

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique (MESRS)

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

N° _____/

THESE

**IMPACT DE LA PULVERISATION INTRA DOMICILIAIRE SUR LES
PARAMETRES ENTOMOLOGIQUES DE LA TRANSMISSION DU PALUDISME
EN ZONE MINIERE LOULO/GOUNKOTO**

Présentée et soutenue publiquement le 07 / 07 / 2021 devant la
faculté de pharmacie

Par **M. DIAKITE Amadou**

**Pour l'obtention du grade de Docteur en pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)**

JURY

Président du jury : Professeur Sékou BAH
Membres : Professeur Guimogo DOLO
Professeur Djibril Sangaré
Co-directeur de thèse : Professeur Moussa BM CISSE
Directeur de thèse: Professeur Ousmane KOITA

Ce travail a été financé par la société des mines de Loulo (SOMILO SA) et a reçu l'appui technique du laboratoire de biologie moléculaire appliquée (LBMA)

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie-Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Mahamadou	TRAORE	Génétique
18	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Abdoulaye	DABO	Biologie-Parasitologie
3	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
4	Alassane	DICKO	Santé publique
5	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé publique-Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Micologie

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldiouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique-Biostatistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
5	Issaka	SAGARA	Biostatistique
6	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Biostatistique
7	Ousmane	TOURE	Santé publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Antoine	DARA	Biologie moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie microbienne

10	Kléitgui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé publique-Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique-Santé environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie
10	Adama	DENOU	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Législation
6	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Législation
8	Bourama	TRAORE	Législation
9	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
10	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
11	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
12	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoit Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique Chef de DER
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	Doumbia	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie organique
4	Massiriba	KONE	Biologie-Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I.	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAIGA	Chimie organique
9	Modibo	SANGARE	Anglais
10	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
11	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
12	Fana	TANGARA	Mathématiques
13	Djénébou	TRAORE	Sémiologie-Pathologie médicale
14	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
15	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACES

Je dédie ce travail

A ALLAH, LE TOUT MISERICORDIEUX, LE TRES MISERICORDIEUX de m'avoir accordé tout ce qu'il faut pour la réalisation de ce travail.

Au Prophète MOHAMED, que la paix et la miséricorde d'ALLAH soient sur lui ainsi que sa famille, ses compagnons, pour le message transmis qui est indispensable à toute réussite dans cette vie ici-bas et dans celle de l'au-delà.

A mes parents Fousseyni DIAKITE et Korotoumou HADARA pour leur amour, leur tendresse, leur soutien, leurs prières et leurs bénédictions tout au long de mes études.

Chers parents, que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués et le fruit de vos sacrifices infaillibles.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères s'adressent à :

Mes encadreurs : Pr Ousmane KOITA, Pr Moussa BM CISSE, Pr Lansana SANGARE, Dr Hinda DOUGOURE, Dr Youssouf DIARRA, Dr DOUMBIA, Ibrahim TRAORE, Ibrahim KEITA, Yacouba DANSOKO, Lazeni KONATE, Alice DEMBELE pour votre accueil, votre assistance, vos enseignements, vos conseils et explications sans quoi ce travail n'allait pas aboutir.

Mes collègues thésards du LBMA pour les moments qu'on a endurés et partagés ensemble.

Tout le personnel du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée pour votre gentillesse, votre franche collaboration et vos encouragements.

A tous mes enseignants du maternel, primaire, secondaire, et supérieur pour vos sacrifices et la qualité de vos enseignements qui sont indispensables à toute réussite scolaire.

Toute la 10^{ème} promotion du numéris clausus, pour les moments vécus ensemble, qui m'ont stimulé l'esprit d'équipe, de cohésion, de partage et de sacrifice.

A mes sœurs DIAKITES (Bintou, Habibatou et fanta) et frères DIAKITES (Alhassane et Mama) pour leurs prières et encouragements.

A ma bien-aimée et tendre épouse Adam TRAORE pour son amour, sa patience, ses prières et ses encouragements.

A mes enfants (Founè DIAKITE et Moussa DIAKITE) et à mon neveu (Fousseyni TOURE), pour la joie qu'ils m'apportent.

A mes cousins et cousines pour leur soutien, leurs conseils et leur accompagnement tout au long de mes études.

A la famille MARIKO DE POINTG pour m'avoir accueilli, accepté et accompagné comme l'un de leurs.

Mes amis pour leur présence et leur soutien tout long de ce travail.

A l'unité d'entomologie du LBMA, pour leur soutien, leurs enseignements et leurs conseils

La société des mines de Loulo SOMILO S.A (actuellement BARRICK) pour le financement de ce travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury

Professeur Sékou BAH

- **Titulaire d'un PhD en pharmacologie.**
- **Maitre de conférences de pharmacologie à la FAPH.**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale.**
- **Responsable de l'enseignement de la pharmacologie à la FAPH.**
- **Membre du comité technique de pharmacovigilance.**
- **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU point G.**
- **Vice doyen de la faculté de pharmacie.**
- **Membre de la société française de pharmacologie et de thérapeutique**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations

Nous avons admiré vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines tout le long de notre formation.

Votre modestie et votre caractère scientifique élevé font de vous un maitre exemplaire.

Veillez accepter Cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Membre du Jury

Professeur Guimogo DOLO

- **PhD en entomologie-parasitologie médicales,**
- **Responsable de l'enseignement de la génétique à la FMOS,**
- **Chef de l'unité biologie moléculaire du MRTC.**
- **Membre du Comité Sahélien des Pesticides (CILSS)**
- **Membre du Comité "Vector Control Working Group" (VCWG) de Roll Back Malaria**
- **Consultant du Programme Santé de "Health Institute" de l'Université de Columbia**

Cher Maître,

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre souci du travail bien fait et votre faculté d'écoute ont forcé notre admiration.

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'aimabilité. Soyez rassuré honorable maître de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A notre Maître et Membre du Jury

Professeur Djibril SANGARE

- **PhD en parasitologie entomologie médicale,**
- **PhD en entomologie moléculaire,**
- **Chef de l'unité bioinformatique des vecteurs au MRTC.**
- **Responsable du cours de biologie cellulaire à la FMOS**

Cher Maître,

Nous sommes très heureux de vous compter aujourd'hui parmi les membres de ce jury. Votre disponibilité, vos conseils et vos suggestions nous ont permis d'améliorer la qualité de ce travail.

Trouvez ici toute notre admiration ainsi que nos sincères remerciements.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Professeur Moussa CISSE

- **Maître de conférences;**
- **Entomologiste Enseignant/Chercheur à l'Institut Polytechnique Rural de Formation et de Recherche Appliquée de Katibougou,**
- **Chef de l'Unité d'entomologie du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA) FST / USTTB**

Cher Maître,

Permettez-nous de vous adresser nos remerciements les plus sincères. Vous nous aviez été accessible, du début de ce travail jusqu'à la fin. J'ai beaucoup appris durant les mois que j'ai passé à vos côtés.

Votre simplicité, votre humilité et votre ouverture au monde des apprenants font de vous un exemple pour la nouvelle génération de chercheur à laquelle nous espérons faire partie. Soyez rassuré, cher maître de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Ousmane KOITA

- **Pharmacien Biologiste (PharmD, PhD) ;**
- **Professeur titulaire de biologie moléculaire à la FAPH ;**
- **Responsable de l'enseignement de biologie moléculaire et animale à la FAPH ;**
- **Responsable du cours de biologie moléculaire appliquée à la FST ;**
- **Responsable du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée FST ;**
- **Membre du comité scientifique interdisciplinaire et partenarial COVID-19 de l'institut de Recherche pour le Développement (IRD) France.**

Cher Maître,

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez faite en nous proposant ce travail.

Nous avons vite apprécié vos qualités scientifiques, humaines. Ces qualités couplées à votre simplicité et votre générosité font de vous un directeur exemplaire.

Vous avez cultivé en nous, le dévouement, l'endurance et la persévérance; des qualités sans doute indispensables à la réalisation d'un travail scientifique et qui nous aideront dans les combats futurs. Nous sommes très honorés d'être parmi vos élèves.

Soyez rassuré cher directeur de notre profond attachement et de notre entière confiance.

TABLES DES MATIERES

1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	4
3. GENERALITES	5
4. METHODOLOGIE	29
5. RESULTATS	39
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	49
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	53
8. REFERENCES	54
9. FICHE SIGNALÉTIQUE	61
10. ANNEXES :	lxv

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ABTS	Acide-2,2'-azino-bis-(3-éthylbenzothiazoline-6)-sulphonique
ace IR	Acétylcholine esterase resistant
ADN	Acide Désoxyribonucléique
An	<i>Anopheles</i>
ARNr	Acide Ribonucléique ribosomal
BB	Blocking buffer
BSA	Bovine Serum Albumin
CAs	Carbamates
C	Carbamate
CDC	Centers for Disease Control
Cs	Capsules en suspension
CSP	Circum-Sporozoite Protein
CTAB	Cétyl-triméthyl-ammonium Bromure
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
dNTPs	désoxynucléotides triphosphates
EC	Concentré émulsionnable
EDTA	Ethylène-Diamine-TétraAcétique
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FAPH	Faculté de Pharmacie
GSL	Gestion de Sources Larvaires
IAS	Indice d'Antigène Sporozoïtique
INSP	Institut National de Santé Publique
KD	Knock-down
Kdr	Knock-down resistance
LBMA	Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée
m.a	Agressivité ou Taux de pique
MII	Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide
mM	Millimolaire
ng	Nanogramme
nM	Nanomolaire

NNs	Néonicotinoïdes
OCs	Organochlorés
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPs	Organophosphorés
P	<i>Plasmodium</i>
pb	Paire de bases
PBS	Phosphate Buffered Saline
PID	Pulvérisation Intra Domiciliaire
PMI	President's Malaria Initiative
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PTC	Peltier Thermal Cyclers
PYs	Pyréthrinoïdes
RR	Résistant homozygote
RS	Résistant hétérozygote
SC	Concentré en suspension
SE	Site estérasique
s.l	<i>sensu lato</i>
SLIS	Système Local d'Information Sanitaire
SP	Site de liaison périphérique
s.s	<i>sensu stricto</i>
SS	Sensible homozygote
SSA	Site de liaison de substrat anionique
TA	Température Ambiante

Taq	<i>Thermus aquaticus</i>
TBE	Tris-Borate-EDTA
TIE	Taux d'Inoculation Entomologique
Tris	Trihydroxyméthyl aminométhane
U	Unité
USAID	United States Agency for International Development
UV	Ultraviolet
WG	Granule hydrodispersible
WHO	World Health Organization
WP	Poudre mouillable
%	Pourcentage
°C	Degré Celsius
µl	Microlitre
µM	Micromolaire
∞	Infini

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique [23].....	6
Tableau 2 : Insecticides recommandés par l'OMS pour les pulvérisation intradomiciliaire (PID) contre les vecteurs du paludisme.....	20
Tableau 3: Toxicité de l'Actellic 300CS sur le rat et le lapin [56].....	21
Tableau 4: Impact des différentes méthodes de lutte sur la population et le comportement des vecteurs.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 5 : Niveaux de sensibilité aux insecticides des populations <i>d'An. gambiae s.l.</i> LOULO/GOUNKOTO en 2017	39
Tableau 6 : Fréquence allélique de la mutation <i>kdr 1014F</i> chez <i>An. coluzzii</i> et <i>An. gambiae</i> dans les zones de LOULO/GOUNKOTO	41
Tableau 7 : Densité <i>d'An. gambiae s.l</i> dans les villages traités (Loulo et Faraba) et dans les villages contrôles (Baboto et Séguélani).....	44
Tableau 8 : Lieux de piquêure <i>d' An.gambiae s.l</i> dans les villages traités (Loulo et Faraba) et villages contrôles (Baboto et Séguélani) après la PID.	45
Tableau 9 : Taux d'infection (IAS) de <i>l' An.gambiae s.l</i> dans les villages traités (Loulo et Faraba) et villages contrôles (Baboto et Séguélani).....	48
Tableau 10 : TIE de <i>l' An.gambiae s.l</i> dans les villages traités (Loulo et Faraba) et villages contrôles (Baboto et Séguélani) après la PID.....	48

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Faciès de transmission du paludisme au Mali	8
Figure 2 : Distribution des vecteurs du paludisme en Afrique	10
Figure 3: Représentation schématique des mécanismes impliqués dans la résistance physiologique aux insecticides	24
Figure 4: Représentation schématique de la sous-unité α du canal sodium voltagedépendant, cible des insecticides pyréthrinoïdes et du DDT	25
Figure 5: Représentation schématique de l'AChE1	26
Figure 6 : Évolution de la résistance aux insecticides	27
Figure 7: Carte des villages d'étude	31
Figure 8: Paramètres évalués aux niveaux des villages d'étude	32
Figure 9: Répartition des espèces du complexe <i>An. gambiae</i> dans les zones de Loulo/Goukoto avant la PID	40
Figure 10: Rémanence du pyrimiphos-méthyle (Actellic 300CS) sur les murs en ciment et en banco à Loulo et Faraba quatre (4) mois après la PID	42
Figure 11: Composition anophélienne et espèces du complexe <i>An. gambiae</i> dans la zone de Loulo/Goukoto après la PID	43
Figure 12: Cycle d'agressivité d'<i>An. gambiae s.l</i> dans les villages traités	46
Figure 13: cycle d'agressivité d'<i>An. gambaie s.l</i> dans les villages contrôles	47

1. INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle due à des parasites, du genre *Plasmodium*, transmis par des moustiques femelles du genre *Anopheles* [1]. La charge mondiale de cette maladie reste largement concentrée dans la région africaine de l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui représentait en 2018, 93% de tous les cas de paludisme [2]. Les populations les plus vulnérables des formes sévères du paludisme sont les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes [3]. Le paludisme est aussi responsable de l'absentéisme dans les entreprises [4] et constitue un problème de développement économique des pays concernés [5].

Au Mali, le paludisme est la première cause de mortalité et de morbidité dans la population générale [6]. En 2018, selon le système d'information sanitaire (SIS), le paludisme constituait le premier motif de consultation (39%), 2 614 104 cas de paludisme confirmés et 1 001 décès ont été enregistrés [6]. Il est endémique avec une haute transmission au cours de la saison pluvieuse dont la durée est variable en fonction des zones éco-climatiques [7]. Les principaux vecteurs du paludisme sont les espèces des complexes *d'An. gambiae* et *d'An. funestus* qui sont également les principaux vecteurs en Afrique de l'ouest [8].

L'une des composantes essentielles des stratégies visant à prévenir, combattre et éliminer le paludisme est la lutte antivectorielle (LAV) dont l'objectif est de réduire considérablement la densité de ces vecteurs [9]. Actuellement elle est basée sur l'usage massif des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) et la pulvérisation intradomiciliaire d'insecticides à effet rémanent (PID) [10]. Lorsque la couverture de ces interventions est supérieure ou égale à 80% [11 ;12] la décimation des populations de vecteurs peut même aboutir à la protection des personnes qui ne sont pas directement couvertes par les MII ou la PID au sein d'une communauté [10].

La PID consiste à asperger les surfaces intérieures des habitations avec un insecticide à effet rémanent afin de tuer ou de repousser les moustiques endophiles [13]. Elle a été efficace pour contrôler des épidémies de paludisme à Madagascar, au Burundi et dans d'autres pays [14].

L'usage massif des MII et de la PID sont les piliers de la LAV au Mali [3]. Le programme

national de lutte contre le paludisme (PNLP) a commencé la couverture universelle avec les MII dans les ménages en 2011 [6]. Actuellement 55 % des ménages ont au moins une MII pour deux personnes [6]. Le PNLP, soutenu par l'initiative du président américain contre le paludisme (President's Malaria Initiative: PMI), a commencé la PID en 2008 dans les régions de Koulikoro et de Ségou. En 2017, les opérations de PID de ces régions ont été transférées vers la région de Mopti à la suite d'une étude conduite en 2015 montrant que le taux de prévalence du paludisme dans cette région était de 60%, contre 30% pour le niveau national [15].

Cependant l'efficacité de la PID peut être affectée par des facteurs comme, la qualité des opérations de pulvérisation [16], la rémanence de l'insecticide [17], la modification du comportement des vecteurs et particulièrement la résistance des vecteurs aux insecticides [18]. Au Mali, de 2012 à 2017, une large distribution de la résistance aux organochlorés (OC) et aux pyréthriinoïdes (PYs) dans les populations d'*An. gambiae s.l.* a été rapportée [19 ; 20]. La résistance aux carbamates (CA) et une possible résistance aux organophosphorés (OP) ont aussi été rapportées dans certaines localités du pays [19]. Ces quatre classes d'insecticides et les néonicotinoïdes sont cependant celles recommandées par L'OMS pour la PID [9].

Pour une PID efficace, il est essentiel de mener des études de suivi et évaluation entomologique qui fournissent des informations sur la composition, la sensibilité, la densité, le comportement et le taux d'infection des vecteurs ainsi que la vie résiduelle de l'insecticide. Ces données permettent de prendre des décisions pour assurer une mise en œuvre efficace de la PID et de vérifier son impact au niveau de la population des vecteurs.

Depuis 2016, la société des mines de Loulo (SOMILO SA) actuellement BARRICK a mis en place un programme de lutte intégrée contre les vecteurs du paludisme au niveau de son complexe minier de Loulo/Goukoto situé dans le district de Kéniéba. La distribution des MII, la PID et la gestion des gîtes larvaires (GSL) font partie des composantes essentielles de ce programme qui a pour objectif de réduire considérablement le risque de transmission du paludisme. Pour atteindre cet objectif, BARRICK a noué un partenariat avec le laboratoire de biologie moléculaire appliquée (LBMA) en 2017 afin d'assurer le suivi et l'évaluation entomologique de ces stratégies de lutte anti vectorielle intégrée à long terme.

Impact de la pulvérisation intra domiciliaire sur les paramètres entomologiques de la transmission du Paludisme en zone minière Loulo/Goukoto

C'est dans ce cadre que nous avons mené cette étude dans la zone minière du complexe Loulo/Goukoto dans le but de contribuer à réduire la transmission du paludisme.

Notre hypothèse est que la PID réalisée en 2018 dans la zone minière du complexe Loulo/Goukoto aurait un impact sur les paramètres entomologiques de la transmission du paludisme à savoir la densité annophélienne, le taux de pique, le taux d'infection et d'inoculation entomologique d'*An. gambiae s.l.* Cela se résumerait à une réduction du contact Homme-vecteur et voire même la réduction de l'incidence du paludisme dans la zone minière du complexe Loulo/Goukoto.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

- Évaluer l'impact de la pulvérisation intradomiciliaire sur la transmission vectorielle du paludisme dans la zone minière du complexe Loulo/Goukoto

2.2. Objectifs spécifiques

1. Déterminer la sensibilité *d'An gambiae s.l.*, aux insecticides homologués pour la pulvérisation intradomiciliaire au Mali ;
2. Identifier les espèces du complexe *An gambiae* ;
3. Identifier les mécanismes de résistance aux insecticides des espèces du complexe *d'An gambiae* ;
4. Déterminer la rémanence de l'insecticide (**Actellic 300CS**) utilisé au cours de la pulvérisation intradomiciliaire;
5. Déterminer l'effet de la pulvérisation intradomiciliaire sur les paramètres entomologiques de la transmission du paludisme.

3. GENERALITES

3.1. Épidémiologie du paludisme en Afrique et au Mali

3.1.1. En Afrique

Le paludisme sévit de manière endémique, Il est responsable de 40 % des dépenses de santé publique, de 30 à 50 % des admissions dans les hôpitaux et de pas moins de 50 % des consultations externes dans les zones de forte transmission. Le paludisme est la principale cause de mortalité chez les moins de cinq ans (20 %). Ceux qui parviennent à survivre peuvent présenter de graves troubles d'apprentissage et atteintes cérébrales diverses. La femme enceinte et l'enfant à naître sont aussi particulièrement vulnérables face au paludisme, cause majeure de mortalité périnatale, de faible poids de naissance et d'anémie maternelle. La maladie fait aussi sérieusement obstacle au développement économique du continent. On estime à plus de 12 milliards la perte annuelle de produit intérieur brut (PIB) due au paludisme en Afrique[21]

Cependant, le paludisme n'est pas une entité homogène à travers toute son aire de distribution. Les situations palustres revêtent des modalités particulières dues aux différences de biotopes, de vecteurs, de parasites et d'hôtes vertébrés, et à la dynamique de leurs interrelations [22]. En Afrique, Il existe six (6) principaux faciès épidémiologiques[23].

Tableau 1 : Faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique [23]

Faciès	Localisation	Transmission	Prémunition des populations	Stabilité du paludisme
Équatorial	Forêts et savanes d'Afrique Centrale	Constante et forte tout au long de l'année, jusqu'à 1000 piqûres infectantes par an par personne, avec un pic pendant la saison des pluies.	Bonne	Stable
Tropical	Savanes humides d'Afrique de l'Ouest et de l'Est	Saisonnaire 6 à 8 mois par an, 100 à 400 piqûres infectantes par an.	Bonne mais plus tardive	
Sahélien	Savane sèche	Courte inférieure à 6 mois, toujours pendant la saison des pluies, moins de 20 piqûres infectantes par an.	Beaucoup plus longue à apparaître avec risque de neuropaludisme chez l'adulte si la transmission devient très faible	
Désertique	Steppes	Très courte et nulle certaines années.	Aucune d'où le déclenchement fréquent d'épidémies	Instable
Austral	Plateaux du sud de l'Afrique			
Montagnard	Zones situées au-dessus de 1000 m d'altitude			

Il faut aussi noter qu'à l'intérieur de chacun de ces faciès, le paludisme est loin d'être homogène, pas plus que ne le sont les reliefs, les sols et l'hydrographie : [24].

3.1.2. Au Mali

Le paludisme est la première cause de consultation, d'hospitalisation et de mortalité dans les formations sanitaires. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes paient chaque année le plus lourd tribut à cette maladie. En plus du fardeau humain, le paludisme affecte l'économie nationale par la réduction du produit national brut (PNB) du fait de jours de travail perdus par les personnes actives et entrave la scolarité des enfants et le développement social [3].

Le paludisme est endémique au Mali avec une intense transmission au cours de la saison pluvieuse dont la durée est variable en fonction des zones éco-climatiques. Mais des poussées épidémiques sont souvent observées dans certaines localités de la zone subsaharienne. Il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique en fonction des faciès géo-climatiques. Il existe cinq faciès de transmission du paludisme allant du sud au nord du pays [7] :

- Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue de six mois au moins. L'indice plasmodique (IP) chez les enfants est supérieur à 80%. L'état de prémunition est acquis vers l'âge de cinq à six ans ;
- Une zone sahélienne à transmission saisonnière courte de trois mois au plus : l'IP se situe entre 50-70% et l'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et certaines localités de la bande sahélienne : L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave. Une précaution particulière doit être prise chaque fois que ces populations migrent vers le Sud du pays ;
- Des zones de transmission bi ou plurimodale comprenant le delta intérieur du fleuve Niger, les zones de barrages hydro-électriques ou agricoles et celles de riziculture : L'IP se situe entre 40-50% et l'anémie reste une complication et expression clinique importante ;
- Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypo-endémique : l'IP est au plus égal à 10% et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de paludisme.

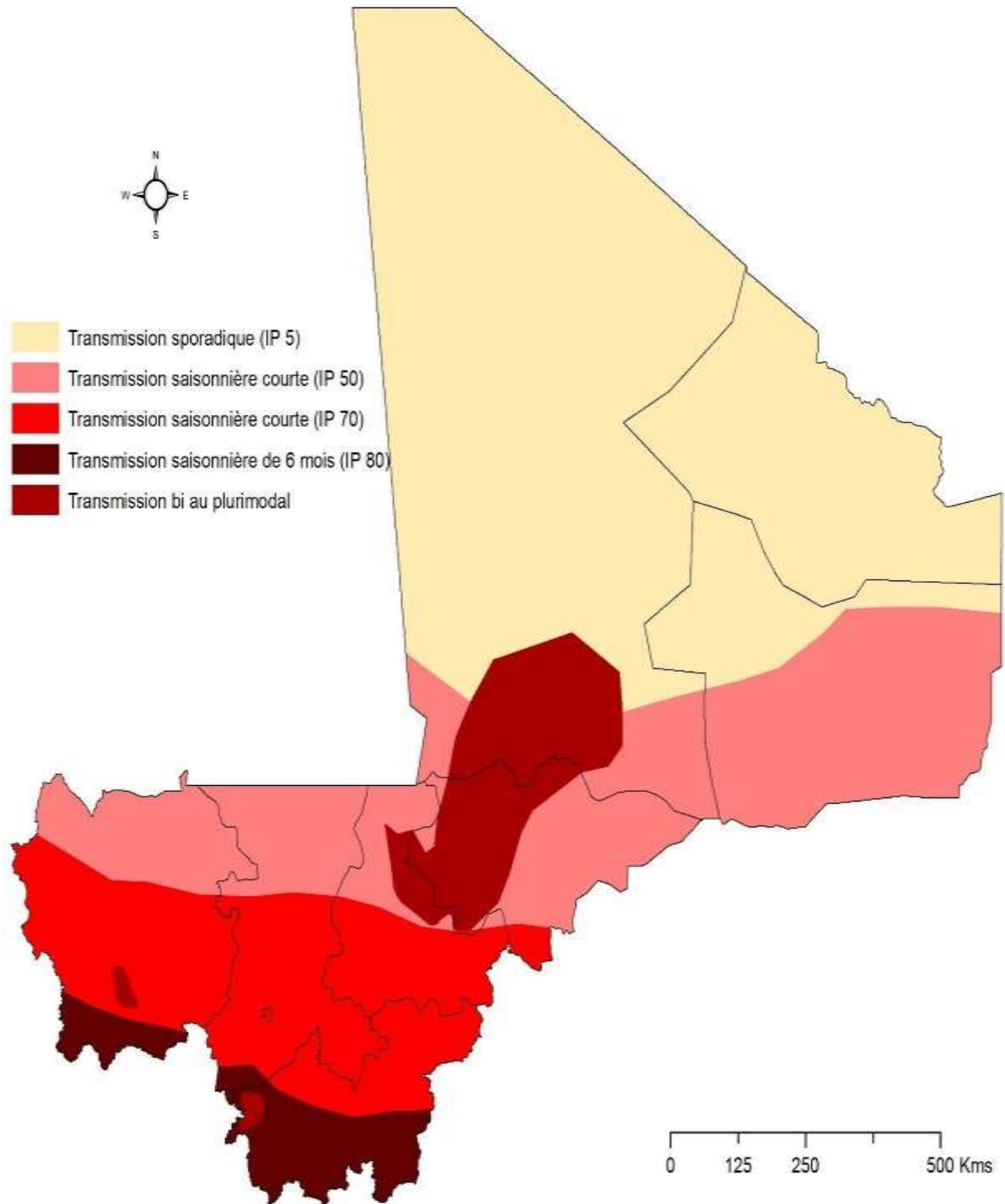


Figure 1 : Faciès de transmission du paludisme au Mali [25]

3.2. Distribution des vecteurs du paludisme en Afrique subsaharienne et au Mali

3.2.1. En Afrique sub-saharienne

Il existe 484 « espèces » d'anophèles dans le monde mais seulement une soixantaine assure, avec plus ou moins d'efficacité, la transmission des plasmodies humaines [14].

En Afrique sub-saharienne, les vecteurs du paludisme appartiennent à une douzaine d'espèces avec une compétence vectorielle (aptitude à transmettre le parasite) très variable. Les espèces du complexe *Anopheles gambiae* sont les plus répandus, et sont celles qui assurent la plus grande partie de la transmission du paludisme en Afrique, suivies par *Anopheles funestus*. [26]. Le complexe *An. gambiae* regroupe aujourd'hui neuf espèces : *An. gambiae*, *An. coluzzii* et *An. arabiensis* (trois des vecteurs majeurs du *Plasmodium* en Afrique) ainsi que *An. melas*, *An. merus*, *An. bwambae*, *An. quadriannulatus*, *An. amharicus* et *An. fontenillei* (découvert en 2019) [27].

L'*An. gambiae* est plutôt adapté aux zones humides alors qu'*An. arabiensis* peuple les environnements plus secs. [28]. Selon le polymorphisme des chromosomes polytènes, *An. gambiae* a cinq formes chromosomiques (formes Forest, Savane, Bamako, Bissau et Mopti) [29 ; 30 ; 31]. Les formes chromosomiques Forest, Bissau, Bamako et Mopti sont uniquement rencontrées en Afrique de l'Ouest. La forme chromosomique Savanna est rencontrée dans toute l'aire de répartition du complexe *gambiae* [14]. Selon le polymorphisme des ADN ribosomiaux, les spécimens Savane, Bamako et Mopti sont repartis entre deux formes moléculaires M et S [32]. Au Mali, au Burkina-Faso et en Côte d'Ivoire tous les spécimens Mopti appartiennent à la forme M alors que Savane et Bamako présentent toujours le profil S mais ce n'est pas le cas dans les autres régions d'Afrique [33]. Actuellement sur la base des évidences issues des tests moléculaires et biochimiques *An gambiae* forme moléculaire M est appelée *An gambiae coluzzii* et *An gambiae* forme S garde l'appellation *An gambiae* [34].

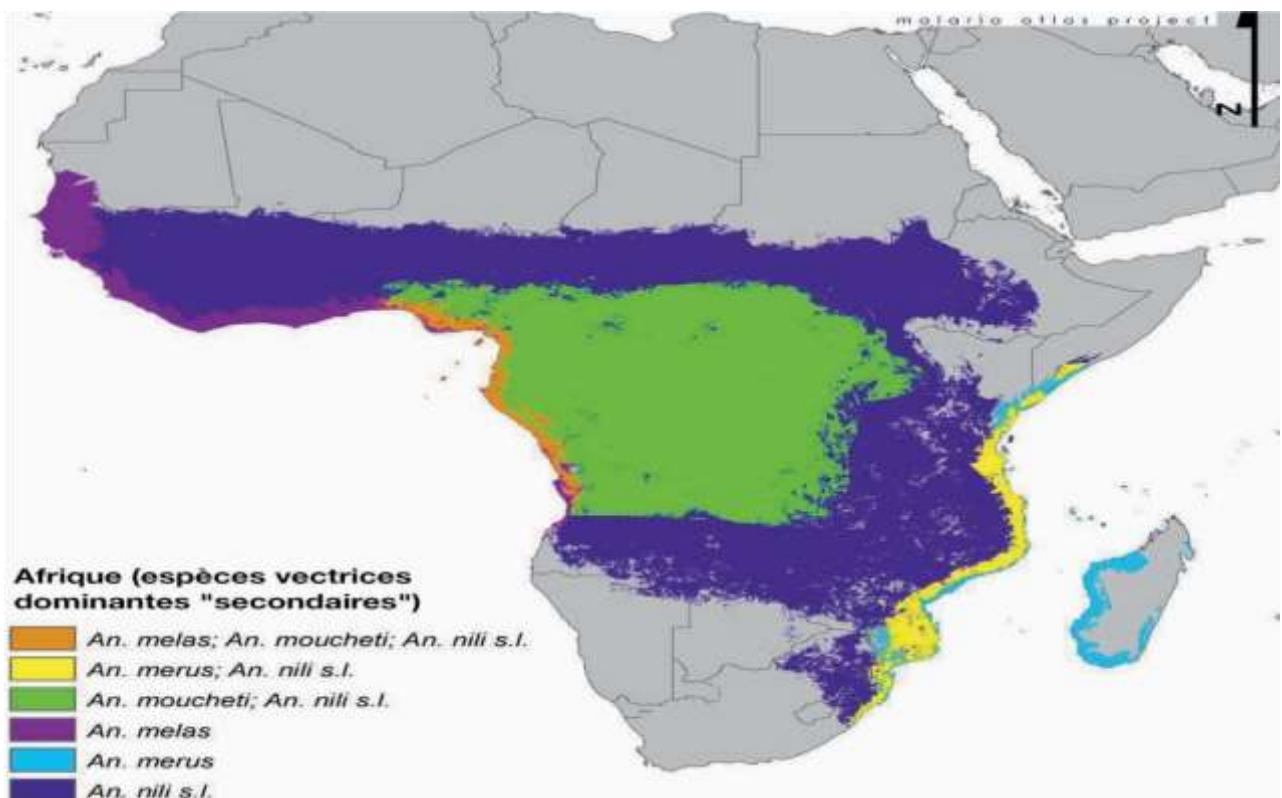
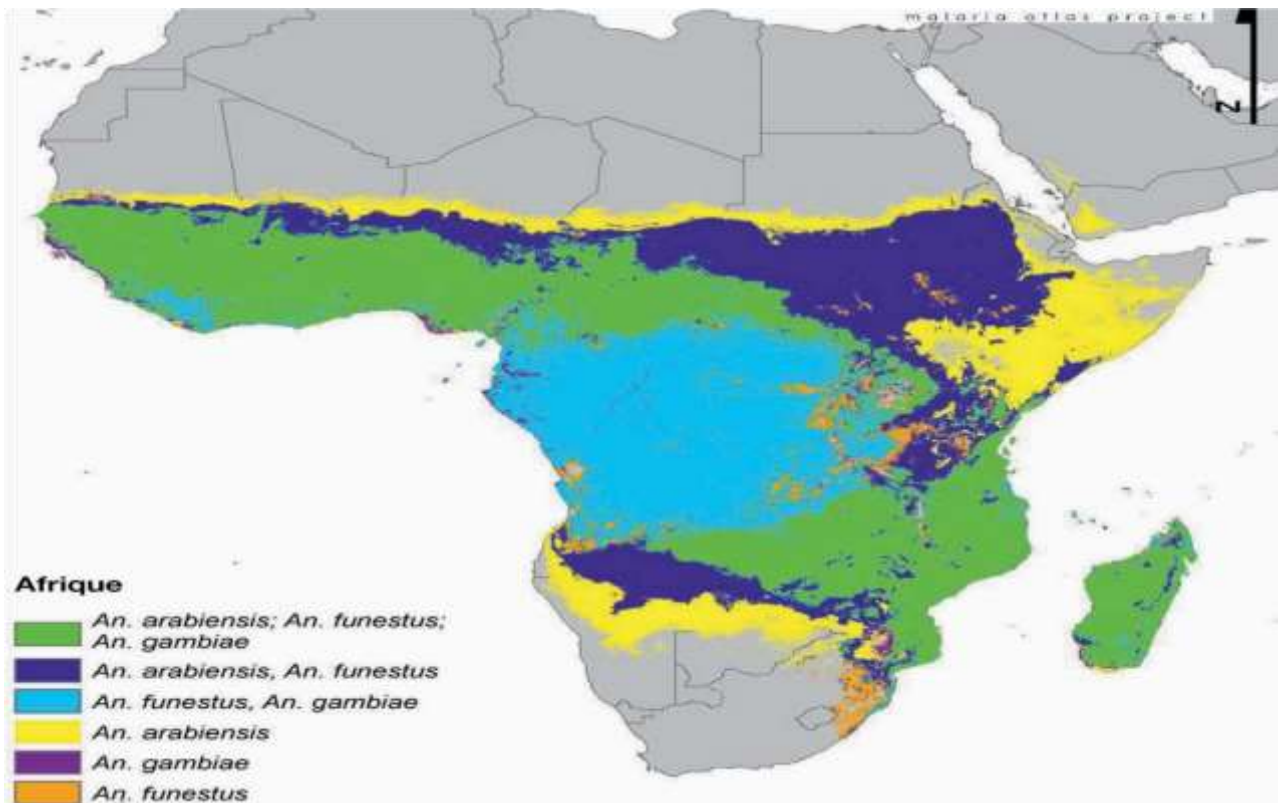


Figure 2 : Distribution des vecteurs du paludisme en Afrique [35]

3.2.2. Au Mali

Les principaux vecteurs du paludisme au Mali sont *An. gambiae s.l* et *An. funestus*, ces vecteurs se retrouvent avec une dynamique de population variable selon les zones éco-climatiques du pays et des saisons. [8]. *Anopheles gambiae s.l.* comporte *An. arabiensis* et les trois formes chromosomiques d'*An. gambiae s.s* nommées Mopti, Savane et Bamako. La forme *arabiensis* prédomine dans les savanes arides (savane du Sahel et du nord-soudanien) hors des zones inondées ou irriguées. La forme savane et Bamako prédominent dans les savanes relativement humides (savane du Sud-soudanien). La forme Savane est presque absent dans les zones inondées ou irriguées et dans les localités fluviales; La forme Bamako est réparti le long du cours supérieur du fleuve Niger et de ses affluents. La forme Mopti étend son aire de répartition dans toutes les zones écologiques, y compris le Sahel et les zones pré-désertiques, montrant des fréquences relatives élevées jusqu'à la domination absolue dans les zones inondées ou irriguées[31]. Du point de vue variations saisonnières, selon les études menées au Mali par Touré et al [31] et Sogoba et al [35], la fréquence de *An. gambiae* pourrait être positivement associée aux précipitations et celles de *An. coluzzi* et de *An. arabiensis* y pourraient être négativement associées.

3.3. Stratégie de lutte contre le paludisme en Afrique et au Mali

Comme le paludisme n'a pas les mêmes caractéristiques partout dans le monde, il n'y a pas une seule stratégie de lutte qui soit applicable dans tous les pays [36]. La stratégie de lutte contre le paludisme est une stratégie diversifiée et adaptée localement à la situation épidémiologique et aux conditions socio-économiques de chaque pays [37]. Cependant, les stratégies de lutte contre le paludisme dans la plupart des pays en Afrique, s'inspirent des stratégies mondiales adoptées par la conférence d'Amsterdam. Il s'agit notamment de [36]:

- le diagnostic précoce et le traitement rapide;
- la planification et la mise en œuvre de mesures de prévention sélectives et durables, y compris la lutte anti vectorielle;
- la détection rapide des épidémies et les mesures permettant de les circonscrire ou de les prévenir;
- le renforcement des capacités locales en matière de recherche fondamentale et appliquée, afin de permettre, et de promouvoir, l'évaluation régulière de la situation du paludisme

dans le pays et en particulier les déterminants écologiques, sociaux et économiques de la maladie.

Ainsi au Mali, les stratégies de lutte préconisées par le programme national de lutte contre le paludisme sont les suivantes [3] :

- la prise en charge correcte et précoce des cas de paludisme dans les formations sanitaires et au niveau communautaire ;
- la chimio prévention du paludisme à travers (i) la prévention du paludisme chez la femme enceinte par le traitement préventif intermittent (TPI) et (ii) la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants de 3 à 59 mois;
- la lutte anti vectorielle à travers (i) la promotion de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) et (ii) la pulvérisation intra domiciliaire (PID), (iii) la lutte anti larvaire (LAL) et (iv) l'assainissement du milieu ;
- la préparation et la réponse aux épidémies de paludisme et aux situations d'urgence ;
- les stratégies de soutien : (i) la communication pour le changement de comportement, (ii) la recherche opérationnelle, le suivi-évaluation et (iii) le renforcement institutionnel/partenariat.

En vue d'améliorer l'efficacité des interventions et de mettre un terme aux décès évitables imputables au paludisme, l'OMS recommande aux pays l'adoption de la nouvelle stratégie mondiale de lutte contre paludisme. Cette stratégie consiste à guider les pays alors qu'ils adaptent leurs programmes antipaludiques pour répondre à l'hétérogénéité de la maladie, tant au niveau national qu'infranational [38].

La stratégie s'articule autour de trois piliers et de deux éléments de soutien qui orientent les efforts mondiaux vers l'élimination du paludisme [39]:

➤ **Piliers**

- 1 Garantir l'accès universel à la prévention (à travers la lutte anti-vectorielle et la chimio-prévention), au diagnostic et au traitement du paludisme ;
- 2 Accélérer les efforts vers l'élimination et vers l'obtention du statut exempt de paludisme ;
- 3 Faire de la surveillance du paludisme une intervention de base.

➤ **Éléments de soutiens**

- 1 Mettre à profit l'innovation et développer la recherche ;
- 2 Favoriser un environnement propice.

3.4. Stratégies de lutte Antivectorielle

Les stratégies classiques développées par les programmes dans la lutte anti-vectorielle (LAV) des pays d'endémie palustre en Afrique sont basées, sur l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII), ou la pulvérisation intra-domiciliaire (PID) [40]. En plus de ces deux interventions de base, au Mali la stratégie de la LAV comporte aussi la lutte anti larvaire (LAL) et l'assainissement du milieu [25].

3.5. Historique de la lutte antivectorielle

La lutte contre les Anophèles a commencé avec la deuxième guerre mondiale, par la réduction des sources, c'est-à-dire l'assèchement ou la destruction des gîtes larvaires. Les composés chimiques, acéto-arséniate de cuivre (Vert de Paris) et huiles minérales, étaient d'un usage restreint. La grande révolution dans la lutte anti vectorielle suivit la découverte des propriétés insecticides du DDT. On constata aux États-Unis, en 1943, que des traitements pariétaux des maisons à 2 g de DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane) par mètre carré permettaient d'interrompre la transmission de la maladie [41].

Dans l'immédiat après-guerre, l'OMS succédant à l'office international d'hygiène publique de la Société des nations, va puissamment stimuler de nouvelles actions qui dépassent largement l'hygiène publique ou l'aménagement de l'environnement, tels que pratiqués au début du siècle. Des programmes de lutte (1945-1954) contre les anophèles prennent pour cibles les moustiques adultes (et non plus les larves). Ils utilisent des insecticides comme la dieldrine ou le DDT dans la pulvérisation intradomiciliaire (PID) [37]. Les premières expériences menées dans le sud de l'Europe, en Amérique du Nord et à Taiwan ont confirmé cet espoir. Les pulvérisations de DDT, puis plus tard d'autres insecticides à effet rémanent, à l'intérieur des habitations sont devenues le fondement de la campagne d'éradication du paludisme lancée en 1955 [42].

En 1959, la campagne d'éradication du paludisme réunissait 70 pays. L'Europe, l'Amérique du Nord et l'Asie furent de ceux qui déployèrent les plus grands moyens financiers et techniques. Par manque d'informations scientifiques sur la bioécologie des anophèles, d'une part, et sur l'action des insecticides disponibles, d'autre part, l'Afrique ne put s'intégrer au programme [43]. Mais des zones pilotes ont été créées au Liberia, au Sénégal (à Thiès, avec R. Michel) et en Haute-Volta (à Bobo-Dioulasso, avec J. Hamon) pour évaluer les traitements intradomiciliaires avec des insecticides organophosphorés (principalement la

dieldrine et le DDT) et la chimioprophylaxie médicamenteuse (entre autre avec la chloroquine) [37].

Après quinze années de lutte acharnée, l'OMS fut en mesure d'annoncer que le paludisme était éradiqué en Australie, en Europe et en Amérique du Nord, sur certaines îles d'Amérique du Sud, au Japon, en Corée, à Taïwan et dans la partie orientale de l'URSS [43]. Finalement sur le continent Africain, les essais menés dans les zones pilotes ont montré des difficultés d'arrêter complètement la transmission du paludisme avec les pulvérisations intra domiciliaires d'insecticides. Les raisons en sont nombreuses: apparition de la résistance des vecteurs aux insecticides, modification du comportement des vecteurs (exophilie), manque de financement et de ressources humaines, une partie des populations refusait d'ouvrir sa maison pour les traitements, parfois manque de motivation au niveau des responsables, etc. En 1969, l'OMS abandonnait la perspective de l'éradication et ouvrait ainsi la période où nous nous trouvons encore actuellement [37]. Cette guerre sans merci fut abandonnée en 1972 [44].

À l'issue de ces campagnes, un catalogue des erreurs à ne plus commettre fut établi, mais surtout, les entomologistes médicaux et les médecins comprirent que la lutte anti vectorielle ne pouvait plus être envisagée de manière généraliste, mais qu'elle devait s'adapter à la région, à la spécificité de ses populations urbaines et rurales et à la bio écologie locale des moustiques. Forts de ces enseignements, les programmes de lutte anti vectorielle bannirent de leur vocabulaire le terme « éradication » pour le remplacer par celui de « contrôle » des moustiques [43].

Quant à l'usage des moustiquaires dans la lutte contre les vecteurs, elle remonte à des temps très anciens. Hérode (73 - 4 av. J.-C.) rapporte que les pêcheurs en Égypte s'enveloppaient dans des filets de pêche, l'odeur de poisson empêchant les mouches et les moustiques de venir les piquer [43].

En Afrique, probablement importée par les Arabes au XIe siècle, elle semble être également utilisée depuis longtemps, au moins par une élite. Dans le rituel songhaï du XVIe siècle, l'intronisation du roi, qui durait huit jours, se déroulait sous une moustiquaire. Le cœur de ce royaume se situait dans le Delta intérieur du Niger, justement réputé pour l'agressivité de ses insectes [37].

Les moustiquaires imprégnées d'une substance toxique pour les insectes ont été essayées dès 1930 avec, semble-t-il, un succès partiel. Des moustiquaires imprégnées de DDT furent utilisées sur une grande échelle par les troupes de la marine américaine pendant la guerre du pacifique, à la fin de la seconde guerre mondiale. Les Chinois reproduisirent cette tentative au cours des années 1960, toujours avec du DDT, ce qui explique peut-être un relatif échec et l'interruption des essais [37].

Mais les moustiquaires traitées n'ont pris un réel essor qu'au début des années 1980, lorsque leur imprégnation fut réalisée avec des insecticides de la famille des pyréthrinoïdes [44]. Leur efficacité sur la mortalité et la morbidité du paludisme a été mise en évidence par plusieurs études d'observation et essais cliniques [45; 46; 47]. Encouragée par des résultats aussi spectaculaires, l'OMS décida en 1992 de multiplier les projets susceptibles d'améliorer le contrôle du paludisme partout dans le monde, et en particulier en Afrique. Parmi les mesures proposées figurait la lutte antivectorielle, et en particulier l'usage des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes [43]. En 1998, l'utilisation des moustiquaires a été placée parmi les stratégies prioritaires pour la prévention [48].

De nos jours, la LAV (un élément central et essentiel de toutes les stratégies de lutte) repose principalement sur deux interventions les MII et PID. Ces interventions contribuent largement à la réduction de la morbidité et la mortalité depuis l'an 2000 [49].

3.6. Méthodes de lutte contre les vecteurs

Les méthodes de lutte anti vectorielle varient considérablement quant à leur applicabilité, leur coût et la pérennité de leurs résultats. Elles ciblent les moustiques adultes et/ou leurs larves.

3.6.1. Les méthodes de protection individuelle et collective

3.6.1.1. Répulsifs

Les répulsifs existent sous forme de crème, de lotion ou d'aérosol. Ils peuvent être appliqués directement sur la peau ou sur les vêtements. Il sont utilisés comme complément à l'utilisation de moustiquaires. Ils peuvent être employés à la tombée de la nuit, avant de se retirer sous la moustiquaire ou par ceux qui doivent rester dehors pendant une partie de la nuit. [50].

3.6.1.2. Spirales anti-moustiques

Certains insecticides ont un effet aérien lorsqu'ils sont vaporisés par chauffage. Les spirales sont très populaires et largement utilisées comme insecticides vaporisés. Une fois allumés, les spirales brûlent lentement et régulièrement pendant 6 à 12 heures, libérant l'insecticide dans l'air qui tue ou tient les moustiques à distance [50].

3.6.1.3. Vêtements protecteurs

Les vêtements qui couvrent la plus grande partie du corps (vestes et chemises à manches longues, pantalons et chaussettes) peuvent fournir un certain niveau de protection personnelle contre les piqûres de moustiques [50].

3.6.1.4. Moustiquaires imprégnées et non imprégnées d'insecticides

Une moustiquaire, par elle-même, protège contre les agressions physiques et sonores (piqûres de moustiques et autres arthropodes hématophages, morsures d'araignées et de serpents, gênes ou bruits occasionnés par les mouches, cafards, etc.). Elle ne protège toutefois pas complètement des moustiques si elle a le moindre trou, qu'elle soit déchirée, mal bordée ou tout simplement qu'une partie du corps du dormeur entre en contact avec le tulle pendant le sommeil. L'imprégnation d'insecticide pallie ces lacunes. Les produits les plus retenus sont tous des pyréthrinoïdes, famille de composés à la fois peu toxiques pour l'homme, efficaces à faible dose, qui ont une action rapide (effet choc), un effet irritant pour l'insecte et plus ou moins répulsif. Placées à l'intérieur des maisons, les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes peuvent réduire le nombre de moustiques qui pénètrent dans les chambres (effet dissuasif), éviter qu'ils ne piquent à travers la moustiquaire ou ne passent au travers des trous (effet irritant), les inciter à sortir de la maison (sous l'action combinée d'un effet répulsif et irritant), les tuer dès qu'ils sont en contact avec le tulle [51].

Ces dernières années, d'autres types de nouvelles moustiquaires traitées avec deux matières actives (MA) ont été développés : Interceptor® G2 et Royal Guard®. Interceptor® G2 est une moustiquaire à double imprégnation d'alpha-cyperméthrine, un pyréthrinoïde, et de chlorfénapyr, un insecticide à base de pyrrole ; Royal Guard®, une autre moustiquaire à double imprégnation contenant un pyréthrinoïde, l'alpha-cyperméthrine, et un régulateur de croissance des insectes. Ces deux MII sont destinées à être plus efficaces que les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes en tuant les moustiques porteurs des gènes de résistance à condition que ces moustiques soient sensibles aux pyrroles ou au pyriproxifène.

Elles ont été préqualifiées par l’OMS, mais actuellement il n’existe pas d’études de terrain montrant un réel impact dans la réduction ou la prévention du paludisme chez l’homme et il n’existe pas de données concluantes sur la sensibilité des populations de moustiques locales au pyrroles ou au pyriproxifène, c’est pourquoi l’OMS n’a pas associé à ces MII une recommandation stratégique spécifique [52].

3.6.2. Les méthodes de protection communautaires

3.6.2.1. Utilisation généralisée des moustiquaires imprégnées d’insecticide

En plus d’assurer une protection individuelle nettement renforcée pour les dormeurs qui les utilisent, l’emploi généralisé des moustiquaires imprégnées d’insecticide dans une communauté induit l’élimination à grande échelle des moustiques dans les régions où les vecteurs sont très anthropophiles.

En effet, avec une couverture de la population supérieure à 80%, elles entraînent une diminution de la transmission palustre (« effet de masse ») en réduisant la densité vectorielle et la durée de vie du moustique. Il en résulte une diminution du taux d’infestation par les sporozoïtes car peu de moustiques survivent suffisamment longtemps pour que le cycle du *plasmodium* puisse se dérouler.

En dehors de tuer les moustiques, les MII les empêchent de se nourrir, ce qui réduit le potentiel reproducteur des vecteurs très anthropophiles. Leurs effets pour la lutte augmentent avec le nombre de ménages couverts [42].

Dans les zones où le paludisme est stable, la priorité doit en principe être donnée aux MII, avec pour objectif immédiat d’obtenir et de maintenir une couverture complète pour l’ensemble de la communauté. Si les ressources sont limitées au point que cette approche ne peut être adoptée dans toutes les zones endémiques, la priorité devra être donnée aux groupes les plus vulnérables (les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans) [11].

3.6.2.2. Pulvérisation intradomiciliaire

➤ Définitions

La PID est une procédure et stratégie opérationnelle utilisée pour la lutte contre les vecteurs du paludisme, qui consistent à asperger les surfaces intérieures des habitations avec un insecticide à effet rémanent afin de tuer ou de repousser les moustiques endophiles [13].

Le support d'épandage est principalement les murs intérieurs des habitations. L'idée est de piéger l'anophèle quand il se repose sur les murs de la chambre à coucher; le moustique meurt des suites de la dose d'insecticide qu'il contracte à ce moment. Dans ces conditions les anophèles âgés (qui sont seuls capables d'assurer la transmission du parasite) ne se retrouvent plus. Le cycle de la transmission est donc stoppé, bien que les anophèles puissent persister. Après un certain temps sans réinfection, le parasite est naturellement éliminé de la population humaine [37].

La PID a plus d'effet sur la capacité vectorielle que les autres mesures. Elle a peu d'utilité pour lutter contre les vecteurs qui se reposent à l'extérieur, en particulier s'ils piquent aussi à l'extérieur et n'entrent pas dans les maisons traitées.

Pour atteindre l'effet escompté (protection de la communauté), toutes les surfaces potentielles de repos des vecteurs doivent être traitées avec l'insecticide adapté à une dose suffisante, et rester efficace pendant toute la saison de transmission. L'action rémanente des insecticides dépend du produit et de sa formulation, ainsi que du type de surface et des conditions climatiques

La compréhension de l'épidémiologie du paludisme et des habitudes de repos du vecteur est cruciale pour cibler correctement les applications d'insecticide dans le temps et dans l'espace [53].

Dans les zones où le paludisme est instable, la PID présente l'avantage de donner des résultats notables rapidement et offre plus de possibilités que les MII pour gérer la résistance aux insecticides, en alternant l'utilisation d'insecticides de nature différente, par exemple [11].

➤ **Principales indications :**

Elle est principalement indiquée pour réduire rapidement la transmission du paludisme dans les conditions suivantes :

- pour contrôler le paludisme dans les situations d'urgence humanitaire (déplacements de populations, camps de réfugiés, évènements climatiques, etc.),
- afin de prévenir la transmission dans les zones sujettes aux épidémies et dans les zones présentant une faible transmission saisonnière, la PID étant en général l'intervention de première intention pour endiguer une épidémie ;

- pour mettre fin aux pics identifiés de transmission saisonnière ;
- pour interrompre la transmission au sein des foyers résiduels à la fin de la phase d'élimination du programme ;
- dans les zones de transmission très intense, afin de réduire le fardeau du paludisme de manière rapide et importante ;
- dans les zones où les MII ne seraient pas assez efficaces en raison de la résistance aux pyréthrinoïdes.
- dans les zones d'un intérêt économique spécifique où un fort degré de protection est requis (**zones minières**, agricoles, touristiques, barrages, etc.) [53].

➤ **Insecticides recommandés par l'OMS pour la pulvérisation intradomiciliaire**

L'OMS recommande actuellement 5 familles chimiques pour la PID : les pyréthrinoïdes, les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les néonicotinoïdes [9].

➤ **Mode d'action des insecticides :**

Les pyréthrinoïdes, et les organochlorés sont des produits neurotoxiques. Ils ciblent les canaux sodiques voltage-dépendants. Ils se fixent sur les canaux et les maintiennent dans un état d'ouverture prolongée délétère provoquant ainsi l'effet kd « knock-down ». Cet effet se définit par la perte de coordination et la paralysie du moustique, conduisant inévitablement à sa mort [18].

Les organophosphorés et les carbamates prennent la place de l'acétylcholine par inhibition compétitive de l'acétylcholinestérase, il en résulte un blocage des sites d'action, suivi d'un accroissement rapide de l'acétylcholine qui peut s'accumuler jusqu'à 260 % de la normale. La propagation de l'influx nerveux est bloquée, et l'insecte meurt de paralysie [44].

Les néonicotinoïdes sont des agonistes des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, ils suractivent les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs) post-synaptiques. Cette suractivation entraîne un flux sortant d'ions K^+ et un important flux entrant d'ions Na^+ qui crée une dépolarisation de la membrane et génère ainsi un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) dépassé. Cela se traduit par entraîne une sur-stimulation neuromusculaire aboutissant à la mort du vecteur.[54]

Tableau 2 : Insecticides recommandés par l’OMS pour les pulvérisation intradomiciliaire (PID) contre les vecteurs du paludisme.

Produits insecticides et présentation	Classe	Dose (g PA/m2)	Mode d’action
<i>DDT WP</i>	OC	1-2	Contact
<i>Malathion WP</i>	OP	2	Contact
<i>Fénitrothion WP</i>	OP	2	Contact et aérien
<i>Pirimiphos-méthyle WP, EC, CS</i>	OP	1-2	Contact et aérien
<i>Bendiocarb WP</i>	C	0,1-0,4	Contact et aérien
<i>Propoxur WP</i>	C	1-2	Contact et aérien
<i>Alpha-cyperméthrine WP, SC</i>	PY	0,02-0,03	Contact
<i>Bifenthrine (WP)</i>	PY	0,025-0,050	Contact
<i>Cyfluthrine WP</i>	PY	0,02-0,05	Contact
<i>Deltaméthrine WP, WG</i>	PY	0,020-0,025	Contact
<i>Étofenprox WP</i>	PY	0,1-0,3	Contact
<i>Lambda-cyhalothrine WP, CS</i>	PY	0,02-0,03	Contact
<i>Clotianidine WG</i>	NN	0,3	Contact

Source : OMS (Manuel d’application de la pulvérisation intra-domiciliaire d’insecticide à effet rémanent dans les zones urbaines pour la lutte contre le moustique *Aedes Aegypti*), 2019 [55].

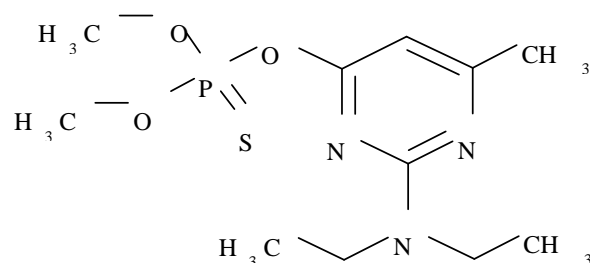
➤ **ACTELLIC 300CS (Pirimiphos-méthyle CS)**

Actellic®300CS est une formulation microencapsulée à action de longue durée de l’insecticide organophosphoré Pyrimiphos-méthyl. Il est produit par la **société Syngenta Crop Protection SA** et spécifiquement conçu pour être utilisé dans des programmes de pulvérisation intradomiciliaire d’insecticide à effet rémanent. Actellic 300CS est efficace contre les espèces de moustiques résistantes aux pyréthriinoïdes : les Anophèles, les Aèdes et les Culex. [56]

- **Nom chimique du principe actif (Pirimiphos-methyl)** [58]

Selon l'union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) : O-2-diéthylamino-6-méthylpyrimidin-4-yl-O, O-diméthyl phosphorothioate

- **Formule structurale du principe actif (Pirimiphos-méthyl) [58]**



- **Concentration en principe actif (Pirimiphos-méthyl) : 300g/L**

- **Mode d'action** : Actellic®300CS agit sur l'insecte par contact [56].

- **Durée de vie résiduelle (rémanence)**: 2 à 9 mois [59].

- **Toxicité**

- **Classification OMS :**

Pirimiphos-méthyl : Classe U (Non susceptible de représenter un risque en utilisation normale) [56]

Actélic 300CS : Classe III (légèrement dangereux) [58]

Tableau 3: Toxicité de l'Actellic 300CS sur le rat et le lapin [56]

	Matière active Pyrimiphos- méthyl	Actellic CS
Toxicité aigüe par voie orale, rat (mg/kg)	DL50 : 1414	DL50 : > 5 000
Toxicité aigüe par voie cutanée, rat (mg/kg)	DL50 : >2000	DL50 : > 5 000
Irritation des yeux, lapin	Modérée	Minimale (non-classifiable)
Irritation de la peau, lapin	Légère	Aucune
Sensibilisation	Non	Non

- **NB:**

- Une formulation microencapsulée ou capsule suspension (CS) est « une suspension stable de gélules dans un liquide, normalement destinée pour dilution avec de l'eau avant utilisation. » [57].
- La rémanence ou l'efficacité résiduelle d'un insecticide :
- Insecticide agissant par contact : est un insecticide exerçant une action toxique sur les moustiques lorsqu'ils se reposent sur une surface traitée ; l'insecticide est absorbé par les tarse (« pieds »).

3.6.3. Méthodes communautaires complémentaires à la pulvérisation intra-domiciliaire et aux moustiquaires imprégnées d'insecticide

D'autres interventions de lutte antivectorielle peuvent être utilisées en complément des MII et/ou la PID afin de rendre les activités de lutte antivectorielle plus efficaces. Ces interventions complémentaires permettent de réduire l'intensité de la transmission plus rapidement ; elles doivent être mises en œuvre parallèlement à une couverture optimale des MII ou de la PID, mais pas en remplacement de ces outils [60]. Ces méthodes sont :

3.6.3.1. La gestion des gîtes larvaires

Elle consiste à gérer les plans d'eau qui sont des sites potentiels pour la ponte des anophèles afin de réduire de façon temporaire ou définitive la production de vecteurs adultes. Cette intervention est recommandée dans les zones où les sites de reproduction des moustiques sont « peu nombreux, fixes et repérables », à savoir près des habitations; ce type de situation intervient lorsque la transmission devient de plus en plus focalisée.

Il existe quatre types principaux de gestion des gîtes larvaires :

- la modification de l'habitat,
- la manipulation de l'habitat,
- la lutte biologique et les traitements larvicides [60].

3.6.3.2. Pulvérisations spatiales

La pulvérisation spatiale est une mesure de lutte anti-vectorielle qui consiste à tuer les moustiques adultes (les vecteurs) en pulvérisant un nuage d'insecticide dans les zones habitées où la densité de moustiques est très élevée [23].

Elle est utilisée pour le contrôle de certains vecteurs exophiles ou exophages et pendant les épidémies du paludisme, en particulier dans les camps pour les personnes

déplacées, où les moustiques infectieux doivent être éliminés rapidement. Les pulvérisations spatiales sont entreprises dans des circonstances exceptionnelles, car les coûts d'exploitation sont élevés, l'effet résiduel est faible [61].

3.7. Problématique de la lutte antivectorielle

Les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes, la pulvérisation intra domiciliaire à effet rémanent à base de pyréthrinoïdes, d'organophosphorés, de carbamates ou encore d'organochlorés comme le DDT ont largement contribué à la réduction de la morbidité et la mortalité du paludisme depuis l'an 2000. Cependant, l'émergence et la propagation de la résistance aux insecticides des vecteurs du paludisme constituent une menace pour les succès acquis et les progrès en cours visant à réduire l'impact du paludisme [49].

En effet la résistance des anophèles aux insecticides, apparue en 1953 avant même le lancement du programme mondial d'éradication, est la principale cause de l'échec de cette stratégie [44]. Il existe aussi un cas d'échec opérationnel, largement reconnu, causé par la résistance métabolique aux pyréthrinoïdes dans le cadre d'un programme PID en Afrique du Sud en l'an 2000 [62].

À ce jour, rien ne permet d'affirmer que l'augmentation de la résistance aux pyréthrinoïdes est directement responsable d'un échec opérationnel de programmes de lutte anti vectorielle. Cela étant, il est probable que, sur la base des expériences passées, un échec opérationnel finira par se produire si des stratégies de gestion de la résistance aux insecticides ne sont pas élaborées et mises en œuvre [9].

3.7.1. Définition de la résistance

La résistance à un insecticide est la propriété des moustiques à survivre après avoir été exposés à une dose standard létale d'insecticide qui aurait dû les tuer. Elle peut être le résultat d'une adaptation physiologique ou comportementale [13].

3.7.2. Types de résistance affectants l'efficacité des insecticides

3.7.2.1. Résistance physiologique

La résistance vraie à un insecticide, ou résistance physiologique, se définit comme la capacité, dans une population d'insectes, à tolérer des doses d'insecticide qui seraient mortelles pour la majorité des individus d'une population normale de moustiques de la même espèce. Les plus importants de ces mécanismes font intervenir des enzymes de détoxification (Résistance

métabolique) ou la modification de la structure du gène qui code pour la cible de l'insecticide (Résistance du site cible) pour empêcher ce dernier de se fixer sur son site d'action [63].

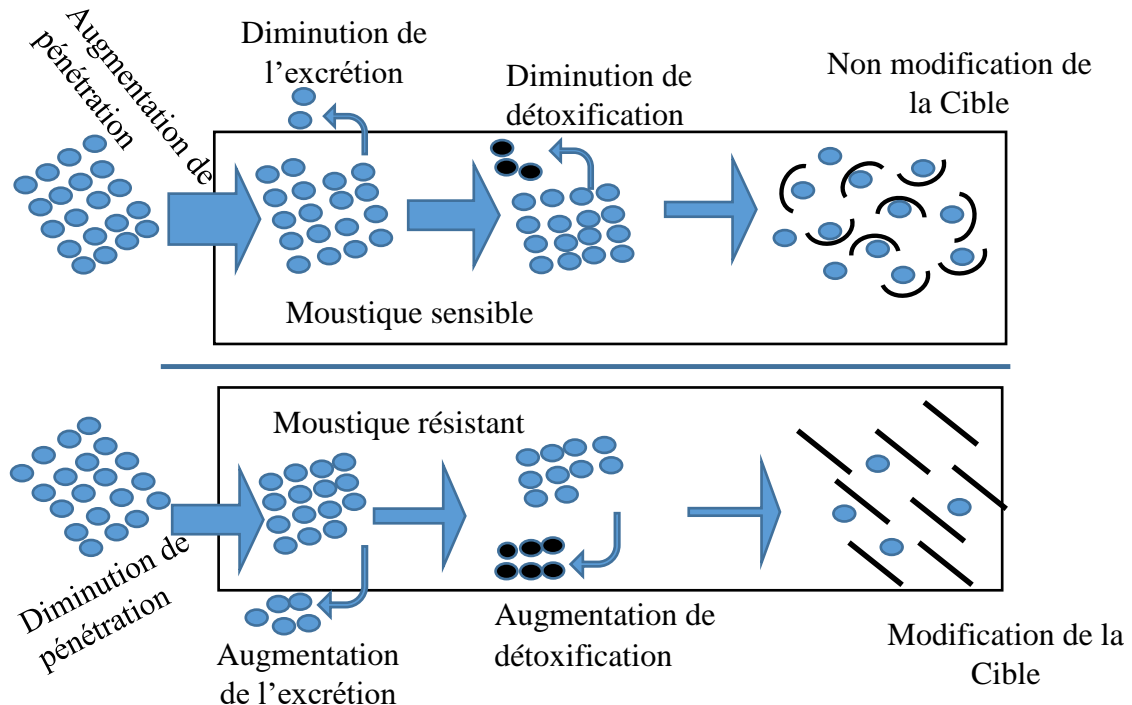


Figure 3: Représentation schématique des mécanismes impliqués dans la résistance physiologique aux insecticides [64].

➤ **Résistance métabolique**

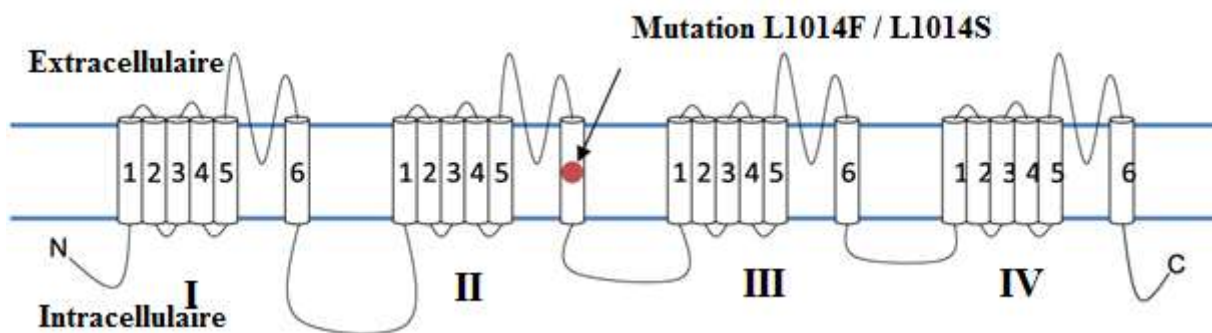
La résistance métabolique est le mécanisme le plus commun chez les insectes en général. Ce mécanisme repose sur les systèmes enzymatiques que tous les insectes possèdent pour assurer la détoxification naturelle des éléments étrangers [26]. Elle implique un changement dans la quantité ou la spécificité d'une enzyme métabolique, de sorte qu'elle détoxifie un insecticide avant qu'il n'atteigne son site d'action [65]. Cette résistance est due à une mutation ponctuelle au niveau du gène qui code pour l'enzyme. Trois types d'enzymes interviennent dans ce type de résistance aux insecticides. Il s'agit des estérases, des oxydases à fonction mixte (MFO) et des glutathion-S-transférases. Pour les pyréthrinoïdes, ce sont les MFO qui sont les plus importantes, suivies par les estérases. Pour le DDT, les GST sont les plus importantes, puis les mono oxygénases. Pour les organophosphorés et les carbamates, ce sont les MFO et les estérases [53].

➤ **Résistance par modification de la cible** (Résistance génétique) [66].

La résistance par modification de la cible est due à des mutations ponctuelles au niveau des gènes codants qui fabriquent des protéines elles-mêmes différentes de celles normalement synthétisées par un individu sensible, limitant ainsi l'affinité de la protéine cible pour l'insecticide. Il s'agit de :

La résistance aux organochlorés et pyréthrinoïdes

Cette résistance se caractérise par une diminution de l'affinité entre les protéines membranaires des neurones et les insecticides, ce qui au niveau moléculaire se traduit par une mutation du gène codant le domaine IIS4-IIS6 du canal sodique. La mutation au niveau du gène *Kdr* la plus fréquente consiste en une substitution de la leucine par la phénylalanine (leu-phé) . Cette mutation appelée mutation *Kdr 1014F* est fréquente sur les populations de *An. gambiae* d'Afrique de l'Ouest et confère un niveau de résistance élevé à la perméthrine et au DDT, ainsi qu'une résistance croisée à tous les pyréthrinoïdes [67]. En Afrique de l'Est, une mutation différente appelée mutation *Kdr 1014S*, a été trouvée sur *An. gambiae* avec, cette fois, une substitution de la leucine par la sérine (leu-sér). Cette nouvelle combinaison confère une moindre résistance à la perméthrine, mais en revanche une plus forte résistance au DDT.



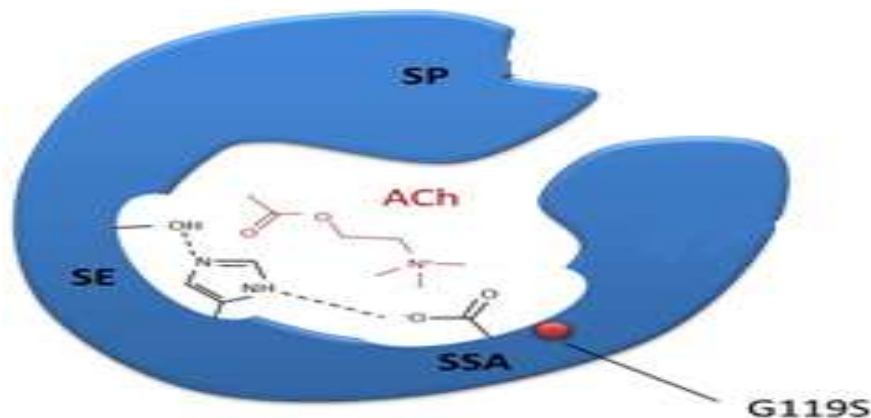
- Les chiffres romains indiquent les quatre domaines homologues, chacun constitué de six segments transmembranaires

Figure 4: Représentation schématique de la sous-unité α du canal sodium voltage-dépendant, cible des insecticides pyréthrinoïdes et du DDT [68]

La résistance aux organophosphorés et carbamates

Dans le cas d'une résistance croisée aux carbamates et aux organophosphorés, la mutation de l'acétylcholinestérase (**mutation *Ace.1R***) affecte la structure de l'enzyme, de telle sorte que le site catalytique est moins accessible à l'insecticide. La mutation *Ace.1R*

(acétylcholinestérase insensible) provient d'une substitution de la glycine par la leucine en position **119** du gène *Ace.1*.



- Le cercle rouge indique la mutation au niveau du site catalytique, entraînant une résistance croisée aux organophosphorés et aux carbamates.

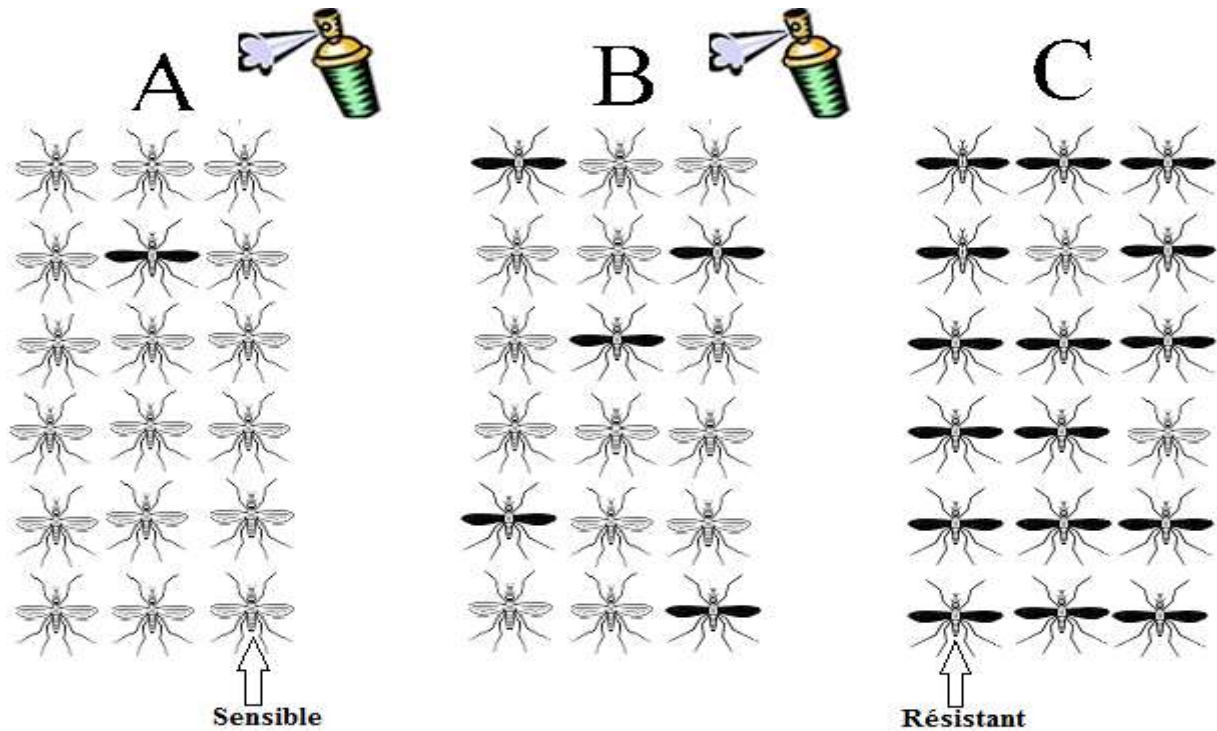
Figure 5: Représentation schématique de l'AChE1 [69].

3.7.2.2. Résistance comportementale :

Il s'agit de toute modification du comportement d'un insecte qui l'aide à éviter les effets mortels des insecticides. Il est particulièrement important pour la pulvérisation intra domiciliaire à effet rémanent et pour l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides. Dans le premier cas, il est généralement préjudiciable à la lutte, mais dans le second, il peut être bénéfique, puisqu'il va aider à réduire le contact entre l'homme et le vecteur [53].

3.7.3. Évolution 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 survivent au traitement et dont la descendance sera avantagée par rapport à celle des individus sensibles. Si la pression insecticide est maintenue sur plusieurs générations alors la fréquence des individus porteurs d'allèles de résistance augmente progressivement à chaque génération. La fréquence des gènes de résistance est proportionnelle à l'intensité de la pression de sélection [66].



A : Les mutations génétiques qui confèrent aux moustiques une résistance aux insecticides se produisent généralement très lentement chez les populations naturelles ; **B :** Sous la pression sélective de l'insecticide, les mutants vont mieux réussir à survivre et les moustiques de type sauvage (sensibles) vont mourir ; **C :** Après plusieurs générations de pression continue du même insecticide, les mutants résistants vont prévaloir dans les populations.

Figure 6 : Évolution de la résistance aux insecticides [70].

3.7.4. Facteurs de sélection de la résistance

Le processus de sélection de la résistance est sous la dépendance de facteurs dépendant de la biologie de l'insecte, des gènes de résistance et des traitements opérationnels [66] :

3.7.4.1. Facteurs biologiques : les insectes qui ont un temps de développement court, de nombreuses générations par an et une forte prolificité (exemple des moustiques) deviennent plus rapidement résistants que les insectes au développement long, avec un nombre limité de générations et de descendants (exemple des glossines). Le degré d'isolement des populations est aussi un facteur important de l'évolution de la résistance, les flux géniques entre populations favorisant la diffusion des gènes de résistance ;

3.7.4.2. Facteurs liés aux gènes de résistance : ils concernent la fréquence allélique initiale de la résistance, le degré de dominance, l'interaction entre gènes de résistance, l'avantage sélectif procuré en présence de traitements et le coût génétique associé aux gènes de résistance qui réduit la dominance des résistants en l'absence des traitements ;

3.7.4.3. Facteurs opérationnels

Ils regroupent :

- L'historique des traitements insecticides et pas seulement contre les vecteurs qui peuvent avoir présélectionné des gènes de résistance ;
- L'insecticide utilisé, de la dose et du rythme des applications, de la rémanence (plus un insecticide est rémanent plus le nombre de générations d'insectes soumis à la pression sélective sera élevé) ;
- La nature des traitements (un traitement larvicide induit une plus forte pression de sélection qu'un traitement ciblé comme les moustiquaires imprégnées qui ne touchent que les femelles anthropophiles et endophages) ;
- L'existence d'autres sources de pressions sélectives (traitements agricoles, insecticides domestiques, polluants organiques...).

3.8. Importance des études de suivi et évaluation entomologique : Les études de suivi et évaluation entomologiques permettent de collecter les données sur l'abondance, le comportement des vecteurs, leur résistance à l'insecticide, la qualité des pulvérisations, la durée de vie résiduelle des insecticides [71]. Ces données servent à :

- Identifier correctement l'insecticide le plus efficace à utiliser et le meilleur moment de pulvérisation pour réduire le fardeau du paludisme [71] ;
- Déterminer si les équipes de pulvérisation ont correctement traité la surface des murs [71] et mettre en place, le cas échéant, des mesures correctives qui pourront comprendre une supervision plus étroite des équipes de pulvérisation, une formation complémentaire des agents qui manipulent les pulvérisateurs, la vérification de la qualité des produits utilisés pour la PID ou une nouvelle pulvérisation des habitations situées dans la zone ciblée [10] ;
- Vérifier si la couverture exigée des interventions a été atteinte [72] et si l'insecticide garde son efficacité sur les surfaces traitées[71]
- Évaluer l'impact des campagnes de PID sur la population des moustiques et leur comportement, afin d'indiquer les mesures à prendre [72].

4. METHODOLOGIE

4.1. Lieux d'étude

La présente étude s'est déroulée dans les zones minières de Loulo et Goukoto situées respectivement dans les communes de Sitakily et de Kéniéba. Les deux communes se trouvent dans le district sanitaire de Kéniéba dans la région de Kayes au sud du Mali. Dans chaque zone minière un village traité par la PID et un village non traité (contrôle) ont été choisis. Le critère de choix des villages (villages traités et contrôles) était basé sur leurs proximités

4.1.1.1. District de Kéniéba

Le chef-lieu du district de Kéniéba est situé dans la partie sud-ouest de la région de Kayes entre le 13° 06' Nord et le 11° 24' Ouest du Mali et à 415 Km de Bamako à partir de la RN24. Il est limité au nord par les cercles de Bafoulabé et Kayes ; au sud par la Guinée ; à l'ouest par le Sénégal et à l'est par le cercle de Kita. Il compte 206 villages administratifs répartis entre douze communes : Bayé, Dombia, Kassama, Dabia, Dialafara, Faléa, Faraba, Kéniéba, Kourokoto, Guénégoré, Sagalo et Sitakily [73].

➤ Milieu naturel

Le climat est du type pré-guinéen avec une moyenne pluviométrique annuelle oscillant entre 900 et 1200mm. L'année se divise en deux saisons : une saison pluvieuse de juin à octobre; une saison sèche plus longue, de novembre à mai avec deux variantes : une variante froide de novembre à février et une variante chaude de mars à mai avec un vent chaud et sec. L'amplitude thermique annuelle est de 13°C. Le relief est dominé par une zone de montagneuse (massif de Tambaoura) et une zone basse (zone de plaine). La plupart des sols sont fertiles et propices à l'agriculture. Sur le plan hydrologique, le cercle est arrosé d'une part, par les affluents du fleuve Sénégal : le Bafing, constituant la frontière naturelle avec le cercle de Kita et la Falémé, servant aussi de frontière naturelle entre le cercle de Kéniéba et le Sénégal ; et d'autre part, par de nombreux marigots intermittents allant en moyenne de juillet à avril [74].

➤ Milieu humain.

Il couvre une superficie d'environ 16 400km² pour une population de 197 050 habitants (RGPH, résultat définitif novembre 2011). Les principales ethnies sont : les malinkés,

majoritaires dans toutes les communes sauf à Sagalo et à Faléa où les peuhls sont majoritaires; les Dialonkés dans la commune de Faléa, les Diakankés à Dabia et Faléa et une minorité de soninkés et bambara à la recherche du bien-être social. Toutes ces ethnies vivent en parfaite symbiose dans leur milieu donné.

L'exploitation de l'or constitue la principale activité pour les communautés vivant dans la zone. L'orpaillage traditionnel apparaît comme une activité inorganisée, voire anarchique.

Au titre de l'exploitation industrielle, on peut citer les mines de Loulou et Goukoto exploitées par SOMILO dans les communes de Sitakily et Kéniéba; Segala Mining Corporation (SEMICO SA) qui exploite les mines de Dioulafoundouni et Djambayé dans les mêmes communes. B2GOLD qui exploite la mine de Fadougou dans la commune de Kéniéba.

L'agriculture est la deuxième activité de la zone. Les principales spéculations cultivées sont le maïs, le sorgho, l'arachide, le riz et le fonio. L'arachide constitue la principale culture de rente et est souvent exportée vers le Sénégal. L'élevage dans le cercle est typiquement extensif et concerne les bovins, ovins et caprins, l'espèce bovine est la plus dominante. L'exploitation forestière est très peu pratiquée. Elle concerne le bois d'œuvre, le bois de chauffe, l'apiculture, les produits de cueillette, etc. La cueillette des Karité, Néré et la vente de bois de chauffe sont les activités les plus pratiquées [73].

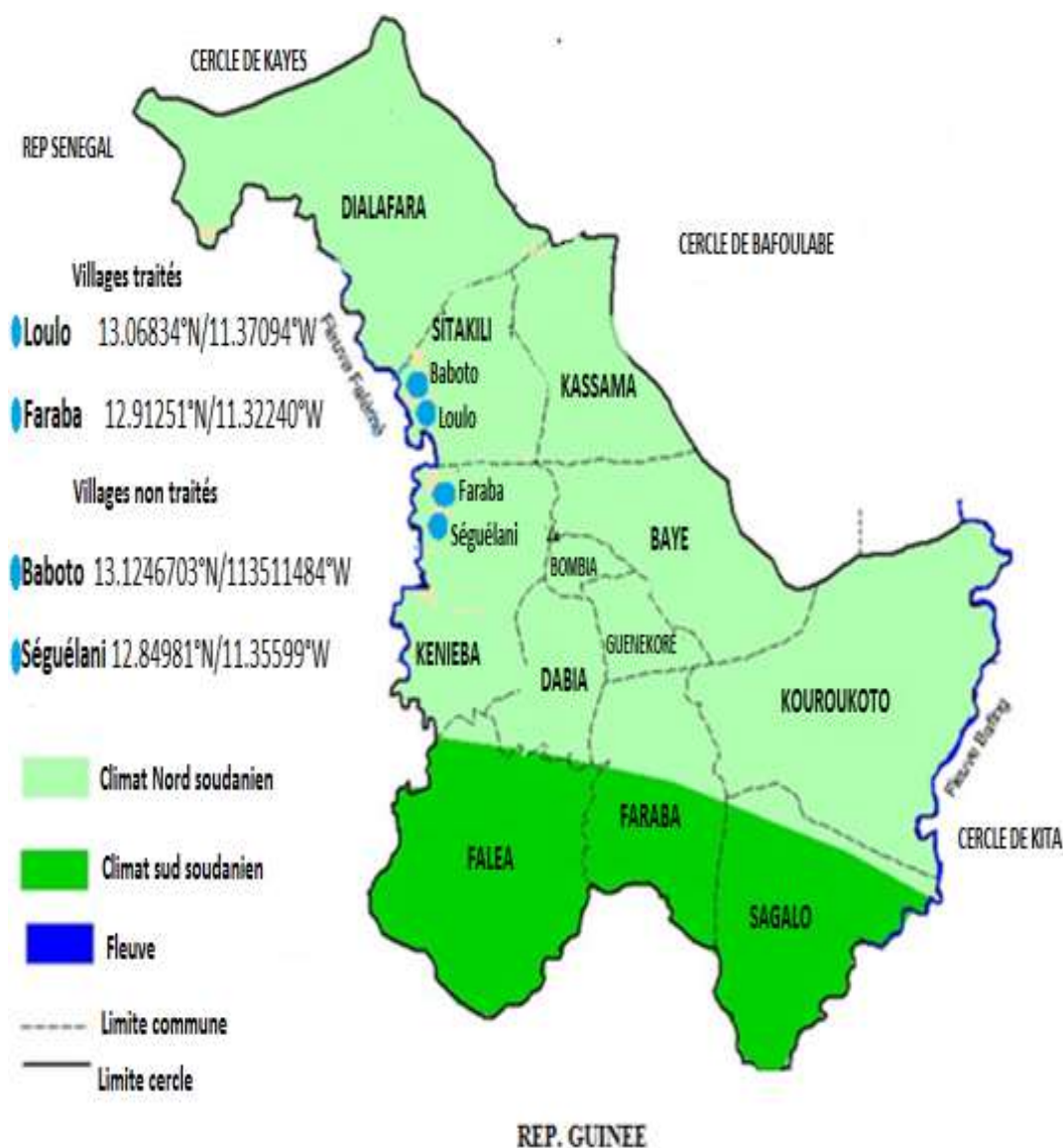


Figure 7: Carte des villages d'étude

4.2. Type et période d'étude

L'étude était de type prospectif avec des villages traités et des villages contrôles et s'est déroulée entre deux périodes différentes :

- Avant la PID de mai à juin 2017, des collectes larvaires étaient faites dans tous les villages pour déterminer la sensibilité d'*An gambiae s.l.* aux insecticides et ainsi de choisir l'insecticide à utiliser pour la PID ;
- Après la PID, effectuée en juin 2018, la rémanence de l'insecticide utilisé au cours de la PID a été évaluée en octobre 2018 dans les villages traités. Les études pour déterminer l'impact de la PID sur les paramètres entomologiques de la transmission du paludisme ont été menées dans tous les villages traités et non traités d'octobre à novembre 2018 avec des passages mensuels de 12 jours.

4.3. Plan de l'étude

Des collectes et traitement de larves et adultes de moustiques étaient réalisés pour déterminer au niveau des villages traités et des villages contrôles les paramètres indiqués sur la figure suivante

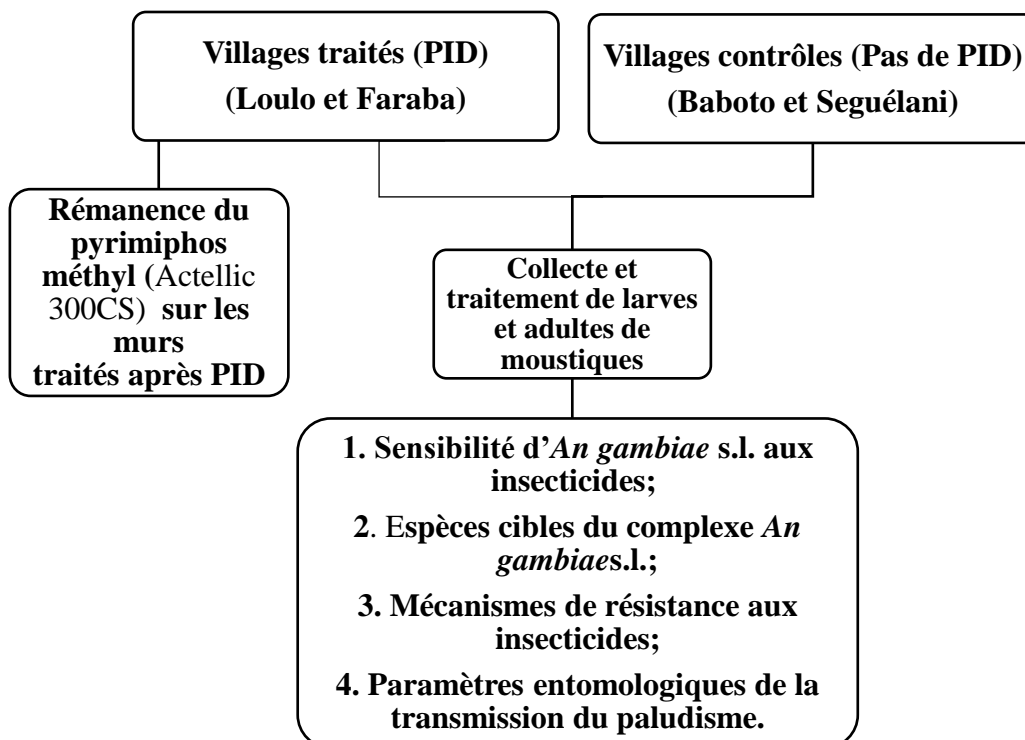


Figure 8: Paramètres évalués aux niveaux des villages d'étude

4.3.1. Collecte des larves de moustique pour les tests de sensibilité

Les gîtes potentiels de l'espèce *An. gambiae s.l* ont été visités dans la zone minière de Loulo/Goukoto. Les larves de moustiques ont été collectés en utilisant la technique de la "louché". Ainsi collectées, elles ont été conservées dans de boites en plastique de 1 litre avec de l'eau du gîte, étiquetées avec le nom de la zone de collecte, puis transportées et élevées jusqu'au stade adulte à l'insectarium du LBMA.

Cette méthode d'échantillonnage nous a permis de déterminer la sensibilité d'*An gambiae s.l* aux insecticides, d'identifier les espèces du complexe *An gambiae.*, et les mécanismes de résistance aux insecticides dans la zone minière de Loulo/Goukoto.

4.3.2. Captures de moustiques adultes

Deux passages ont été effectués dans chaque village pour réaliser les captures de moustiques adultes afin de déterminer les paramètres entomologiques de la transmission du paludisme. Au cours de chaque passage deux séances de capture nocturnes et de jours étaient réalisées.

4.3.2.1. Captures de jour des moustiques au repos

Les captures étaient effectuées entre 6h00 et 10h00 avec des aspirateurs Prokopack conformément au protocole décrit par Hock [75].

Les séances de capture étaient effectuées dans 20 chambres au niveau de chaque village, pendant deux jours consécutifs en raison de 10 chambres par jour. Chaque village était divisé en deux blocs et les 20 chambres étaient équitablement réparties entre les deux blocs en raison de 10 chambres par bloc.

Les moustiques collectés étaient ensuite assommés en déposant un coton imbibé de chloroforme sur les pots de collecte pour l'identification morphologique, de l'état physiologique. Les moustiques étaient ensuite conservés dans des tubes eppendorf 1,5 ml contenant de l'éthanol à 70° pour l'identification moléculaire au laboratoire.

4.3.2.2. Capture nocturne des moustiques

Les captures étaient effectuées entre 18H-06H du matin à l'intérieur et l'extérieur de 2 chambres par villages avec les pièges CDC selon le protocole décrit par Hock [76] pendant deux nuits consécutives. Chaque village était divisé en 2 blocs uniformes et les deux chambres étaient réparties entre ces deux blocs. Les moustiques capturés étaient ensuite

conservés dans des tubes eppendorf 1.5 ml contenant de l'alcool à 70° pour l'identification moléculaire au laboratoire, la détermination du taux d'infection.

4.4. Détermination de la sensibilité d'*An gambiae* s.l. aux insecticides dans la zone minière de Loulo/Goukoto

La sensibilité d'*An gambiae* s.l. aux insecticides a été déterminée avec le test en bouteille CDC. Les moustiques testés étaient issus de l'élevage des larves collectées et elles étaient âgées de 3 à 5 jours et non gorgées.

100 moustiques étaient testés avec chaque insecticide à la concentration diagnostique (concentration minimale efficace): perméthrine (21,5µg/bouteille), deltaméthrine (12,5µg/bouteille), bendiocarbe (12,5µg/bouteille), pirimiphos méthyle (20µg/bouteille).

Le principe consiste à introduire 4 réplicats de 25 moustiques dans de bouteilles CDC dont l'intérieur est enduit avec l'insecticide souhaité à la concentration diagnostique. Soient 25 moustiques par bouteille. Un cinquième réplicat de 25 moustiques est introduit dans une bouteille CDC dont l'intérieur est enduit avec de l'acétone ou de l'éthanol, pour servir de témoins. Le nombre de moustiques morts et vivants est compté chaque 15 mn, jusqu'à 2 heures. Le temps de diagnostic seuil est de 30 minutes. Les moustiques vivants à ce moment représentent les moustiques résistants à l'insecticide testé et ceux qui sont morts représentent les moustiques sensibles.

En pratique la mortalité des témoins à 2 heures (fin du test) devrait être nulle. Mais si elle est comprise entre 5% et 20%, la formule d'Abbott est utilisée pour corriger les résultats du test. Au-delà de 20% de mortalité chez les témoins le test est repris.

Formule d'Abbott [77] : Mortalité corrigée = $\frac{\% \text{ test mortalité} - \% \text{ control mortalité}}{100 - \% \text{ control mortalité}} \times 100$

Les résultats des tests de résistance aux insecticides ont été classés selon les critères de de l'OMS au moment de l'étude, en 2017 [77] :

- Sensible : Taux de mortalité > 98% au moment du diagnostic recommandé
- Possible Résistance : 90% ≤ Taux de mortalité ≤ 97% au moment du diagnostic recommandé
- Résistance = Taux de mortalité < 90% au moment du diagnostic recommandé

NB : cette classification est différente de la classification actuelle :

- Sensibilité = Taux de mortalité supérieur à 98%

- Résistance = Taux de mortalité inférieur à 98%

4.5. Identification moléculaire des espèces du complexe *An gambiae* dans la zone minière de Loulo/Goukoto

L'identification des espèces du complexe d'*An. gambiae* a été réalisée avec la technique de Polymérisation en Chaîne de Réaction (PCR), selon le protocole décrit par Santolamazza et al. [78], sur les moustiques issus de l'élevage des larves collectées.

4.6. Identification des mécanismes de résistance d'*An gambiae* s.l aux insecticides dans la zone minière de Loulo/Goukoto

4.6.1. La mutation *Kdr 1014F*

La mutation responsable de la résistance au DDT et aux PYs était identifiée par PCR (diagnostic) selon le protocole décrit par Martinez-Torres et al. [67] sur les cent moustiques utilisés pour l'identification des espèces.

4.6.2. La mutation *ace 1 R*

La mutation responsable de la résistance aux OPs et CAs était également identifiée par PCR sur selon le protocole décrit par Weill et al. [79] sur les cent moustiques utilisés pour l'identification des espèces.

4.7. Détermination de la rémanence de l'Actellic 300CS sur les murs, dans les villages traités, avec les bioessais selon le protocole décrit par l'OMS.

Des femelles âgées de 3 à 5 jours, issues de l'élevage de la colonie d'*An. gambiae Kisumu* (souche de référence, sensible à tous les insecticides) à l'insectarium du LBMA étaient utilisées pour les bioessais.

Dans chaque village traité, une structure dont le mur est en ciment et une autre dont le mur est banco ont été sélectionnées au hasard. Dans chaque structure sélectionnée, trois cônes étaient placés sur les murs à la hauteur de 1,5 m, 1 m et 0,5 m. Dix (10) femelles d'*An. Kissimu* étaient introduites par cône et exposées pendant 30 minutes. Après ce temps les moustiques

étaient ensuite récupérés et gardés en observation dans une glacière pendant 24 heures à une température comprise entre 26 et 28°C avec une humidité comprise entre 70 et 80%. Après ce délai, le nombre d'individus morts était enregistré. A chaque test dix (10) femelles *d'An. Kissimu* étaient introduites dans un cone fixé sur une surface non traitée avec.

Lorsque le taux de mortalité des témoins était compris entre 5% et 20%, le taux de mortalité des tests était corrigé par la formule d'Abbott [53]. Au-delà de 20% de mortalité le test était repris.

Les résultats des tests ont été classés selon les critères de classification de l'OMS [53]:

- Bonne rémanence : Taux de mortalité $\geq 80\%$
- Faible rémanence : Taux de mortalité $< 80\%$.

4.8. Détermination de l'impact de la pulvérisation intradomiciliaire sur les paramètres entomologiques de la transmission du paludisme

4.8.1. Composition anophélienne et espèces du complexe *An. gambiae* après la PID

La composition anophélienne a été déterminée par l'identification morphologique des moustiques issus des captures de jour et de nuit sous une loupe avec la clé d'identification établie par Diagne et al. [80].

Après l'identification morphologique, les espèces *An. gambiae s.l* ont été traitées par PCR selon le protocole décrit par Santolamazza et al[78] pour l'identification moléculaire des espèces du complexe *An. gambiae*.

4.8.2. Densité anophélienne après la PID

La densité (d) d'*An. gambiae s.l* femelles par chambre était déterminée à partir des captures de jour et correspond au nombre moyen d'*An gambiae s.l* par chambre.

$d = \frac{\text{Nombre d}'An\ gambiae\ s.l\ \text{capturés}}{\text{Nombre total de chambres prospectées}}$

4.8.3. Lieux de piqûre d'*An gambiae s.l* après la PID

Les lieux de piqûre des vecteurs ont été déterminés à travers l'agressivité (m a) à l'intérieur et à l'extérieur des chambres. L'agressivité (m a) a été déterminée à partir des captures de nuit

des moustiques correspond au nombre moyen de piqûres reçues par homme et par unité de temps

$$\mathbf{ma = Nombre\ d'anophèles\ femelles\ capturées / Nombre\ total\ de\ captureurs}$$

4.8.4. Cycle d'agressivité après la PID

Le cycle d'agressivité a été déterminé à partir des captures de nuit et correspond à la répartition des taux de piqûres par heure de 18H à 06H

4.8.5. Taux d'infection d'*An. gambiae s.l.* après la PID

Le taux d'infection ou l'indice d'antigène sporozoïtique (IAS) correspond au pourcentage d'anophèles femelles d'une espèce donnée ayant des sporozoïtes dans leurs têtes et thorax.

Les têtes-thorax d'*An. gambiae s.l.* capturées durant la nuit ont été traités par ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) selon le protocole décrit par Beier [81] pour la recherche des sporozoïtes.

$$\mathbf{IAS : (Nombre\ d'anophèle\ positif / Nombre\ d'anophèles\ examinés\ à\ l'ELISA) \times 100}$$

4.8.6. Taux d'inoculation entomologique d'*An. gambiae s.l.* après la PID

Le taux d'inoculation entomologique (TIE) représente le nombre de piqûres infectantes reçues par homme et par unité de temps (nuit, mois ou année). [53] :

$$\mathbf{TIE = ma \times IAS}$$

ma = agressivité ;

IAS = indice d'antigène sporozoïtique

4.9. Analyse des données

Les données ont été saisies sur Microsoft word et Excel. Le test de différenciation de génotype *kdr* était appliqué pour calculer et comparer les fréquences alléliques.

Le test de Man Whitney était utilisé pour comparer les densités moyennes des moustiques, le test de χ^2 et le test-z étaient utilisés pour comparer les taux de piqûre et les taux d'infection.

4.10. Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été soumis au Comité d'éthique de l'INSP qui l'a approuvé avant le début des travaux. Le consentement de la population des villages a été obtenu.

Le prokopack aspirator pallie au risque d'exposition aux insecticides contrairement à la méthode de capture de jour au pyréthre qui consiste à pulvériser de l'insecticide dans une chambre afin d'assommer les moustiques et les collecter. Quant aux pièges CDC, ils pallient le risque infectieux lié aux captures sur appât humain.

5. RESULTATS

5.1. Sensibilité d'*An gambiae s.l.* aux insecticides avant la PID

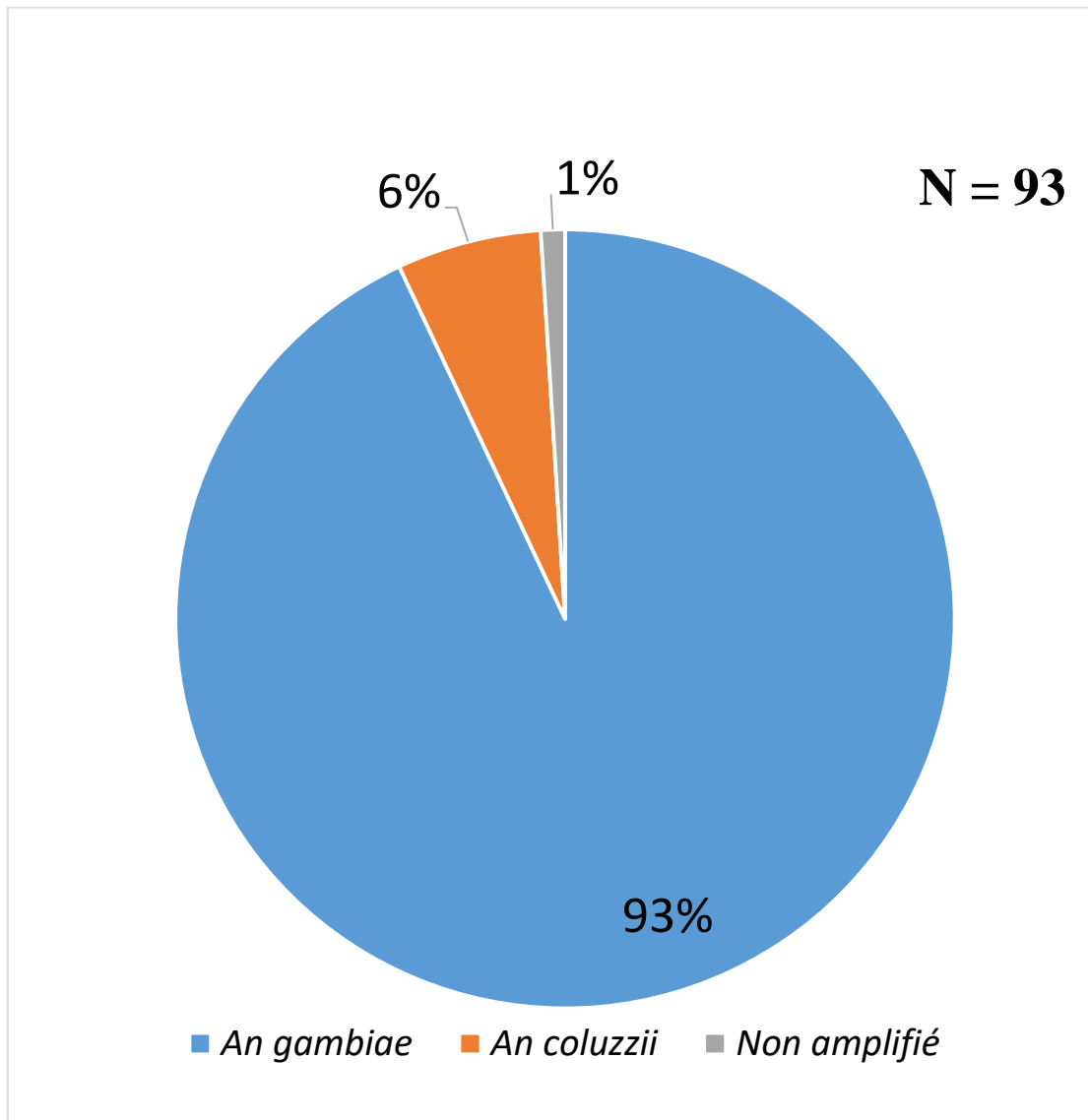
Tableau 4 : Niveaux de sensibilité aux insecticides des populations d'*An. gambiae s.l.* LOULO/GOUNKOTO en 2017

Insecticide	Nombre testés	Nombre de morts	% Mortalité	Statut
Perméthrine	100	30	30	Résistance
Deltaméthrine	100	72	72	
Bendiocarbe	100	100	100	Sensible
Pyrimiphos Méthyle (Actellic 300CS)	100	96	96	Possible Résistance

Les tests en bouteilles de CDC ont révélé que la population d'*An. gambiae s.l.* était résistante aux dérivés des pyréthrinoïdes (perméthrine et deltaméthrine) avec un taux de mortalité inférieur à 97%, elle était sensible au dérivé carbamate (bendiocarbe) avec un taux de mortalité supérieur à 98% et avait une possible résistance au dérivé organophosphoré pyrimiphos méthyle (Actellic 300CS).

5.2. Identification des espèces du complexe *An. gambiae* dans la zone de Loulo/Goukoto avant la PID

Avant la PID : dans la zone de Loulo/Goukoto, sur un total de 100 *An. gambiae s.l.* identifiées par la PCR, l'espèce prédominante était *An. gambiae* 93% (n=93) suivi d'*An. coluzzii* 6% (n=6). Les autres espèces du complexe *An. gambiae* à savoir l'hybride *gambiae & coluzzii* et *An. arabiensis* n'étaient pas présentes.



N = Nombre total de moustiques.

Figure 9: Répartition des espèces du complexe *An. gambiae* dans les zones de Loulo/Goukoto avant la PID.

5.3. Identification des mécanismes de résistance aux insecticides avant la PID

Tableau 5 : Fréquence allélique de la mutation *kdr 1014F* chez *An. coluzzii* et *An. gambiae* dans les zones de Loulo/Goukoto

Zones de LOULOU/ GOUNKOTO	Nombre testé	Nombre Amplifié	<i>An. coluzzii</i>				<i>An. gambiae</i>			
			L1014F genotypes			<i>f(kdr)</i>	L1014F genotypes			<i>f(kdr)</i>
			RR	RS	SS		RR	RS	SS	
	100	81	1	1	4	0,25	0	8	67	0,05

En 2017 dans la zone de C, sur un total de 100 moustiques caractérisés par la PCR, la fréquence allélique *kdr 1014F* responsable de la résistance aux PYs et DDT était de 5% chez *An. gambiae* et de 25% chez *An. coluzzii*. Nous n'avons pas eu de genotypes associés à la résistance aux DDT et aux PYs sauf au niveau de la population *coluzzii* où nous avons eu un seul genotype résistant.

la mutation *ace 1 R* responsable de résistance au OPs et CAs était absente chez les 100 moustiques caractérisés par la PCR.

5.4. La rémanence de l'Actellic 300CS sur les murs traités après la PID

La rémanence de l'Actellic 300CS était faible (taux de mortalité <80%) sur les murs en ciment et en banco quatre (4) mois après la PID dans les villages traités (Loulo et Faraba).

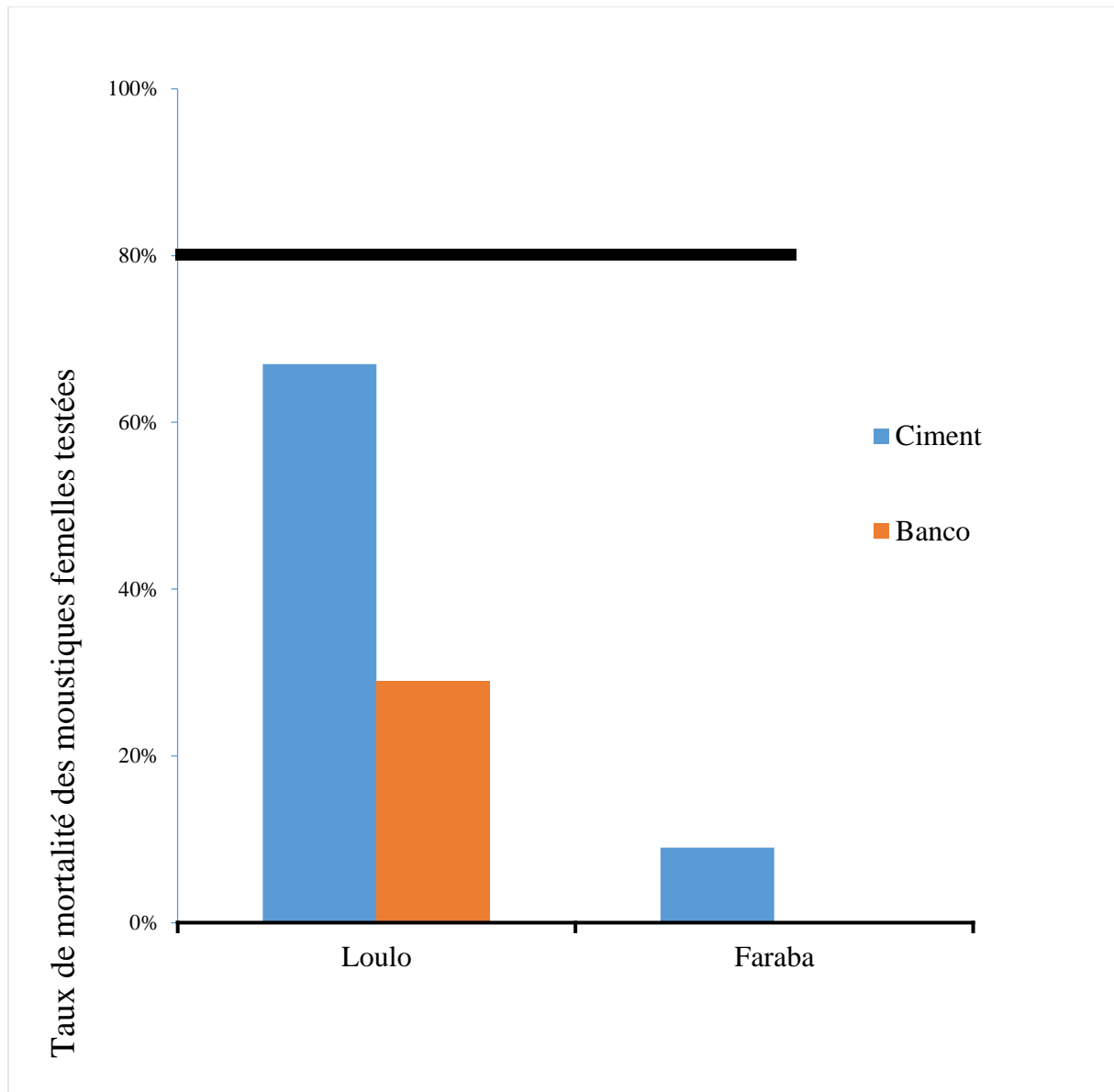
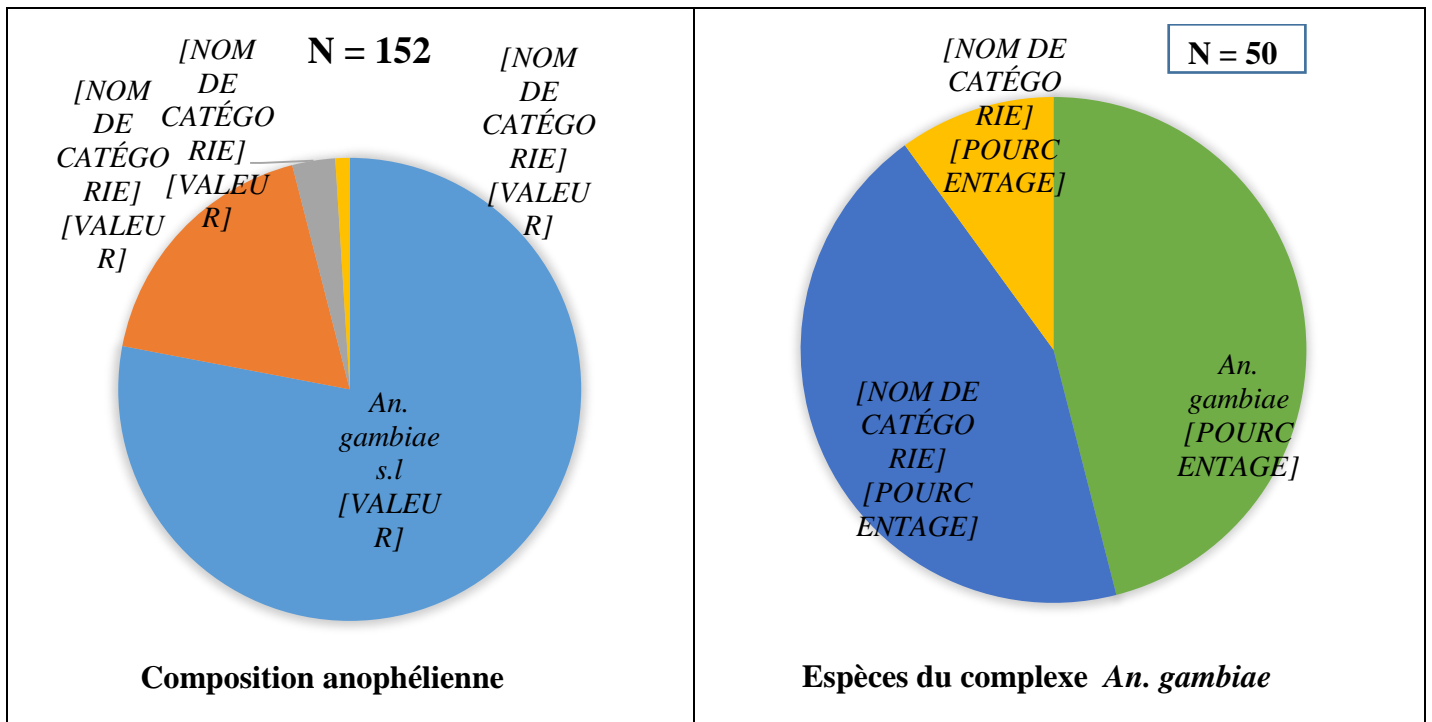


Figure 10 : Rémanence de l'Actellic 300CS sur les murs en ciment et en banco à Loulo et Faraba quatre (4) mois après la PID

5.5. L'impact de la pulvérisation intradomiciliaire sur les paramètres entomologiques de la transmission du paludisme

5.5.1. Composition anophélienne et espèces du complexe *An. gambiae* dans la zone de Loulo/Goukoto après la PID

Après la PID : Au total de 152 moustiques anophèles collectés ont été identifiés morphologiquement. Parmi ces 152, *An. gambiae s.l.* était l'espèce prédominante 78% (soient 118) suivi par *An. ziemanni* 18% dans les villages de l'études. Sur les 118 *An. gambiae s.l.*, 50 ont été identifiées par PCR, *An.gambiae* (46%) et *An culuzzii* (44%) étaient les espèces prédominantes et *An. arabiensis* était présente.



N = Nombre total de moustiques.

Figure 11: Composition anophélienne et espèces du complexe *An. gambiae* dans la zone de Loulo/Goukoto après la PID.

5.5.2. Impact de la pulvérisation intradomiciliaire sur la densité *d'An. gambiae s.l.* après la PID

Tableau 6 : Densité *d'An. gambiae s.l.* dans les villages traités (Loulo et Faraba) et dans les villages contrôles (Baboto et Séguélani).

Période	Villages	Nombre <i>d'An. gambiae</i> capturés	Nombre de chambre	Densité moyenne	Valeur <i>p</i> % traités et Contrôles
Novembre- Octobre 2018	Traités	0	80	0	<i>P = 0,00018</i>
	Contrôles	19	80	0,24	

La densité *d'An. gambiae s.l.* dans le **villages traités** et dans les **villages contrôles** était respectivement de 0 et de 0,24 moustique/chambre. Il y avait avec une différence statistiquement significative (***p = 0,00018***) entres ces densites.

5.5.3. Impact de la pulvérisation intradomiciliaire sur les lieux de piqûre d'*An. gambiae s.l* après la PID

Tableau 7 : Lieux de piqûre d'*An.gambiae s.l* dans les villages traités (Loulo et Faraba) et villages contrôles (Baboto et Ségélani) après la PID.

Villages		Traités	Contrôles
Intérieur	N. <i>An gambiae s.l</i>	9	26
	N. Piège / Nuit	20	20
	Agressivité	0,45	1,30
Extérieur	N. <i>An gambiae s.l</i>	21	41
	N. Piège / Nuit	20	20
	Agressivité	1,05	2,05
Valeur p Intérieur et extérieur		<i>p = 0,028</i>	<i>p = 0,066</i>
N. <i>An gambiae s.l</i> total (intérieur + extérieur)			
Agressivité village		0,75	1,7
Valeur p villages traités et villages contrôles		<i>p = 0,0054</i>	

L'agressivité moyenne d'*An gambaie s.l* était plus faible dans les que dans les villages contrôles avec une différence statistiquement significative ($p = 0,0054$).

Elle était inférieure à l'intérieur qu'à l'extérieur dans les villages traités ainsi dans les villages contrôles. Mais cette différence était statistiquement significative seulement dans les sites **villages traités** ($p = 0,028$).

5.5.4. Impact de la pulvérisation intradomiciliaire sur le cycle d'agressivité d'*An. gambiae s.l* après la PID

Dans les villages traités : les pics de piqûres d'*An gambiae s.l* à l'intérieur et à l'extérieur étaient observés au cours de la première (1^e) partie de la nuit (avant minuit).

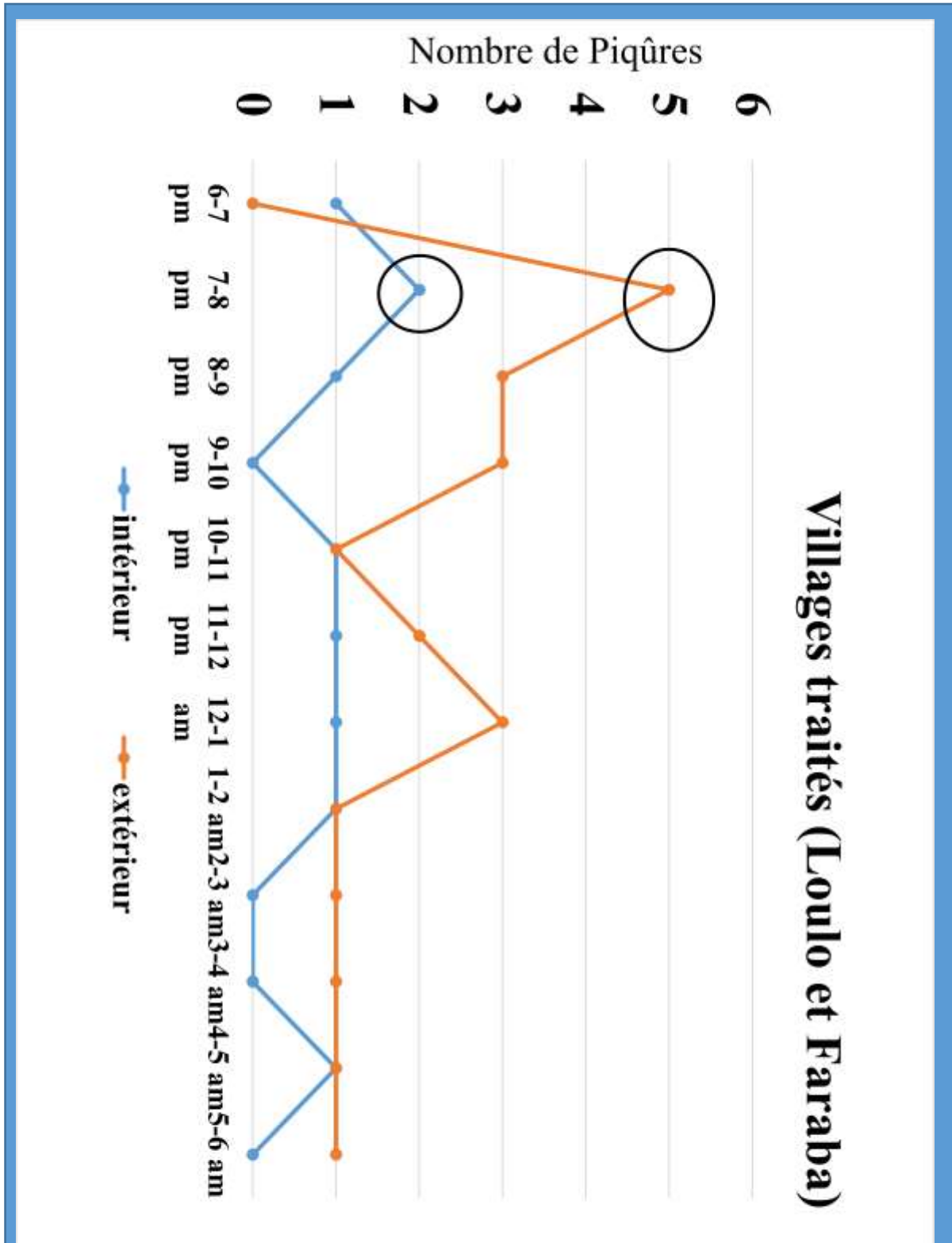


Figure 12: Cycle d'agressivité d'*An. gambiae s.l* dans les villages traités

Dans les villages contrôles : les pics de piqûres d'*An gambiae s.l* à l'intérieur et à l'extérieur étaient observés au cours de la dixième (2^e) partie de la nuit (après minuit).

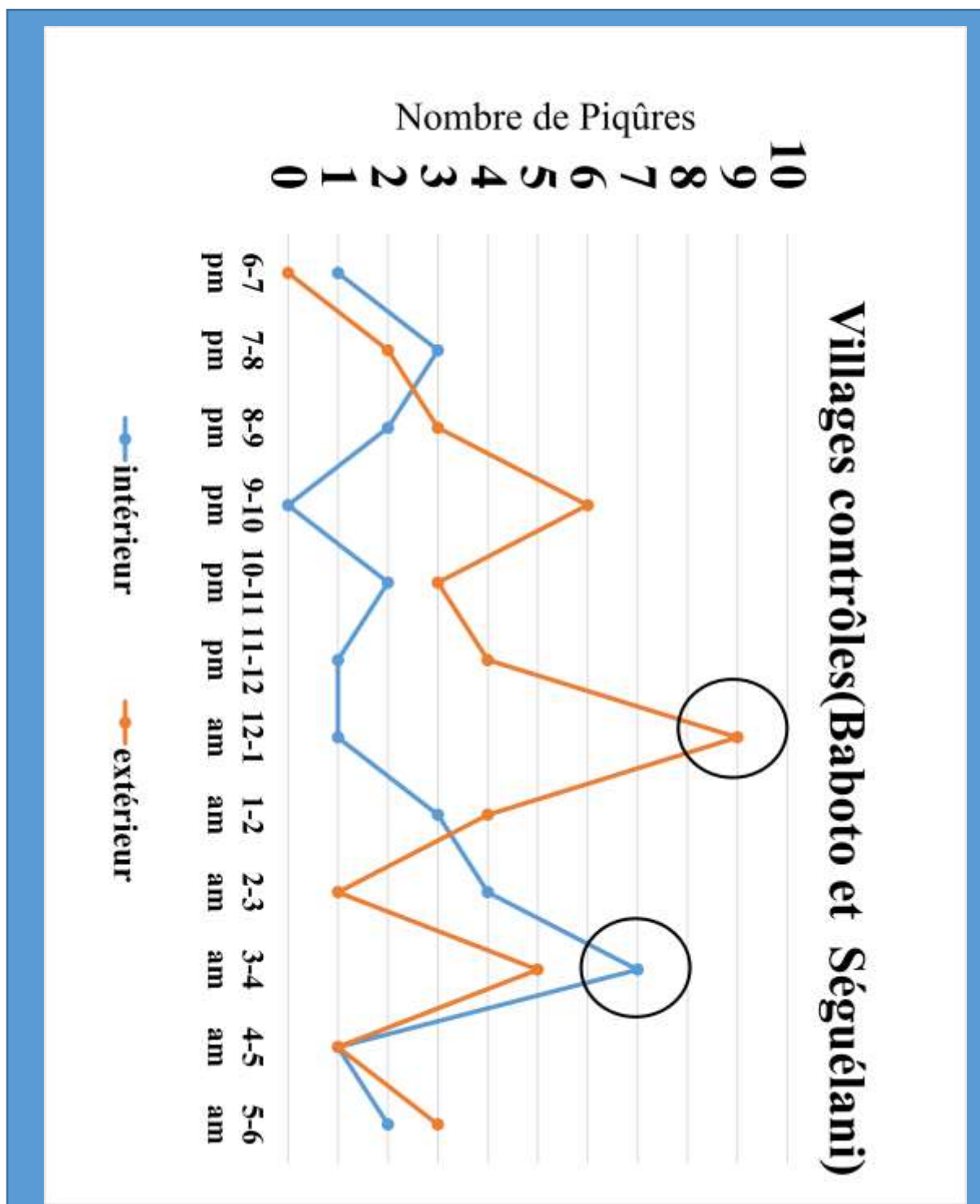


Figure 13: cycle d'agressivité d'*An. gambiae s.l* dans les villages contrôles

5.5.5. Impact de la pulvérisation intradomiciliaire sur les taux d'infection d'*An. gambiae s.l* après la PID

Tableau 8 : Taux d'infection (IAS) de l' *An.gambiae s.l* dans les villages traités (Loulo et Faraba) et villages contrôles (Baboto et Séguélani)

Villages	Nombre d' <i>An gambiae s.l</i> testées	Nombre d' <i>An gambiae s.l</i> ayant des sporozoïtes	Taux d'infection IAS %	Valeur p % Traités et Contrôles
Traités	30	0	0	$p = 0,783$
Contrôles	67	2	3	

Après la PID, un total de 97 *An.gambiae s.l* (30 dans les villages traités et 67 dans les villages contrôles) capturés pendant la nuit ont été testé avec l'ELISA pour la détection de sporozoïtes. Le taux d'infection était 3 fois plus faible dans les villages traités que dans les villages contrôles, mais cette différence n'était pas statistiquement significative $p = 0,783$

5.5.6. Impact de la pulvérisation intradomiciliaire sur le taux d'inoculation entomologique d'*An. gambiae s.l* après la PID

Tableau 9 : TIE de l' *An.gambiae s.l* dans les villages traités (Loulo et Faraba) et villages contrôles (Baboto et Séguélani) après la PID

Villages	Taux de piqûre (nuit)	Taux d'infection (nuit)	Taux d'inoculation entomologique (TIE)
Traités	0,75	0	0
Contrôles	1,70	0,03	0,05

Après la PID, le taux d'inoculation entomologique TIE de l' *An.gambiae s.l* était respectivement de 0 piqûre infestante/homme/nuit dans les **villages traités** et de 0,05 piqûres infestantes/homme/nuit dans les **villages contrôles**.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de la PID sur la transmission vectorielle du paludisme dans la zone minière du complexe Loulo/Goukoto dans le but d'informer la société **BARRICK SA** sur les performances de son programme de PID et de repérer ses aspects pouvant être améliorés.

L'étude était de type prospectif avec des villages traités (tests) et des villages contrôles (témoins). Cette conception de l'étude nous a permis d'évaluer l'impact de la PID en comparant les paramètres entomologique entre les villages traités et les villages contrôles.

Mais pour des raisons financières, l'étude a commencé tardivement **quatre (4)** mois après la PID, par conséquent la qualité des opérations de pulvérisations, la rémanence du pyrimiphos-méthyl (Actellic CS et les paramètres entomologiques des **trois (3)** premiers mois suivant la PID n'ont pas été évalués.

Les captures de jours étaient effectuées avec le Prokopack aspirator. La méthode nécessite un seul captureur et de plus elle est rapide et aisément reproductible. Mais il est improbable qu'on réussisse à capturer tous les moustiques au repos dans une habitation. La capture au pyréthre est la seule méthode qui permet de collecter tous les moustiques dans une habitation mais elle demande aussi plus de temps, de manœuvres et de personnes[53].

Les pièges lumineux de type CDC étaient utilisés pour réaliser les captures de nuit, ils présentent le gros avantage d'être démontable et facilement transportable. Son faible encombrement permet de l'installer sans problème à l'intérieur et à l'extérieur des habitations. Il est cependant essentiellement destiné à la capture de moustiques nocturnes et, par conséquent, a été abondamment utilisé pour la capture des vecteurs du paludisme. Cependant La capture sur homme est, en principe, le seul moyen de mesurer avec exactitude le contact homme-vecteur[82], mais en général cette méthode n'est pas conseillée pour des raisons d'éthique liées à l'exposition au risque d'infection palustre[53].

Le retard pris pour le démarrage de l'étude, le choix des méthodes de capture de moustiques adultes constituent des limites à cette étude.

Au cours de l'étude l'espèce vectrice principalement rencontrée dans les zones du complexe Loulo/Goukoto était *An gambiae s.l* qui est l'espèce vectrice majeure au Mali.

Dans la zone minière de Loulo/Goukoto, *l'An gambiae s.l* était résistante à la perméthrine et à la deltaméthrine, la mutation *kdr 1014F* associée à la résistance aux DDT et

aux PYs était présente chez *An gambiae s.l*. Ces résultats corroborent ceux obtenus au Mali par **Cissé et al en 2014** [19] et **PMI-VectorLink** [20] en 2017 dans le district de Kita et montrent que la résistance de *An gambiae s.l* à la perméthrine et à la deltaméthrine, dans la zone minière de Loulo/Goukoto pourrait être associée à la présence de la mutation *Kdr 1014F*.

An gambiae s.l avait une possible résistance au pyrimiphos méthyle (Actellic 300CS) et une absence de la mutation *ace IR*. Ce résultat est différent de celui trouvé par **VectorLink** [20] en 2017 à Kita où *An gambiae s.l* avait une possible résistance au pyrimiphos méthyle (Actellic 300CS) et une présence de la mutation *ace IR*. Cette différence pourrait être due à la pression exercée par les insecticides utilisés dans l'agriculture à Kita [20] et suggère que la mutation *ace IR* n'était pas associée à la possible résistance *d'An gambiae s.l* au pyrimiphos méthyle dans la zone minière de Loulo/Goukoto.

Au cours de l'étude, trois espèces du complexe *An gambiae* ont été identifiées mais à des fréquences différentes avant et après la PID. Avant la PID seules *An. gambiae*, et *An.coluzzi* étaient présentes avec la prédominance de *An. gambiae*. Après la PID ces deux espèces étaient codominantes et *An. arabiensis* était présente.

La période avant la PID a coïncidé avec la saison des pluies et celle d'après la PID a coïncidé avec la fin de la saison des pluies et le début de la saison sèche. Comme précédemment signalé au Mali par Touré et al [31] et Sogoba et al [35], la fréquence de *An. gambiae* pourrait être positivement associée aux précipitations et celles de *An. coluzzi* et de *An. arabiensis* y pourraient être négativement associées.

Malgré une possible résistance de *An gambiae s.l* à **Actellic 300CS**, il a été utilisé au cours de la PID pour sa rémanence. Une étude menée par **Dengela et al en 2018** [83] sur l'efficacité résiduelle des insecticides utilisés dans les campagnes de PID soutenues par PMI/USAID, dans 17 pays africains dont le Mali, a montré que l'efficacité résiduelle moyenne du bendiocarbe était 2,8 mois et celle de **l'Actellic 300CS** était de 5,3 mois.

Mais quatre (4) mois après la PID, la rémanence de **l'Actellic 300CS** était faible sur les murs en ciment et en banco dans les **villages traités (Loulo et Faraba)**. Ce résultat diffère de ceux trouvés par **PMI-VectorLink en 2017** [20] au Mali, par **Salako et al en 2019** [84] au Bénin et par **Haji et al en 2015** [85] en Tanzanie où la vie résiduelle du **pyrimiphos-méthyle (Actellic 300CS)** sur les murs en ciment, en boue était bonne **quatre (4) mois** après

la PID. Cette différence pourrait être due à la qualité des opérations de pulvérisation, à des caractéristiques physico-chimiques liés aux mûrs traités (nature, pH, porosité), à des conditions environnementales (température, humidité relative) [83].

La densité était significativement plus faible dans les chambres des **villages traités** que dans les **villages contrôles** ($p = 0,00018$). Ce résultat concorde avec ceux obtenus au Mali par Keita et al en 2017 [86] et par Cissé et al en 2018 [19] et pourrait être dû à l'impact de la PID.

L'agressivité moyenne d'*An. gambiae s.l* était significativement plus faible dans les villages traités que dans les villages contrôles ($p = 0,0054$). Keita et al [86] ont eu un résultat similaire au Mali. Ce résultat pourrait être dû à l'impact de la PID.

An. gambiae s.l préférait piquer plus à l'extérieur qu'à l'intérieur dans les villages traités de façon significative ($p = 0,028$). Par contre dans les villages contrôles elle préférait piquer à la fois à l'intérieur et à l'extérieur ($p = 0,066$). Ce comportement d'*An. gambiae s.l* dans les villages traités est similaire à celui obtenu par Salako et al en 2019 [84] au Bénin pourrait être associé à l'impact de la PID.

Dans les villages traités les pics d'agressivité d'*An. gambiae s.l* à l'intérieur et à l'extérieur des chambres étaient observés avant minuit. Par contre dans les villages contrôles les pics étaient observés après minuit. Généralement, le pic d'agressivité d'*An. gambiae s.l* s'observe après minuit [14]. Ce changement de comportement d'*An. gambiae s.l* dans les villages traités, pourrait être dû à l'impact de la PID ou à des habitudes de la population qui font qu'elle est exposée à l'extérieur avant minuit. Une enquête plus approfondie doit être menée pour comprendre les facteurs qui induisent ce changement de comportement d'*An. gambiae s.l* qui pourrait compromettre l'efficacité de la PID.

Le taux d'infection (**IAS**) n'était pas significativement plus faible dans les villages traités par rapport aux villages contrôles ($p = 0,0783$). Ce résultat diffère de celui de Salako au Bénin [84] où le taux d'infection était significativement plus faible dans les villages traités par rapport aux villages contrôles. Cette différence pourrait être due à la mauvaise rémanence de l'insecticide au niveau de nos sites d'intervention.

Le taux d'inoculation entomologique (**TIE**) était plus faible dans les villages traités que dans les villages contrôles. Ce faible taux d'inoculation entomologique dans les **villages traités** par rapport aux **villages contrôles** pourrait être dû à l'impact de la PID. Ce résultat est

Impact de la pulvérisation intra domiciliaire sur les paramètres entomologiques de la transmission du Paludisme en zone minière Loulo/Goukoto

similaire à ceux obtenus en **2018** au par **Cissé et al** [19] et en 2019 au Bénin par Salako et al [84].

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. Conclusion

An gambiae s.l était le vecteur principal du paludisme durant l'étude. Elle était résistante à la perméthrine et à la deltaméthrine et avait une présence de la mutation **kdr 1014F**. Elle était sensible au bendiocarbe et avait une possible résistance au pyrimiphos méthyl CS et la mutation **ace 1 R** était absente. Les espèces du complexe *An. gambiae* à savoir *An. gambiae*, *An.coluzzi* et *An. arabiensis* étaient présentes dans la zone minière de maïs à des fréquences différentes avant et après la PID.

Malgré une faible rémanence de l'**Actellic 300CS** quatre (4) et cinq (5) mois après la PID, les paramètres entomologiques comme la densité, l'agressivité et le taux d'inoculation entomologique étaient faibles dans les villages traités que dans les villages contrôles. Ceci pourrait être causé par l'impact de la PID, qui a dû retarder la reconstitution de la population de vecteurs au sein des sites traités quatre (4) et cinq (5) mois après la PID. Cependant, en raison de l'absence d'informations sur les paramètres entomologiques des trois premiers mois suivant la PID, une autre étude doit être faite convenablement pour confirmer ces résultats.

7.2. Recommandations

7.2.1. Aux compagnies minières qui ont mis en place un programme de pulvérisation intradomiciliaire: de

- Procéder à une évaluation du contrôle de la qualité des opérations de pulvérisation au cours de la première semaine de la campagne de PID;
- Evaluer la vie résiduelle de l'insecticide sur les différents murs de ciment et de boue dans les villages d'intervention pendant les 6 mois suivant la campagne de PID ;
- Mettre en place un système de surveillance entomologique de la transmission du paludisme afin de mieux orienter la lutte contre le paludisme dans la zone minière Loulo/Goukoto ;
- Associer aux études entomologiques, des études parasitologiques (suivi de l'incidence du paludisme) pour évaluer avec précision l'impact de la PID sur la transmission du paludisme ;

7.2.2. Aux chercheurs :

- De continuer à assurer le suivi et évaluation entomologique des stratégies de lutte contre le vecteur du paludisme à long terme afin de contribuer à la lutte contre le paludisme.

8. REFERENCES

Le logiciel de gestion de référence Zotero a été utilisé pour traiter nos références. Ce logiciel classe les références par ordre d'apparition dans le texte (numérotation, avec renvoi, depuis le texte vers la bibliographie).

- [1] OMS, « 10 faits sur le paludisme », Organisation Mondiale de la Santé, juin 28, 2019.
- [2] OMS, « Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 ». Organisation mondiale de la Santé, déc. 04, 2019.
- [3] Programme National de Lutte contre le Paludisme, Institut National de la Statistique, Institut National de la Recherche en Santé Publique, ICF International, « Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (EIPM) 2015 », juill. 2016.
- [4] Eric Mouzin et al., « Investissement des entreprises dans la lutte contre le paludisme: retombées économiques et protection de la main d'œuvre en Afrique », Organisation mondiale de la Santé, 2011.
- [5] T. Okorosobo, F. Okorosobo, G. Mwabu, J. N. Orem, et J. M. Kirigia, « Economic Burden of Malaria in six Countries of Africa », European Journal of Business and Management, vol. 3, n° 6, p. 42, oct. 2011.
- [6] Institut National de la Statistique (INSTAT), Cellule de Planification et de Statistique Secteur Santé-Développement Social et Promotion de la Famille (CPS/SS-DS-PF) et ICF, « Enquête Démographique et de Santé 2018 », Bamako, Mali, août 2019.
- [7] O. Doumbo, « Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles », Thèse de doctorat, Université des sciences et techniques de Montpellier 2, France, 1992.
- [8] M. Gentilini et P. Viens, Éd., « Maladies tropicales transmissibles: journées scientifiques du Québec, 31 août-1er septembre 1987 », John Libbey Eurotext. Paris, 1989.
- [9] OMS, « Lignes directrices pour la lutte contre les vecteurs du paludisme », Organisation mondiale de la Santé, 2019. Consulté le: déc. 02, 2019.
- [10] OMS, « Lutte contre le paludisme : surveillance, suivi et évaluation. Un manuel de référence », Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2019.

- [11] OMS, « Fonds mondial – Élaboration d’une proposition de financement – Note d’orientation de l’OMS. » Organisation mondiale de la Santé, 2016.
- [12] F. Darriet, Éd., « Effet protecteur des moustiquaires non traitées et des moustiquaires imprégnées », in Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides, Marseille: IRD Éditions, 2017, p. 37-49.
- [13] OMS, « Terminologie OMS du paludisme ». Organisation mondiale de la, 2017.
- [14] P. Carnevale et V. Robert, Éd., « Les anophèles : Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle », Marseille: IRD Éditions, 2017.
- [15] Abt Associates, Inc, « The PMI VectorLink Project. Year One Task Order One. 2018 Mali End of Spray Report », Rockville, 2018.
- [16] Z. Desalegn, T. Wegayehu, et F. Massebo, « Wall-type and indoor residual spraying application quality affect the residual efficacy of indoor residual spray against wild malaria vector in southwest Ethiopia », Malaria journal, vol. 17, n° 1, p. 1-9, 2018.
- [17] J. Bradley et al., « Increased risks of malaria due to limited residual life of insecticide and outdoor biting versus protection by combined use of nets and indoor residual spraying on Bioko Island, Equatorial Guinea », Malar J, vol. 11, n° 1, p. 242, 2012, doi: 10.1186/1475-2875-11-242.
- [18] A. Rubert, L. Guillon-Grammatico, J. Chandenier, I. Dimier-Poisson, et G. Desoubeaux, « Insecticide resistance in Anopheles mosquitoes : additional obstacles in the battle against malaria », Médecine et Santé Tropicales, vol. 26, n° 4, p. 423-431, oct. 2016, doi: 10.1684/mst.2016.0634.
- [19] Moussa BM Cisse, Ibrahim Traore, Abdourhamane Dicko, Ousmane A Koita et Amoro Coulibaly, « Effets de la lutte chimique sur le risque de la transmission du paludisme et de la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides au Mali », Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée, Institut Supérieur de Formation et de Recherche Appliquée de Katibougou, Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme du Mali, 2018.
- [20] Abt Associates, Inc, « The PMI Africa IRS (AIRS) Project Indoor Residual Spraying (IRS 2) Task Order Six. October 2017. AIRS Mali Entomological Monitoring Progress Report », Bamako, Mali, 2017.
- [21] S. Yaya, « Le paludisme: Repères historiques, climatiques et anthropiques », Québec: Presses de l’Université Laval, 2013, p. 15-53.
- [22] Carnevale, P., Robert, V., Molez, J. F., & Baudon, D., « Epidémiologie générale: faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique subsaharienne », Etudes médicales, n° 3, p. 123-133, sept. 1984.

- [23] J. Bonneville C. Defrance T. Miklaveč, Sanisphère, « Guide pratique de lutte contre le paludisme en entreprise », 2007.
- [24] J. Mouchet et al., « Typologie du paludisme en Afrique », Cahiers santé, vol. 3, p. 220-238, 1993.
- [25] PNLP, « PLAN STRATEGIQUE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2013-2017 ». Programme National de Lutte contre le Paludisme, août 2013.
- [26] L. Djogbénu, « Lutte antivectorielle contre le paludisme et résistance des vecteurs aux insecticides en Afrique », Médecine Tropicale, vol. 69, n° 2, p. 160-164, 2009.
- [27] M. Coetzee, « Key to the females of Afrotropical Anopheles mosquitoes (Diptera: Culicidae) », Malaria Journal, vol. 19, n° 1, p. 70, févr. 2020, doi: 10.1186/s12936-020-3144-9.
- [28] M. Coetzee, M. Craig and D. le Sueur, « Distribution of African Malaria Mosquitoes Belonging to the Anopheles gambiae Complex », Parasitology Today, vol. 16, n° 2, p. 74-77, 2000.
- [29] M. Coluzzi, A. Sabatini, V. Petrarca, M. A. Di Deco, « Chromosomal differentiation and adaptation to human environments in the Anopheles gambiae complex », Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 73, p. 483-497, 1979.
- [30] Mario Coluzzi, Vincenzo Petrarca & Maria A. di Dec, « Chromosomal inversion intergradation and incipient speciation in Anopheles gambiae », Bollettino di zoologia, vol. 52, p. 45-63, 1985.
- [31] Y. T. Touré et al., « The distribution and inversion polymorphism of chromosomally recognized taxa of the Anopheles gambiae complex in Mali, West Africa. », Parassitologia, vol. 40, n° 4, p. 477-511, 1998.
- [32] G. Favia et al., « Molecular identification of sympatric chromosomal forms of Anopheles gambiae and further evidence of their reproductive isolation », Insect Mol. Biol., vol. 6, n° 4, p. 377-383, nov. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2583.1997.00189.x.
- [33] Della Torre A, Fanello C, Akogbeto M, et al, « Molecular evidence of incipient speciation within Anopheles gambiae s.s. in West Africa », Insect Molecular Biology, vol. 10, p. 9-18, 2001.
- [34] M. Coetzee, R. H. Hunt, R. Wilkerson, A. D. Torre, M. B. Coulibaly, et N. J. Besansky, « Anopheles coluzzii and Anopheles amharicus, new members of the Anopheles gambiae complex », Zootaxa, vol. 3619, n° 3, p. 246-274, févr. 2013, doi: 10.11646/zootaxa.3619.3.2.

- [35] N. Sogoba et al., « The spatial distribution of *Anopheles gambiae* sensu stricto and *An. arabiensis* (Diptera: Culicidae) in Mali », *Geospatial Health*, vol. 1, n° 2, Art. n° 2, mai 2007, doi: 10.4081/gh.2007.269.
- [36] OMS, « La stratégie mondiale de lutte antipaludique* », *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé*, vol. 71, n° 5, p. 491-495, 1993.
- [37] Vincent ROBERT, Jean-François MOLEZ et Charles BECKER, « L'évolution de la recherche et de la lutte contre le paludisme en Afrique de l'Ouest au XXe siècle », *Direction des Archives Nationales du Sénégal*, 1997.
- [38] OMS, « Action et Investissement pour vaincre le paludisme 2016-2030 – Pour un monde sans paludisme », *Organisation mondiale de la Santé*, 2015.
- [39] OMS, « Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 », *Organisation mondiale de la Santé*, 2015.
- [40] Moreno M., Salgueiro P., Vicente J. L., Cano J., Berzosa P. J., de Lucio A., Simard Frédéric, Caccone A., Do Rosario V. E., Pinto J., Benito A., « Genetic population structure of *Anopheles gambiae* in Equatorial Guinea », *Malaria Journal*, vol. 6, n° 137, 2007.
- [41] Jean Mouchet, « La lutte antivectorielle dans la lutte antipaludique », 1986.
- [42] OMS, « Paludisme : lutte antivectorielle et protection individuelle : rapport d'un groupe d'étude de l'OMS. », *Organisation mondiale de la Santé*, 2006.
- [43] Frédéric Darriet, « Des moustiques et des hommes: Chronique d'une pullulation annoncée », *IRD Éditions*, 2014.
- [44] Frédéric Darriet, *Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides*, *IRD Éditions*. Paris, 2007.
- [45] HERVY J. P., SALES S., « Évaluation de la rémanence de deux pyréthrinoïdes de synthèse après imprégnation de différents tissus entrant dans la confection des moustiquaires », 1980.
- [46] DARRIET F., ROBERT V., THO VIEN N., CARNEVALE P., « Évaluation de l'efficacité sur les vecteurs du paludisme de la perméthrine en imprégnation de moustiquaires intactes et trouées. », 1984.
- [47] RANQUE P., TOURE Y. T., SOULA G., DU L., DIALLO Y., TRAORE O., DUFLO B., BALIQUE H., « Étude expérimentale sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine dans la lutte contre le paludisme », *Parassitologia*, vol. 26, p. 261-268.
- [48] OMS/UNICEF, « Le Rapport sur le Paludisme en Afrique 2003 », *Organisation mondiale de la Santé*, Genève, 2003.

- [49] OMS, « Situation et tendances de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme (2018) ». Organisation mondiale de la Santé, 2018.
- [50] OMS, « Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs », Organisation mondiale de la Santé, juill. 2003.
- [51] J.-M. Hougard, « Les moustiquaires imprégnées », 2008.
- [52] OMS, « Nouveaux types de moustiquaires imprégnées d'insecticide », Organisation mondiale de la Santé, janv. 15, 2020.
- [53] OMS, « Entomologie du paludisme et lutte antivectorielle », Organisation mondiale de la Santé, 2014. Consulté le: déc. 02, 2019.
- [54] B. Bodereau, « Récepteurs nicotiniques neuronaux d'insectes et insecticides: caractérisation de facteurs cellulaires impliqués dans la modulation de l'efficacité des néonicotinoïdes », Université d'Angers, 2011.
- [55] Organisation panaméricaine de la Santé 2019, « Manuel d'application de la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide à effet rémanent dans les zones urbaines pour la lutte contre le moustique Aedes Aegypti », Organisation panaméricaine de la Santé, 2019.
- [56] Syngenta, « Contrôle durable de la résistance aux pyréthrinoïdes ». nov. 06, 2020.
- [57] CropLife International, « Technical Monograph No. 2 – Catalogue of pesticide formulation types and international coding system », 7th Edition. 2017.
- [58] WHO, « Who specifications for public health pesticides, pirimiphos-methyl ». 2016.
- [59] Dereje Dengela, Aklilu Seyoum, Bradford Lucas, Benjamin Johns, Kristen George, Allison Belemvire, Angela Caranci, Laura C. Norris, Christen M. Fornadel, « Multi-country assessment of residual bio-efficacy of insecticides used for indoor residual spraying in malaria control on different surface types: results from program monitoring in 17 PMI/USAID-supported IRS countries », Parasites & Vectors, p. 1-14, 2018.
- [60] OMS, « Cadre pour l'élimination du paludisme », Organisation mondiale de la Santé, 2017.
- [61] WHO, « Pesticides and their application : for the control of vectors and pests of public health importance, 6th ed ». World Health Organization, 2006.
- [62] OMS, « Plan mondial Pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du Paludisme (GPIRM) – résumé d'orientation ». Organisation mondiale de la Santé, 2012.

[63] Dr J.A. Najera et Dr M. Zaim, « Lutte contre les vecteurs du paludisme : critères et procédures de prise de décisions pour une utilisation raisonnée des insecticides », Organisation mondiale de la Santé, 2004.

[64] M. Poirié et N. Pasteur, « La résistance des insectes aux insecticides », La Recherche : l'actualité des sciences, vol. 22, n° 234, p. 874-881, 1991, Consulté le: janv. 29, 2021.

[65] OMS, « Boîte à outils pour une gestion vectorielle intégrée en Afrique subsaharienne », Organisation mondiale de la Santé, 2016.

[66] Centre national d'Expertise sur les Vecteurs, « Utilisation des insecticides et gestion de la résistance ». 2014.

[67] Martinez-Torres D, Chandre F, williamsan MS, Darriet F, Berge JB, Devonshire AL, Guillet P, Pasteur N, pouron D, « Molecular characterization of pyrethroid Knockdown resistance Kdr in the major malaria vector *Anopheles gambiae* s.s », Insect Molecular Biology, vol. 7, n° 2, p. 179-84, 1998.

[68] M. J. Burton, I. R. Mellor, I. R. Duce, T. G. E. Davies, L. M. Field, et M. S. Williamson, « Differential resistance of insect sodium channels with kdr mutations to deltamethrin, permethrin and DDT », Insect Biochemistry and Molecular Biology, vol. 41, n° 9, p. 723-732, sept. 2011, doi: 10.1016/j.ibmb.2011.05.004.

[69] M. Goulu, « Développement d'une nouvelle stratégie de protection chimique contre les moustiques vecteurs de maladies: utilisation d'une association répulsif/insecticide afin d'optimiser l'efficacité du traitement tout en réduisant les doses utilisées », Angers, 2015.

[70] Jacob Williams, Joao Pinto, « Manuel de Formation à l'Entomologie du Paludisme. A l'intention des techniciens en entomologie et lutte anti-vectorielle (Niveau de base) ». RTI International, sept. 2012.

[71] AIRS, « Décisions fondées sur les données en matière de PID. Fonder les décisions fondées sur les données factuelles devient possible avec un suivi entomologique rigoureux ». Africa Indoor Residual Spraying Program.

[72] Fontenille, Didier (coord.), Balenghien, T., Desenclos, J.C., Lecollinet, S., Malin, E., et Yébakima, Y., « La lutte antivectorielle en France », IRD Éditions, p. 351-405, 2009.

[73] HEA de la Zone Sylvo-Pastoral, « Profil de référence de l'économie des ménages ruraux de la zone Sud-Ouest maïs, sorgho & fruits du Mali ». 2014.

[74] GRDR, « Monographie du cercle de kenieba ». Groupe de Recherche et de Réalisation pour le Développement Rural, 2014.

[75] John W. Hock, « Improved Prokopack Aspirator ». 2012.

[76] John W. Hock, « CDC Miniature Light Trap ». 2012.

[77] OMS, « Procédures pour tester la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs du paludisme - seconde édition », Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2017.

[78] F. Santolamazza, E. Mancini, F. Simard, Y. Qi, Z. Tu, et A. della Torre, « Insertion polymorphisms of SINE200 retrotransposons within speciation islands of *Anopheles gambiae* molecular forms », *Malaria journal*, vol. 7, n° 1, p. 163, 2008.

[79] Weill, M et al, « Comparatives genomics : insecticide résistance in mosquito vector », *Nature*, vol. 423, p. 136-137, 2003.

[80] N. Diagne, D. Fontenille, L. Konate, O. Faye, F. Legros, et M. T. Lamizana, « Les anophèles du Sénégal », *Bull Soc Path Exot*, vol. 87, p. 267-77, 1994.

[81] Beier JC, « Vector incrimination and entomological inoculation rates », *Methods in molecular medicine*, n° 72, p. 3-11.

[82] J.-P. Hervé, « Méthodes d'évaluation des densités de populations d'*Aedes aegypti* », *La dengue*, p. 16, 2003.

[83] D. Dengela et al., « Multi-country assessment of residual bio-efficacy of insecticides used for indoor residual spraying in malaria control on different surface types: results from program monitoring in 17 PMI/USAID-supported IRS countries », *Parasites & vectors*, vol. 11, n° 1, p. 1-14, 2018.

[84] A. Salako et al., « Efficacy of Actellic 300 CS-based indoor residual spraying on key entomological indicators of malaria transmission in Alibori and Donga, two regions of northern Benin », *Parasites & Vectors*, vol. 12, déc. 2019, doi: 10.1186/s13071-019-3865-1.

[85] K. A. Haji et al., « Efficacy, persistence and vector susceptibility to pirimiphos-methyl (Actellic 300CS) insecticide for indoor residual spraying in Zanzibar. », *Parasit Vectors*, vol. 8, p. 628-628, 2015, doi: 10.1186/s13071-015-1239-x.

[86] K. Keita et al., « Evaluation de l'impact d'une pulvérisation intra-domiciliaire en saison sèche sur la transmission du paludisme le long du fleuve Niger, Mali », *Antropo*, p. 87-97, 2017.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DIAKITE

Prénom : Amadou

Section : Pharmacie

Titre : Impact de la pulvérisation intra domiciliaire sur les paramètres entomologiques de la transmission du paludisme dans la zone minière de Loulo/Goukoto.

Année : 2020-2021

Pays : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FAPH/FMOS).

E-mail : amadiakffk92@gmail.com

Secteur d'intérêt : Entomologie Médicale

Résumé

Introduction En 2017 SOMILO SA a noué un partenariat avec le Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA) afin d'assurer le suivi et l'évaluation entomologique des composantes essentielles de son programme intégré de lutte contre les vecteurs du paludisme à savoir la PID la distribution des MII, et la Gestion des gîtes larvaires. C'est dans ce cadre que la présente étude a été menée pour évaluer l'impact de la PID sur les paramètres entomologiques de la transmission du paludisme dans la zone minière de Loulo/Goukoto.

Méthode : Avant la PID, des collectes larvaires ont été réalisées dans la zone minière de Loulo/Goukoto pour déterminer la sensibilité *d'An gambiae s.l.*, aux insecticides homologués pour la PID au Mali, identifier les espèces du complexe *An gambiae*, et les mécanismes de résistance aux insecticides chez ces espèces 2) Après la PID, deux villages traités (Loulo et Faraba) deux villages non traités (Séguélani et Baboto) ont été choisis, l'efficacité résiduelle de l'insecticide utilisé au cours de la PID a été déterminée dans les villages traités, quatre mois après la PID, par le test cône selon les procédures de l'OMS ; Quatre (4) et cinq (5) mois après la PID les paramètres entomologiques étaient déterminés et comparés entre les villages traités et villages contrôles à travers des captures de jour et de nuit de moustiques adultes avec le prokopack aspirator et les pièges CDC.

Résultats : *An. gambiae s.l.* était résistante à la perméthrine et à la deltaméthrine avec la présence de la mutation *kdr 1014F*. Elle était sensible au bendiocarbe et avait une possible résistance à **Actellic 300 CS** avec l'absence de la mutation *ace 1 R*. Mais **Actellic 300CS** a été utilisé au cours de la PID pour sa longue efficacité résiduelle par rapport au bendiocarbe. L'espèce prédominante du complexe *d'An gambiae* était *An. gambiae*. Quatre (4) mois après la PID, la rémanence de **l'Actellic 300CS** était faible sur les murs en ciment et en banco. la densité à l'intérieur des chambres et l'agressivité étaient statistiquement plus faibles dans les villages traités que dans les villages contrôles, Quatre (4) et cinq (5) mois après la PID, le taux d'inoculation entomologique était fois plus faibles dans les villages traités comparés aux villages contrôles mais la différence entre les taux d'infection des villages traités et villages contrôles était non significative.

Conclusion : Dans la zone minière de Loulo/Goukoto, la PID semble diminuer les paramètres entomologiques au niveau de villages traités Quatre (4) et cinq (5) mois après les opérations de pulvérisations malgré une faible rémanence de **l'Actellic 300CS**, mais en raison de l'absence d'informations sur les paramètres entomologiques des trois premiers mois après la PID, une autre étude doit être faite convenablement pour confirmer ce résultat.

Mots clés : Paludisme ; pulvérisation intradomiciliaire, impact, paramètres entomologiques.

Material Safety Data Sheet

Name: DIAKITE

First name: Amadou

Email: amadiakffk92@gmail.com

Phone number: +223 77 13 84 27

Title: the impact of Indoor residual spraying (IRS) on the entomological parameters of malaria transmission in the LOULO / GOUNKOTO mining area.

Year of defense: 2021

City of defense: Bamako

Country of origin: Mali

Place of deposit: FMOS-FAPH Library

Focus Area: Medical Entomology

Abstract

Introduction : In 2017, SOMILO SA entered into a partnership with the Laboratory of AppliedMolecular Biology (LBMA) to assure the monitoring and entomological evaluation of the essential components of its integrated program to fight against malaria vectors, notably the Indoor residual spraying (IRS), the distribution of insecticide-treated nets (ITNs), and management of larval sites. It is in this context that the present study was conducted to assess the impact of IRS on the entomological parameters of malaria transmission in the Loulo/Goukoto mining area.

Method: **1)** Before IRS, larval collections were carried out in the Loulo/Goukoto mining area to determine the sensitivity of *An gambiae sl*, with insecticides approved for IRS in Mali, the identify the species of the complex *An gambiae*, and the mechanisms of resistance to insecticides in these species **2)** After IRS, two treated villages (Loulo and Faraba) and two untreated villages (Séguélani and Baboto) were chosen, the residual efficacy of the insecticide used during IRS was determined four (4) month after the IRS in villages treated by the cone test according to WHO procedures; four (4) and five (5) months after the IRS, the

entomological parameters were determined and compared between the treated villages and the control villages by day and night captures of adult mosquitoes with the prokopack aspirator and CDC light trap.

Results: *An. gambiae sl* was resistant to permethrin and deltamethrin with the presence of the mutation kdr 1014F. She was sensitive to bendiocarb and had possible resistance to **pyrimiphos methyl (Actellic 300CS)** with the absence of the mutation ace 1 R. But **pyrimiphos methyl (Actellic 300CS)** has been used during IRS for its long residual efficacy compared to bendiocarb. The predominant species of the complex *An gambiae* was *An. gambiae*. Four (4) months after IRS the residual efficacy of Actellic 300CS was weak on cement and mud walls. The density and the bite rate were statistically lower in the treated villages than in the control villages four (4) and five (5) months after IRS, the entomological inoculation rate was 5 times lower in the treated villages compared to the control villages but the difference between the infection rates of the treated villages and the control villages was not significant.

Conclusion: In the Loulo/ Goukoto mining area, IRS seems to reduce the entomological parameters in the villages treated four (4) and five (5) months after the spraying operations despite a weak residual efficiency of the Actellic 300CS, but due to the absence of information on the entomological parameters of the first three months after IRS, another study must be properly redone to confirm this result.

Keywords: Malaria; Indoor residual spraying (IRS), impact, entomological parameters

10. ANNEXES : Protocoles

9.1. Détermination de l'infection à *P. falciparum* chez le moustique par la technique Elisa (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) selon le Protocole décrit par Beier (2002)

Le principe de l'ELISA repose sur les anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine circumsporozoïtaire (CSP) du sporozoïte et une réaction enzymatique colorée. La protéine est couplée à un anticorps monoclonal de capture fixé sur les parois de la plaque. Le complexe anticorps-antigène ainsi formé est révélé par un anticorps monoclonal conjugué à une peroxydase.

9.1.1. Matériels, instruments et équipements :

- Pillons (Fisher Sc. Cat# K749510-1501)
- Pipette Multi Channel (Fisher Sc. Cat# 21-377-246)
- Anticorps pour le sporozoïtes Capture Mab et conjugué monoclonal (CDC/KPL Cat# Pf-CAP)
- *Pf* peroxidase Mab (CDC/kPL, Cat# Pf-HRP)
- Peroxydase substrat
- Contrôle positive pour sporozoïtes
- Phosphate Buffered saline (PBS)
- PBS-Tween 20, solution de lavage de l'ELISA:
- Boiled casein blocking buffer (BB) pour Elisa
- Blocking buffer – Igepal (BB-Igepal) solution de broyage.

9.1.2. Mesures de Protection :

Blousse, Gants, Masque pour visage.

9.1.3. Procédure :

- Placer la tête/thorax de chaque moustiques dans des tubes numérotés 1.5 ml eppendorff et broyer dans 50 μ L de la solution de broyage BB : Igepal (5 μ L BB/100 ml de BB).
- Rincer les pillons avec 2 x 75 μ L volume de BB, garder la solution de rinçage dans le tube (Volume totale=200 μ L)
- Ajouter 50 μ L de Capture Mab solution dans chaque puit de la plaque Elisa. Incuber pendant 30 minutes à la température ambiante.
- Aspirer la solution de Capture Mab dans les puits et ajouter 200 μ L de BB (Blocking Buffer). Incuber pendant 1 heure à la température ambiante (ou garder à 4°C pendant 2-3 semaines)

- Aspirer le contenu des puits et ajouter 50 μ L du broyat de moustique dans chaque puit en tenant compte des numeros. Ajouter les contrôles positifs et négatifs. Incuber pendant 2 heures à la température ambiante.
- Aspirer le contenu des puits. Laver 2 fois les puits avec 200 μ L de PBS-Tween20.
- Mélanger la solution de Mab-peroxydase conjugué dans le Blocking Buffer : voir annexe pour dilution. Ajouter 50 μ L de conjugué par puit. Incuber pendant 1 heure à la température ambiante.
- Aspirer la solution de Mab-peroxydase dans les puits. Laver 3 fois avec la solution de lavage PBS-Tween20.
- Ajouter 100 μ L de solution ABTS dans chaque puits. Incuber dans le noir pendant 30 minutes à la température ambiante. La couleur verte indique les puits positifs. Mélanger le substrat (ABTS et peroxyde d'hydrogène 1:1) 1 heure avant utilisation. Couvrir avec du papier aluminium pour garder la plaque dans le noir.

NB : vérifier l'activité de l'enzyme par mélanger 5 μ L du conjugué dans 100 μ L de substrat. Il devrait y avoir un rapide changement de couleur dans 1-2 minutes indiquant que l'enzyme peroxydase et le substrat sont fonctionnel.

9.1.4. Préparation des solutions :

- Blocking Buffer : Suspendre 5.0 g de caséine dans 100 ml de 0.1 N d'hydroxyde de sodium, porter la solution à ébullition et mixer avec plaque chauffante. Après dissolution totale de la caséine, ajouter doucement 900 ml de PBS, Laisser refroidir et ajuster le pH à 7.4 avec l'acide chlorhydrique (HCl). Ajouter 0.1 g thimerosal et 0.02 g de Phénol rouge. Bien mélanger avec agitateur magnétique et garder dans le réfrigérateur. Durée de vie : 7 à 10 jours.
- Solution de broyage (BB-Igepal) : Ajouter 5 μ L de Igepal dans 1 ml de Blocking Buffer (BB). Bien mélanger et garder à 4°C. Durée de vie 1 semaine.

9.2. Extraction de l'ADN des moustiques au Cétyl-triméthyl-ammonium Bromure (CTAB) pour la PCR

9.2.1. Matériels, instruments et équipements :

- Pillons (Fisher Sc. Cat# K749510-1501)
- Broyeur automatique
- Centrifugeuse
- Bain marié
- Tube eppendorf 1,5 ml

- CTAB 2%
- Chloroforme
- Isopropanol
- Ethanol 70%
- Eau ultra pure
- Vortex
- Micro pipette 200 µl et 1000 µl

9.2.2. Mesures de Protection

- Blousse, Gants, Masque pour visage.

9.2.3. Procédure

- Broyer chaque moustique dans 200 µl de CTAB 2%
- Mettre au bain-marie 65° pendant 5 minutes
- Ajouter 200µL chloroforme –Mélange par inversion
- Centrifuger 5 minutes à 12000 rpm, TA
- Prélever la phase supérieure et la mettre dans un autre tube
- Ajouter 200µl d’isopropanol sur ce surnageant-Bien mélange par inversion
- Centrifuger 15 minutes à 12000 rpm, TA
- Rejeter l’isopropanol et ajoute 200µl d’Ethanol 70%
- Centrifuger 5 minutes 12000 rpm, TA
- Vider l’éthanol
- Sécher le culot 5 minutes maximum au speed-vac
- Ajouter 20µl d’eau ultra pure NE PAS VORTEXER-Laisse suspendre sur la paillasse toute la nuit ou une ½ journée.

NB : Le Speed-Vac ADN modèle DNA120 est un système de concentration sous vide par centrifugation conçu pour sécher des précipités d'ADN et d'ARN dans de faibles volumes d'éthanol ou de méthanol. Le DNA120 OP permet également de sécher des oligonucléotides de synthèse.

Préparation du CTAB 2%

Réactif	Volume	Concentration finale
1M tris HCl pH 8,0	100ml	100 Mm
0,5M EDTA	20ml	10 mM
NaCl	81,8g	1,4 mM
CTAB	20g	2%
ddH ₂ O	1L	

- Mélange l'ensemble des réactifs sous agitateur magnétiques
- Conserve à la température ambiante (TA)

9.3. Amplification des gènes par la PCR classique

- **La PCR ou amplification génique :** est une technique qui utilise les propriétés que possède l'ADN. Celui-ci est composé de deux brins complémentaires d'orientation inverse et appariés deux à deux. Elle consiste à repérer le fragment d'ADN ou de gène d'intérêt et l'amplifier d'une manière exponentielle. Elle est essentiellement réalisée sur des extraits d'ADN.

9.3.1. Matériels, instruments pour la PCR

- Machine à PCR : PTC-200
- Micropipettes 10µl, 20µl et 200µl
- Embouts, 10µl, 20µl et 200µl
- Hôte pour PCR
- Tubes à PCR
- Tube eppendorf
- Amorces (varie selon les protocoles)

9.3.2. Mesures de Protection requise pour la PCR

- Blousse, Gants, Masque pour visage.

9.3.3. Procédure

- Les échantillons (extraits d'ADN) sont traités selon un protocole bien précis et introduits dans une machine programmable de type PTC ® 100 ou 200 (Programmable Thermal Controller 100 ou 200), il se produit un ensemble de phénomènes cycliques selon un programme d'amplification spécifique introduit au préalable dans la machine.

- **NB** : Les produits issus de la PCR ont été traités par la technique d'électrophorèse sur gel d'agarose.

9.3.4. Technique d'électrophorèse

9.3.4.1. Définition :

9.3.4.2. Procédure:

- Préparer une solution d'agarose à 1% de TBE 0,5x au four à micro-onde pendant environ 1,30mn ;
- Ajouter 15µl de bromure d'éthidium, mélanger puis mouler dans un bac monté d'une peigne sur une surface plane bien équilibrée, laisser le gel se polymériser pendant environ 30mn à 1 heure ;
- Loger 7 µl des échantillons à tester et les contrôles dans les puits de la peigne en commençant par le marker VI (DNA Molecular Weight Marker VI, Roche, Allemagne) qui permet de déterminer la taille des bandes ;
- Placer le gel dans le bac à électrophorèse submergé d'une solution de TBE 0,5x
- Faire migrer l'ensemble du pôle moins (-) vers le pôle plus (+) pendant environ 90 mn à 100 volts et à 2 ampères ; Révéler les bandes en scannant le gel à l'aide de l'appareil photo kodak relié à l'ordinateur, sauvegarder le fichier pour l'analyse des paramètres moléculaires.

9.3.4.3. Analyse des résultats

Les bandes rendues fluorescentes par le bromure d'éthidium sont photographiées sous la lumière Ultra-Violette (U.V) du Trans illuminateur (Fisher) et leurs tailles sont comparées à celles du marqueur de taille pour déterminer la taille des différents fragments d'ADN.

9.4. L'identification des espèces cible du complexe d'*An. gambiae* s.l. selon le protocole décrit par Santolamazza et al. (2008)

9.4.1. Amorces :

- F: TCG CCT TAG ACC TTG CGT TA
- R: CGC TTC AAG AAT TCG AGA TAC

9.4.2. Préparation du mélange réactionnel (mixte)

Réactif	Concentration finale	Pour une réaction à 25µl
H ₂ O		9,9µl
Buffer (5X)	1X	5µl
MgCl ₂ (25mM)	1 mM	1µl
dNTPs (10mM)	0,8 mM	2µl
F (10nM)	0.4 nM	1µl
R (10nM)	0.4 nM	1µl
Taq (5U/µl)	0,03 U	0,1 µl
ADN (1/15) (5-90 ng)	1-18 ng	5µl

9.4.3. Programme d'amplification

Dénaturation initiale	94°C	5 : 00	1 Fois
Dénaturation	94°C	0 :30	35 Fois
Appariement	54°C	0 :30	
Élongation	72°C	1 :00	
Élongation finale	72°C	10 :00	1 Fois
Conservation	4°C	∞	

9.4.4. Taille des produits amplifiés

- *An. coluzzii* 479pb
- *An. gambiae* 249pb
- Hybride *An. gambiae* /*coluzzii* 249 pb et 479 pb
- *An. arabiensis* 223pb

9.5. Identification de la mutation *Kdr 1014F* (responsable de la résistance au DDT et aux PYs) selon le protocole décrit par MARTINEZ-TORRES et al (1998).

9.5.1. Amorces

D1 : ATA GAT TCC CCG ACC ATG

D2 : AGA CAA GGA TGA TGA ACC

D3 : AAT TTG CAT TAC TTA CGA CA

D4 : CTG TAG TGA TAG GAA ATT TA

9.5.2. Préparation du mélange réactionnel (mixte)

Réactif	Concentration finale	Pour une réaction à 25µl
H2O		8.7µl
Buffer (10X)	1X	2.5µl
MgCl ₂ (25mM)	1.5 mM	1.5µl
dNTPs (10mM)	0,8 mM	1µl
D1 (10uM)	0.4 nM	1µl
D2 (10uM)	0.4 nM	1µl
D3 (10uM)	0.4 nM	1µl
D4 (10uM)	0.4 nM	1µl
Taq (5U/µl)	0,03U	0,3 µl
ADN (1/15) (5-90 ng)	1-18 ng	7µl

9.5.3. Programme d'amplification

94°C/3minutes

(94°C/30sec 50°C/30sec 72°C/10 sec) 35 cycles

72°C/5minutes

4°C

9.5.4. Taille des produits amplifiés

D1/D2 :293 pb

D1/D3 :195 pb résistant

D2/D4 :137 pb sensible

9.6. Identification de la mutation *ace 1 R* (responsable de la résistance aux OPs et CAs) selon le protocole décrit par WEILL et al (2003).

9.6.1. Amorces

Ex3AGdir : GATCGTGGACACCGTGTTTCG

Ex3AGrev : AGGATGGCCCGCTGGAACAG

9.6.2. Préparation du mélange réactionnel (mixte)

Réactif	Concentration finale	Pour une réaction à 25µl
H2O		10,85µl
Buffer (5X)	1X	5µl
MgCl ₂ (25mM)	1 mM	1µl
dNTPs (10mM)	0,8 mM	2µl
EX 3AGdir (50µM)	1 nM	0,5µl
EX 3AGrev (50µM)	1 nM	0,5µl
Taq (5U/µl)	0,003 U	0,1 µl
DNA (1/15) (5-90 ng)	1-18 ng	5µl

9.6.3. Programme d'amplification

- 94°C/3minutes
- (94°C/30sec 62°C/30sec 72°C/10 sec) 35 cycles
- 72°C/5minutes
- 4°C

9.6.4. Taille des produits amplifiés

- EX3AG : 541Pb
- Vérifier 5µl de produit de PCR sur gel d'agarose 1,5%

9.6.5. Digestion enzymatique

Réactif	Concentration finale	Pour une réaction à 25µl
H2O		14,6µl
BSA 10 mg/ml		0,2
Tampon de l'enzyme 10X	0,8X	2µl
Alu 1 (5U/µl)	2.5	0,2µl
Produit de PCR		8 µl

- Incuber a 37°C pendant 3 heures, voir tout la nuit

9.6.6. Taille attendue des produits de digestion

- SS : 403bp et 138bp
- RR : 253bp, 150bp et 138bp

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 de 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 le malade et sa dignité humaine ; En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ; Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure.