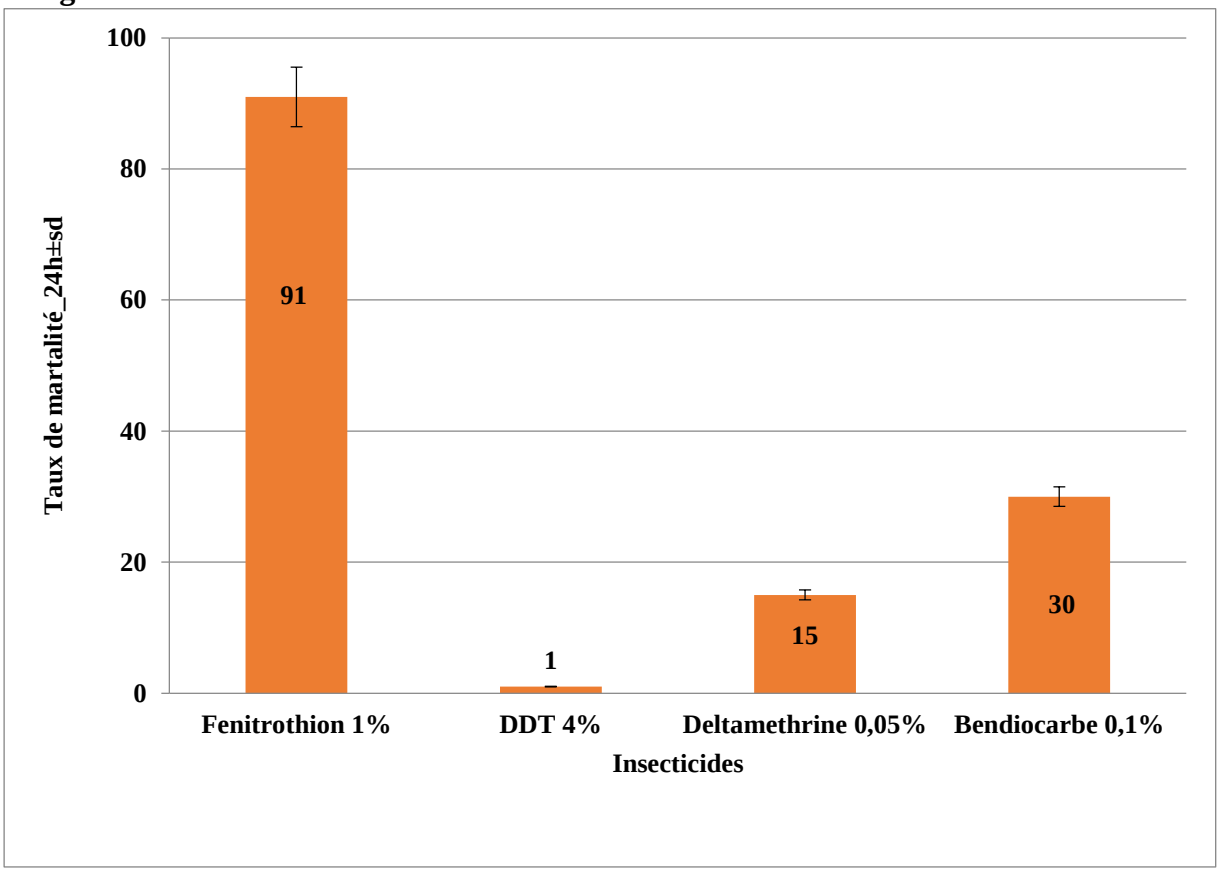


Figure 18 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Bougouni en 2017.

Le résultat (figure 18) montre qu'en 2017 les populations *d'An. gambiae s.l.* testées étaient résistantes au DDT, à la deltaméthrine et au bendiocarbe. Elles ont montré une résistance probable au fénitrothion.

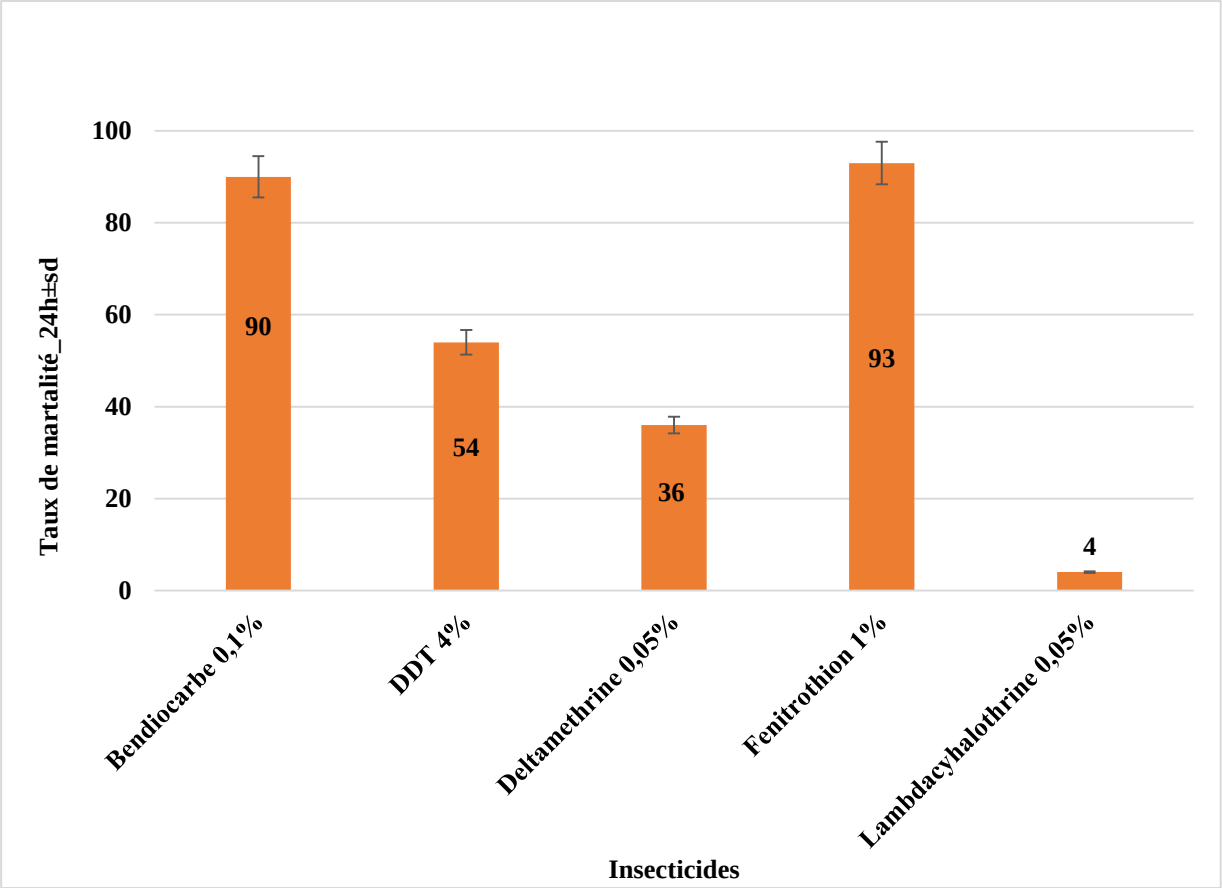


Figure 19 : Taux de mortalité à 24 heures *d'An. gambiae s.l* exposés aux différents Insecticides à Bougouni en 2018.

Le résultat (figure 19) montre qu'en 2018 les populations *d'An. gambiae s.l.* testées étaient résistantes au DDT, à la deltaméthrine, à la lambda-cyhalothrine. Elles ont montré une résistance probable au bendiocarbe et au fénitrothion.

Niono

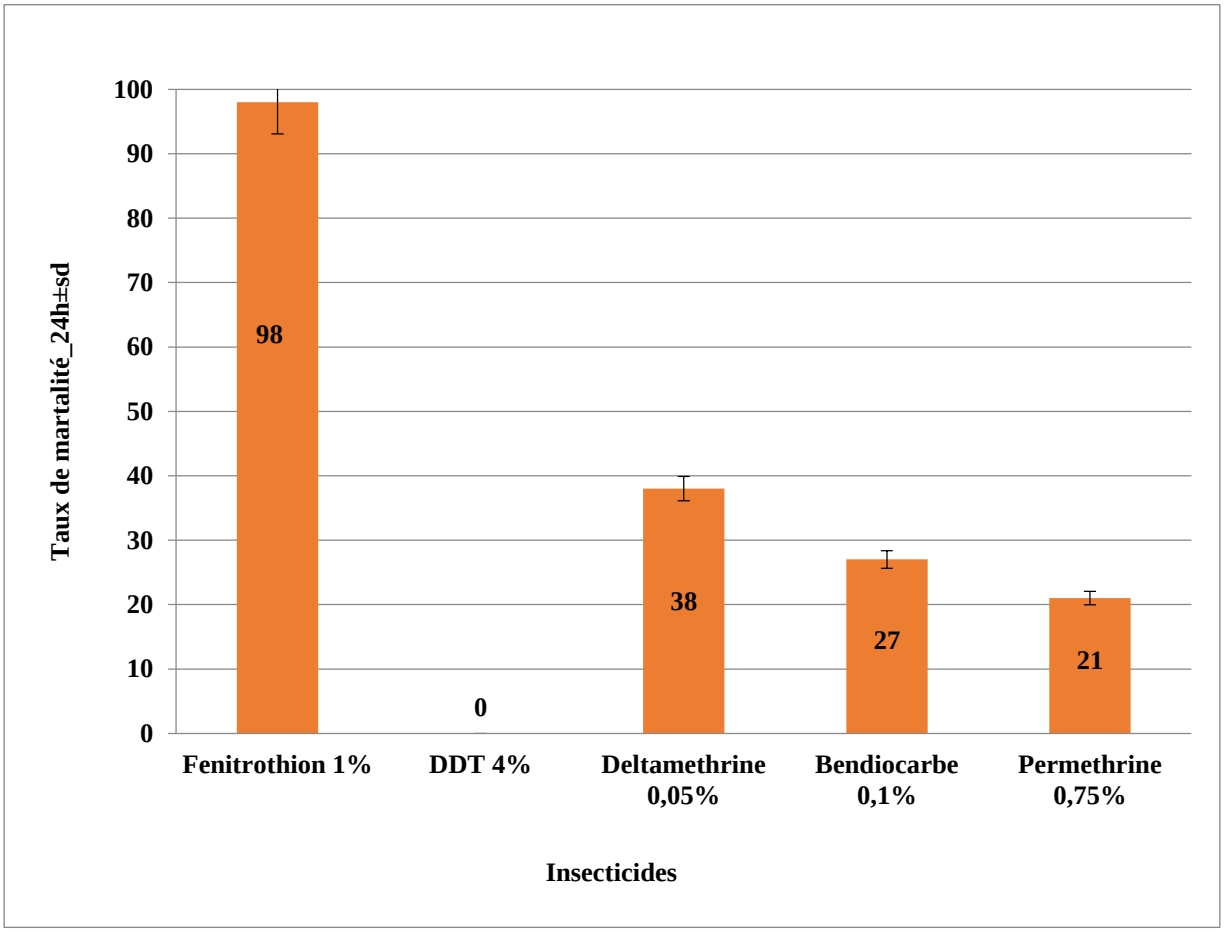


Figure 20 : Taux de mortalité à 24 heures *d'An. gambiae s.l* exposés aux différents Insecticides à Niono en 2017.

Le résultat (figure 20) montre qu'en 2017 les populations *d'An. gambiae s.l.* testées étaient résistantes au DDT, à la deltaméthrine, au bendiocarbe, et à la perméthrine. Elles étaient sensibles au fénitrothion.

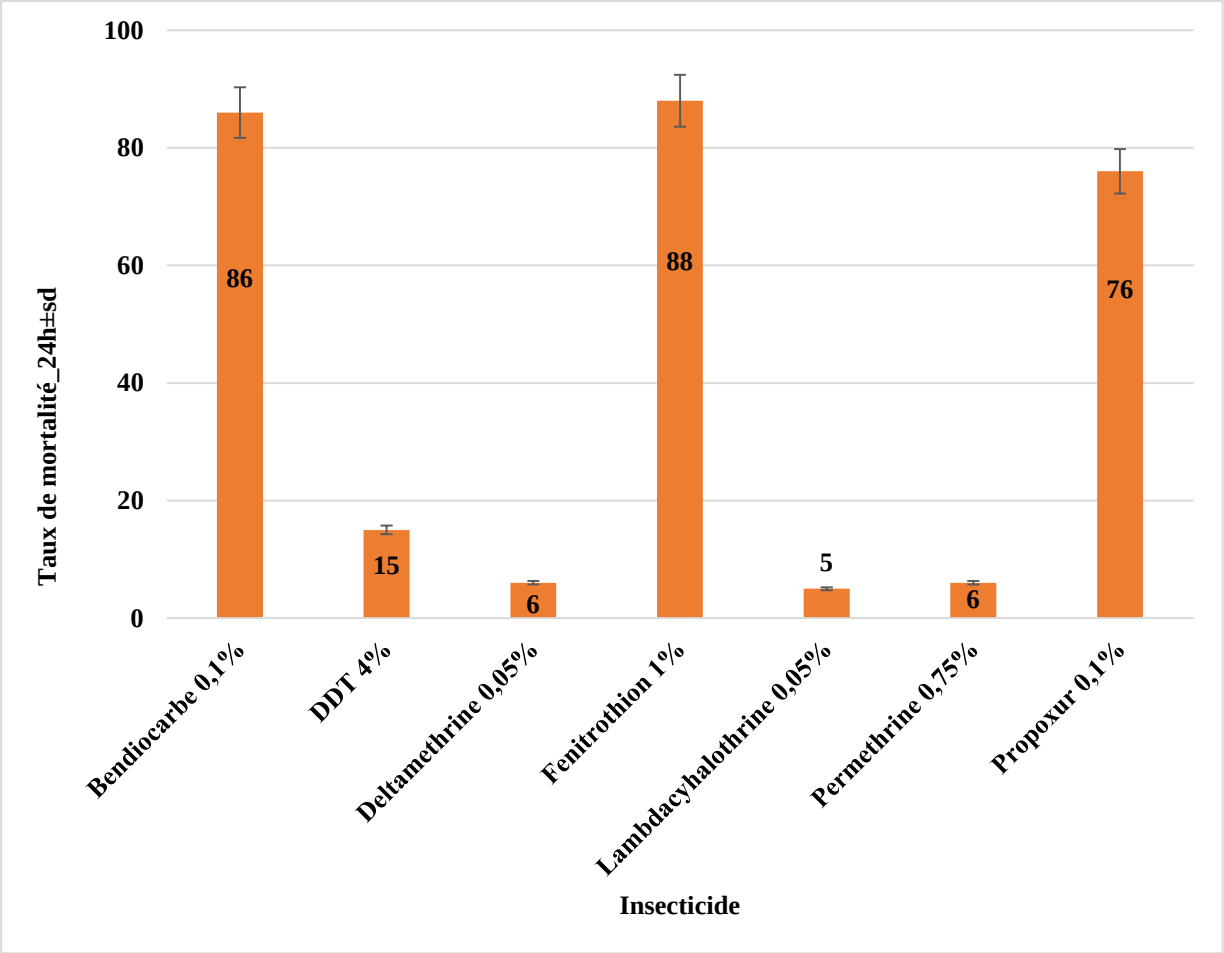


Figure 21 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l.* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Niono en 2018.

Le résultat (figure 21) montre qu'en 2018 les populations *d'An. gambiae s.l.* testées étaient résistantes au DDT, à la deltaméthrine, au bendiocarbe, au propoxur, à la lambdacyhalothrine, au fénitrothion et à la perméthrine.

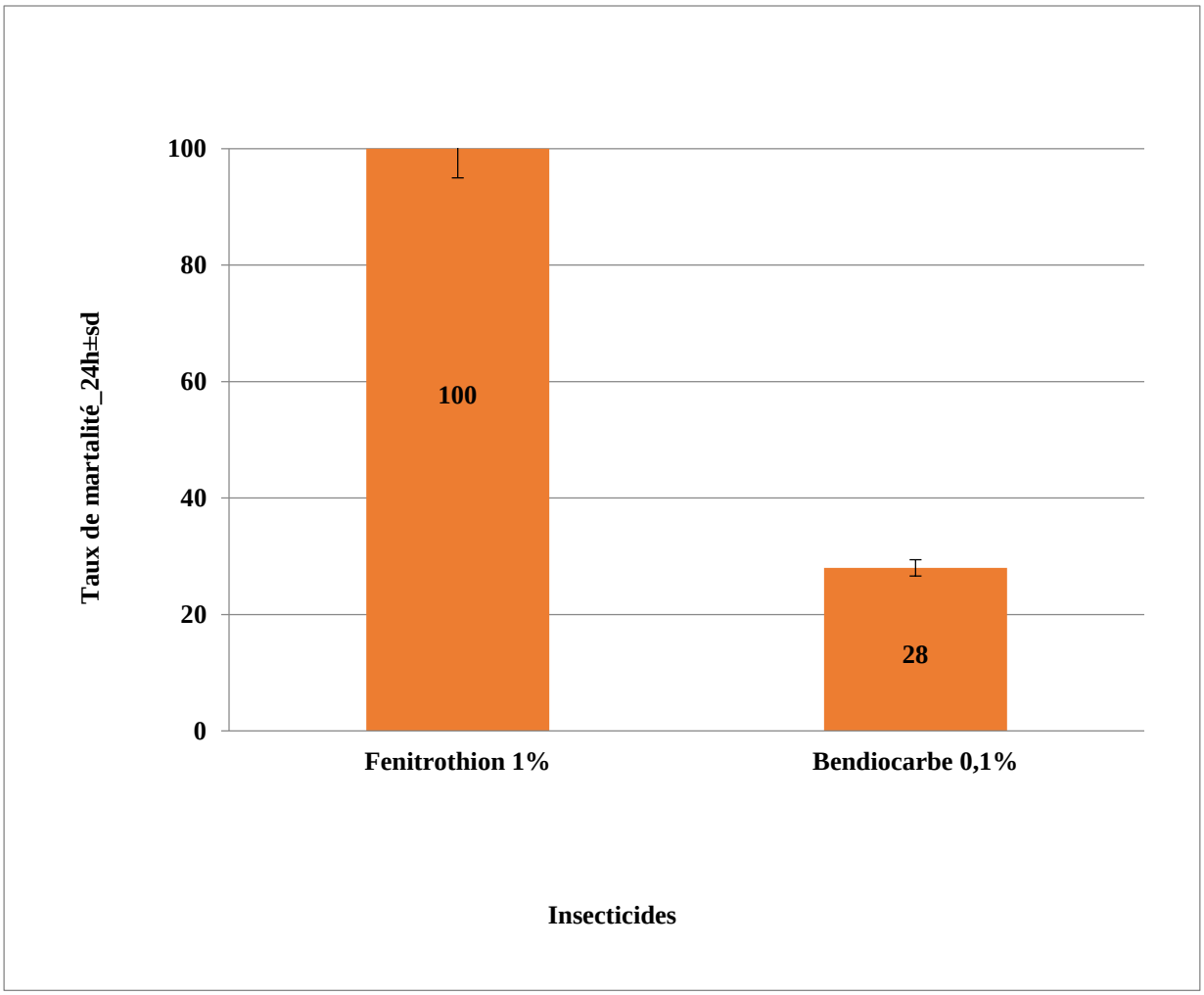


Figure 22 : Taux de mortalité *d'An. funestus s.l.* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Niono en 2017.

Le résultat (figure 22) montre qu'en 2017 les populations *d'An. funestus s.l.* testées étaient résistantes au Bendiocarbe. Elles étaient sensibles au fénitrothion.

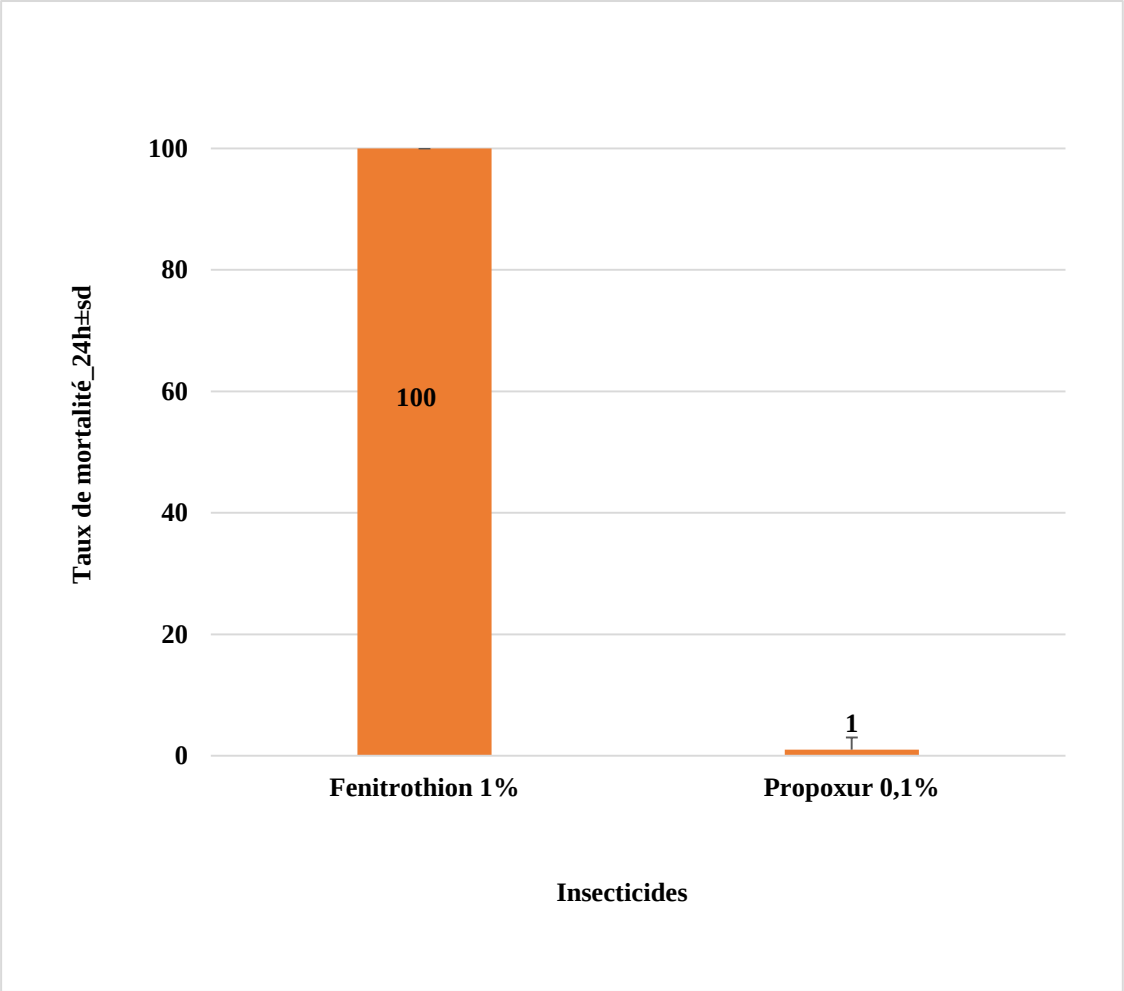


Figure 23 : Taux de mortalité d'*An. funestus* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Niono en 2018.

Le résultat (figure 23) montre qu'en 2018 les populations d'*An. funestus s.l* testées étaient résistantes au propoxur. Elles étaient sensibles au fénitrothion.

Nioro du sahel

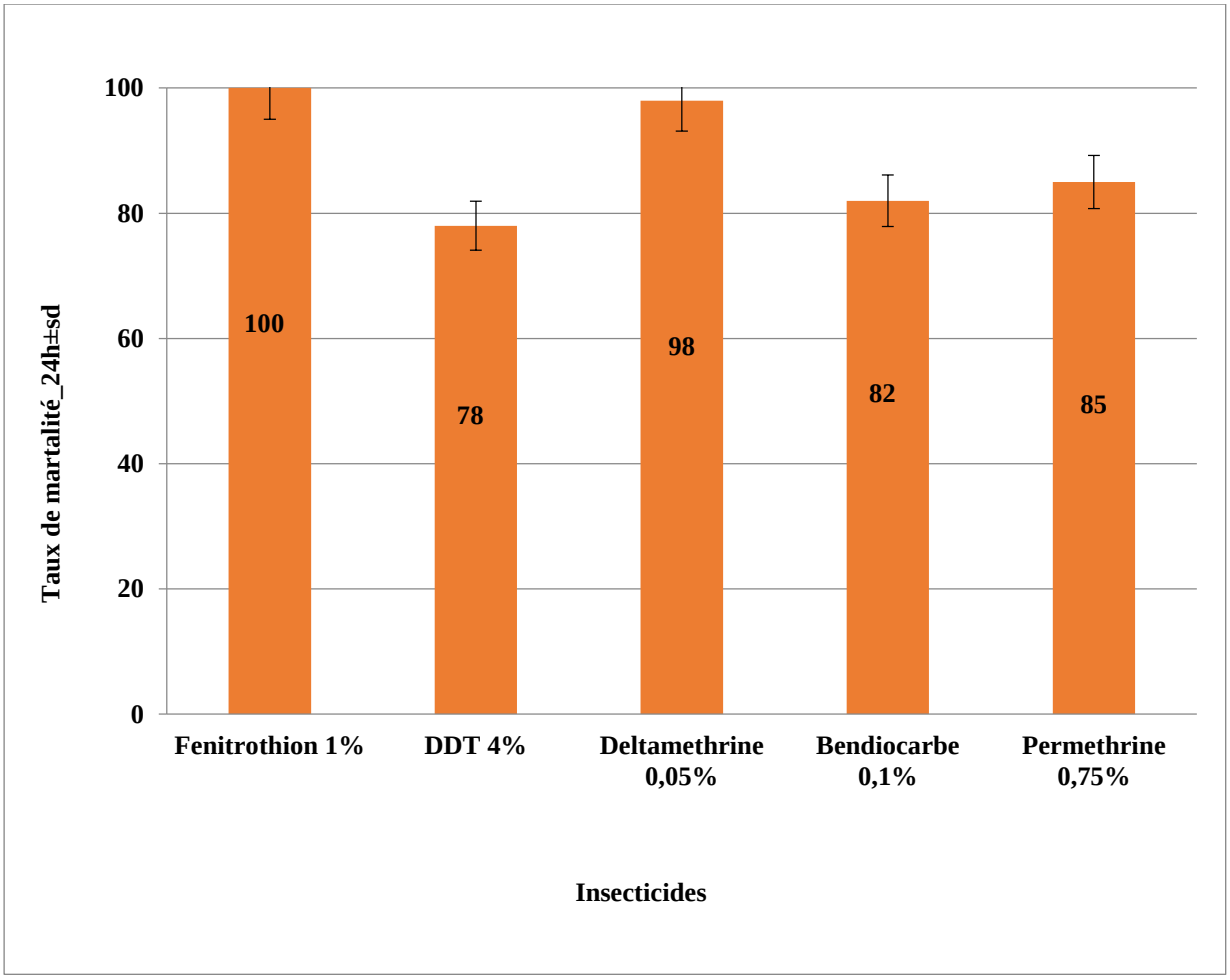


Figure 24 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Nioro du Sahel en 2017.

Le résultat (figure 24) montre qu'en 2017 les populations *d'An. gambiae s.l.* testées étaient résistantes au DDT, au bendiocarbe, et à la perméthrine. Elles étaient sensibles au fénitrothion et à la deltamethrine.

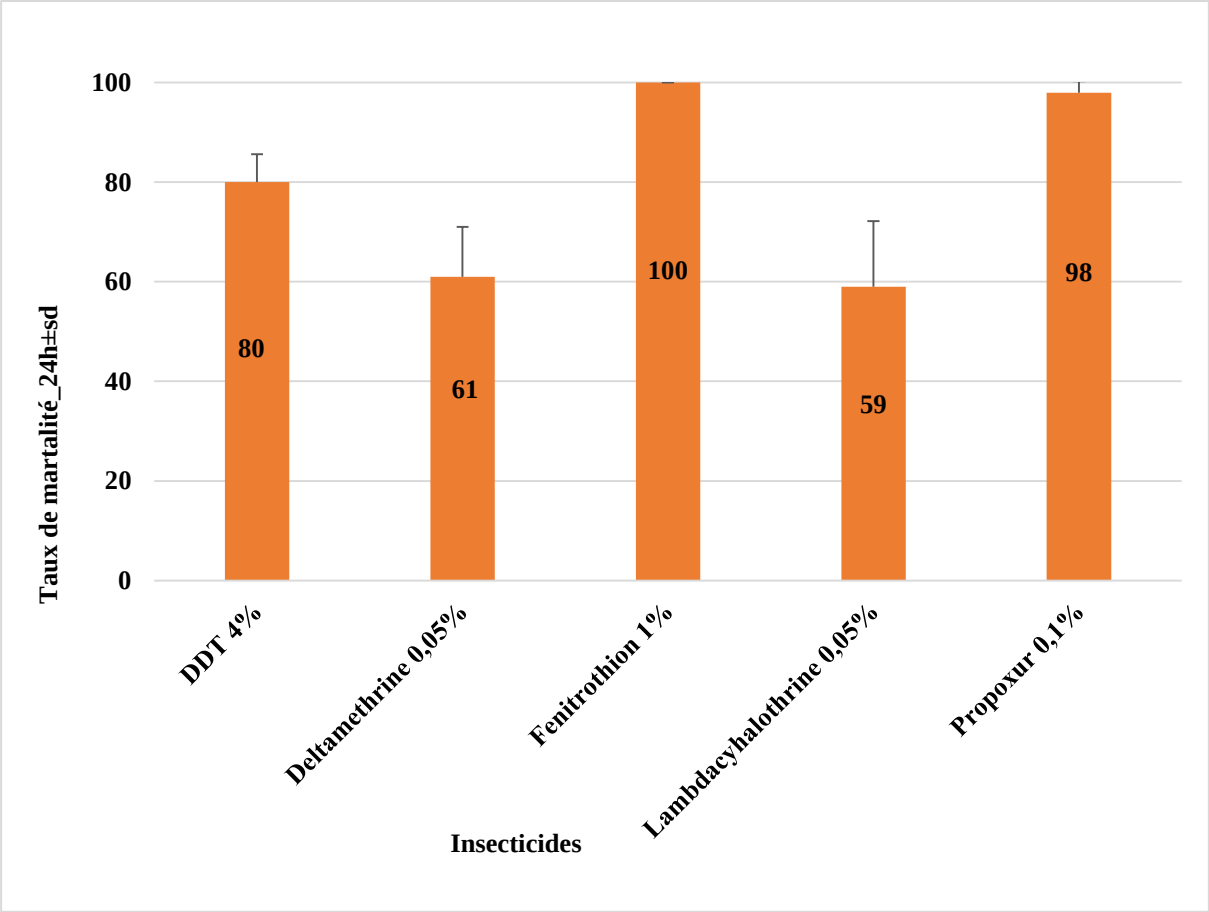


Figure 25 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Nioro du sahel en 2018.

Le résultat (figure 25) montre qu'en 2018 les populations *d'An. gambiae s.l* testées étaient résistantes au DDT, à la deltamethrine, lambda-cyhalothrine, et à la perméthrine. Elles étaient sensibles au fénitrothion et au propoxur.

Taliko

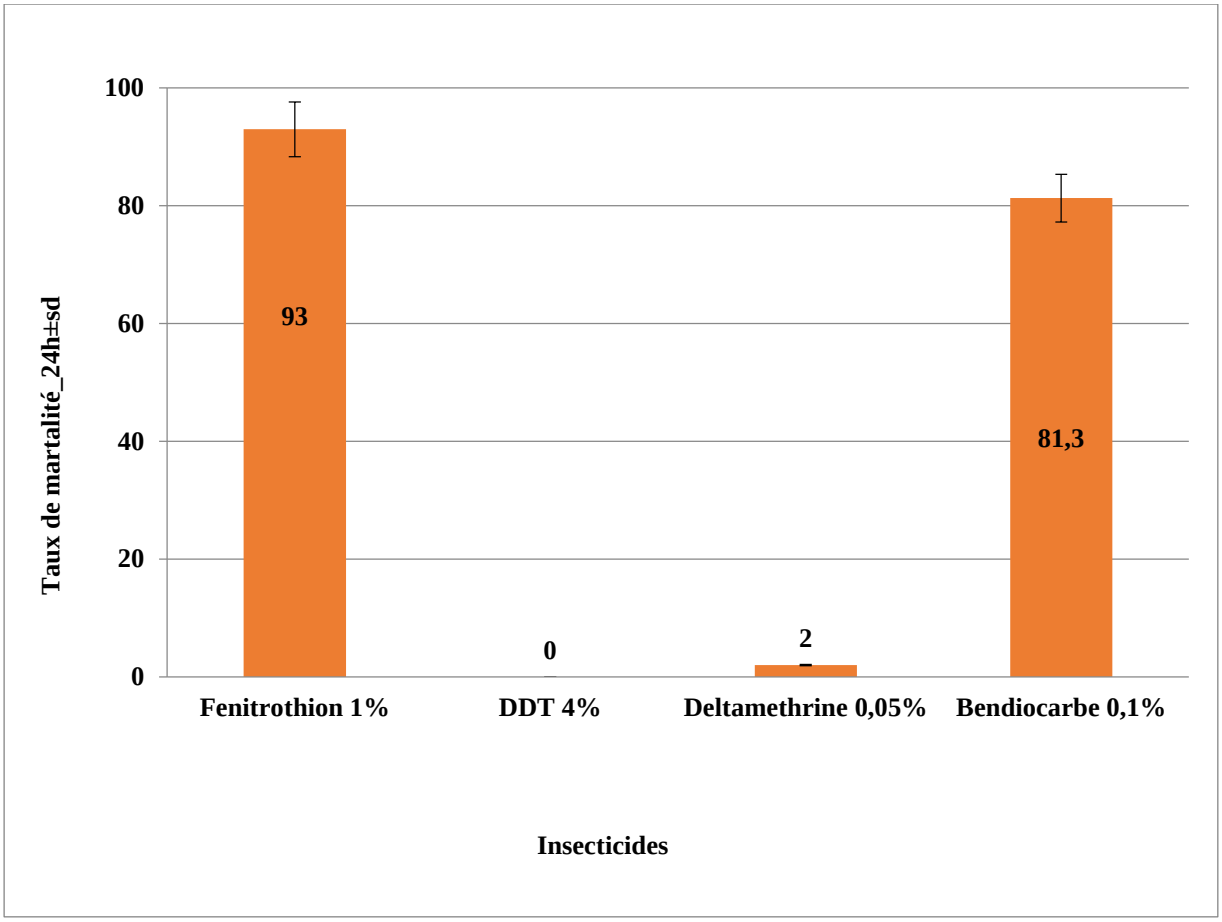


Figure 26 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Taliko en 2017.

Le résultat (figure 26) montre qu'en 2017 les populations *d'An. gambiae s.l* testées étaient résistantes au DDT, au bendiocarbe, à la deltamethrine. Elles ont montré une résistance probable au fénitrothion.

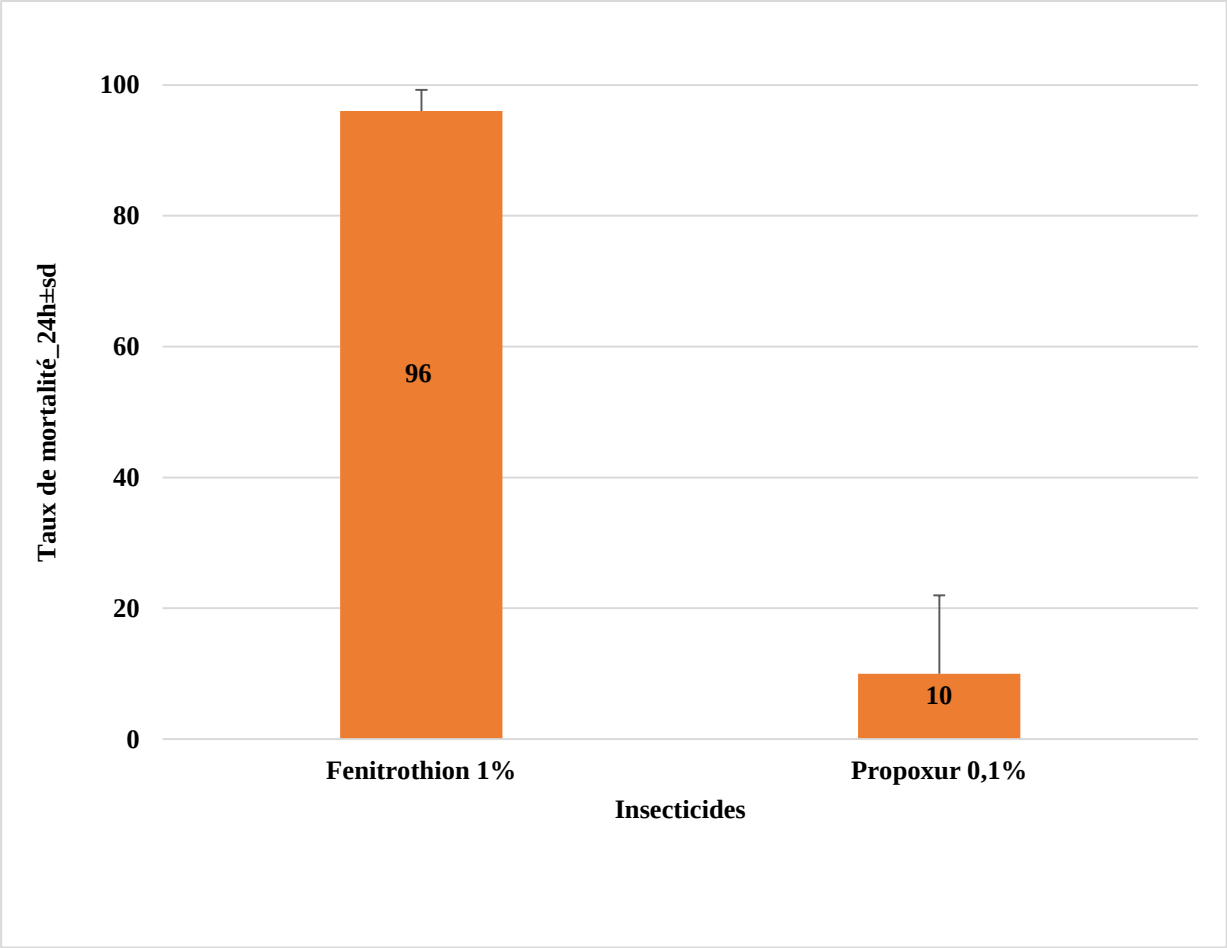


Figure 27 : Taux de mortalité *d'An. gambiae s.l.* 24 heures après exposition aux différents insecticides à Taliko en 2018.

Le résultat (figure 27) montre qu'en 2018 les populations *d'An. gambiae s.l* testées étaient résistantes au propoxur. Elles ont montré une résistance probable au fénitrothion.

6.1.3. Récapitulatif des statuts de résistances/sensibilité d'*An gambiae s.l* et d'*An. funestus*

Le tableau 2 montre les statuts de sensibilité/résistance des vecteurs vis-à-vis des insecticides testés. On observe une sensibilité des anophèles au fenitrothion et à la deltamethrine. Ils ont montré aux autres insecticides testés soit une résistance ou une résistance probable.

Tableau II : Récapitulatif des statuts de résistances/sensibilité d'*An gambiae s.l* et d'*An. funestus* en 2017.

Insecticides	Espèce Testée	Niono		Nioro du Sahel		Bandiagara		Taliko		Bougouni	
		Mort %	Stat	Mort %	Stat	Mort%	Stat	Mort %	Stat	Mort %	Stat
Permethrine 0,75%	*An. gambiae s.l*	21	R	85	R	-	-	-	-	-	-
DDT 4%		0	R	78	R	-	-	0	R	1	R
Fénitrothion 1%		98	S	100	**S**	99	**S**	93	R	91	R
Bendiocarbe 0,1%		27	R	82	R	86	R	81,3	R	30	R
Deltamethrine 0,05%		38	**S**	98	R	40	R	2	R	15	R
Fénitrothion 1%	*An. funestus*	100	S								
Bendiocarbe 0,1%		28	**R**								

R *= Résistant; Rp = Résistance probable;* ***S*** *= Sensible; Mort = Mortalité ; Stat = Statut*

Le tableau 3 montre les statuts de sensibilité/résistance des vecteurs vis-à-vis des insecticides testés. On observe une sensibilité des anophèles au fénitrothion, au bendiocarb et au propoxur. Ils ont montré aux autres insecticides testés soit une résistance ou une résistance probable.

Tableau III : Récapitulatif des statuts de résistances/sensibilité d'*An gambiae s.l* et d'*An. funestu* en 2018.

Insecticides	**Espèce testée**	**Niono**		**Nioro du Sahel**		**Bandiagara**		**Taliko**		**Bougouni**	
		Mort %	Stat	Mort t%	Stat	Mort %	Stat	Mort %	Stat	Mort %	Stat
Permethrine 0,75%	*An. gambiae s.l*	6	R	-	-	21	R	-	-	-	-
DDT 4%		0	R	80	R	34	R	-	-	54	R
Fénitrothion 1%		88	R	100	S	99	S	96	R	93	R
Bendiocarbe 0,1%		86	R	-	-	100	S	-	-	90	R
Propoxur 0,1 %		76	R	98	S	38	R	10	R	-	-
Deltamethrine 0,05%		6	R	61	R	41	R	-	-	36	R
Lambdacyhalothrine 0,05%		5	R	59	R	31	R	-	-	4	R
Fénitrothion 1%	*An. funestus s.l.*	100	S								
Propoxur 0,1%		1	R								

***R** = Résistant; Rp = Résistance probable; **S** = Sensible; Mort = Mortalité ; Stat = Statut*

6.1.4. Cartes de distribution géographique de la résistance des vecteurs du paludisme

Bendiocarbe 0,1%

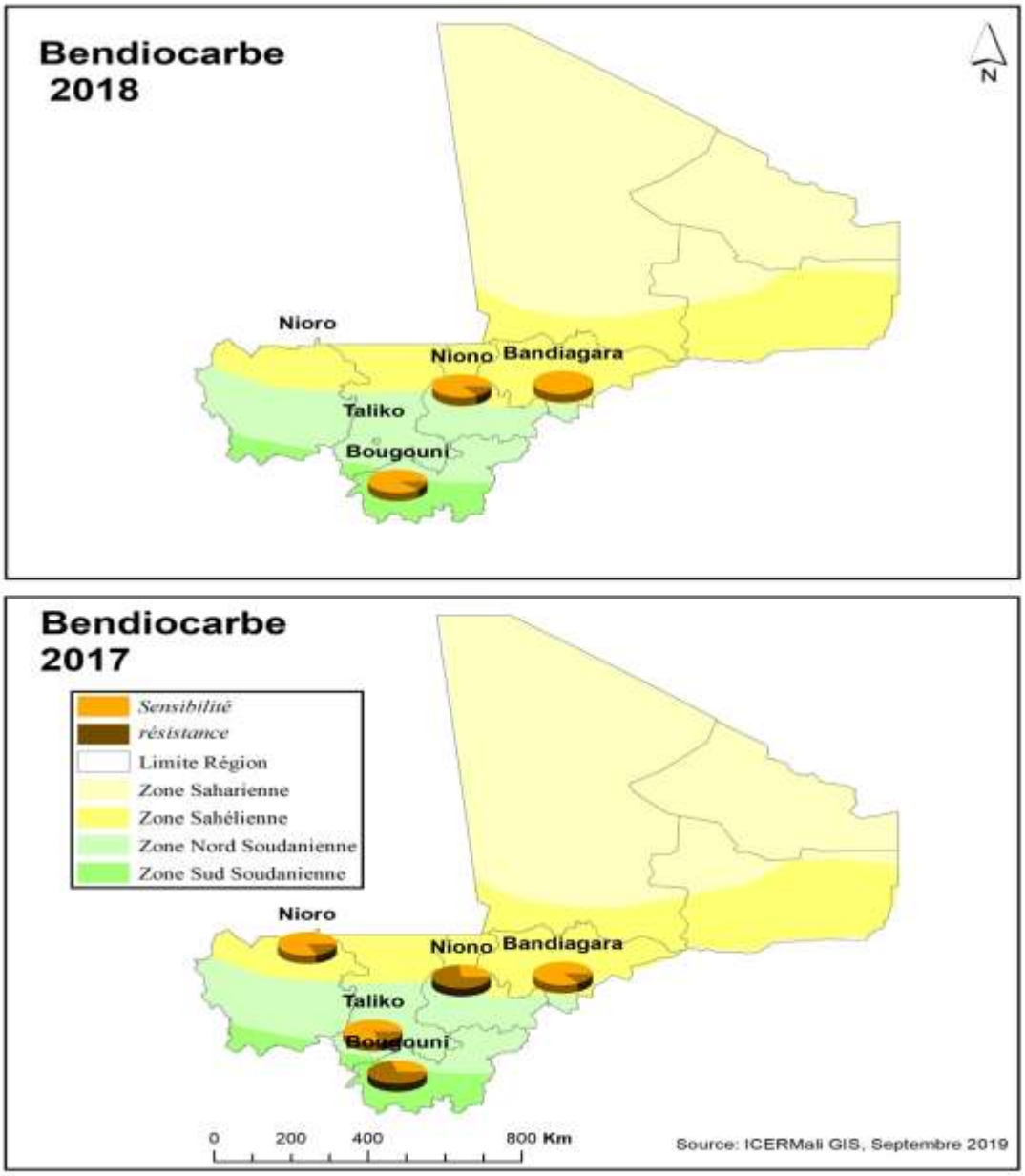


Figure 28 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au bendiocarbe en 2017 et 2018

Ces résultats ont montré que les vecteurs du paludisme étaient résistants au bendiocarbe dans tous les sites excepté Bandiagara où ils étaient sensibles à 100% en 2018.

DDT 4%

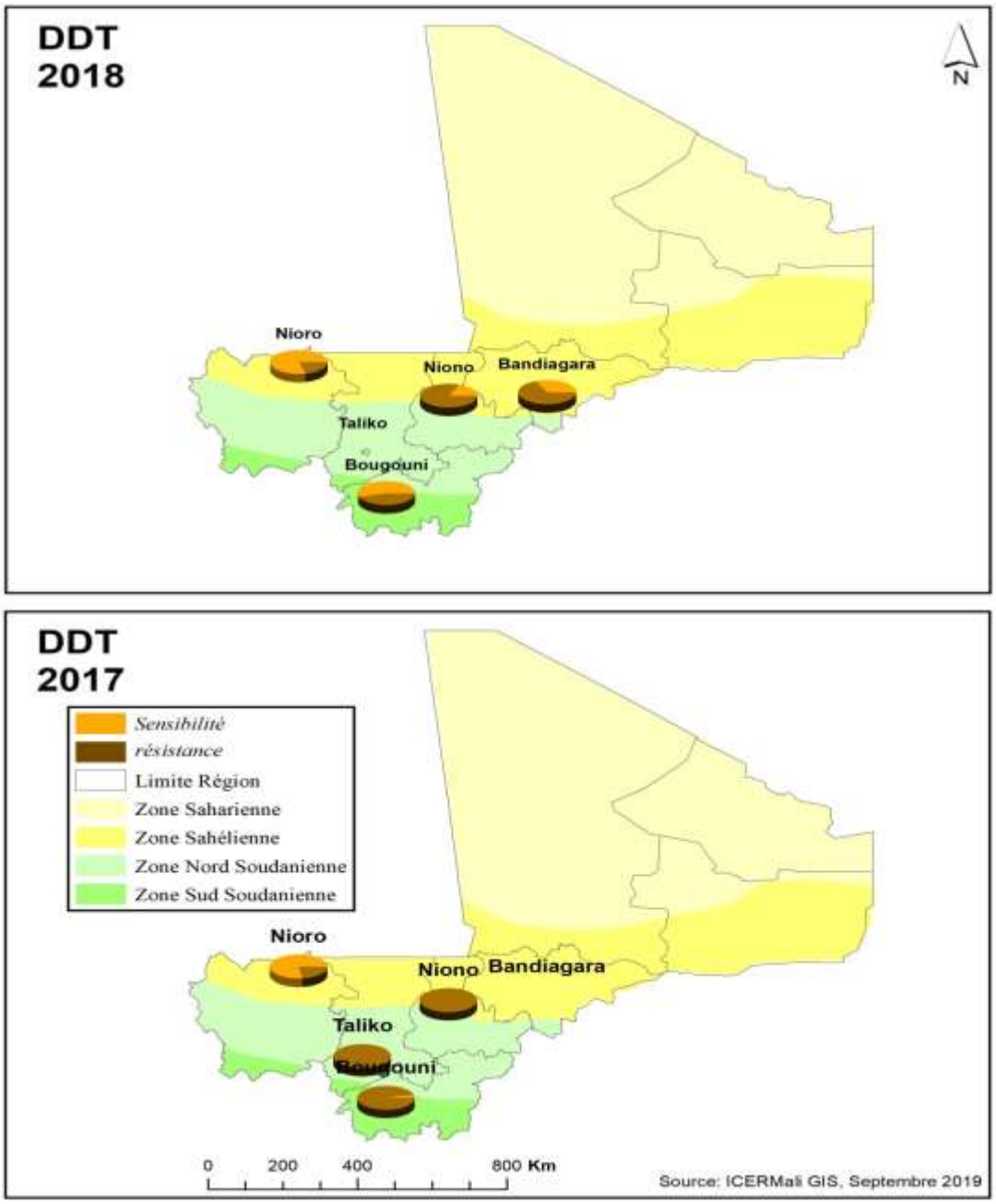


Figure 29 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au DDT en 2017 et 2018

Une résistance des populations d'anophèles a été observée à cet insecticide dans tous les sites au cours de cette étude.

Deltamethrine 0,05%

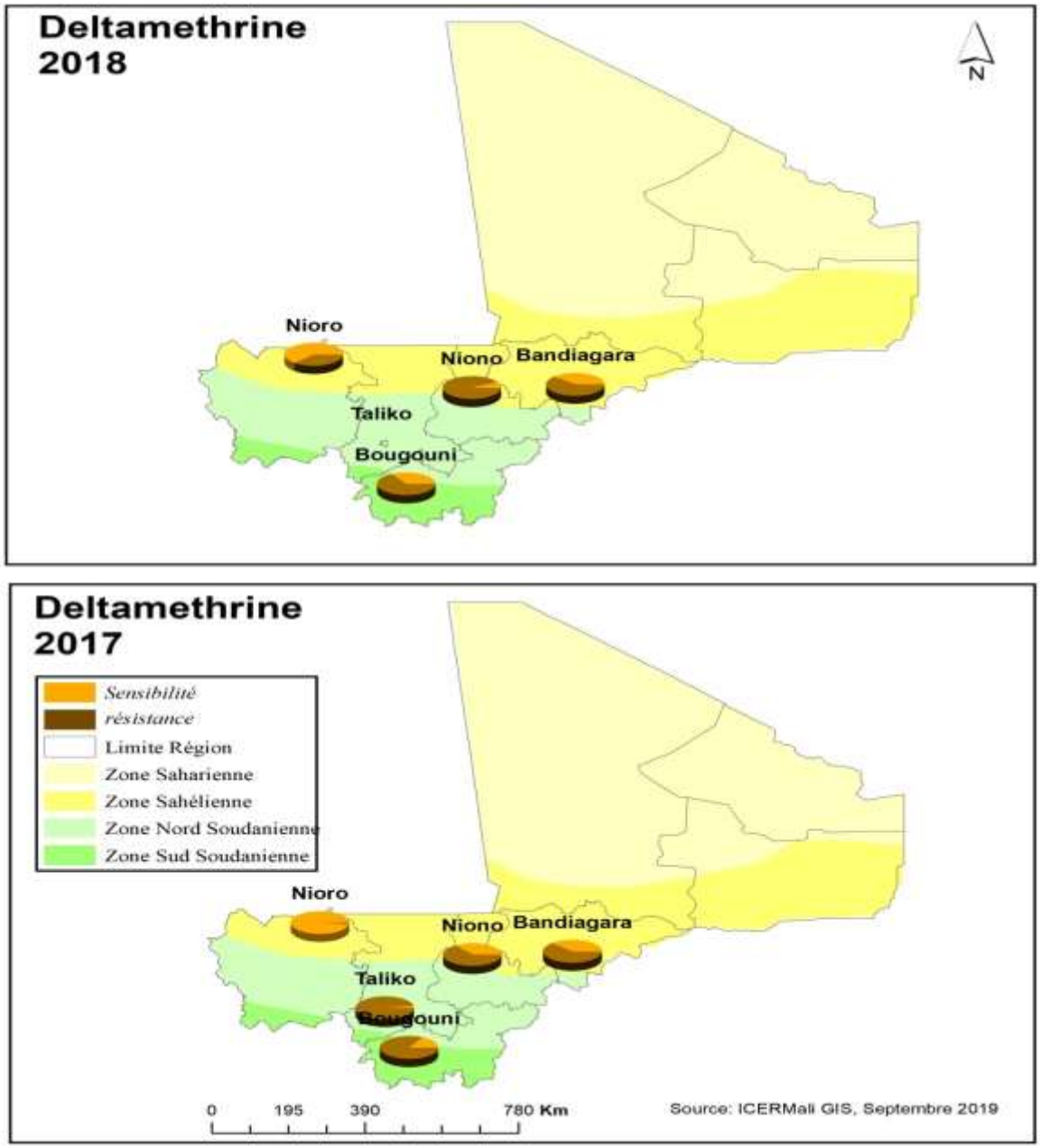


Figure 30 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au deltamethrine en 2017 et 2018

Les résultats de la (figure 30) ont montré une résistance des vecteurs du paludisme à la deltamethrine dans tous sites sentinelles à l'exception de Nioro du sahel où ils étaient sensibles en 2017.

Fenitrothion 1%

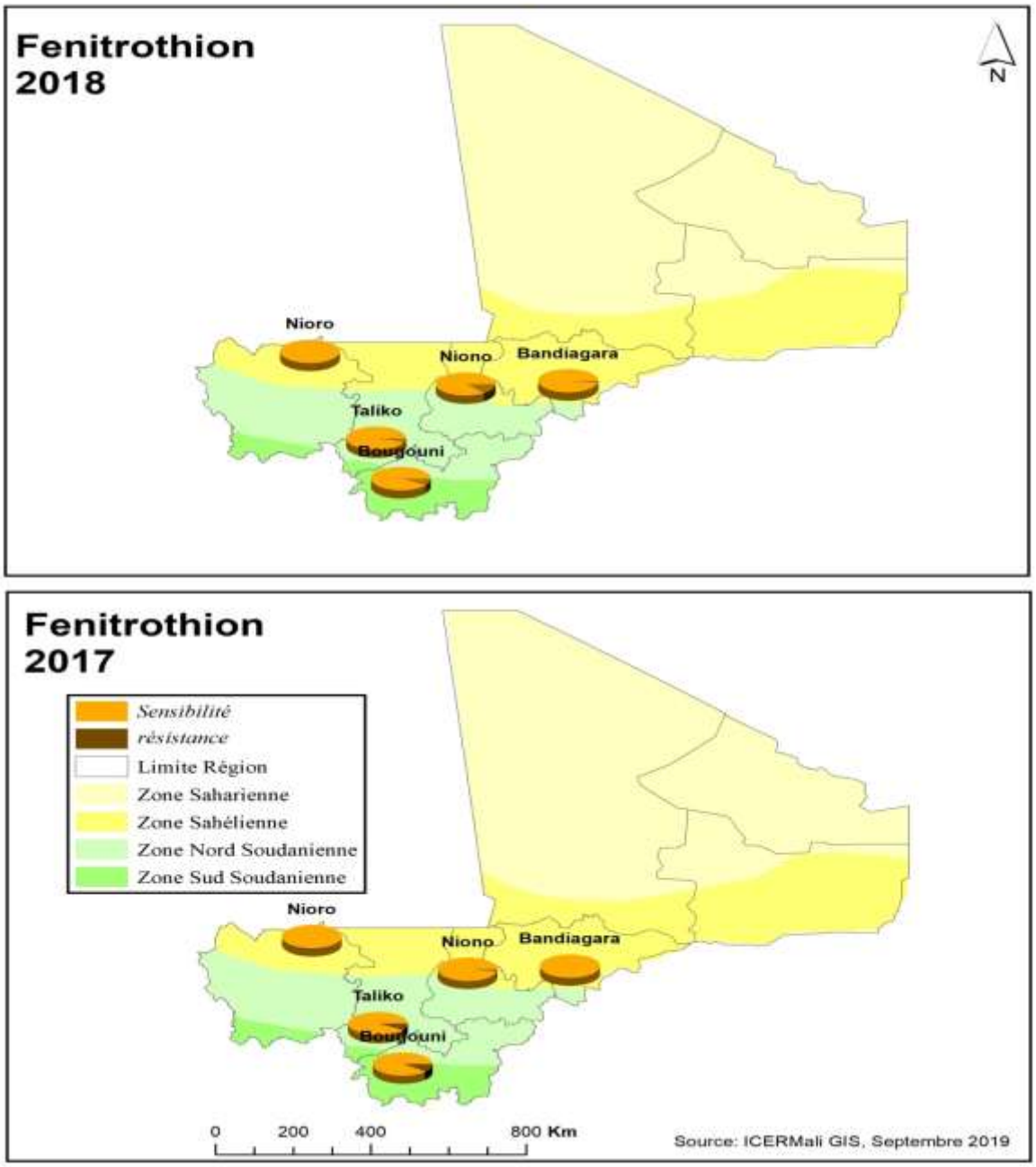


Figure 31 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au fénitrothion en 2017 et 2018

A l'exception de Bougouni et Taliko, les populations d'*An. gambiae s.l* étaient sensibles au fenitrothion dans les trois autres sites sentinelles.

Permethrine 0,75%

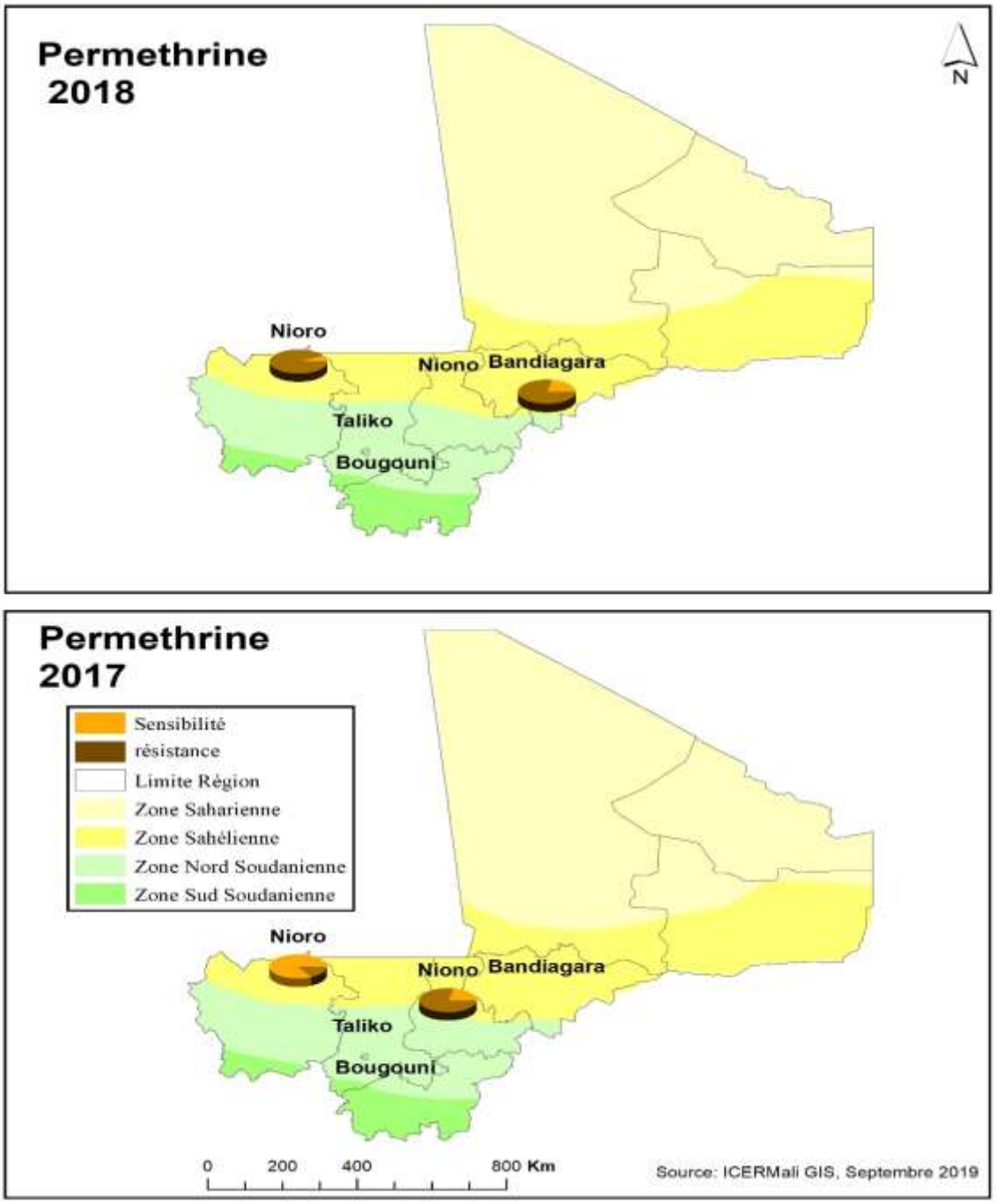


Figure 32 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au permethrine en 2017 et 2018

Les résultats de la (figure 32) ont montré résistance des populations d'*An. gambiae s.l* à la permethrine dans les sites sentinelles où elle a été testée.

Propoxur 0,1%

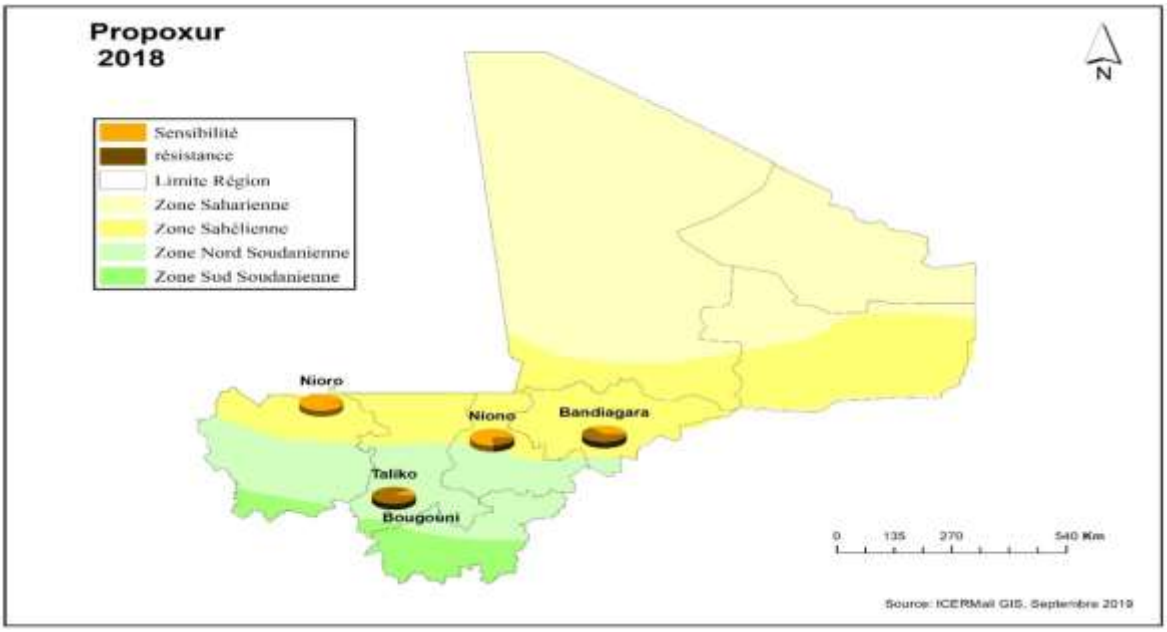


Figure 33 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au propoxur en 2018

A l'exception de Nioro du sahel, les populations d'*An. gambiae s.l* étaient résistantes au propoxur dans les autres sites sentinelles.

Lambdacyhalothrine 0,5%

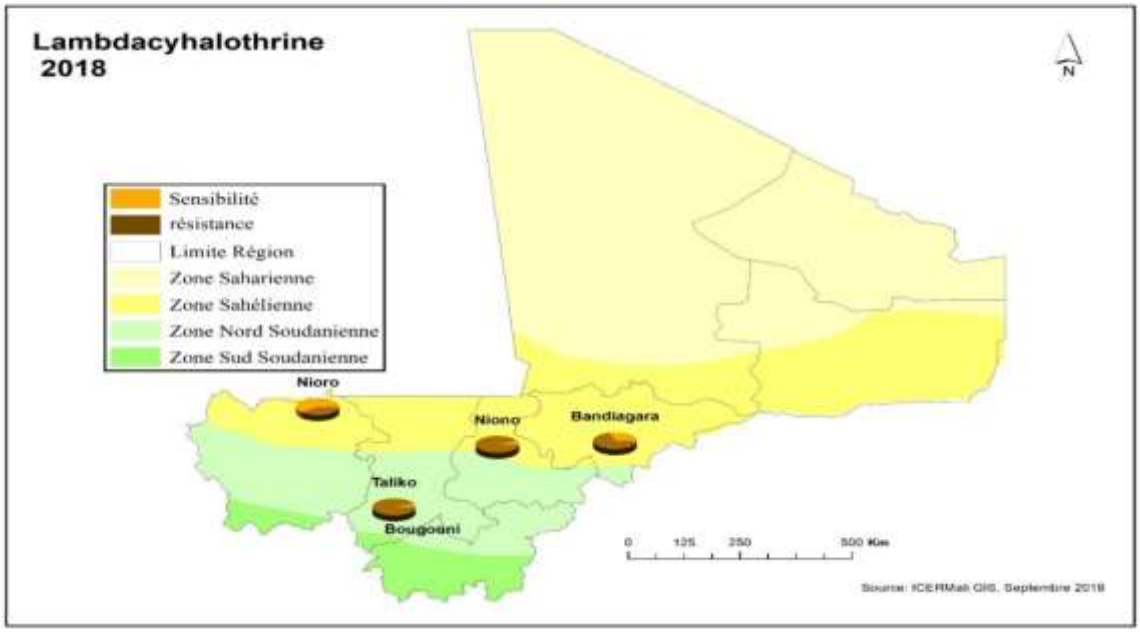


Figure 34 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité des anophèles au lambdacyhalothrine en 2018

Cette figure montre une résistance des populations d'*An. gambiae s.l* à la lambdacyhalothrine durant l'étude dans les sites sentinelles testés.

Fenitrothion 1% avec *An. funestus*

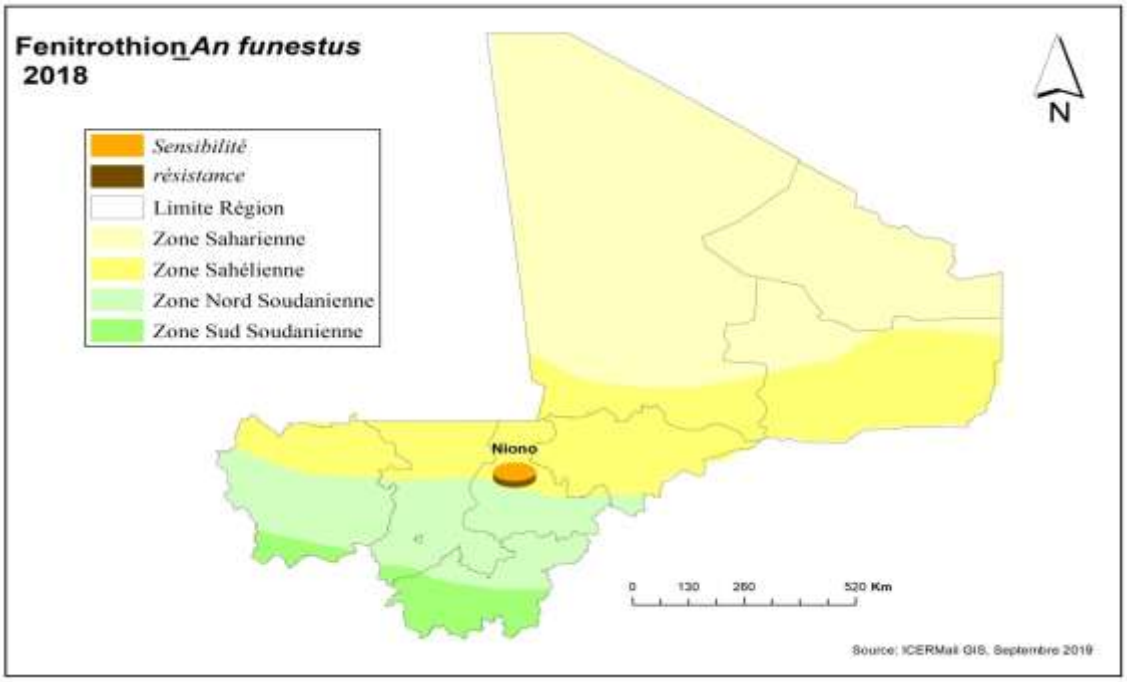


Figure 35 : Représentions graphique de l'état de susceptibilité d'*An. funestus* au fénitrothion en 2018

Les populations d'*An. funestus* étaient sensibles au fénitrothion à 100% à Niono en 2018.

Propoxur 0,1% avec *An. funestus*

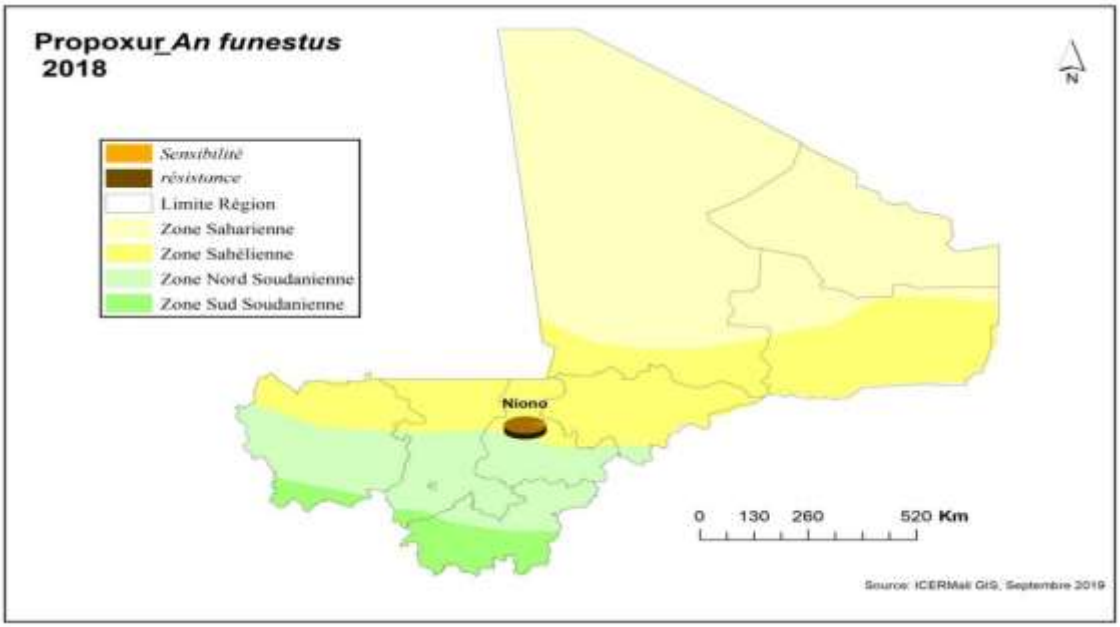


Figure 36 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité d'*An. funestus* au propoxur en 2018

Les populations d'*An. funestus* étaient résistantes au propoxur à Niono en 2018.

Bendiocarbe 0,1% avec *An. funestus*

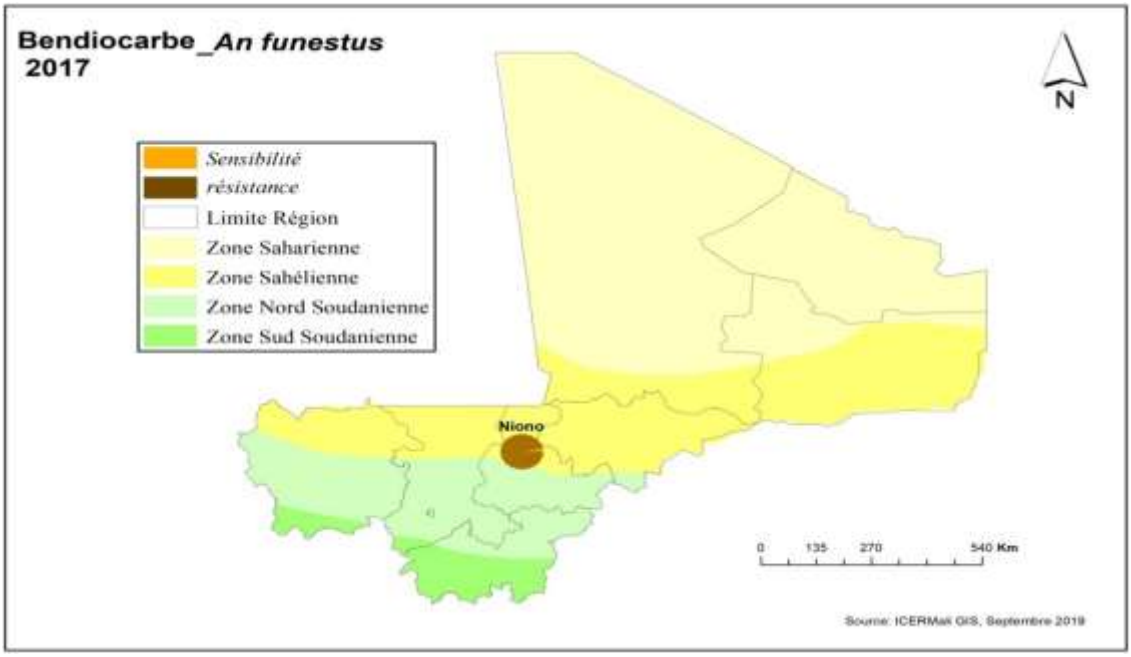


Figure 37 : Représentions graphiques de l'état de susceptibilité *d'An. funestus* au bendiocarbe en 2018

Les populations d'*An. funestus* étaient résistantes au bendiocarbe à Niono en 2018.

6.2. Détermination de la composition, de la densité et de l'agressivité des vecteurs dans les cinq sites sentinelles au Mali

6.2.1. Inventaire des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les sites sentinelles en 2017 et 2018

Bandiagara

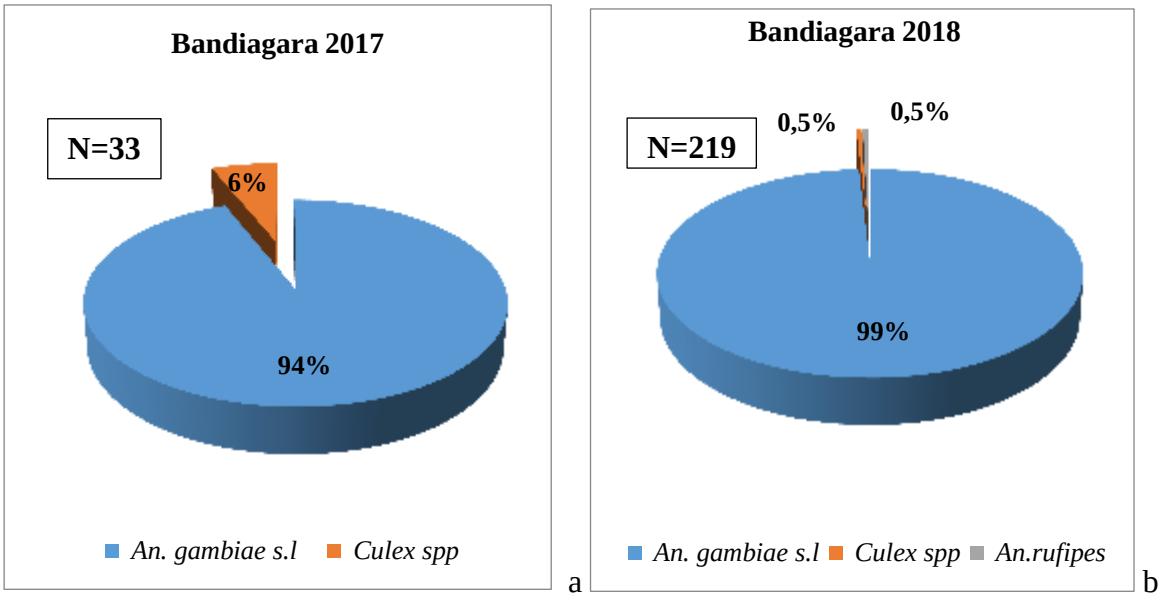


Figure 38 : Proportions des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les collectes à Bandiagara en 2017 et 2018

La figure 38 (a et b) montre une prédominance d'*An. gambiae s.l* à Bandiagara avec 94% (N=33) en 2017 et 99% (N=219) en 2018. Deux autres espèces non incriminées dans la transmission du paludisme humain ont été retrouvées, *Culex spp* avec 6% (N=33) en 2017 et 0,5% (N=219) en 2018 suivi d'*An. rufipes* 0,5% (N=219) en 2018.

Bougouni

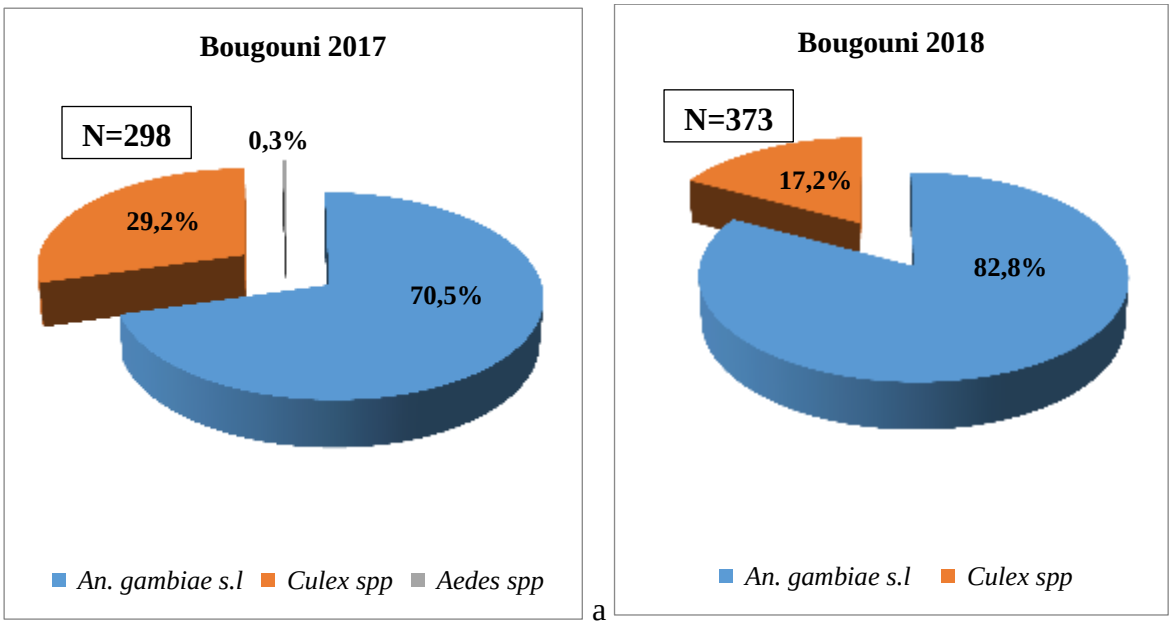


Figure 39 : Proportions des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les collectes à Bougouni en 2017 et 2018.

La figure 39 (a et b) montre une prédominance d'*An. gambiae s.l* à Bougouni avec 70,5% (N=298) en 2017 et 82,8% (N=373) en 2018. Des *Culex spp* ont été retrouvés avec 29,2% (N=298) en 2017 et 17,2% (N=373) en 2018. Des *Aedes spp* aussi ont été collectés avec 0,3% (N=298) en 2017.

Niono

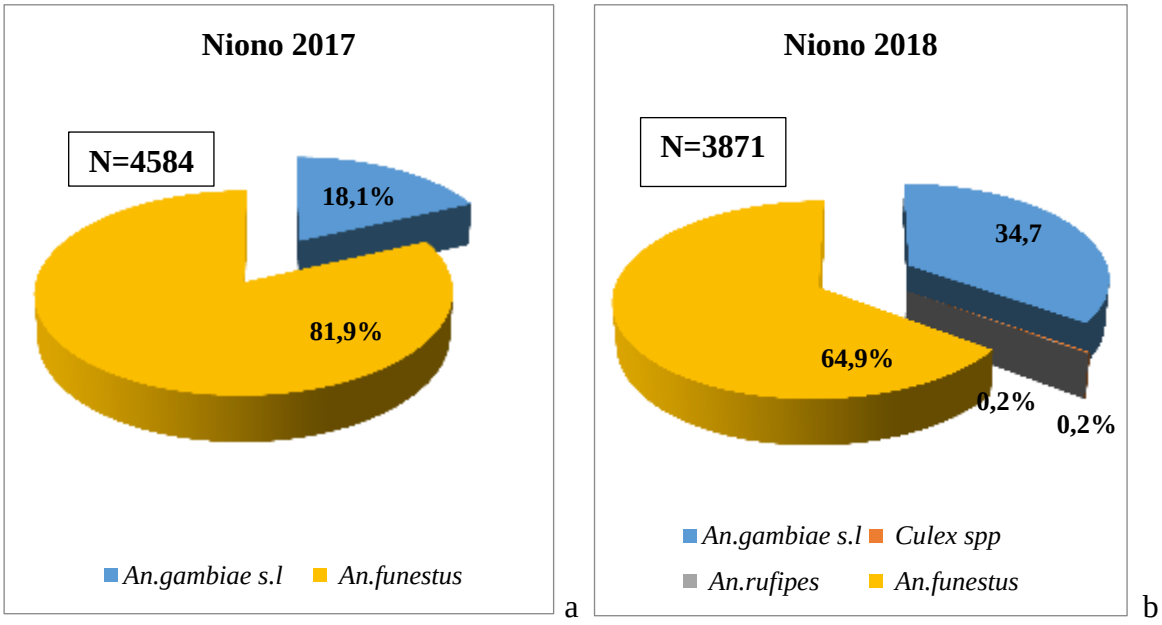
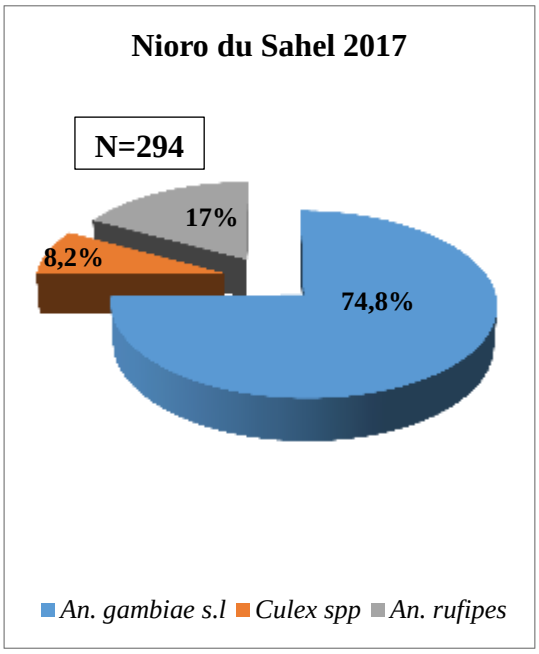


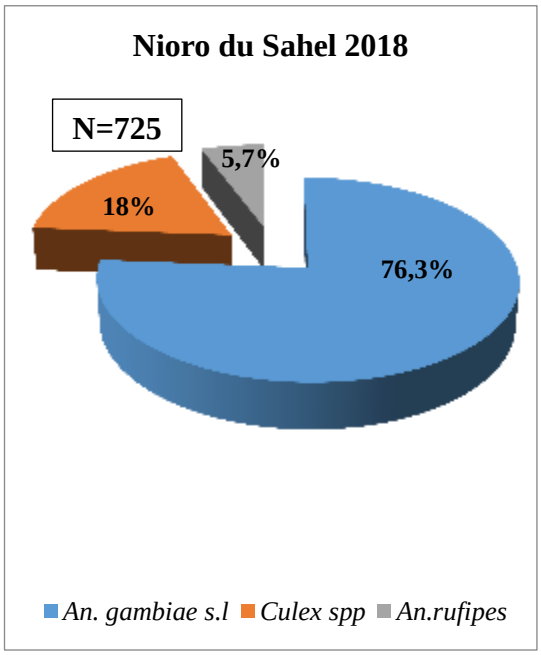
Figure 40 : Proportions des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les collectes à Niono en 2017 et 2018.

La figure 40 (a et b) montre une prédominance d'*An. funestus* suivi d'*An. gambiae s.l* à Niono avec des pourcentages respectifs 81,9% (N=4584) et 18,1% (N= 4584) en 2017 ; 64,9% (N=3871) et 34,7% (N= 3871) en 2018. *Culex spp* et *An. rufipes* ont été retrouvés à faible pourcentage 0,2% (N=3871)

Nioro du Sahel



a



b

Figure 41 : Proportions des différentes espèces de moustiques rencontrés dans les collectes à Nioro du Sahel en 2017et 2018

La figure 41 (a et b) montre une prédominance d'*An. gambiae s.l* à Nioro du Sahel avec 74,8% (N=294) en 2017 et 76,3% (N=725) en 2018. Les autres espèces non incriminées dans la transmission du paludisme humain ont été retrouvées : *Culex spp* 8,2% (N=294) en 2017 et 18% (N=725) en 2018 ; *An. rufipes* 17% (N=294) en 2017 et 5,7% (N=725) en 2018.

Taliko

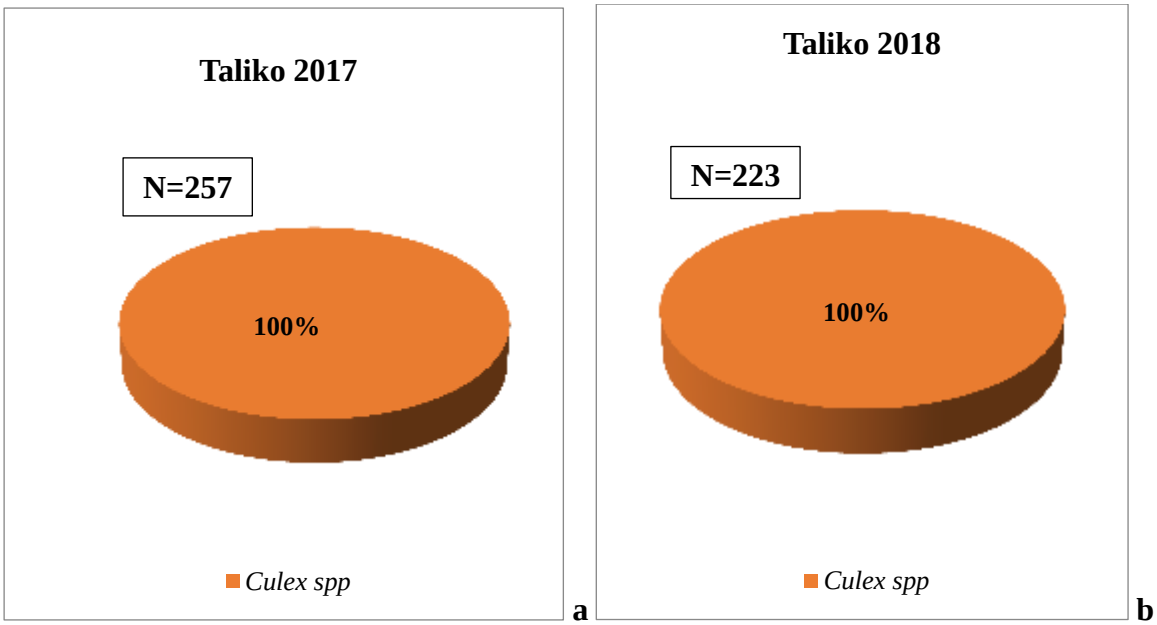


Figure 42 : Proportions de moustiques rencontrés dans les collectes à Taliko en 2017.

La figure 42 (a et b) montre que durant cette période étude à Taliko, *Culex spp* a été la seule espèce retrouvée à partir du spray catch. Les pourcentages respectifs sont : 100% (N=257) en 2017 et 100% (N=223) en 2018.

6.2.2. Détermination des espèces d'*Anopheles gambiae s.l*

6.2.2.1. Fréquence des espèces d'*An. gambiae s.l* dans les sites sentinelles en 2017

Les résultats (tableau 4) montrent *qu'An. coluzzii était* majoritaire dans tous les sites sentinelles. Une faible proportion d'*An. arabiensis* a été observée à Bandiagara (3,7% ; N=27); Bougouni (0,6% ; N=165) et Nioro du sahel (2% ; N=153). A l'exception de Niono, *An. gambiae* a été retrouvé à Bandiagara (7,4% ; N=27); Bougouni (14,5% ; N=165); Nioro du sahel (11,8% ; N=153) et Taliko (3,5%; N=173).

Tableau IV: Espèces d'*An. gambiae s.l* dans les cinq sites sentinelles au mois d'Octobre-Novembre 2017

Localités	**Espèces % (n)**			**Total**
	An. arabiensis	*An. coluzzii*	*An. gambiae*	
Bandiagara	3,7% (n=1)	88,9% (n=24)	7,4% (n=2)	27
Bougouni	0,7% (n=1)	84,8% (n=140)	14,5% (n=24)	165
Niono	0% (n=0)	100% (n=238)	0% (n=0)	238
Nioro du Sahel	2% (n=3)	86,3% (n=132)	11,7% (n=18)	153
Taliko	0% (n=0)	96,5% (n=167)	3,5% (n=6)	171

6.2.2.2. Fréquence des espèces d'*An. gambiae s.l.* dans les sites sentinelles en 2018

Les résultats (tableau 5) montrent *qu'An. coluzzii était* majoritaire dans tous les sites sentinelles excepté Nioro du sahel ou *An. arabiensis* était majoritaire. Une faible proportion d'*An. arabiensis* a été observée à Bandiagara (10,4% ; N=163); Bougouni (1,3% ; N=160) et Niono (1,8% ; N=171). A l'exception de Niono, *An. gambiae* a été retrouvé à Bandiagara (1,2% ; N=163); Bougouni (6,3% ; N=160); Nioro du sahel (11,7% ; N=137) et Taliko (47,2%; N=123).

Tableau V : Espèces d'*An. gambiae s.l* dans les cinq sites sentinelles au mois d'Octobre-Novembre 2018

Localités	Espèces %(n)			Total
	An. arabiensis	*An. coluzzii*	*An. gambiae*	
Bandiagara	10,5%(n=17)	88,3%(n=144)	1,2%(n=2)	163
Bougouni	1,3%(n=2)	92,5%(n=148)	6,2%(n=10)	160
Niono	1,8%(n=3)	98,2%(n=168)	0%(n=0)	171
Nioro du Sahel	47,4%(n=65)	40,9%(n=56)	11,7%(n=16)	137
Taliko	0,8%(n=1)	52%(n=64)	47,2(n=58)	123

6.2.3. Densité et agressivité des vecteurs du paludisme dans les sites sentinelles

6.2.3.1. Densité et agressivité d'*An. gambiae s.l* en 2017

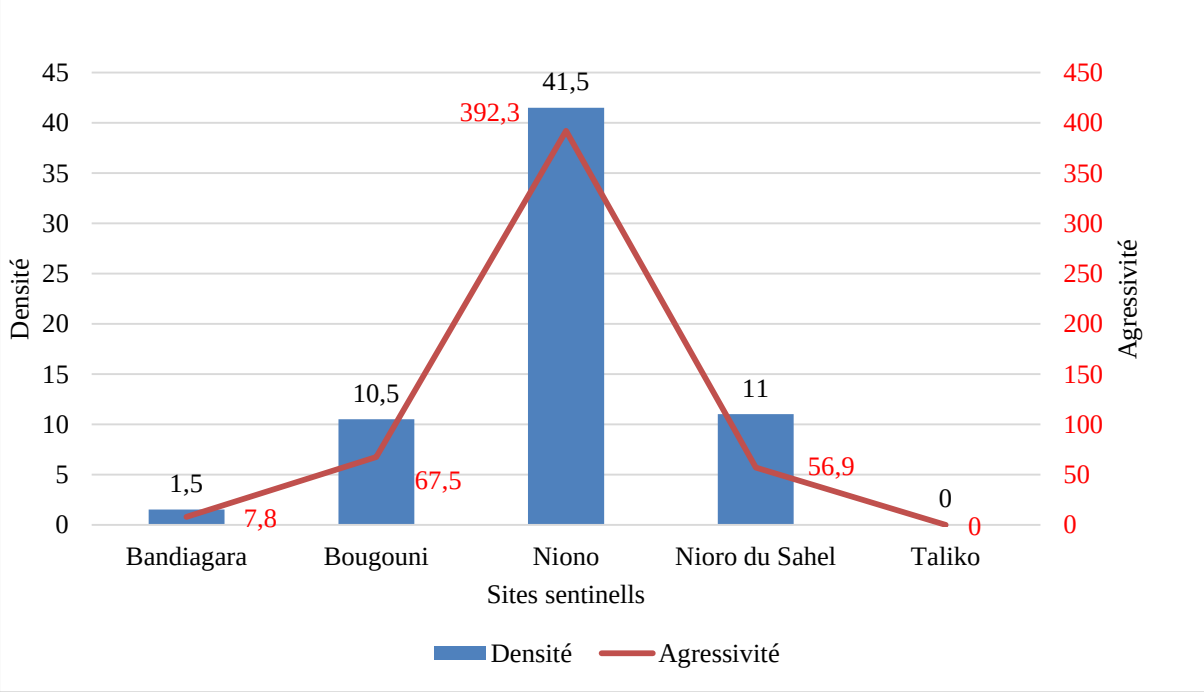


Figure 43 : Densité et agressivité d'*An. gambiae s.l* dans les sites sentinelles au mois d'Octobre-Novembre 2017

La figure 43 montre les résultats de la densité et de l'agressivité pour *An. gambiae s.l.*

La densité la plus élevée a été observée à Niono (41,5 par chambre) et la plus faible à Bandiagara (1,5 par chambre).

L'agressivité la plus élevée a été observée à Niono (392,3 piqûres par personne et par mois) et la plus faible à Bandiagara (7,8 piqûres par personne et par mois).

A Taliko, les moustiques adultes *d'An. gambiae s.l* n'ont pas été trouvés donc la densité et l'agressivité n'ont pas été déterminées.

6.2.3.2. Densité et agressivité *d'An. gambiae s.l* en 2018

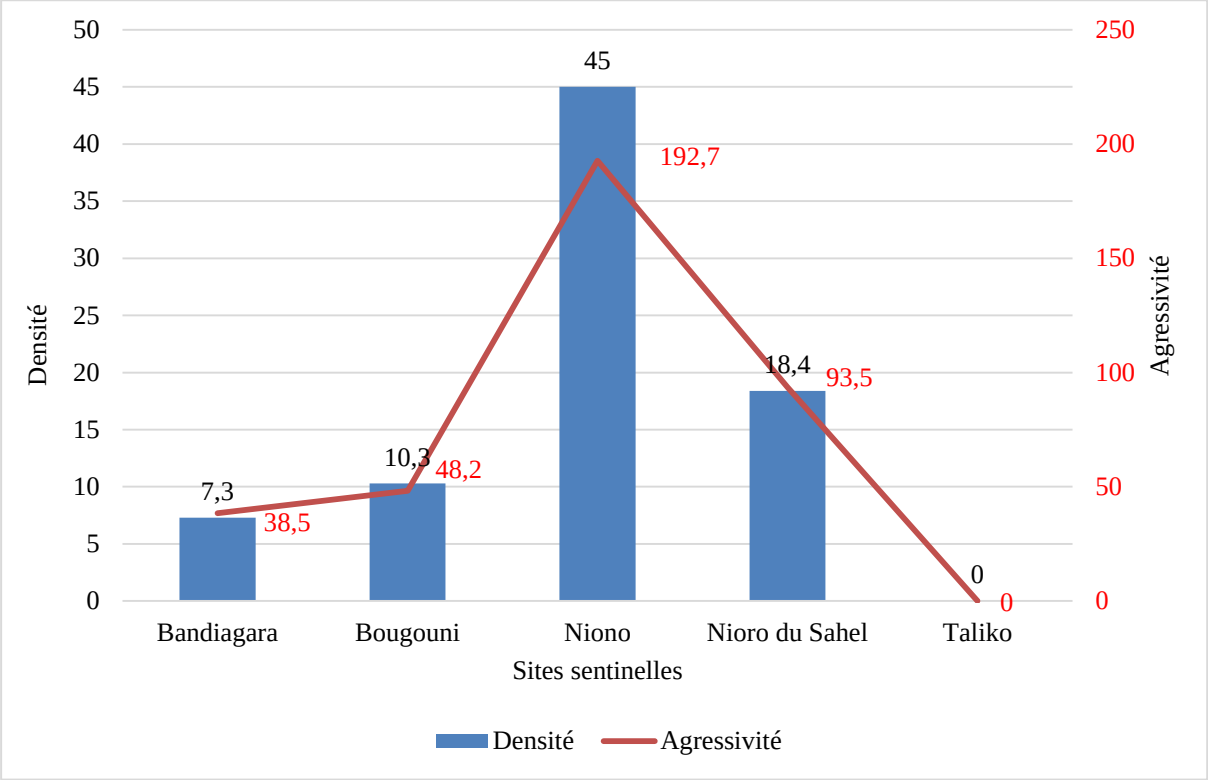


Figure 44 : Densité et agressivité d'*An. gambiae s.l* dans les sites sentinelles au mois d'Octobre-Novembre 2018

La figure 44 montre les résultats de la densité et de l'agressivité pour *An. gambiae s.l*.

La densité la plus élevée a été observée à Niono (45 par chambre) et la plus faible à Bandiagara (7,3 par chambre).

L'agressivité la plus élevée a été observée à Niono (Agressivité = 192,7 piqûres par personne et par mois) et la plus faible à Bandiagara (Agressivité = 38,5 piqûres par personne et par mois). A Taliko, les moustiques adultes *d'An. gambiae s.l* n'ont pas été trouvés donc la densité et l'agressivité n'ont pas été déterminées.

7. Commentaires et Discussions

La présente étude est une évaluation de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides (fénitrothion, propoxur, bendiocarbe, perméthrine, DDT, deltaméthrine et lambda-cyhalothrine) et de quelques paramètres entomologiques (densité et agressivité) de la transmission du paludisme dans cinq sites sentinelles au Mali. Cette étude rentre dans le cadre de la surveillance de la résistance des vecteurs aux insecticides pour un suivi de l'efficacité des mesures de lutte anti-vectorielle (MILDA et PID) contre la maladie au Mali.

7.1. Sensibilité d'*An. gambiae s.l* aux insecticides

Les populations naturelles *d'An. gambiae s.l* ont montré vis-à-vis des pyréthrinoïdes (lambda-cyhalothrine, perméthrine et deltaméthrine), soit une résistance ou une résistance probable à confirmer dans presque tous les sites sentinelles à l'exception du district de Nioro du sahel où elles étaient sensibles à la deltaméthrine durant l'étude. *Keita et al* en 2016 ont trouvé des résultats similaires excepté à Yanfolila où les populations d'*An. gambiae s.l* étaient sensibles à lambda-cyhalothrine (mortalité=98%) [64]. Ces constats pourraient s'expliquer par l'utilisation répétée de ces pyrethrinoïdes dans la lutte contre les anophèles et l'utilisation des insecticides dans la protection des cultures au niveau de certains sites. En effet, la résistance d'*An. gambiae s.l* aux pyréthrinoïdes avait déjà été rapportée dans beaucoup d'autres études au Mali et dans le Monde.

Avec le DDT, une résistance a été observée dans tous les sites. Cette situation était prévisible car la résistance au DDT est généralement croisée à celle des pyréthrinoïdes. Des résultats similaires avaient été trouvés par *Keita et al* en 2016 au cours de leur étude dans neuf sites sentinelles (Gao, Bougouni, Djenné, Tombouctou, Kati, Niono, Bandiagara, Kita) excepté Yanfolila où les populations d'*An. gambiae s.l* étaient sensibles au DDT (mortalité=100%) [64]. La même observation a été faite dans certaines localités du Cameroun lors d'une étude menée par l'OMS en 2007 [65].

Dans la majorité des sites d'étude, les populations d'*An. gambiae s.l* testées étaient sensibles au fénitrothion excepté à Bougouni et à Taliko où des résistances ou suspicions de résistance ont été signalées. En 2018, *Camara S et al* ont observé une sensibilité d'*An. gambiae s.l* aux organophosphorés dans 35 sites sentinelles en Côte d'Ivoire [66]. Les populations d'*An. gambiae s.l* testées étaient sensibles au bendiocarbe à Bandiagara en 2018 et au propoxur à Nioro du sahel en 2018. Tandis qu'en 2017 les populations d'*An. gambiae s.l* testées étaient résistantes au bendiocarbe qui est de la même famille que le propoxur. Cela pourrait s'expliquer par une coïncidence des populations sensibles à la période de collecte de 2018 à

Bandiagara. Par contre une résistance au propoxur (mortalité=69,7% et 58,4%) de même famille que le bendiocarbe avait été observé dans 2 villages respectifs en Côte d'Ivoire [67].

En 2019 *Namountougou M et al* ont observé une résistance à la deltamethrine, au DDT et une sensibilité au Chlorpyrifos-méthyl dans sept localités au Burkina Faso [68]. Les populations d'*An. funestus* étaient sensibles au fénitrothion pendant cette étude à Niono. En 2018, *Rakotondranaivo T et al* avaient également observé une sensibilité totale d'*An. funestus* au DDT, au Malathion et au fénitrothion au Madagascar [69].

7.2. Composition vectorielle

Les résultats obtenus ont montré que les espèces vectrices rencontrées étaient *An. coluzzii*, *An. gambiae*, *An. arabiensis* et *An. funestus*.

Les résultats du premier passage en 2017 ont montré une prédominance d'*An. coluzzii* sur celle d'*An. arabiensis* dans tous les sites. D'autres études au Mali avaient montré les mêmes observations [70, 14]. Cette prédominance d'*An. coluzzii* a été aussi observée lors du second passage en 2018 excepté Nioro du sahel où *An. arabiensis* était majoritaire.

An. coluzzii était aussi majoritaire comparativement à *An. gambiae* dans tous les sites. Une observation similaire a été faite dans le sud forestier en côte d'Ivoire [71] et au Nord-Est du Burkina Faso [72]. Cependant en 2019 *Namountougou M et al* ont observé une prédominance d'*An. gambiae* dans sept localités au Burkina Faso [68]. Cette abondance d'*An. coluzzii* dans les sites pourrait être liée à la nature des gîtes et aux conditions climatiques qui prévalaient au moment de la collecte des moustiques dans les sites d'études. La prédominance d'*An. coluzzii* a été observée par plusieurs auteurs au Mali [25, 73, 34].

Les populations d'*An. funestus* étaient prédominantes vis-à-vis de celle d'*An. gambiae s.l* à Niono. Cette prédominance pourrait s'expliquer par la période de collecte car la saison de moins de pluie est favorable au développement de ce complexe. La même observation a été faite au Niger lors d'une étude (Thèse de Biologie) par *Cyrille C* [74] et à Madagascar par *Rakotondranaivo T et al* [69]. Cependant en 2007 une étude menée par OMS/AFRO a trouvé de faibles proportions d'*An. funestus* par rapport à *An. gambiae s.l* sur toute l'étendue du territoire Camerounais [65].

En plus du complexe *Anopheles gambiae s.l* et *Anopheles funestus* d'autres espèces étaient aussi retrouvées : *An. rifupes*, *Culex spp* et *Aedes spp*. Lors de son étude (Thèse de Médecine) *Sylla D* en 2014 avait aussi eu ces espèces à Selingue [25].

7.3. Densité et agressivité

La densité a varié de 0 à 41,5 moustiques par chambre et par nuit en 2017 et de 0 à 45 moustiques par chambre et par nuit en 2018 dans les cinq sites sentinelles. Les valeurs les plus élevées ont été obtenues à Niono 41,5 en 2017 et 45 en 2018, et les valeurs les plus faibles à Taliko 0 en 2017 et 2018.

Une étude (Thèse de médecine) réalisée par *Camara L à Baraouili* en 2012 a trouvé des chiffres respectivement supérieurs (70,8 moustiques par chambre par nuit et 0,3 moustiques par chambre par nuit) [14].

La différence de densité pourrait s'expliquer par des effectifs relativement élevés, la période de collecte et les sites dans l'étude de *Camara L* [14].

En 2017, l'agressivité a varié de 0 à 392,3 piqûres par personne et par mois et en 2018 elle a varié de 0 à 192,7 piqûres par personne et par mois. Une étude (Master en santé publique) réalisée par Doumbia S en 2015 avait montré de très grandes variations de valeurs d'agressivité entre ses sites en fonction des mois et des années de collectes. Les plus grandes valeurs d'agressivité (228,1 piqûre/personne/mois en 2010 et 216,6 piqûre/personne/mois) dans leur étude étaient observées à Gomitogo [75]. La différence d'agressivité serait en partie liée des lieux géographiques des sites et de la période de collecte dans l'étude de *Doumbia S* [75].

Les résultats de la présente étude montrent un aperçu de la densité et de l'agressivité en ce qui concerne le paludisme dans les cinq sites sentinelles. Cependant elle a des limites. L'étude s'est faite dans cinq sites sentinelles. Mesurer les autres paramètres entomologiques de la transmission du paludisme tel que : le taux d'infection, le taux d'inoculation entomologique, le taux d'anthropophilie, taux de parturité et habitudes trophiques auraient pu apporter une valeur additionnelle à la présente étude. Aussi en-est-il de même quant à l'analyse moléculaire pour la confirmation de l'implication du gène *kdr*. Malgré ces insuffisances cette étude reste une base scientifique pour orienter le programme national de lutte contre le paludisme dans le choix des stratégies de lutte anti vectorielle basées sur l'utilisation des insecticides. Elle décrit les espèces et formes moléculaires du vecteur. Elle décrit la densité et l'agressivité des vecteurs. Enfin elle définit les insecticides les plus efficaces à prendre en considération par le Programme National de Lutte contre le Paludisme pour les stratégies de PID et de distribution de MILDA dans le pays

8. Conclusion et recommandations

8.1. Conclusion

Il ressort de cette étude que les populations d'*An. gambiae s.l* étaient sensibles au fenitrothion à Bandiagara, Niono et Nioro du Sahel et au bendiocarbe à Bandiagara. *An. gambiae s.l* était sensible au propoxur et à la deltamethrine à Nioro du Sahel.

Les espèces vectrices rencontrées ont été *An. gambiae s.l* dans tous les sites d'étude. Cependant *An. funestus s.l.* a été rencontré uniquement à Niono. *An. gambiae s.l* était composée d'*An. gambiae, An. coluzzii* et d'*An. arabiensis*. En plus des espèces vectrices rencontrées, *Culex spp, An. rufipes, Aedes spp* étaient présentes dans certains sites.

8.2. Recommandations

A la lumière des résultats de cette étude les recommandations suivantes ont été formulées.

- Au PNLP/PSI de :

- Continuer l'utilisation soit d'un organophosphoré soit d'un carbamate pour les campagnes de PID dans les zones où les moustiques sont sensibles à ces molécules.
- De prendre en compte d'autres paramètres entomologiques de la transmission du paludisme tels que le taux d'infection qui permettront de déterminer le taux d'inoculation entomologique qui est un paramètre essentiel de mesure de la transmission du paludisme dans le contexte actuel du Mali.
- Maintenir le rythme de surveillance de la résistance pour une détection précoce et une gestion adaptée.
- Organiser une formation en entomologie de base pour les agents de terrain.

- Aux chercheurs de :

- Faire une évaluation rigoureuse de la rémanence du bendiocarbe et du fénitrothion dans les sites où les vecteurs sont sensibles à ces insecticides.
- Mener des investigations sur les mécanismes de la résistance au Mali. Ceci pourrait permettre une réponse plus adaptée à la résistance.

9. Références bibliographiques

[1] W. Liu *et al.*, "Origin of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* in gorillas," *Nature*, vol. 467, no. 7314, pp. 420–425, Sep. 2010.

[2] "OMS | Le Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 en un clin d'oeil," *WHO*, 2019.

[3] U. P. B. Foi, "Annuaire Statistique 2018 du Système Local d'Information Sanitaire," p. 195, 2018.

[4] CPS/SSDSPF, INSTAT/MPATP, and ICF, "Enquête Démographique et de Santé au Mali 2012-2013," pp. 2012–2013, 2014.

[5] M. Coluzzi, "Heterogeneities of the malaria vectorial system in tropical Africa and their significance in malaria epidemiology and control," *Bull. World Health Organ.*, vol. 62, no. SUPPL., pp. 107–113, 1984.

[6] P. Carnevale and V. Robert, "4. Les principales espèces vectrices," in *Les anophèles*, IRD Éditions, 2009, pp. 87–145.

[7] OMS, "Rapport 2014 sur le paludisme dans le monde - résumé," *Who/Htm/Gmp/2017.4*, p. 20, 2014.

[8] PNLP, "République du Mali: Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (EIPM) 2015," vol. XLII, no. 3, p. 142, 2016.

[9] D. Koné *et al.*, "Author details Ibrahima-Socé Fall World Health Organization, AFRO," no. February, 2015.

[10] "Programme mondial de lutte antipaludique Ré su mé d ' o rie nt at ion."

[11] C.-C. for D. C. and Prevention, "CDC - Malaria - About Malaria - History - Ross and the Discovery that Mosquitoes Transmit Malaria Parasites," 2017.

[12] J. Cox-Singh *et al.*, "*Plasmodium knowles*i malaria in humans is widely distributed and potentially life-threatening," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 46, no. 2, p. 165, Jan. 2008.

[13] D. Labie, "Des moustiques capables d'interrompre le cycle du *Plasmodium*," *médecine/sciences*, vol. 18, no. 10, pp. 936–938, Oct. 2002.

[14] P. G. Dolo, "Ministère de L ' Enseignement A LA PULVERISATION INTRA DOMICILIAIRE," pp. 1–101, 2012.

[15] "CDC - DPDx - Malaria." [Online]. Available: https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html. [Accessed: 10-Sep-2019].

[16] V. Robert, V. Petrarca, P. Carnevale, L. Ovazza, and M. Coluzzi, "Analyse cytogénétique du complexe *Anopheles gambiae* dans la région de Bobo-Dioulasso

(Burkina Faso),” *Ann. Parasitol. Hum. Comparée*, vol. 64, no. 4, pp. 290–311, 1989.

[17] A. Diabaté, “Le paludisme au Burkina Faso : étude de la transmission et répartition géographique de la résistance d’"Anopheles gambiae" SL aux pyréthrinoïdes,” *http://www.theses.fr*, Jan. 2003.

[18] *Biodiversité du paludisme dans le monde*. John Libbey Eurotext, 2004.

[19] A. N. (Alan N. Clements and A. N. (Alan N. Clements, *The biology of mosquitoes*. Chapman & Hall, 1992.

[20] P. Carnavele, V. Robert, P. Carnevale, and V. Robert, *Les anophèles Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle*. 2009.

[21] T. E. Gbalegba *et al.*, “Étude du niveau de production larvaire d’<i>*Anopheles gambiae*</i> s.l. (Diptera: Culicidae) dans différents types de gîtes à Oussou-yaokro au Centre-Ouest et à Korhogo, au Nord (Côte d’Ivoire).,” *J. Appl. Biosci.*, vol. 105, no. 1, p. 10170, Nov. 2016.

[22] U. Justice, M. Des, E. Secondaire, S. Et, D. E. L. A. Recherche, and H. K. Toe, “En Biologie Appliquée et Modélisation des Systèmes Biologiques.”

[23] P. M. Drame, “Relation Homme-Vecteur au cours du paludisme : développement d’un nouvel outil immuno-épidémiologique évaluant l’efficacité de la lutte anti-vectorielle,” 2010.

[24] J. Williams and J. Pinto, “Manuel de formation à l’ entomologie du paludisme A l’ intention des techniciens en entomologie et lutte antivectorielle (Niveau de Base),” pp. 1–79, 2012.

[25] S. Daman, “Etude du comportement trophique et des paramètres entomologiques chez *Anopheles gambiae s.l* en utilisant des OBET et la capture de nuit à Sélingue; Mali,” Université des siences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), 2015.

[26] P. Carnevale and V. Robert, “2. Morphologie,” in *Les anophèles*, IRD Éditions, 2009, pp. 22–46.

[27] P. Carnevale and V. Robert, “2. Morphologie,” in *Les anophèles*, IRD Éditions, 2009, pp. 22–46.

[28] S. I. Hay *et al.*, “Developing Global Maps of the Dominant Anopheles Vectors of Human Malaria,” *PLoS Med.*, vol. 7, no. 2, p. e1000209, Feb. 2010.

[29] V. R. I. R. D. Montpellier, “Introduction aux arthropodes nuisants , aux vecteurs et aux maladies humaines à transmission vectorielle,” pp. 1–17, 2009.

[30] R. E. HARBACH, “The Culicidae (Diptera): a review of taxonomy, classification and phylogeny*,” *Zootaxa*, vol. 1668, no. 1, pp. 591–638, Dec. 2007.

[31] R. E. Harbach, “The classification of genus *Anopheles* (Diptera: Culicidae): a working hypothesis of phylogenetic relationships,” *Bull. Entomol. Res.*, vol. 94, no. 6, pp. 537–553, Dec. 2004.

[32] P. Carnevale and V. Robert, “6. Faciès et typologie du paludisme en Afrique sud-saharienne,” in *Les anophèles*, IRD Éditions, 2009, pp. 187–223.

[33] L. P. T. J.M, E. N, O. A, A. F, D. J. . B, and R. V, “Caractérisation moléculaire des moustiques du complexe Anopheles gambiae à Mayotte et à Grande Comore,” *Parasite*, vol. 10, pp. 273–276, 2003.

[34] Y. T. Touré *et al.*, “Ecological genetic studies in the chromosomal form Mopti of *Anopheles gambiae s.str*. in Mali, west Africa.,” *Genetica*, vol. 94, no. 2–3, pp. 213–23, 1994.

[35] M. E. Sinka *et al.*, “A global map of dominant malaria vectors,” *Parasit. Vectors*, vol. 5, no. 1, p. 69, Dec. 2012.

[36] P. Carnevale and V. Robert, “7. Les fondements de la lutte antivectorielle (LAV),” in *Les anophèles*, IRD Éditions, 2009, pp. 224–249.

[37] “United Nations Treaty Collection.”

[38] “OMS | Lutte antipaludique: l’OMS estime que l’utilisation de DDT à l’interieur des habitations est sans danger pour la santé,” *WHO*, 2010.

[39] R. D. U. Programme, “Dernière mise à jour : 30/03/2016,” vol. 43, pp. 1–44, 2016.

[40] CSAN (Centre pour la Sécurité Alimmentaire du Niger), “Classification des insecticides et acaricides par mode d’action.,” *IPMnote*, vol. 1, p. 8 p, 2017.

[41] É. Haubruge and M. Amichot, “Insect and mite resistance mechanisms to insecticides,” *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, vol. 2, no. 3, pp. 161–174, 1998.

[42] M. AVELLA, D. FOURNIER, M. PRALAVORIO, and J.-B. BERGE, “Sélection pour la résistance à la deltaméthrine d’une souche de Phytoseiulus persimilis Athias-Henriot,” *Agronomie*, vol. 5, no. 2, pp. 177–180, 1985.

[43] D. Fournier and A. Mutero, “Modification of acetylcholinesterase as a mechanism of resistance to insecticides,” *Comp. Biochem. Physiol. Part C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, vol. 108, no. 1, pp. 19–31, May 1994.

[44] M. Lafaurie, “La PCR au service de l’environnement,” *Biofutur*, vol. 1995, no. 142, pp. 22–26, Feb. 1995.

[45] M. S. Chouaibou *et al.*, “Increase in susceptibility to insecticides with aging of wild Anopheles gambiaemosquitoes from Côte d’Ivoire,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 12, no. 1, p. 214, Dec. 2012.

[46] J. Hemingway and H. Ranson, “Insecticide Resistance in Insect Vectors of Human Disease,” *Annu. Rev. Entomol.*, vol. 45, no. 1, pp. 371–391, Jan. 2000.

[47] A. Rubert, J. Chandenier, and G. Desoubeaux, “Résistance aux insecticides chez le moustique anophèle : des obstacles en plus dans la lutte antipaludique Insecticide resistance in Anopheles mosquitoes : additional obstacles in the battle against malaria,” *Med. Sante Trop.*, vol. 26, pp. 423–431, 2016.

[48] G. W. Fegan, A. M. Noor, W. S. Akhwale, S. Cousens, and R. W. Snow, “Effect of expanded insecticide-treated bednet coverage on child survival in rural Kenya: a longitudinal study,” *Lancet*, vol. 370, no. 9592, pp. 1035–1039, Sep. 2007.

[49] F. Chandre *et al.*, “Modifications of pyrethroid effects associated with kdr mutation in Anopheles gambiae.,” *Med. Vet. Entomol.*, vol. 14, no. 1, pp. 81–8, Mar. 2000.

[50] V. Corbel *et al.*, “Dosage-dependent effects of permethrin-treated nets on the behaviour of Anopheles gambiae and the selection of pyrethroid resistance,” *Malar. J.*, vol. 3, pp. 1–9, 2004.

[51] F. Darriet *et al.*, “[Impact of resistance of Anopheles gambiae s.s. to permethrin and deltamethrin on the efficacy of impregnated mosquito nets].,” *Med. Trop. (Mars).*, vol. 58, no. 4, pp. 349–54, 1998.

[52] F. Darriet *et al.*, “[Impact of pyrethrin resistance on the efficacity of impregnated mosquito nets in the prevention of malaria: results of tests in experimental cases with deltamethrin SC].,” *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, vol. 93, no. 2, pp. 131–4, Apr. 2000.

[53] “OMS | Le rapport de cette année en un clin d’oeil,” *WHO*, 2018.

[54] “OMS | Rapport sur le paludisme dans le monde 2018,” *WHO*, 2018.

[55] Centre National d’Expertise sur les Vecteurs (Institution), “Utilisation des insecticides et gestion de la résistance,” p. 70, 2014.

[56] G. G.P. and T. C.E., “Pesticide resistance as an evolutionary phenomenon [Insects, acarines].” 1977.

[57] G. P. Georghiou, “Insecticide resistance and prospects for its Management,” in *Residue Reviews*, New York, NY: Springer New York, 1980, pp. 131–145.

[58] P. Guillet *et al.*, “The role of agricultural use of insecticides in resistance to pyrethroids in Anopheles gambiae s.l. in Burkina Faso.,” *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 67, no. 6,

pp. 617–622, Dec. 2002.

[59] "OMS | Rapport 2016 sur le paludisme dans le monde," *WHO*, 2017.

[60] A. Sharaby, Z. A. Salama, M. Magd El-Din, and F. K. El-Baz, "Evaluation of the insecticidal properties of the green alga, Scenedesmus acutus against the Egyptian cotton leafworm Spodoptera littoralis (Boisd)," *Int. J. Trop. Insect Sci.*, vol. 14, no. 5–6, pp. 615–619, Dec. 1993.

[61] J. A. Rosenheim and M. A. Hoy, "Confidence Intervals for the Abbott's Formula Correction of Bioassay Data for Control Response," *J. Econ. Entomol.*, vol. 82, no. 2, pp. 331–335, 2015.

[62] P. Carnevale and V. Robert, "4. Les principales espèces vectrices," in *Les anophèles*, IRD Éditions, 2009, pp. 87–145.

[63] E. E. Wilkins, P. I. Howell, and M. Q. Benedict, "IMP PCR primers detect single nucleotide polymorphisms for Anopheles gambiae species identification, Mopti and Savanna rDNA types, and resistance to dieldrin in Anopheles arabiensis," *Malar. J.*, vol. 5, p. 125, Dec. 2006.

[64] M. Keïta *et al.*, "Susceptibilité d'Anopheles gambiae sensu lato aux insecticides communément utilisés dans la lutte antivectorielle au Mali," *Bull. la Soc. Pathol. Exot.*, vol. 109, no. 1, pp. 39–45, 2016.

[65] P. Entomologique and D. U. Paludisme, "Profil Entomologique Du Paludisme Au Cameroun," 2007.

[66] S. Camara *et al.*, "Mapping insecticide resistance in Anopheles gambiae (s.l.) from Côte d'Ivoire," *Parasit. Vectors*, vol. 11, no. 1, p. 19, 2018.

[67] L. P. Ahoua Alou *et al.*, "Distribution of ace-1R and resistance to carbamates and organophosphates in Anopheles gambiae s.s. populations from Côte d'Ivoire," *Malar. J.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–7, 2010.

[68] M. Namountougou *et al.*, "Insecticide resistance mechanisms in Anopheles gambiae complex populations from Burkina Faso, West Africa," *Acta Trop.*, vol. 197, no. June, p. 105054, 2019.

[69] T. Rakotondranaivo, S. F. Randriamanarivo, M. R. Tanjona, I. Vigan-Womas, M. Randrianarivelojosia, and M. O. Ndiath, "Evidence of Insecticide Resistance to Pyrethroids and Bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano, Marovoay District, Madagascar," *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, pp. 1–9, Oct. 2018.

[70] M. B. M. Cisse *et al.*, "Characterizing the insecticide resistance of Anopheles gambiae

in Mali," *Malar. J.*, pp. 1–10, 2015.

[71] G. Frequency and F. A. Sites, "Distribution des espèces et de la fréquence du gène Kdr chez les populations d ' Anopheles gambiae s . s . et d ' Anopheles coluzzii dans cinq sites agricoles de la Côte d ' Ivoire," pp. 130–134, 2017.

[72] C. FOUET, "POLYMORPHISME CHROMOSOMIQUE ET ADAPTATION A L ' ARIDITE CHEZ Pour le," 2010.

[73] G. Dolo *et al.*, "Malaria transmission in relation to rice cultivation in the irrigated Sahel of Mali," *Acta Trop.*, vol. 89, no. 2, pp. 147–159, Jan. 2004.

[74] C. CZEHER, "Distribution nationale de moustiquaires imprégnées d'insecticide au Niger : effets sur les anophèles vecteurs," UNIVERSITÉ DE VERSAILLES-SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES UFR DES SCIENCES ÉCOLE DOCTORALE, 2010.

[75] M. S. Doumbia, "Etude entomologique de la transmission du paludisme dans cinq sites sentinelles au Mali en 2010 et 2011," *Master en santé publique*, 2015.

FICHE SIGNALITIQUE

NOM : DAO

PRENOM : ABDOULAYE S

TITRE DE LA THESE : Surveillance de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides dans cinq sites sentinelles au Mali

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

ANNEE DE SOUTENANCE /2020

VILLE D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de médecine, pharmacie et d'odontostomatologie

SECTEUR D'INTERET : Entomologie et parasitologie Médicale.

Résumé

Dans le cadre de son plan stratégique de lutte contre le paludisme, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) avec PSI (Population service International) au Mali, à travers le financement du Fonds Mondial et l'appui technique du MRTC (Malaria Research & Training Center), a entrepris une étude de surveillance de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides. L'étude a été menée d'Octobre-Novembre de 2017 et 2018 dans cinq sites sentinelles au Mali : Bandiagara, Bougouni, Niono, Nioro du Sahel et Taliko du District de Bamako.

Les résultats de cette étude ont montré que le fénitrothion a été l'insecticide le plus efficace avec 98%, 99% et 100% de taux de mortalités à 24 heures dans des sites respectifs : Niono, Bandiagara et Nioro du Sahel en 2017. La deltamethrine a été le second insecticide le plus efficace avec un taux de mortalité de 98% à Nioro du sahel en 2017. Le bendiocarbe, le propoxur et le fénitrothion ont été les insecticides les plus efficaces avec des taux de mortalités de 100% pour le Bendiocarbe à Bandiagara, 98% pour le propoxur et 100% pour le Fénitrothion à Nioro du Sahel en 2018. Ces résultats prouvent que le fénitrothion est le choix de l'insecticide dans une lutte anti-vectorielle basée sur l'utilisation des insecticides dans trois sites sentinelles (Bandiagara, Niono et Nioro du Sahel). Le bendiocarbe est aussi l'insecticide de choix à Bandiagara. Le propoxur et la deltamethrine peuvent être utilisées en cas de manquement du fénitrothion à Nioro du sahel.

Les espèces vectrices rencontrées ont été *An. gambiae, An. coluzzii*, *An. arabiensis* et *An. funestus* au cours de cette étude. La densité a varié de 0 à 41.5 moustiques par chambre et par nuit en 2017 et de 0 à 45 moustiques par chambre et par nuit en 2018 dans les cinq sites sentinelles. En 2017, l'agressivité a varié de 0 à 392,3 piqûres par personne et par mois et en 2018 elle a varié de 0 à 192,7 piqûres par personne et par mois.

Mots clés : Paludisme, Insecticides, Résistance, Sites Sentinelles, Surveillance.

INSTRUCTIONS
NAME: DAO
FIRST NAME: ABDOULAYE S DAO
TITLE OF THE THESIS: surveillance of resistance of malaria vectors to insecticides in five sentinel sites in Mali
CITY OF SUPPORT: Bamako
YEAR OF SUPPORT/2020
CITY OF ORIGIN: Mali
PLACE OF DEPOSIT: Library of the faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology
AREA OF INTEREST: Entomology and parasitology Medical.

Summary

As part of its strategic plan to fight malaria, the National Malaria Control Program (PNLP) with PSI (Population service International) in Mali, through funding from the Global Fund and technical support from the MRTC (Malaria Research & Training Center), undertook a surveillance study of the resistance of malaria vectors to insecticides. The study was conducted from October-November 2017 and 2018 in five sentinel sites in Mali: Bandiagara, Bougouni, Niono, Nioro du Sahel and Taliko from the District of Bamako.

The results of this study showed that fenitrothion was the most effective insecticide with 98%, 99% and 100% mortality rate at 24 hours in respective sites: Niono, Bandiagara and Nioro du Sahel in 2017. Deltamethrine was the second most effective insecticide with a 98% mortality rate at Nioro du sahel in 2017. Bendiocarb, propoxur and fenitrothion were the most effective insecticides with 100% mortality rates for Bendiocarb Bandiagara, 98% for propoxur and 100% for Fenitrothion at Nioro du Sahel in 2018. These results prove that fenitrothion is the choice of insecticide in a vector control based on the use of insecticides in three sentinel sites (Bandiagara, Niono and Nioro du Sahel). Bendiocarb is also the insecticide of choice in Bandiagara. Propoxur and deltamethrin may be used in case of failure of fenitrothion Nioro of the Sahel.

The vector species encountered were An. Gambiae, An. Coluzzii, An. Arabiensis and An. Funestus in this study. The density ranged from 0 to 41.5 mosquitoes per room per night in 2017 and from 0 to 45 mosquitoes per room per night in 2018 in the five sentinel sites. In 2017, aggression ranged from 0 to 392.3 bites per person per month and in 2018 ranged from 0 to 192.7 bites per person per month.

Keywords: Malaria, Insecticides, Resistance, Sentinel Sites, Surveillance.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers les malades et de sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le Jure