

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE  
BAMAKO



\*\*\*\*\*

FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)

Année Universitaire : 2021-2022

Thèse N °.....

THESE

**Évaluation de l'efficacité et de la durabilité de deux  
versions de membranes des stations d'Appât de Sucre  
Toxique Attrayant (ATSB)**

Présentée et soutenue publiquement le 25 / 06 / 2022

Devant le jury de la Faculté de Pharmacie par

**Mme Fatoumata dite Inna TRAORE**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'État)

**JURY**

**Président du Jury :** Prof. Mahamadou DIAKITE  
**Membres :** Dr Moussa KEITA  
Dr Cheick Amadou COULIBALY  
Dr Amadou Sékou TRAORE  
**Co-directeurs :** Dr Mohamed Moumine TRAORE  
**Directeur de Thèse :** Prof. Guimogo DOLO

# **LISTE DES ENSEIGNANTS**

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2021-2022**  
**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°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Flabou	Bougoudogo	Bacteriologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie-Biologie Animal
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Moctar	DIALLO	Parasitologie Mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-virologie
8	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
9	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
10	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEÏTA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
15	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
16	Abdourahamane S	MAÏGA	Parasitologie
17	Saibou	MAIGA	Législation
18	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
19	Mahamadou	TRAORE	Genétique
20	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

**PROFESSEUR DECEDES**

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie

3	Moussa	ARAMA	Chimie Analytique
---	--------	-------	-------------------

## **DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

### **1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Noumirou	BABY	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Biologie / Parasitologie
5	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
6	Akory Ag	IKNANE	Santé publique/ Nutrition
7	Ousmane	TOURE	Santé Publique/ Santé environnement
8	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

### **2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/Bio statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie <b>chef de DER</b>
4	Almoustapha Issiaka	MAIGA	Bacteriologie-virologie
5	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
6	Mahamadou soumana	SISSOKO	Bio-statistique
7	Ousmane	TOURE	Santé publique/ Santé environnement

### **3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tietie	BISSAN	Biologie Clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biologie Clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biologie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djeneba Koumba	DABITAO	Biologie Moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Kletigui Casmir	DEMBELE	Biochimie Clinique

11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOITA	Biologie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé Publique
16	Almoustapha Issiaka	MAIGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

#### **4. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/ Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnes	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEITA	Santé publique/Santé environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

### **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

#### **1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie <b>Chef de DER</b>

#### **2. MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
	- Néant - -		

#### **3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGÉ DE RECHERCHE**

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
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	HADARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAIGA	Galénique
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

#### **4. ASSISTANTS/ ATTACHÉ DE RECHERCHE**

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
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°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Benoit yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

#### **2. MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Sékou	BAH	Pharmacologie, <b>Chef de DER</b>

### 3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
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. ASSISANTS/ ATTACHÉ DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dallaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOOU	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
10	Karim	TRAORE	Pharmacologie

### DER : SCIENCES FONDAMENTALES

#### 1. PROSEFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE

#### 2 MAITRES DE CONFERENCE/ MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliqué
2	Boubacar	YALCOUYE	Chimie Organique

#### 3. MAITRES ASSISTANTS /CHARGE DE RECHERRCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie

3	Boureima	KELLY	Physiologie Médicale
---	----------	-------	----------------------

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	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	NOMS	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Satigui	SIDIBE	Pharmacie Vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques
9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
10	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
11	Boubacar	ZIBEIROU	Physique

# **DEDICACES**

Louange à ALLAH, le Miséricordieux,  
Le Tout-puissant,  
Celui qui m'a permis de voir ce jour.

***Je dédie cette thèse :***

À mes très chers parents, vous m'avez donné la vie, vous avez guidés mes pas, vous m'avez toujours poussée, encouragée, conseillée, soutenue et motivée dans mes études. Merci pour ces racines, ces valeurs, cet inconditionnel amour. Sans vous je n'y serai pas arrivée. Grace à vous je sais quel parent je veux être pour mon fils. Comme preuve de reconnaissance, de respect et de gratitude, ce travail vous est dédié. Papa et maman je vous aime de tout mon cœur, A l'infini. Longue et heureuse vie à vous.

# **REMERCIEMENTS**

## **Un remerciement spécial :**

### ***A mon Pays le Mali***

Merci pour mon éducation scolaire, que Dieu bénisse ce beau pays le Mali.

### ***A mon père Boubacar TRAORE***

Mon Papa, mon modèle, la vie n'a pas toujours été tendre avec toi. Néanmoins, tu as toujours su remonter la pente, tu t'es toujours battu pour nous. Tu m'as inculqué tant de valeurs morales, tu m'as appris tant de chose. Merci pour tous ces sacrifices, merci pour tout cet amour, merci pour cette belle éducation, merci de ton soutien. Que le Tout-puissant te garde très longtemps auprès de nous Papa.

### ***A ma mère Astan THERA***

M'mah la reine mère, mon inconditionnel amour, mon repère, celle grâce à qui j'ai vu le jour. On a partagé tellement de bons souvenirs, toutes les étapes de ma vie, je les ai traversées et vécues à tes côtés. Tu es la femme la plus battante, la plus attentionnée la plus rigoureuse et la plus droite que je connaisse. Tu as toujours accompli ton devoir de mère à la perfection, j'aimerais à mon tour te ressembler et inculquer ces mêmes valeurs à mes enfants. Merci d'avoir fait de moi la femme que je suis aujourd'hui.

### ***A mon mentor Abdoulaye TOURE***

Mon père de cœur, le papa poule, le papa de tout le monde. Si la bonté avait un visage s'aurait été forcément le tien. Pouah, tu es celui qui a toujours cru en moi, tu m'a toujours fait comprendre que j'étais la meilleure, la plus intelligente et la plus courageuse. Tu m'as pris la main sans jamais la lâcher. Aujourd'hui ce travail est le fruit de ta confiance placée en moi. Il t'es amplement dédié. Santé de fer, longévité absolue à toi Pouah. Ta fille qui te respecte et t'aime.

### ***A ma tante Djénéba TRAORE***

La petite sœur chérie de mon papa, la véritable maman de ma petite sœur tata, la grande mamie de Mohamed, la sage-femme courageuse, travailleuse et endurente. Merci d'avoir été là pour nous telle une mère pour ses filles. Que Dieu te donne tout ce que tu mérites. Longue et heureuse vie à toi ma tata chérie.

***A mes frères et sœurs***

**Fatoumata, Mariam, Aminata, Issa, Gaoussou** je suis reconnaissante d'être votre grande sœur, je serai toujours là pour vous.

***A ma tante Korotoumou THERA***

Ma seconde maman, Plus qu'une tante, tu es pour moi l'illustration de la femme et de la mère parfaite. Ton courage, ta bonté, ta bravoure, ta détermination, ta force, ton endurance sont pour moi des exemples à suivre. Cette réussite est la tienne, je n'aurai jamais obtenu ce grade sans ton soutien indéfectible, je te dois une fière chandelle ma tata. Puisse ton grand cœur et ton altruisme t'ouvrir les portes du paradis.

Longue vie à toi et à ma petite sœur Djénéba Samaké.

***A mes autres tantes et oncles***

A tous mes tontons et tatas de San, Bamako, Ségou, Bla, Kita merci pour votre confiance.

***A mon mari Dr N'DIAYE Kassoum Alou***

Monsieur mon mari, le papa de bébé Mohamed, même dans une autre vie, je t'aurai choisi. Tu es mon époux, mon confident, mon ami, mon frère, mon conseiller, ma moitié. Merci pour ton amour, ton respect, ta patience, ta confiance. Merci de toujours me propulser vers le haut. Je suis heureuse et fière d'être ton épouse. Je t'aime aujourd'hui, demain et pour l'éternité.

***A mon fils Mohamed Kassoum N'DIAYE***

Mon essentiel, mon sang, mon source de bonheur et d'énergie, le fruit de mon amour, la lumière de ma vie. Ta venue au monde a été la plus belle et grande réussite de ma vie. Je suis une maman reconnaissante. Puisse Dieu te donner une longue, belle, heureuse et glorieuse vie dans la santé. Mon bébé Momo, ta maman t'aime.

***A mon grand-père feu Gaoussou TRAORE***

Toute petite, tu m'a appris à écrire, à lire, à compter, à chanter. Tu m'accompagnais à l'école et tu étais présent pendant les réunions de parents d'élèves. J'aurai tellement voulu que tu sois là pour voir ce que ta première petite fille est devenue. La mort n'arrête pas l'amour, Je te porterai toujours dans mon cœur «**BAI**». Puisse ton âme reposer en paix.

***A mes grand-mères Kadidia YARE et Bena TRAORE.***

Mes braves mamies, celles qui m'envoyaient des colis tout long de ma vie estudiantine. Merci à vous d'avoir contribué au bon déroulement de mon cursus universitaire. Longue vie à vous.

***A mes cousins***

**Moulaye, Alik, Hasseye, Gaoussou, Mahamane, Nana, Catherine** puisse Dieu renforcer nos liens de sang, guider nos chemins et nous donner une longue vie.

***A ma belle famille***

La famille N'Diaye, vous m'avez fait confiance et vous m'aimez comme votre fille. Merci d'être là pour moi.

***A mes nièces***

Mes petites princesses kadidiatou et Djénéba Toure, longue vie à vous mes amours.

***A mes amis***

Fatim Bati KANÉ, Adjaratou KEÏTA, Djenebou KEITA, Fatoumata DIAWARA, Sylvie TRAORE, Alimata TRAORE. Merci à vous d'avoir toujours été là pour moi. Puisse nos liens d'amitié perdurer pour toujours. Vous êtes mes sœurs par choix.

***A mon amie Fatim Bati KANÉ***

Mon amie d'enfance, ma partenaire de guerre et de galère, tant de banditisme, tant de complicité, tant de don de soi, tant de sacrifice et surtout tant d'amour partagé. Tu as toujours été là pour moi et sache que réciproquement tu pourras toujours compter sur moi. Ma guerrière malgré le coup dur que t'a infligé la vie, tu restes debout et plus forte que jamais. Toute ma reconnaissance et mon respect t'accompagne. Repos éternel à Nana THIERO.

***Aux enseignants de la Faculté de Pharmacie***

Merci pour la qualité de l'enseignement et de la formation reçue.

***A Dr Mohamed Moumoune TRAORÉ***

Mon chef, un homme d'une gentillesse extrême, d'une sympathie sans égale et d'une humilité hors norme. Merci pour l'accompagnement. Puisse Dieu vous donner une longue et belle vie dans la santé.

***A Dr Amadou Sékou TRAORÉ***

Cette thèse est la vôtre, merci de la qualité de l'encadrement, merci pour le suivi. Merci pour cette belle formation, merci pour cette disponibilité, pour cette grande patience, à jamais vous resterez dans mon estime. Veuillez recevoir ma plus profonde admiration et ma plus grande reconnaissance.

Merci pour tout cher Docteur.

***A la famille TRAORE et TOURE***

Sans vous, rien de tout ceux-ci ne serait arrivés. Merci pour tout ma famille.

***A mes groupes d'exposés***

Bakoroba DIARRA, Dramane SAMAKÉ, Seydou DEMBÉLÉ, Dr Seydou Lalama DEMBÉLÉ, le chemin fut long, très long mais nous y sommes arrivés. Ce travail est le vôtre. Allaye BOCOUM, Dr Jean de Dieu, Bintou COULIBALY, Dr Damianne, Dr Johanna, Mahady MACALOU, Dr Amadou SANGHO, Johnny MIYO, Dr Nicolette, c'était pas facile mais nous étions les plus forts. Bonne carrière professionnelle à nous.

***Au personnel de l'équipe entomologie.***

Prof Cheick Fantamady TRAORÉ, Prof Guimogo DOLO, Dr Sadik KONÉ, Mme TRAORÉ Assan DIAKITÉ, Dr Issa TRAORE, Dr Penda SANGARÉ, Dr Younoussa ZIGUIMÉ, Dr Alahaye Mahamane MAIGA, Dr Siriman SAMAKÉ; Dr Alou KEITA ; Bintou KANOUTE, Gaoussou FOFANA, Mamadou GOITA.

***A Mme Macalou Rabiadou Diarra***

Tante Rabi tu es une personne gentille, adorable avec le cœur sur la main et toujours là pour les autres. Ce fut un réel plaisir de te connaître et de collaborer avec toi. Puisse Dieu te donner une longue et belle vie dans la santé.

***A tous les internes du MRTC***

***A toute la 12<sup>ème</sup> promotion (Elimane Mariko) du Numerus clausus***

***A mon amie et grande sœur Kadia Doumbia***

Tu es pour moi cette grande sœur que je n'ai jamais eue. Tu m'as aimé sans condition sache que tu occupes également une grande place dans mon cœur. Puisse Dieu accomplir tes vœux les plus chers. Longue vie à toi ma grande sœur de cœur.

***A mon ami Jean de DIEU GUETABA***

Mon ami de galère, la vie estudiantine au Point-G n'a pas toujours été rose pour nous. Néanmoins, nous avons toujours su remonter la pente avec abnégation, courage, entraide et bravoure. Toutes ces lourdes épreuves, nous les avons traversées ensemble et voilà le résultat. Le Docteur de la gloire, bonne carrière pharmaceutique à toi et longue vie.

***A mon amie Damianne***

Ma Béninoise, ma petite Dr Dami, Mrs René, tu es une personne exceptionnelle avec un grand cœur en or. Merci pour cette belle considération, pour cette belle amitié. Puisse Dieu te donner tout ce que tu désires dans cette vie. Longue vie à toi et à ta petite famille.

***A mon amie kadidiatou COULIBALY***

Ma généreuse française, merci de ton soutien et de ton amour à mon égard malgré cette longue distance. Puisse ta générosité et ta bonne foi t'ouvrir les portes du paradis.

***A mes maris***

Issa KALOSSSI, André SOMBORO, Alou KEITA, Siriman SAMAKÉ, Moussa KONATÉ, Salif THIAM, Oumar KASSOGUÉ, Elhadji BERRUZ, merci pour l'accompagnement.

***Aux personnels de la pharmacie ETOILE***

Merci pour tout.

***Aux chauffeurs du MRTC***

Massa KEITA, Bakary COULIBALY, Boubacar KONATE, Drissa NIARÉ, Oumar DOUMBIA, Amadou TINKYANO, Sékouba CAMARA, Seydou KEITA, Naman KEITA, Bourama CAMARA, merci pour votre disponibilité, votre sympathie et votre patience. Ce fut agréable de collaborer avec vous.

***Aux guides des villages de Gouna et Cissébouyou***

**A tous ceux** qui de près ou de loin ont contribué à l'aboutissement de ce travail. Recevez ici ma plus grande reconnaissance, ma plus grande estime et ma plus grande gratitude. Je ne vous dirais jamais assez **MERCI**.

**HOMMAGES AUX  
MEMBRES DU  
JURY**

***A notre Maître et Président du jury***

**Professeur Mahamadou DIAKITE**

PhD en Immunogénétique humaine et parasitaire,  
Vice-Recteur de l'Université des Sciences et Techniques et Technologiques de Bamako,  
Chef de l'Unité d'Immunogénétique parasitaire du MRTC-Entomologie,  
Directeur Scientifique du Centre de Recherche Universitaire Clinique (UCRC),  
Secrétaire permanent du Comité National d'Éthique de l'USTTB.

Cher Maître, vous nous faites un immense honneur en acceptant de présider ce jury.  
Votre humanisme, votre sens élevé de la responsabilité et du travail bien fait nous a énormément impressionné. En nous laissant profiter de votre sagesse, de vos connaissances et de votre humilité trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.  
Cher Maître puisse Dieu vous accordez une longue vie afin que vous puissiez continuer à apporter votre pierre à l'édifice.

***A notre Maître et juge***

**Dr Moussa KEITA**

DEA en Entomologie et Parasitologie médicales,  
PhD en Entomologie et Parasitologie médicales,  
Assistant en Entomologie-Parasitologie à la Faculté de Médecine (FMOS),  
Chercheur au Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC).

Cher Maître, votre expertise, votre rigueur, votre sens élevé de la compréhension apporteront un plus à la qualité de cette thèse. Vous êtes un exemple pour la jeune génération de futurs chercheurs. Soyez remercié pour tout le travail que vous abattez dans le domaine de la recherche en Entomologie. Veuillez recevoir Cher Maître l'expression de ma profonde reconnaissance.

***A notre Maître et juge***

**Dr Cheick Amadou COULIBALY**

Master en Entomologie médicale et vétérinaire,  
PhD en Entomologie et Parasitologie médicales,  
Chargé de recherche à la Faculté de Pharmacie (FAPH),  
Chercheur au Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC).

Cher Maître, nous sommes honorés de vous compter parmi nous. Votre inconditionnel amour pour la recherche force notre admiration . Merci pour votre disponibilité permanente à notre égard et lors de nos nombreuses sollicitations. Veuillez recevoir ici, l'expression de notre profonde gratitude.

***A notre Maître et juge***

**Dr Amadou Sékou TRAORE**

Docteur en Pharmacie,  
Master en Entomologie médicale et vétérinaire,  
PhD en Entomologie médicale/Biologie des interactions,  
Chercheur au Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC),  
Chercheur au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC).

Un grand homme droit, honnête, rigoureux, sérieux, serviable, disponible avec des valeurs et des principes implacables. Vous nous avez appris à regarder de l'avant et à avoir confiance en nous. Plus qu'un homme de science vous êtes une personne avec un grand cœur soucieux de l'avenir et du devenir de son prochain. Vos conseils et votre sens élevé du partage de la connaissance nous ont permis de réaliser ce travail avec un minimum de difficulté. Nous sommes fiers d'avoir été votre disciple. Pour l'honneur et pour le privilège que vous avez fait en acceptant de juger ce travail, veuillez recevoir l'expression de notre profond respect et de notre profonde reconnaissance.

Cher Maître, longue et heureuse vie à vous dans la santé.

***A notre Maître et codirecteur***

**Dr Mohamed Moumine TRAORE**

Docteur en Médecine,  
Master en Science Environnementale,  
Candidat PhD en Santé communautaire et environnementale,  
Assistant de Santé environnement à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie,  
Chercheur au Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC),  
Chercheur au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC).

Cher Maître, vous êtes d'une gentillesse extrême, d'une sympathie sans égale et d'une humilité hors norme. Votre disponibilité, votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître admiré, admirable, respecté et respectable de tous . Pour le privilège d'avoir bénéficié de votre enseignement et de vos précieux conseils, recevez ici Cher Maître, le témoignage de ma profonde gratitude.

Merci pour tout cher Maître , Puisse Dieu vous maintenir longtemps en vie et en bonne santé

.

***A notre Maître et Directeur de thèse***

**Professeur Guimogo DOLO**

PhD en Entomologie et Parasitologie médicales,  
Responsable de l'enseignement de la génétique à la FMOS,  
Chef de l'Unité de Biologie moléculaire du MRTC-Entomologie,  
Membre du Comité Sahélien des Pesticides (CILSS),  
Membre du Vector *Control Working Group* (VCWG) de *Roll Back Malaria*,  
Consultant du Programme Santé de *Health Institut* de l'Université de Columbia.

Cher Maître, c'est un honneur et une fierté pour nous de vous voir diriger cette thèse. Merci pour la qualité de l'enseignement reçu et pour tout ce que vous apportez dans le domaine de la recherche. Puisse le Tout-puissant vous gratifiez convenablement.  
Veillez recevoir l'expression de toute ma considération et de ma profonde gratitude.

# **TABLE DES MATIÈRES**

**Table des matières**

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>2. OBJECTIFS</b> .....	<b>4</b>
2.1. Objectif général .....	<b>5</b>
2.2. Objectifs spécifiques.....	<b>5</b>
<b>3. GENERALITES</b> .....	<b>7</b>
3.1. Paludisme de nos jours : épidémiologie.....	<b>7</b>
3.1.1. Répartition géographique.....	<b>7</b>
3.2. Parasites responsables du paludisme.....	<b>9</b>
3.2.1. Cycle biologique du parasite .....	<b>10</b>
3.3. Anophèles vecteurs .....	<b>12</b>
3.3.1. Cycle biologique des anophèles .....	<b>14</b>
3.4. Lutte antivectorielle du paludisme .....	<b>16</b>
3.4.1. Lutte physique .....	<b>16</b>
3.4.2. Lutte biologique.....	<b>17</b>
3.4.3. Lutte génétique : en cours de développement.....	<b>17</b>
3.4.4. Lutte chimique.....	<b>18</b>
<b>4. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>22</b>
4.1. Cadre/lieu d'étude .....	<b>23</b>
4.2. Type et période d'étude .....	<b>23</b>
4.3. Matériel d'étude : stations ATSB .....	<b>23</b>
4.4. Matériel biologique : <i>An. gambiae s.l.</i> .....	<b>24</b>
4.4.1. Description de la souche d' <i>An. gambiae s.l.</i> .....	<b>24</b>
4.4.2. Matériel utilisé pour la capture des populations sauvages d'anophèles .....	<b>24</b>
4.4.3. Capture des moustiques sauvages.....	<b>25</b>
4.4.4. Conditionnement à l'insectarium des moustiques sauvages .....	<b>26</b>
4.5. Test d'exposition des moustiques aux stations ATSB.....	<b>26</b>
4.5.1. Préparation des moustiques .....	<b>26</b>
4.5.2. Évaluation de la prise du repas contenant l'uranine .....	<b>27</b>
4.5.3. Détermination des taux d'engorgement des populations d' <i>An. gambiae s.l.</i> à 24 h et à 48 h après exposition à l'ATSB.....	<b>28</b>
4.5.4. Détermination des taux de mortalité des populations d' <i>An. gambiae s.l.</i> à 24 h et 48h après exposition à l'ATSB.....	<b>28</b>
4.5.5. Inspection de l'intégrité des membranes ATSB pendant six (6) mois d'exposition .....	<b>29</b>
4.5.6. Variation du poids des deux types de membranes ATSB.....	<b>29</b>
4.6. Collecte et analyse des données .....	<b>29</b>
4.7. Considérations éthiques.....	<b>29</b>

<b>5. RESULTATS</b> .....	<b>32</b>
5.1. Intégrité physique des deux types de membranes ATSB.....	32
5.2. Variation mensuelle du poids des deux types de membranes ATSB.....	32
5.3. Taux d'engorgement d' <i>An. gambiae s.l.</i> à 24 et 48 heures après exposition aux deux types de membranes ATSB .....	33
5.3.1. Taux d'engorgement au mois d'août.....	33
5.3.2. Taux d'engorgement au mois de septembre .....	34
5.3.3. Taux d'engorgement au mois d'octobre.....	35
5.3.4. Taux d'engorgement au mois de novembre.....	36
5.3.5. Taux d'engorgement au mois de décembre .....	37
5.3.6. Taux d'engorgement au mois de janvier.....	37
5.4. Taux de mortalité des populations d' <i>An. gambiae s.l.</i> à 24 et 48 heures après exposition aux deux types de membranes ATSB.....	39
5.4.1. Taux de mortalité au mois d'août.....	39
5.4.2. Taux de mortalité au mois de septembre .....	40
5.4.3. Taux de mortalité au mois d'octobre.....	41
5.4.4. Taux de mortalité au mois de novembre.....	42
5.4.5. Taux de mortalité au mois de décembre .....	43
5.4.6. Taux de mortalité au mois de janvier.....	44
<b>6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION</b> .....	<b>46</b>
6.1. Intégrité physique de la membrane des stations ATSB .....	46
6.2. Variation du poids des stations ATSB.....	47
6.3. Taux d'engorgement d' <i>An. gambiae s.l.</i> à 24 et 48 heures après exposition aux deux types de membranes ATSB .....	47
6.4. Taux de mortalité des populations d' <i>An. gambiae s.l.</i> à 24 et 48 heures après exposition aux deux types de membranes ATSB.....	48
6.5. Limites de l'étude .....	50
<b>7. CONCLUSION</b> .....	<b>51</b>
<b>8. RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>53</b>
<b>9. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>55</b>
<b>FICHE SIGNALÉTIQUE</b> .....	<b>59</b>
<b>SERMENT DE GALIEN</b> .....	<b>61</b>

# **SIGLES ET ABBREVIATIONS**

**Ace-1** : Genes encoding Acetylcholinesterase (gène codant pour l'acétylcholinestérase et responsable de la résistance aux carbamates et aux organophosphorés chez les moustiques)

**An.** : *Anopheles*

**ARN** : Acide ribonucléique

**ATSB** : "Attractive Toxic Sugar Bait" (appât sucré attrayant toxique)

**Bti** : *Bacillus thuringiensis israelensis*

**DS** : Standard déviation (Écart-type)

**EDSM** : Enquêtes Démographiques et de Santé du Mali

**F<sub>0</sub>** : Femelle sauvage

**KDR** : Knock down résistance (résistance d'effet de choc)

**LDPE** : Polyéthylène Linéaire de basse Densité

**MILDA** : Moustiquaire Imprégnée d'insecticides à longue durée d'Action

**MRTC** : Malaria Reserach and Training Center (Centre de recherche et de formation sur le paludisme)

**m** : Mètre

**M** : Mortalité

**N** : Nombre (généralement le grand total)

**n** : Nombre (nombre journalier)

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**P.** : *Plasmodium*

**PCR** : Polymérase Chain Réaction (Réaction de polymérisation en chaine )

**PID** : Pulvérisation Intradomiciliaire

**PNLP** : Programme National de Lutte contre le Paludisme

**Te** : Taux d'engorgement

**TIE** : Taux d'inoculation entomologique

**Tm**: Taux de mortalité

**TPI**: Traitement Préventif Intermittent

**RTS,S (Mosquirix™) :** Vaccin à base de protéine recombinant actif contre *Plasmodium falciparum*

**SEBS:** Styrène Éthylène Butylène Styrène

*s.l. :* *Sensu lato* (Sens large)

*s.s. :* *Sensu stricto* (Sens strict)

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

**UV :** Ultra-Violet

**v :** Vivant

**% :** Pourcentage

# **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1.</b> Répartition géographique des cas de paludisme dans le monde (Source : OMS, 2020).....	8
<b>Figure 2.</b> Cycle de développement de Plasmodium falciparum : A) cycle chez le moustique ; B) cycle chez l'Homme (Sherman, 2005) .....	11
<b>Figure 3.</b> Répartition géographique des membres du complexe Anopheles gambiae en Afrique .....	13
<b>Figure 4.</b> Cycle biologique des anophèles (MRTC, 2014).....	14
<b>Figure 5 .</b> Préparation artisanale des ATSB .....	21
<b>Figure 6 .</b> Différentes présentations de l'ATSB : en bouteille , en forme de champignon .....	21
<b>Figure 7.</b> Photo des versions de stations d'ATSB (A : Version 1 et B : Version 2) .....	24
<b>Figure 8.</b> Photo du matériel de capture des anophèles sauvages (MRTC).....	25
<b>Figure 9.</b> Photo de la Cage BugDorm .....	27
<b>Figure 10.</b> Variation du poids des deux types de membranes ATSB au cours de 6 mois de test .....	32
<b>Figure 11 .</b> Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois d'août 2020. ....	33
<b>Figure 12.</b> Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de septembre 2020. ....	34
<b>Figure 13.</b> Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois d'octobre 2020. ....	35
<b>Figure 14.</b> Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de novembre 2020.....	36
<b>Figure 15.</b> Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de décembre 2020. ....	37
<b>Figure 16.</b> Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de janvier 2021.....	38
<b>Figure 17.</b> Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois d'août 2020. ....	39
<b>Figure 18.</b> Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de septembre 2020. ....	40
<b>Figure 19 .</b> Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois d'octobre 2020. ....	41
<b>Figure 20.</b> Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de novembre 2020.....	42
<b>Figure 21.</b> Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de décembre 2020. ....	43
<b>Figure 22.</b> Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de janvier 2021. ....	44

# **INTRODUCTION**

## 1. INTRODUCTION

Le paludisme est une protozoose due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre d'un vecteur infestant, anophèle femelle. Il existe cinq espèces de parasites responsable du paludisme chez l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* (1). Le paludisme est très répandu en Afrique, et les enfants de moins de 5 ans ainsi que les femmes enceintes sont les plus vulnérables (1). Selon les données de l'Enquête Démographique et de Santé du Mali (EDSM-VI) en 2018, le taux de prévalence du paludisme était de 19 % (2).

Les stratégies nationales de lutte contre le paludisme reposent essentiellement sur le traitement curatif précoce par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine CTA, la chimio-prévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois (CPS), le traitement Préventif Intermittent (TPI) par la sulfadoxinepyriméthamine chez la femme enceinte (1) et la lutte anti vectorielle par l'utilisation d'insecticide chimique à travers les moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILDA) majoritairement, la pulvérisation intra domiciliaire (PID) et la lutte anti-larvaire limitées à certains endroits (1).

Au Mali, à l'instar des autres pays, les anophèles développent des résistances par modification de cible (KDR, ace-1, RDL), métabolique (détoxication, excrétion), cuticulaires et comportementales (piqûres à l'extérieur et ou à des heures inhabituelles) à certains insecticides utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires et pour la PID, limitant ainsi le contrôle et l'élimination du paludisme. Face à cette résistance de plus en plus expansive et à l'absence de développement rapide de nouvelles molécules insecticides, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) encourage le développement de nouvelles stratégies de lutte antivectorielle afin d'apporter d'éventuelles solutions aux problèmes de résistances et de la transmissions persistantes (transmission résiduelle) (3). C'est dans ce contexte que les appâts sucrés attractants toxiques ou ATSB (*Attractive Toxic Sugar Bait*) ont été développés.

Il s'agit d'un nouvel outil de lutte antivectorielle dont le principe est basé sur l'attraction et l'induction à la mort des moustiques imagos par ingestion de jus sucré toxique : l'approche « attirer-tuer ». En effet le sucre est crucial pour la survie des anophèles (4–6), car il constitue la principale source d'énergie pour de nombreuses activités biologiques tels que l'essaimage pour l'accouplement, la recherche d'un repas de sang, la recherche d'un site de ponte et pour

l'alimentation. Le concept d'ATSB est de fournir un repas de sucre attractif et mortel pour les moustiques de sorte à réduire considérablement la population des adultes. A la différence des outils existants de lutte à base d'insecticide (MILDA, PID) qui agissent le plus souvent par contact, les ATSB agissent par ingestion. Cela leur permet donc de s'affranchir des problèmes de résistances que connaissent les insecticides de contact. De plus, les ATSB ciblent à la fois les mâles et femelles qui se nourrissent tous deux de sucre (même si la femelle en plus, se nourrit de sang). L'efficacité des ATSB dans la lutte contre les vecteurs du paludisme a été démontrée dans de nombreuses études au Mali (7–10) et dans d'autres pays (11,12).

Ainsi, avant leur mise sur le marché, ces stations nécessitaient certaines évaluations portant sur leur efficacité, leur rémanence et leur durabilité en milieu semi ou naturel. De ce fait, une première génération de station ATSB avait été confectionnée et testée afin de déterminer son efficacité, sa durabilité et sa rémanence (13,14). Ces tests ont démontré que cette première version des stations ATSB avait une membrane très rigide, ce qui limitait l'accès des moustiques à la solution ATSB. De plus la membrane suintait, ce qui laissait couler la solution ATSB. Ces défaillances pouvaient donc affecter l'efficacité et la durabilité des stations ATSB. Partant de ce constat, une amélioration des stations s'avérait nécessaire. C'est ainsi qu'une seconde version de station ATSB a vu le jour.

Si la première version de la station ATSB (de dimension 20/28cm) avait une membrane rigide faite à base de polyéthylène linéaire de basse densité (LDPE), la seconde version avait une membrane faite de styrène-éthylène butylène-styrène (SEBS) ce qui la rendait souple, molle, élastique et avec une plus petite dimension (18/26cm). Afin de vérifier l'amélioration de la première version, nous proposons à travers cette thèse d'évaluer la rémanence, l'efficacité et la durabilité de ces deux versions de stations ATSB.

# OBJECTIFS

## **2. OBJECTIFS**

## **2.1. Objectif général**

Évaluer l'efficacité et la durabilité de deux versions de membranes ATSB.

## **2.2. Objectifs spécifiques**

- Déterminer le taux d'engorgement d'*An. gambiae s.l.* à 24 et 48 heures après exposition aux deux versions de membranes ATSB ;
- Déterminer le taux de mortalité des populations d'*An. gambiae s.l.* à 24 et 48 heures après exposition aux deux versions de membranes ATSB ;
- Déterminer l'intégrité physique et la variation du poids au cours du temps des deux versions de membranes ATSB.

# **GENERALITES**

### **3. GENERALITES**

#### **3.1. Paludisme de nos jours : épidémiologie**

##### **3.1.1. Répartition géographique**

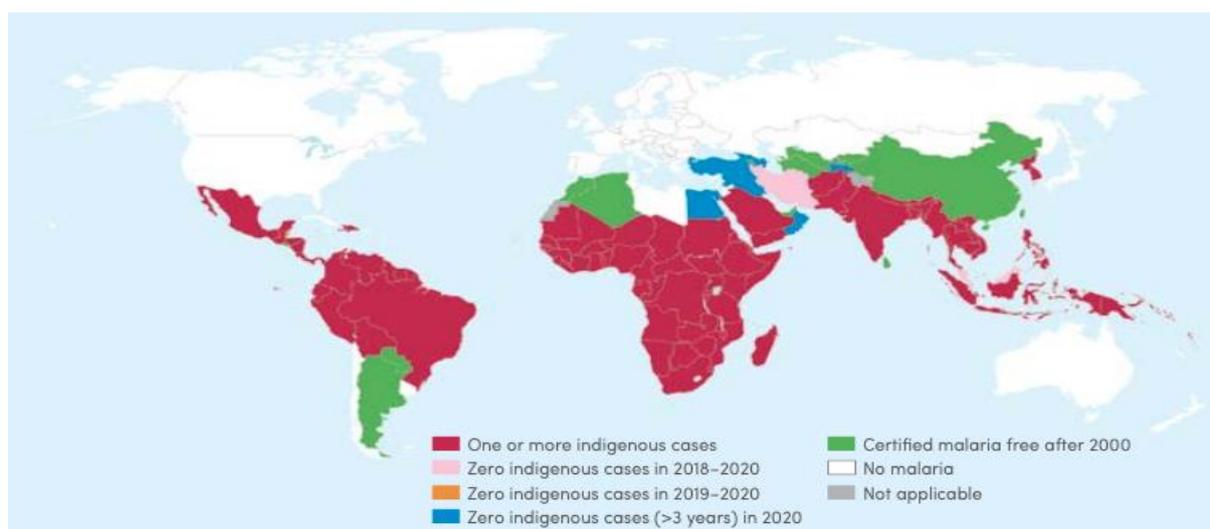
Le paludisme est très répandu dans la zone intertropicale. La répartition géographique du paludisme varie d'une zone à l'autre à cause des facteurs épidémiologiques (distribution des anophèles, capacité vectorielle, caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium*, immunité, etc.) qui influencent sa transmission (17).

Selon l'OMS, le nombre de cas du paludisme en 2020 à travers le monde est estimé à 241 millions dans 85 pays d'endémie palustre (y compris la Guyane en France) soit une hausse par rapport aux 229 millions de cas rapportés en 2019 et aux 227 millions en 2000 (1) (Fig. 1). En 2015, le nombre de cas de paludisme était estimé à 224 millions lors de la définition de la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. Le nombre de décès dus au paludisme a progressivement baissé entre 2000-2019 passant de 896 000 à 558 000 cas. En 2020, avec la perturbation des services pendant la pandémie du covid-19, le nombre de décès dû au paludisme a augmenté de 12% par rapport à 2019 atteignant 627 000 cas (1). Les enfants de moins de 5 ans représentaient 87% des personnes ayant un décès associé au paludisme en 2000, contre 67% en 2019 et malheureusement 77% en 2020. Dans le monde, près de 96% des décès dus au paludisme ont été enregistrés dans 29 pays. Six 6 pays ont concentré plus de la moitié de décès soit près de 55% dans le monde en 2020 (le Nigeria 26,8%, la République Démocratique du Congo 12,0%, l'Ouganda 5,4%, le Mozambique 4,2%, l'Angola 3,4% et le Burkina Faso 3,4%) (1).

La région Afrique représente à elle seule 95% (228 millions) des cas estimés en 2020 (1). Ainsi, même si le nombre de cas de paludisme était moins élevé (204 millions) en 2000 qu'en 2019, l'incidence du paludisme a baissé de 368 à 222 cas pour 1 000 habitants exposés au risque de paludisme sur cette période avant de subir une hausse de 232 en 2020 en raison de la perturbation des services pendant la pandémie du covid-19, ce qui rend complexe l'interprétation de l'évolution de la transmission de la maladie au sein d'une population qui ne cesse de croître (passant de 665 millions en 2000 à 1,1 milliard en 2019). La région Afrique regroupe à elle seule 96% des décès globaux. Si ce nombre de décès global dû au paludisme

avait diminué de 36% passant de 840 000 en 2000 à 534 000 en 2019, il est malheureusement remonté à 602 000 en 2020. Cependant la mortalité associée a baissé de 62% entre 2000-2020. Selon les estimations, 1,7 milliards de cas de paludisme et 10,6 millions de décès associés ont été évités dans le monde entre 2000 et 2020. La plupart des cas (82%) et des décès (95%) évités l'auraient été dans la région Afrique de l'OMS (1). Le paludisme existe faiblement en Afrique du Nord, où l'on rencontre les espèces *Plasmodium vivax* et *P. malariae*. Il est largement répandu dans toute l'Afrique intertropicale où coexistent *P. falciparum*, *P. ovale* et, pour une moindre part, *P. malariae* (1). Dans certaines zones d'Afrique de l'Est, on rencontre aussi *P. vivax*. La transmission est intense à Madagascar, où les quatre espèces coexistent. Généralement, les zones de fortes endémies en Afrique partent de la sous-région du Sahara et s'étendent à la zone équatoriale (1).

Première cause de morbidité et de mortalité au Mali, le paludisme impacte majoritairement les enfants de moins de cinq ans avec une prévalence de 19 % en 2019 (17). Le Mali fait partie des 10 pays d'Afrique où le nombre de cas du paludisme est le plus élevé ( $\geq$  à 3 % des cas globaux) et des 7 pays où le nombre de décès dans le monde est  $\geq$  à 3 % (1). A l'instar de la tendance mondiale entre 2016 et 2019, le Mali a aussi connu une baisse du nombre de cas passant de 6 902 717 à 6 559 792 puis une hausse en 2020 (7 238 665 cas) tandis que le nombre de décès n'a cessé de croître entre 2016 et 2020 en passant de 13 598 à 19 316 (1). La prévalence du paludisme varie d'une région à l'autre, de 1 % à Bamako à 30 % dans la région de Sikasso (17).



**Figure 1.** Répartition géographique des cas de paludisme dans le monde (Source : OMS, 2020)

### 3.2. Parasites responsables du paludisme

Le *Plasmodium* est un parasite hématozoaire flagellé des vertébrés et dont la transmission est assurée par la piquûre d'un arthropode hématophage (18). Ce sont des protozoaires appartenant au Domaine des *Eukaryota*, au Règne des *Chromalveolata*, à la Division des *Alveolata*, au Phylum des *Apicomplexa*, à la Classe des *Aconoidasida*, à l'Ordre des *Haemosporida*, à la Famille des *Plasmodiidae* et au Genre *Plasmodium*. Il existe cinq espèces plasmodiales chez l'Homme :

- ***Plasmodium falciparum*** : responsable de la fièvre tierce maligne, est l'espèce la plus redoutable, la plus répandue, la plus dangereuse, la plus pathogène et la plus mortelle surtout dans les zones intertropicales où le paludisme sévit de façon endémique. En Afrique *P. falciparum* est dominant avec 98,1% des cas estimés de paludisme en 2020 selon l'OMS (1). Il est également présent dans les zones tropicales d'Amérique Latine et d'Asie. Il est responsable de la quasi-totalité des décès dus au paludisme et représente 85 à 90% de la formule parasitaire au Mali (19). Le 6 octobre 2021, l'OMS a recommandé l'utilisation du vaccin **RTS,S (Mosquirix™)**, un vaccin à base de protéine recombinant actif contre *Plasmodium falciparum* pour prévenir le paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivants dans des zones de transmission à haute prévalence (1).

- ***Plasmodium vivax*** : est responsable de la fièvre tierce bénigne et est beaucoup moins virulent que *P. falciparum* mais coexiste avec celui-ci dans de nombreuses parties du monde (19). Il est beaucoup plus rarement observé en Afrique où son pourcentage d'infection a diminué, passant de 8 % (18,5 millions) en 2000 à 2 % (4,5 millions) en 2020 (1).

- ***Plasmodium ovale*** : est responsable de la fièvre tierce bénigne, présent surtout dans les régions où *P. vivax* est absent ou rare (Afrique noire). Principalement trouvée en Afrique de l'ouest, cette espèce ne tue pas mais peut entraîner des rechutes 4 à 5 ans après la primo infection (19).

- ***Plasmodium malariae*** : Il est l'agent responsable de la fièvre quarte avec une distribution mondiale très inégale. Il n'est pas meurtrier mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo infection. C'est un parasite essentiellement présent en Afrique et en Asie (19).

- ***Plasmodium knowlesi*** : Parasite de singe (macaques à longue queue), il peut aussi infecter l'Homme. Cette espèce est présente uniquement dans certaines régions d'Asie du Sud-Est (Malaisie, Singapour, Thaïlande, Myanmar, Vietnam, Philippines et Cambodge). C'est une

espèce dont l'inféodation à l'homme a été récemment mise en évidence. *Plasmodium knowlesi* est responsable souvent jusqu'à 70% de cas de paludisme en Asie du Sud (20–22).

### **3.2.1. Cycle biologique du parasite**

#### **3.2.1.1. Schizogonie ou multiplication asexuée chez l'Homme**

##### **3.2.1.1.1. Schizogonie hépatique ou exo-érythrocytaire**

Lorsque l'anophèle femelle prend son repas de sang sur un individu, elle lui injecte le parasite (sporozoïtes) présent dans sa salive. Les sporozoïtes restent dans le sang une demi-heure avant de gagner les hépatocytes qui leurs servent d'hôtes. C'est la phase de schizogonie hépatique (cycle exo-érythrocytaire I) (23). Les sporozoïtes vont se transformer en trophozoïtes hépatocytaires, qui par la suite vont grossir avant de se diviser en plusieurs fois dans le noyau. Au bout de 8 à 15 jours, l'hépatocyte est envahi par une masse de corps bleu appelée schizontes hépatocytaires (23). A la maturité on observera un éclatement des schizontes et une libération des mérozoïtes dans le sang (Fig. 2).

##### **3.2.1.1.2. Schizogonie érythrocytaire ou endocytaire**

Chaque mérozoïte pénètre dans une hématie et se transforme alors en trophozoïtes. Le parasite évolue : il augmente de taille, s'arrondit en prenant l'aspect d'une bague à chaton, se divise pour donner des schizontes matures (corps en rosace). Ensuite les hématies parasitées éclatent en libérant les parasites infectieux (mérozoïtes). Les mérozoïtes deuxième génération libérés dans le sang vont infecter d'autres hématies saines. Ce cycle de 48 à 72 h détermine l'accès fébrile et varie en fonctions des espèces plasmodiales. Certains schizontes vont devenir des gamétocytes mâles, d'autres des gamétocytes femelles (Fig. 2).

#### **3.2.1.2. Sporogonie ou multiplication sexuée chez l'anophèle**

Lorsque le moustique prend son repas sur un individu dont le sang est parasité, tous les parasites sont digérés sauf les gamétocytes. Les gamétocytes mâles et femelles se retrouvent dans l'estomac du moustique : c'est l'étape sexuée de la reproduction du paludisme (23). Les gamétocytes femelles se transforment en macrogamètes tandis que les gamétocytes mâles subissent une ex- flagellation en donnant plusieurs microgamètes. Dans l'intestin du moustique, il y aura la fusion d'un microgamète mâle et d'une macrogamète femelle pour donner un œuf mobile : l'ookinète. Celui-ci migre à travers la paroi digestive puis se fixe sur



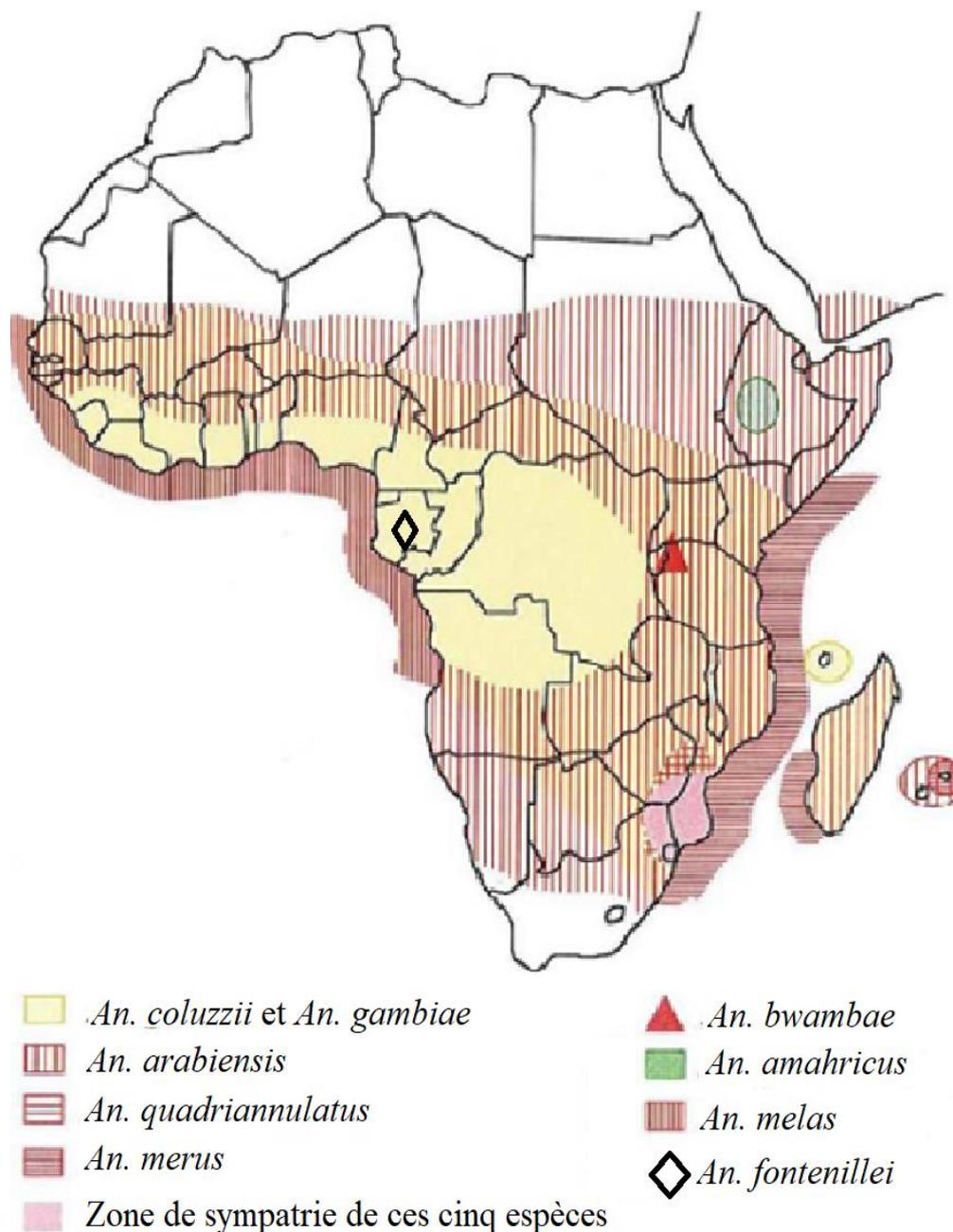
### 3.3. Anophèles vecteurs

Le paludisme humain est généralement transmis par la pique infectante d'un moustique femelle appelé anophèle. Sur le plan de la nomenclature, les anophèles appartiennent au Règne des *Animalia*, au *Phylum* des *Arthropoda*, à la Classe des *Insecta*, à l'Ordre des *Diptera*, au Sous-ordre des *Nematocera*, à la Famille des *Culicidae* et à la sous-famille des *Anophelinae* et au Genre *Anopheles*.

Sur plus de 3000 espèces de moustiques identifiés dans le monde, environ 400 appartiennent au genre *Anopheles* parmi lesquelles une soixantaine sont capable de transmettre le *Plasmodium* humain. Sur le continent africain, les vecteurs majeurs sont au nombre de huit : *An. gambiae*, *An. coluzzii*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. merus*, *An. melas*, *An. moucheti*, *An. nili* avec les trois premiers cités qui sont les plus dominants et appartiennent au complexe *Anopheles gambiae* (24). Le complexe *Anopheles gambiae* (ou *Anopheles gambiae s.l*) comporte 9 espèces jumelles ou cryptiques (impossible à différencier morphologiquement) :

- *Anopheles amhricus* (Hunt, Wilkerson & Coetzee, 2013);
- *Anopheles arabiensis* (Patton, 1904) ;
- *Anopheles bwambe* (White, 1985) ;
- *Anopheles coluzzii* (Coetzee & Wilkerson, 2013) ;
- *Anopheles fontenillei* (Barron, Paupy & Rahola, 2019) ;
- *Anopheles gambiae* (Giles, 1902) ;
- *Anopheles melas* (Théobald, 1903) ;
- *Anopheles merus* (Donitz, 1902) ;
- *Anopheles quadriannulatus* (Théobald, 1911).

Ces espèces jumelles ont des aires de répartition variables en Afrique (Fig. 3). Au Mali, ce sont les vecteurs du complexe *An. gambiae* et du groupe *An. funestus* qui transmettent le paludisme (25).



**Figure 3.** Répartition géographique des membres du complexe *Anopheles gambiae* en Afrique (d'après Danis et Mouchet, 1991, actualisé en 2020)

### 3.3.1. Cycle biologique des anophèles

Les anophèles ont deux phases de vie ; une première phase aquatique et une seconde phase qui est aérienne (Fig. 4).

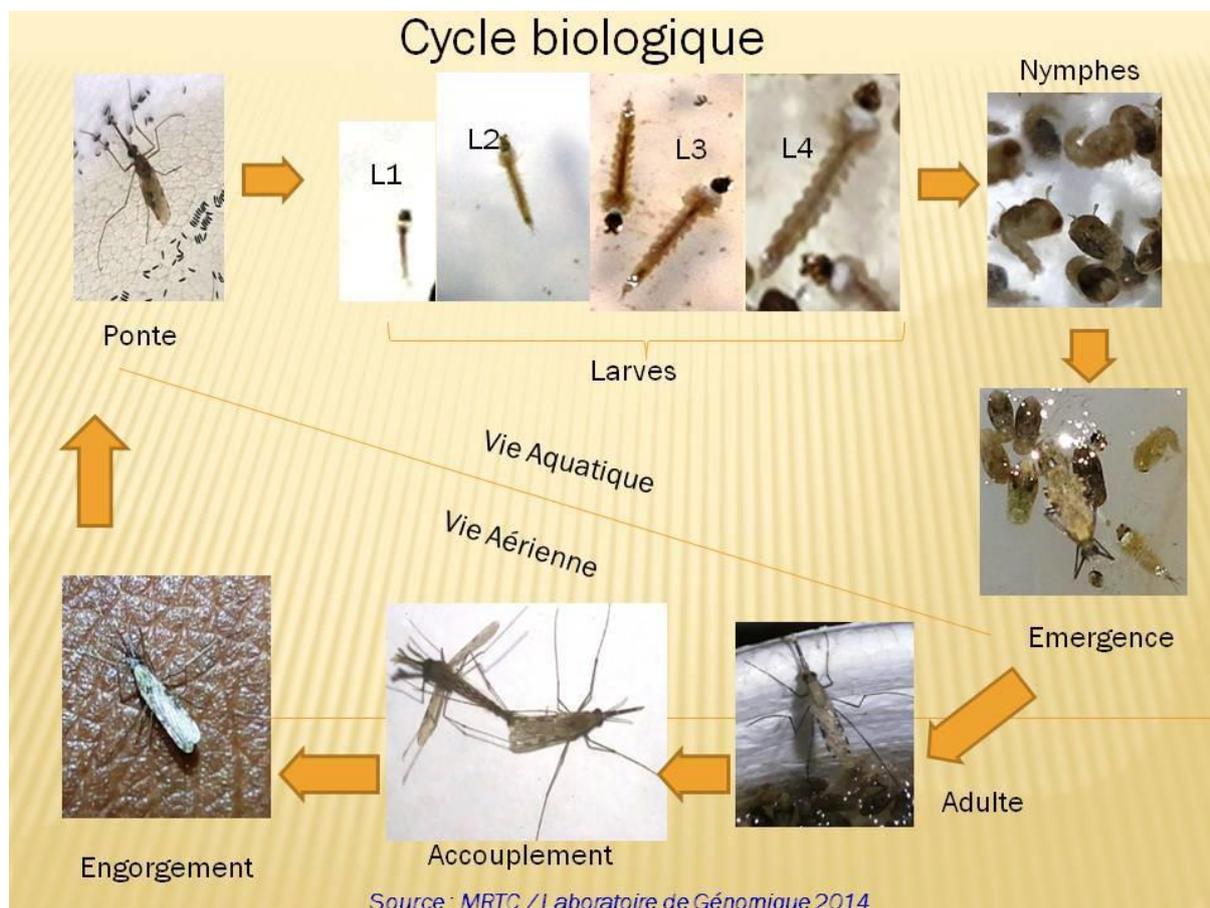


Figure 4. Cycle biologique des anophèles (MRTC, 2014)

#### 3.3.1.1. Stade aquatique

**Les œufs :** l'anophèle femelle ne s'accouple généralement qu'une seule fois durant toute sa vie. Après l'accouplement, la maturation des œufs nécessite des protéines sanguines, amenant ainsi l'anophèle femelle à prendre un repas de sang (24). La maturation des œufs dure environ 48 heures à l'issue desquels la femelle cherchera au crépuscule un site de ponte. L'anophèle femelle peut pondre en une seule ponte environ 50 à 300 œufs isolément. De couleur blanchâtre à la ponte, les œufs deviennent bruns au bout de quelques minutes. Les œufs sont

fusiformes et mesurent environ 1 mm de long. Ils sont dotés également de deux flotteurs latéraux (24).

Les femelles anophèles pondent le plus généralement leurs œufs sur les surfaces des eaux contenues dans les vieux ustensiles, arrosoirs ou seaux rempli, dans les égouts bouchés, fossés, marécages, les pneus délaissés, dans les eaux stagnantes, des eaux de mares, de rivières, de lacs. Lorsque les conditions sont favorables, les moustiques peuvent vivre environ 1 mois et pondre jusqu'à 7 fois (24).

**Les larves :** 1 à 2 jours après la ponte, les œufs deviennent matures. Ils éclosent en donnant naissance à des larves. Les larves n'ont pas de pattes mais ont une tête, un gros thorax et un abdomen ; et peuvent mesurer environ 12 à 15 mm (24). Les larves flottent à la surface de l'eau ou juste en dessous afin de ne pas s'étouffer et de pouvoir respirer, elles se nourrissent par filtration des microorganismes et des matières organiques se trouvant dans l'eau de leur gîtes. Au cours de cette phase, le moustique passe par 4 stades larvaires (L1, L2, L3 et L4) (Fig. 4). Celle-ci inclus une mue chaque 2 jours. La larve au stade quatre fait 3 ou 4 jours avant de devenir une nymphe. Dans les conditions normales, le stade larvaire peut durer moins d'une dizaine de jours. Les larves sont généralement retrouvées dans les eaux un peu claires, contenant des débris végétaux peu ou pas ensoleillées selon les espèces (24).

**Les nymphes (ou pupes) :** Elles constituent la dernière étape du stade aquatique. La nymphe a une forme de virgule (24). Elle ne se nourrit pas et vit encore 2 ou 3 jours à la surface de l'eau presque immobile mais plonge dès qu'elle se sent dérangée. En général, les nymphes femelles sont plus grandes que les mâles (24). Au moment de l'émergence, la nymphe mature s'immobilise sur la surface de l'eau, le tégument se trouvant sur sa face dorsale se fend longitudinalement. Le moustique adulte parfaitement émergé reste immobile pendant un certain temps à la surface de l'eau pour sécher ses ailes, ce qui permettent aussi le durcissement de son corps (24). Après ce temps d'assèchement, il est prêt à prendre son envol.

### **3.3.1.2. Stade aérien ou moustique adulte**

Après l'émergence le moustique prend son premier repas de sucre (24). Au crépuscule, les moustiques mâles forment de grands essaims, les femelles s'y infiltrent et en profitent pour s'accoupler. L'anophèle femelle ne s'accouple généralement qu'une seule fois au cours de sa vie. Les moustiques mâles se nourrissent de nectars de fleurs, de jus sucré et n'ont pas besoin de repas sang contrairement aux moustiques femelles qui en plus de se nourrir comme les mâles sont hématophages et ont forcément besoin d'un repas de sang pour la maturation de leurs œufs (24). Les femelles prennent leurs repas de sang sur les personnes non protégées par les outils de prévention soit à l'intérieur des maisons (endophages) ou à l'extérieur (exophages). Elles vont ensuite se reposer soit à l'intérieur des maisons (endophiles) sur les murs, sur ou sous les meubles ou à l'extérieur (exophiles) pour digérer leurs repas de sang (24). Après la digestion et la maturation des œufs, les femelles vont pondre puis chercher un nouveau repas de sang. La période entre la recherche, la prise de sang et la ponte est appelée cycle gonotrophique. La durée de vie des adultes est de 3 semaines à un mois au laboratoire à l'insectarium (24).

### **3.4. Lutte antivectorielle du paludisme**

La lutte antivectorielle est une méthode de lutte contre le moustique anophèle. Elle vise à réduire ou à supprimer complètement le contact entre l'homme et le vecteur qui transmet le *Plasmodium*. C'est le principal moyen de freiner le développement des moustiques vecteurs, de protéger l'Homme contre les piqûres de moustiques et de réduire la transmission du paludisme.

Il existe différentes méthodes de lutte antivectorielle.

#### **3.4.1. Lutte physique**

La lutte physique consiste à changer l'environnement dans lequel vivent les moustiques. Elle vise surtout à réduire ou à éliminer les gîtes de reproduction des anophèles (24). Les méthodes les plus connus sont : le drainage, le comblement, le boisement.

#### **3.4.1.1. Drainage**

Consiste à détruire définitivement les œufs, larves et les nymphes de moustiques qui vivent dans les eaux stagnantes avant leurs âges adultes en les entraînant vers des milieux défavorables à leur développement. Cette méthode assez couteuse se fait par évacuation des eaux du gîte des moustiques à l'aide d'un réseau de drain, de canalisations souterraines, et d'un système de pompage.

#### **3.4.1.2. Comblement**

Cette méthode consiste à combler les gîtes larvaires avec des pierres, de terres de constructions. Le comblement est utile pour des gîtes de petite superficie, et de moyenne profondeur. Bien qu'il soit couteux, le comblement reste très efficace pour la lutte antivectorielle.

#### **3.4.2. Lutte biologique**

Elle consiste à utiliser en masse des parasitoïdes ou des prédateurs (ennemis naturels des anophèles) afin qu'ils luttent contre ces derniers, tout en respectant l'environnement. On peut citer parmi ces prédateurs les poissons à moustiques *Gambusia affinis*, *Poecilia reticulata* et *Nothobranchius rachov*, les protozoaires tels que les Nématodes (*Nosema*), les champignons microscopiques du genre (*Metarhizium*), les bactéries telles que *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (*Bti*). Les produits d'origine naturelle extraits de plantes telles que l'huile de citronnelle, l'huile de Java et l'huile de Ceylan introduits dans les habitations des moustiques peuvent aussi tuer les moustiques.

#### **3.4.3. Lutte génétique : en cours de développement**

Cette méthode de génie génétique a pour but de rendre les moustiques stériles ou de les exterminer progressivement par modification de leurs patrimoine génétique en insérant des gènes d'intérêt ou en irradiant les œufs par des rayons X (24). Pour la réussite de cette lutte les chercheurs introduisent chez les moustiques un gène qui supprime le chromosome X au cours de la transmission, et un gène de forçage génétique (*Gene drive*), qui « oblige » le gène introduit à être transmis (24). Une technique moléculaire appelée « interférence ARN » est aussi testé. Elle consiste à insérer un brin d'ARN dans les embryons de moustiques,

provoquant la technique Crisper-Cas9 la désactivation d'un gène essentiel pour le développement des testicules et l'arrêt de la production de spermatozoïdes. Les manipulations intéressent également les plantes telle que les algues. Elles sont génétiquement modifiées par intégration de gènes de toxines bactériennes qui se reproduisent dans les gîtes larvaires et agissent sur les larves de moustiques (24).

#### **3.4.4. Lutte chimique**

##### **3.4.4.1. Larvicides chimiques**

Il s'agit de mettre des insecticides à la surface de l'eau qui abrite les gîtes larvaires et d'exposer ainsi les larves à des substances naturelles ou de synthèse qui provoquent leur mort par empoisonnement. Le Téméphos et le Fenthion sont les organophosphorés les plus utilisés.

##### **3.4.4.2. Moustiquaires imprégnées d'insecticide (MILDA)**

Pour une meilleure protection de la population contre les moustiques et leurs piqûres, l'OMS recommande de distribuer gratuitement les moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILDA) à toutes les populations à risque dans le monde notamment aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 5 ans (17). Les MILDA contiennent des pyréthriinoïdes, qui sont des composés efficaces à faible dose, peu nocifs pour l'Homme mais irritants, dissuasifs et répulsifs pour les moustiques (effet excito-répulsif). Les MILDA constituent aussi un obstacle physique pour les moustiques. Elles permettent de réduire le contact entre le moustique vecteur et l'Homme en les assommant dès qu'ils rentrent en contact avec le tulle avant de les tuer. Elles protègent la personne endormie contre les agressions physiques (piqûres) et sonores des moustiques. L'accès général et l'utilisation répandue des moustiquaires imprégnées d'insecticides dans la communauté permettent de tuer un grand nombre de moustiques (17). En 2019, environ 46 % de la population exposée au risque de paludisme en Afrique étaient protégées par des moustiquaires imprégnées, contre 2 % en 2000. La couverture des MILDA n'a toutefois augmenté que marginalement depuis 2016 (17).

#### **3.4.4.3. Pulvérisation intra domiciliaire (PID)**

La pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations est l'une des principales méthodes de lutte antivectorielle du paludisme à grande échelle. Elle consiste à pulvériser de l'insecticide liquide sur les murs et plafonds à l'intérieur des habitations réduisant ainsi le nombre de moustiques qui entrent dans la maison pour se reposer (endophiles) et par conséquent le nombre de piqûres des anophèles. La PID ne tue pas les moustiques exophages et exophiles par contre les anophèles endophages et endophiles (qui viennent piquer et se reposer dans les chambres traitées à l'insecticide pour digérer leurs repas) sont tués. La PID a contribué à éliminer le paludisme dans de vastes zones en Asie, en Russie, en Europe et en Amérique latine (26). Les programmes de PID ont également été réalisés avec succès dans certaines parties de l'Afrique (27). Pour obtenir un meilleur résultat, 80% des habitations ou structures collectives de la zone concernée doivent être pulvérisées une à deux fois par an tout en préservant les surfaces traitées sans faire de replâtrages intempestifs (28).

#### **3.4.4.4. Insecticides oraux : cas et concept des ATSB**

Les méthodes de lutte antivectorielle sont certes efficaces dans la lutte contre le paludisme mais elles ont également leurs limites et leurs inconvénients. Certaines méthodes restent très coûteuses pour la population, d'autres pour leurs toxicités représentent des dangers pour l'Homme, pour l'environnement et pour les organismes non ciblés. La zone de couverture est souvent limitée qu'à l'intérieur des habitations humaines, ce qui conduit en plus de la pression des insecticides les moustiques à développer des résistances comportementales afin d'éviter les insecticides (29). La limitation du contact entre l'Homme et le vecteur est entravée, contribuant ainsi à une transmission résiduelle du paludisme (30).

Aux vues de tous ces problèmes, il est nécessaire de développer de nouveaux outils de lutte contre les moustiques ciblant cette transmission résiduelle tout en contribuant à la transmission globale. Ces outils se doivent de lutter non seulement contre les problèmes de résistance mais aussi d'avoir un faible impact sur les organismes non ciblés. Les ATSB, essaient de répondre à cette attente en appâtant les moustiques avec du sucre nécessaire à leur besoins vitaux (4–6). En effet, des chercheurs ont démontré que le sucre des fruits était non seulement une source d'alimentation pour les anophèles mais aussi essentiel pour leur survie

(4). Il a été constaté sur les terrains pauvres en sucre que les moustiques étaient moins nombreux et leur durée de vie était plus courte, que ceux-ci n'avaient pas le temps de devenir des vecteurs capables de transmettre le paludisme et en outre, il fallait plus de temps aux moustiques femelles présentes sur ces sites pour pondre leurs œufs. (4). Les chercheurs ont pensé mettre à profit cette attirance pour appâter les moustiques et les tuer par la suite d'où l'idée du concept ATSB.

La méthode consistant à appâter les insectes a été décrite pour la première fois dans les écrits de 77 après Jésus Christ (31). On observe qu'au cours des 60 dernières années les appâts des moustiques au moyen d'appâts sucrés toxiques s'est rapidement développé. Les appâts de sucre toxiques attrayants ou ATSB sont des insecticides oraux conçus pour tuer les moustiques ce qui

par ailleurs contribuera à réduire les infections de paludisme. Les appâts de sucre toxiques attrayants sont fabriqués à partir d'ingrédients facilement disponibles et peu coûteux dans les zones tropicales et subtropicales. Ils se composent généralement d'un composant toxique oral, le dinotéfurane, d'un composant de sucre pour encourager l'alimentation sur l'ATSB, et d'un composant parfumé qui attire les moustiques ou d'autres insectes vecteurs (31).

Ce concept est basé sur l'emploi de jus de fruits mûrs connus pour leurs richesses en substances volatiles végétales attrayantes et pour leurs disponibilités et leurs accessibilités faciles à la population (la goyave, le melon et le miel). La solution a été préparée en mélangeant 30 % de jus de goyave, 30 % de jus de melon, 25 % d'eau, 12 % de cassonade P/V, 2 % de bière de millet locale, de l'acide borique (la substance létale pour les moustiques) à 1 % comme ingrédient actif et 1 % (P/V) de concentré BaitStab™ (Westham Innovations, Ltd, Israël) pour la conservation et la stabilisation de l'appât (Fig. 5). Comme les appâts sont généralement invisibles après l'application, un colorant alimentaire bleu (1 : 200) ou rouge (Azorubine) (Stern, Natanya, Israël) a été ajouté aux solutions ATSB, permettant l'identification d'insectes qui se seraient nourris de solutions d'appât par inspection visuelle des intestins colorés.

Au début de leur conception, les solutions ATSB ont été mises dans des bouteilles de 1,5 L en faisant une large ouverture sur les côtés afin que les moustiques viennent s'y alimenter

facilement (32) (Fig. 5). Dans l'optique d'innover et rendre les stations ATSB plus simple, légère, les bouteilles ont été délaissées au profit des dispositifs en forme de champignons (Fig. 6). Le chapeau du champignon était recouvert du produit ATSB et attirait les moustiques qui venaient s'y poser pour s'alimenter avant d'être tués. En vue d'une vulgarisation future, une production industrielle des stations ATSB par la société Westham Co a vu le jour. Le nouveau produit est sous forme de plaque rectangulaire avec 16 poches en membrane de couleur noire (qui est une imitation de la peau) et contenant 100g la substance active. Cette conception facilite leur utilisation et l'accès de leurs contenues aux moustiques. Les ATSB sont fixés à l'extérieur des habitations humaines afin d'attirer les moustiques pour se nourrir.



**Figure 5 . Préparation artisanale des ATSB**



**Figure 6 . Différentes présentations de l'ATSB : en bouteille , en forme de champignon ( Qualls et al., 2015) et en station avec membrane (Westham Co)**

# **MATERIEL ET METHODES**

## **4. MATERIEL ET METHODES**

#### **4.1. Cadre/lieu d'étude**

Cette étude s'est déroulée à Bamako au sein du Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC : Malaria Research and Training Center) sis à la Faculté de médecine de Bamako au Point-G. Les moustiques utilisés pour les tests en milieu contrôlé (laboratoire) ont été collectés dans les villages de Cissébouyou et Gouna. Toutes les stations (nouvelles et anciennes versions) étaient fixées à l'extérieur des laboratoires. Cependant, une fois par mois, 8 stations permanentes (4 nouvelles et 4 anciennes) étaient évaluées.

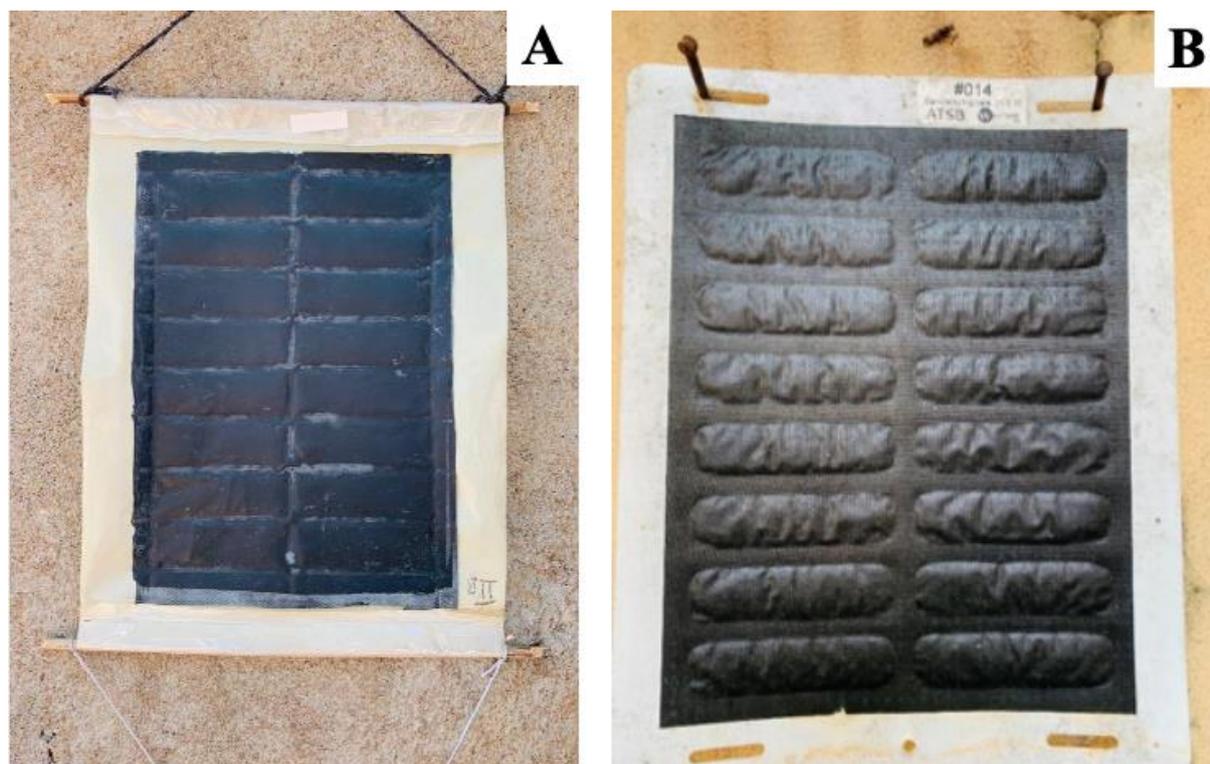
Cette étude fait partie d'un essai clinique de phase 3 portant sur l'évaluation des ATSB en tant que nouvel outil de lutte antivectorielle adulticide. Elle doit permettre à la fin d'aboutir au choix de la membrane et de la version de station ATSB devant servir à l'essai de phase 3.

#### **4.2. Type et période d'étude**

Il s'agissait d'une étude expérimentale qui s'est déroulée d'août 2020 à Janvier 2021.

#### **4.3. Matériel d'étude : stations ATSB**

Les stations ATSB sont de forme rectangulaire avec une membrane noire (subdivisée en 16 cellules contenant la substance) un peu dure ou molle, bordée de blanc (Fig. 7). La solution ATSB contenue dans les cellules est constituée de 4 composants : le sucre comme stimulant alimentaire, un attractif à base de fruits ou de fleurs, un insecticide à faible risque et un conservateur.



**Figure 7.** Photo des versions de stations d'ATSB (A : Version 1 et B : Version 2)

#### **4.4. Matériel biologique : *An. gambiae s.l.***

##### **4.4.1. Description de la souche d'*An. gambiae s.l.***

L'étude a porté sur les générations F1 à F3 mâles et femelles obtenues à partir de populations sauvages d'*An.gambiae s.l.* collectées dans les villages de Cisséboucou et Gouna situés à respectivement 78 et 92 km de Bamako. Les moustiques ont été élevés à l'insectarium du MRTC avec une température de  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , une humidité relative de 75 - 85% et un régime lumineux de 12h de lumière et 12h d'obscurité.

##### **4.4.2. Matériel utilisé pour la capture des populations sauvages d'anophèles**

L'aspirateur à bouche, la lampe torche, la cage cylindrique en plastique, le gobelet en carton recouvert d'une toile moustiquaire, le coton hydrophile, les bracelets plastiques, le jus sucré à 10% et le torchon constituaient le matériel utilisé pour la capture des moustiques (Fig. 8).



**Figure 8.** Photo du matériel de capture des anophèles sauvages (MRTC)

#### 4.4.3. Capture des moustiques sauvages

Les moustiques femelles et mâles ont été capturés tôt le matin dans les villages de Cissébougou et Gouna pendant leurs repos à l'intérieur des habitations (dans au moins 10 maisons) choisies de façon aléatoire avec l'accord des occupants. Une fois dans la chambre, la personne chargée de capturer les moustiques allumait la torche et cherchait les moustiques se reposant sur les murs, au plafond, derrière et sous les mobiliers, dans les récipients, sur les vêtements accrochés et sous le lit en commençant par la porte et en se déplaçant dans toute la chambre suivant le sens de l'aiguille d'une montre. Une fois le moustique repéré, elle mettait l'embout dans sa bouche et l'ouverture du tube d'aspiration à 1 ou 2 cm du moustique, puis aspirait doucement mais rapidement pour ne pas le stresser. Le moustique après sa capture, était rapidement transféré dans un gobelet couvert par un tulle moustiquaire. A la fin des collectes les moustiques étaient transférés dans des cages cylindriques (20 cm x 20 cm x 20 cm) sur lesquelles étaient mentionnées la date et le lieu de capture, le nom des opérateurs. Un coton imbibé de jus sucré était déposé sur le tulle de la cage, et le tout recouvert avec une serpillère humide et transporté délicatement en voiture à l'insectarium.

#### **4.4.4. Conditionnement à l'insectarium des moustiques sauvages**

Une fois à l'insectarium, les anophèles femelles sauvages (F<sub>0</sub>), gorgés et semi-gravides étaient triés et laissés au repos pendant 24h à 48h avant leur mise en ponte. Les femelles gravides étaient directement mises en ponte. Quant aux mâles collectés ils « servaient à inséminer les femelles encore vierges ».

Un pondoir contenant un peu d'eau était déposé dans les cages abritant des femelles gravides (aptées à pondre). Les pondoirs étaient ensuite retirés 48h après, et les œufs étaient répartis dans des plateaux étiquetés selon la date de ponte, la génération et la souche de la colonie. En cas d'éclosion précoce des œufs, l'eau du pondoir permettait aux larves L1 de rester en vie. Après l'éclosion des œufs, les larves obtenues ont été nourries à base d'aliments pour poisson (*TetraMin* ou *Koi Food*) jusqu'à l'obtention des nymphes. Les moustiques adultes (imagos) mâles et femelles, issus des nymphes après l'émergence ont été nourris avec du jus sucré à 10% pendant 3 à 5 jours. Au bout des 3 à 5 jours, les moustiques ont été mis à jeun pendant 12 heures avant le début des tests d'expositions aux stations ATSB.

#### **4.5. Test d'exposition des moustiques aux stations ATSB**

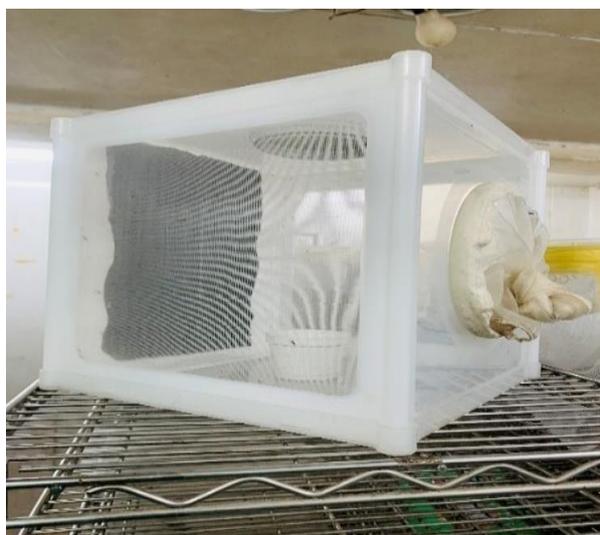
Pour évaluer l'efficacité et la durabilité de la membrane des deux versions des stations d'*Attractive Toxique Sugar Bait* (ATSB), une étude de 6 mois allant d'août 2020 à janvier 2021 a été conduite. Durant cette étude, 6 tests ont été réalisés avec 2400 moustiques en raison d'un test par mois utilisant 400 moustiques (200 femelles et 200 mâles). Durant ces 6 mois de test, 8 stations ATSB (4 de la version 1 et 4 de la version 2) ont été suivies mensuellement.

##### **4.5.1. Préparation des moustiques**

Vingt-cinq anophèles mâles et 25 anophèles femelles âgés de 3 à 5 jours étaient triés à l'aide d'un aspirateur à bouche et mis dans les petits pots en carton avec une fermeture en tulle moustiquaire. Sur le tulle du pot, un coton suffisamment imbibé d'eau simple était déposé sur la cage au moins 12h de temps avant le début de l'expérience. Les moustiques morts au cours de la mise à jeun étaient remplacés avec ceux des pots de réserve. Les essais d'évaluation de la mortalité et de prise du repas sucré ont été réalisés simultanément avec les moustiques de la même colonie.

#### **4.5.1.1. Cages**

Les cages types de *BugDorm* utilisées pour les expériences avaient une forme cubique, de dimension 30 cm x 30 cm x 30 cm. Elles étaient soigneusement nettoyées au préalable pour éviter toute contamination. Les expériences étaient effectuées dans les conditions de l'insectarium (une température de  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , une humidité relative de 75 - 85% et un régime lumineux de 12 h de lumière et 12 h d'obscurité). Les stations ATSB étaient placées verticalement (orientation portrait) sur une paroi de la cage, en les collant au cadre de la cage à l'aide de ruban adhésif. Les 50 moustiques (25 mâles et 25 femelles) à jeun étaient libérés dans la cage de test. Deux contrôles étaient effectués lors des tests : l'un avec de l'eau uniquement (coton suffisamment imbibé d'eau) et l'autre avec une solution sucrée à 10% (coton imbibé du jus sucré à 10%).



**Figure 9.** *Photo de la Cage BugDorm*

#### **4.5.2. Évaluation de la prise du repas contenant l'urinine**

Des tests ont été réalisés pour déterminer le taux d'alimentation des moustiques mâles et femelles sur les membranes ATSB. Ce test consistait surtout à vérifier la positivité des moustiques à l'urinine (c'est-à-dire d'observer une coloration verte provenant de l'urinine de l'abdomen ou du thorax sous un microscope UV).

#### 4.5.3. Détermination des taux d'engorgement des populations d'*An. gambiae s.l.* à 24 h et à 48 h après exposition à l'ATSB

La détermination du taux d'engorgement des moustiques 24h et 48h après leur exposition à la membrane ATSB se faisait à l'aide d'un microscope à UV dans l'obscurité. La positivité au test ATSB était appréciée par la présence de fluorescéine verte au niveau de l'abdomen et du thorax des moustiques. Les moustiques non fluorescents (absence de fluorescéine) au microscope UV étaient considérés comme négatifs.

Le taux d'engorgement a été déterminé selon la formule suivante :

$$\text{À 24h : } Te = \frac{n(24h)}{N} * 100$$

$$\text{À 48h : } Te = \frac{n(24h)+n(48h) + n(v)}{N} * 100$$

**Te** = Taux d'engorgement

**n(24h)** = Nombre des moustiques morts colorés à 24h

**n(48h)** = Nombre des moustiques morts colorés à 48h

**n(v)** = Nombre de moustiques vivants colorés

**N** = Nombre total des moustiques exposés

#### 4.5.4. Détermination des taux de mortalité des populations d'*An. gambiae s.l.* à 24 h et 48h après exposition à l'ATSB

Vingt-quatre heures après leur exposition aux membranes ATSB et aux deux contrôles (eau ou sucre), les moustiques retrouvés morts dans les cages étaient dénombrés par sexe, de même qu'à 48 heures. Les moustiques ayant survécus ont été par la suite tués et dénombrés avant de les observer au microscope UV.

Le taux de mortalité était déterminé selon la formule suivante :

$$\text{À 24h : } Tm = \frac{n(24h)}{N} * 100$$

$$\text{À 48h : } T_m = \frac{n(24h) + n(48h)}{N} * 100$$

**T<sub>m</sub>** = taux de mortalité

**n(24h)** = Nombre des moustiques morts à 24h

**n(48h)** = Nombre des moustiques morts à 48h

**N** = Nombre total des moustiques exposés

#### **4.5.5. Inspection de l'intégrité des membranes ATSB pendant six (6) mois d'exposition**

Durant les périodes d'expérience et d'observation, l'intégrité des membranes ATSB a été inspectée afin de vérifier si les stations ATSB étaient endommagées ou non.

#### **4.5.6. Variation du poids des deux types de membranes ATSB**

Au cours de la période d'étude, 8 stations ATSB (4 de la version 1 et 4 de la version 2) ont été pesées mensuellement afin de vérifier si toute fois les stations avaient perdu ou non du poids durant les 6 mois d'expérience.

#### **4.6. Collecte et analyse des données**

La collecte des données a été réalisée à partir des fiches préétablies et analysée avec le logiciel Microsoft® Excel 10. Le test exact de Fisher pour la comparaison des moyennes avec la significativité fixée à 0,05 ( $P \leq 5\%$ ). Les résultats ont été présentés sous forme de figures.

#### **4.7. Considérations éthiques**

Notre protocole avant son exécution a été soumis et approuvé par le comité d'éthique de la FMOS/FAPH sous la référence N° 2021/124/CE/USTTB.

Un consentement verbal et écrit des propriétaires de chaque maison a été obtenu avant la collecte des moustiques.



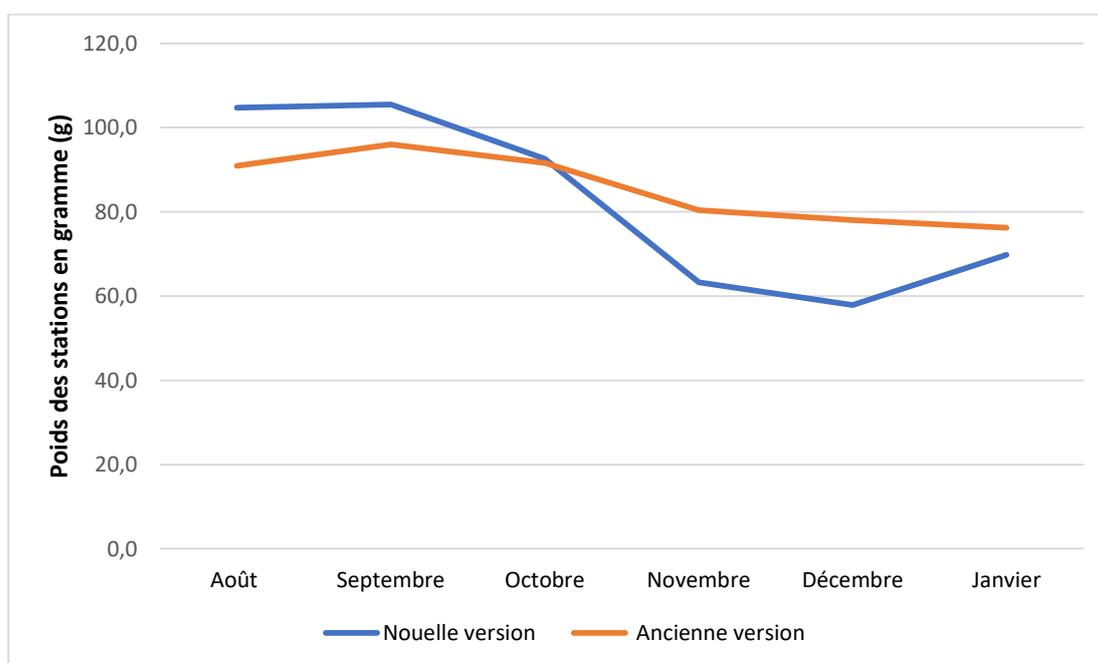
# **RESULTATS**

## 5. RESULTATS

### 5.1. Intégrité physique des deux types de membranes ATSB

Après 6 mois d'étude sur l'intégrité et la durabilité de la membrane des 8 stations ATSB, les stations étaient restées intactes (sans dommage) malgré les piqûres des moustiques, et aux conditions climatiques et environnementales contrôlées. Toutes les stations avaient gardé leurs membranes et leurs contenus intacts (sans déchirure). Par conséquent, leur intégrité n'avaient pas été impactée. Cependant nous avons constaté un durcissement des deux types membranes exposées à partir du mois de décembre chez les deux types de membrane.

### 5.2. Variation mensuelle du poids des deux types de membranes ATSB

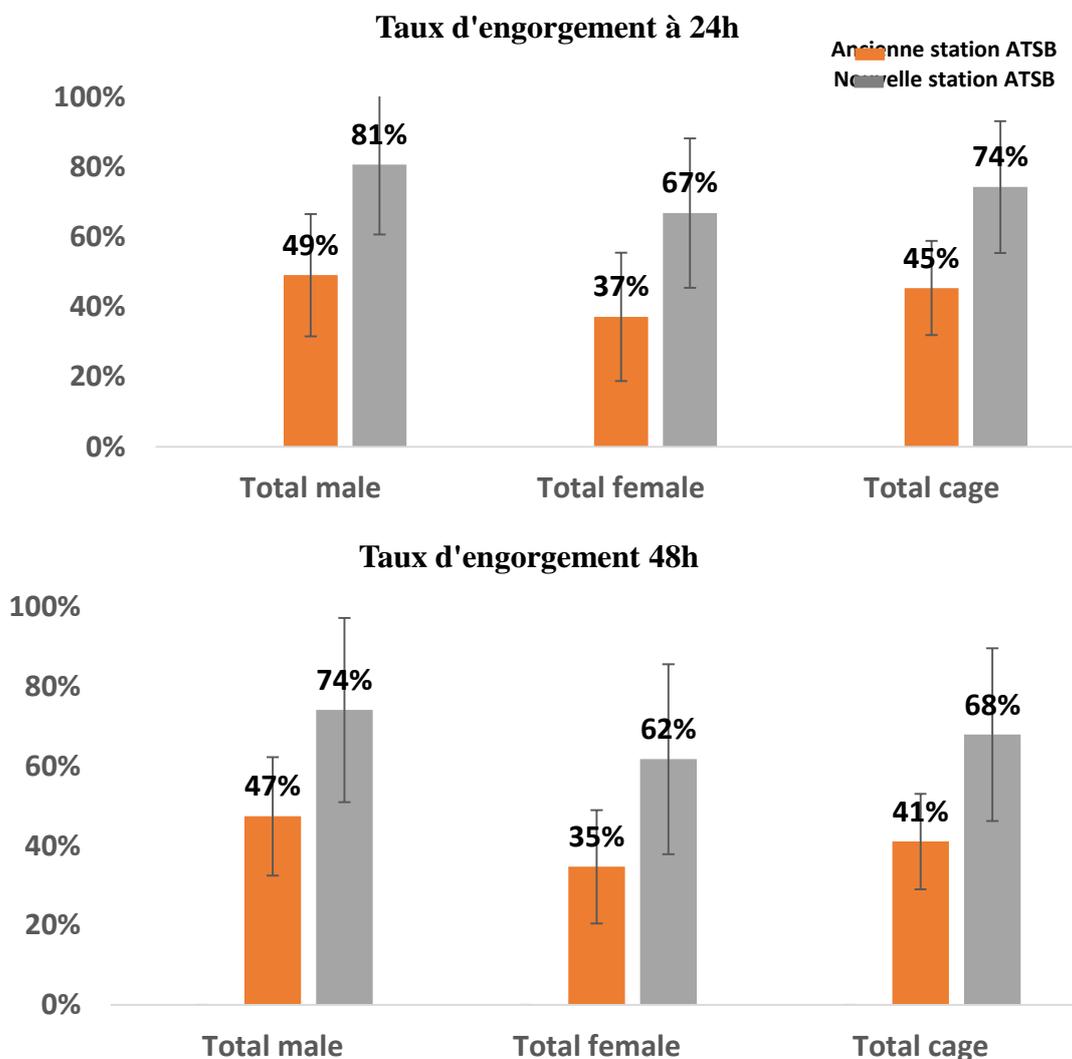


**Figure 10.** Variation du poids des deux types de membranes ATSB au cours de 6 mois de test

Après 6 mois de mesures successives du poids de 8 stations ATSB (4 nouvelles et 4 anciennes stations) en raison d'un test par mois, les deux versions de stations ATSB ont gagné du poids entre le mois d'août et le mois de septembre avant d'en perdre jusqu'à la fin de l'expérience. Cependant les nouvelles stations ont commencé à regagner du poids à partir du mois de décembre même si ce poids restait inférieure à leurs poids initiaux.

### 5.3. Taux d'engorgement d'*An. gambiae* s.l. à 24 et 48 heures après exposition aux deux types de membranes ATSB

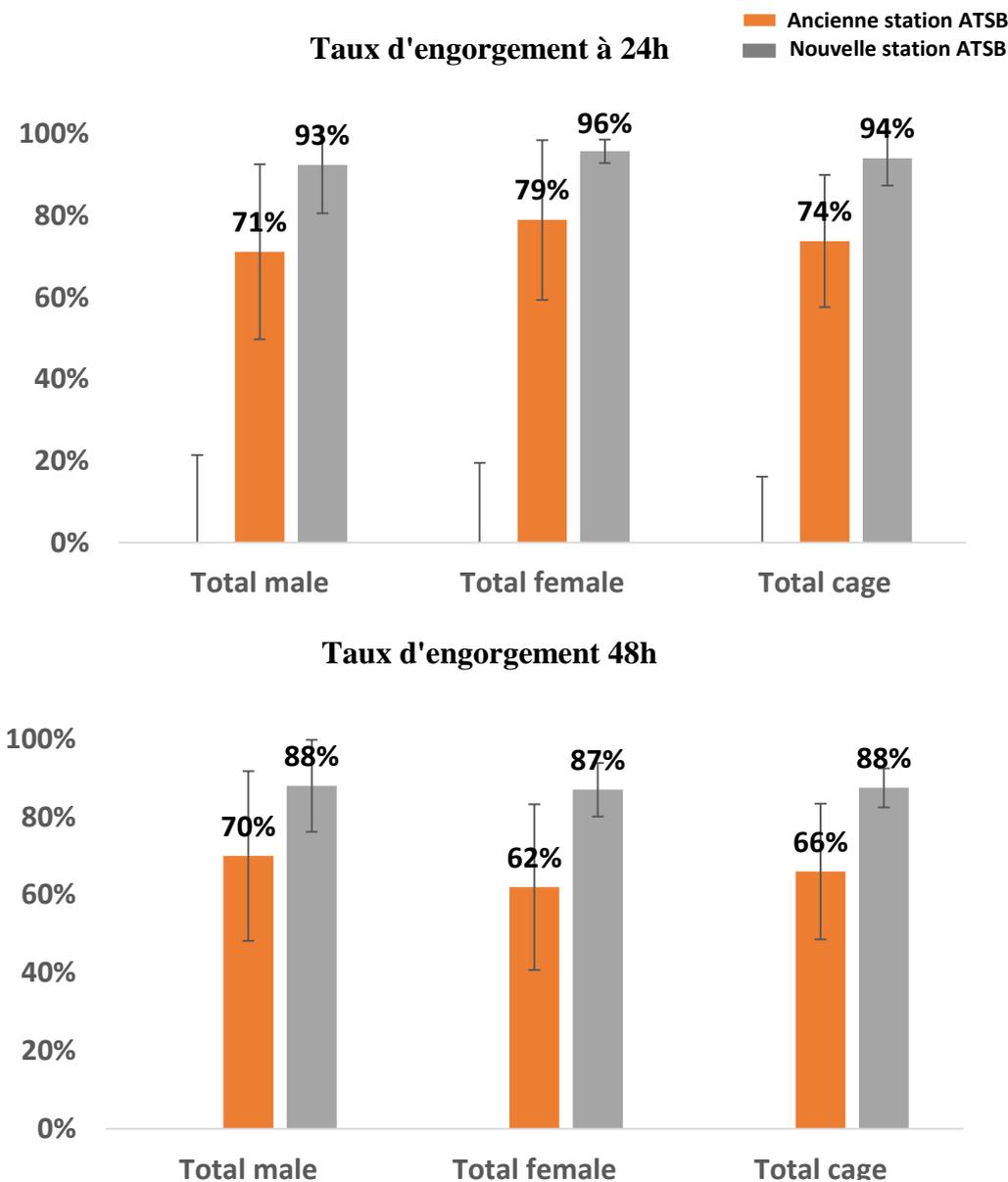
#### 5.3.1. Taux d'engorgement au mois d'août



**Figure 11 .** Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois d'août 2020.

Les moustiques dans leur globalité se sont plus gorgés sur la membrane de la nouvelle station que sur celle de l'ancienne station ATSB avec respectivement 74% et 45% à 24h contre 68% et 41% à 48h pendant le mois d'août. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative ( $P = 0,09$ ) entre ces taux de gorgement en fonction des stations.

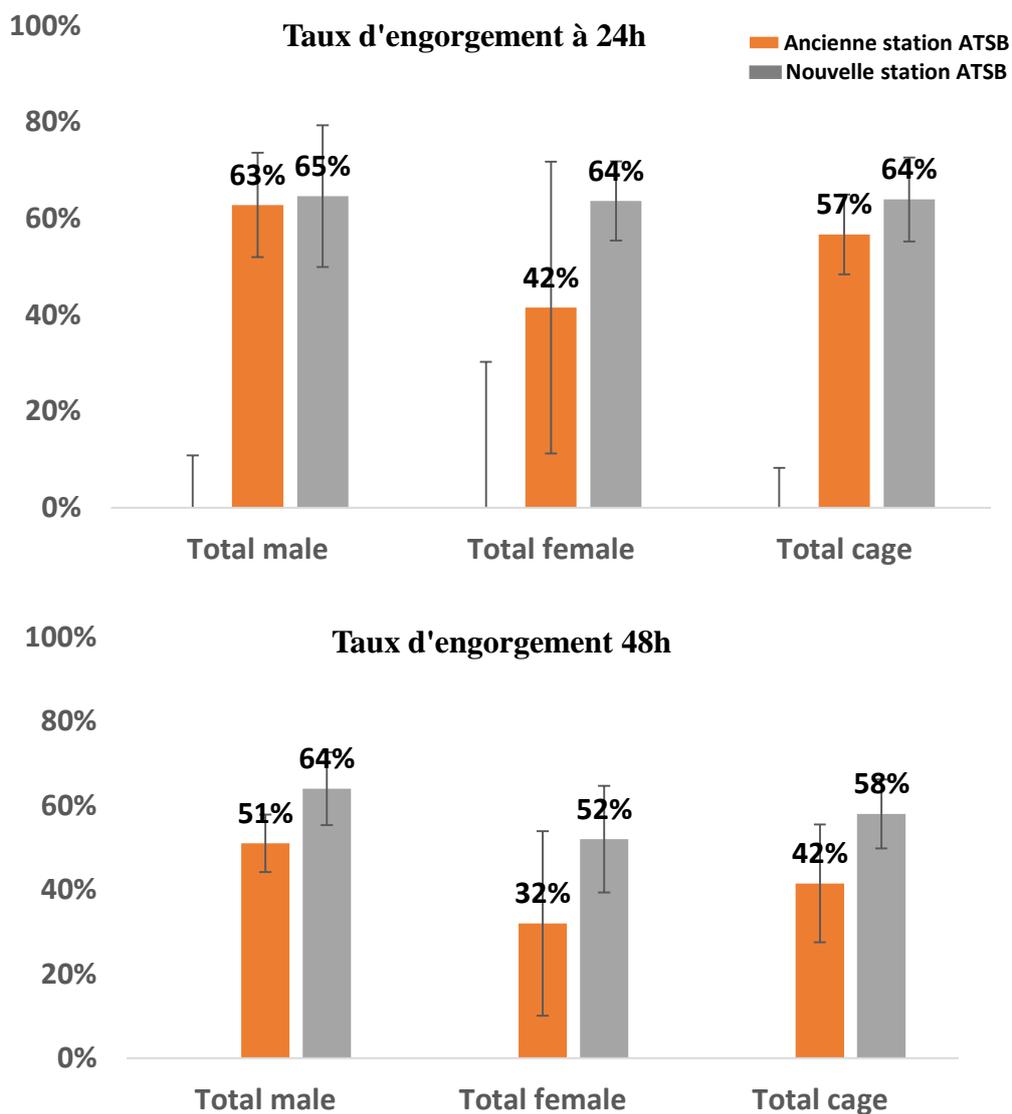
### 5.3.2. Taux d'engorgement au mois de septembre



**Figure 12.** Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de septembre 2020.

Au mois de septembre, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux de gorgement en fonction des stations ( $P > 0,05$ ). Cependant, les taux de gorgement sur les nouvelles stations étaient relativement meilleurs que ceux des anciennes stations ATSB et cela indépendamment du sexe à 24h (93% ; 96% ; 94% contre 71% ; 79% ; 74%) ainsi qu'à 48h (88% ; 87% ; 88% contre 70%, 62%, 66%).

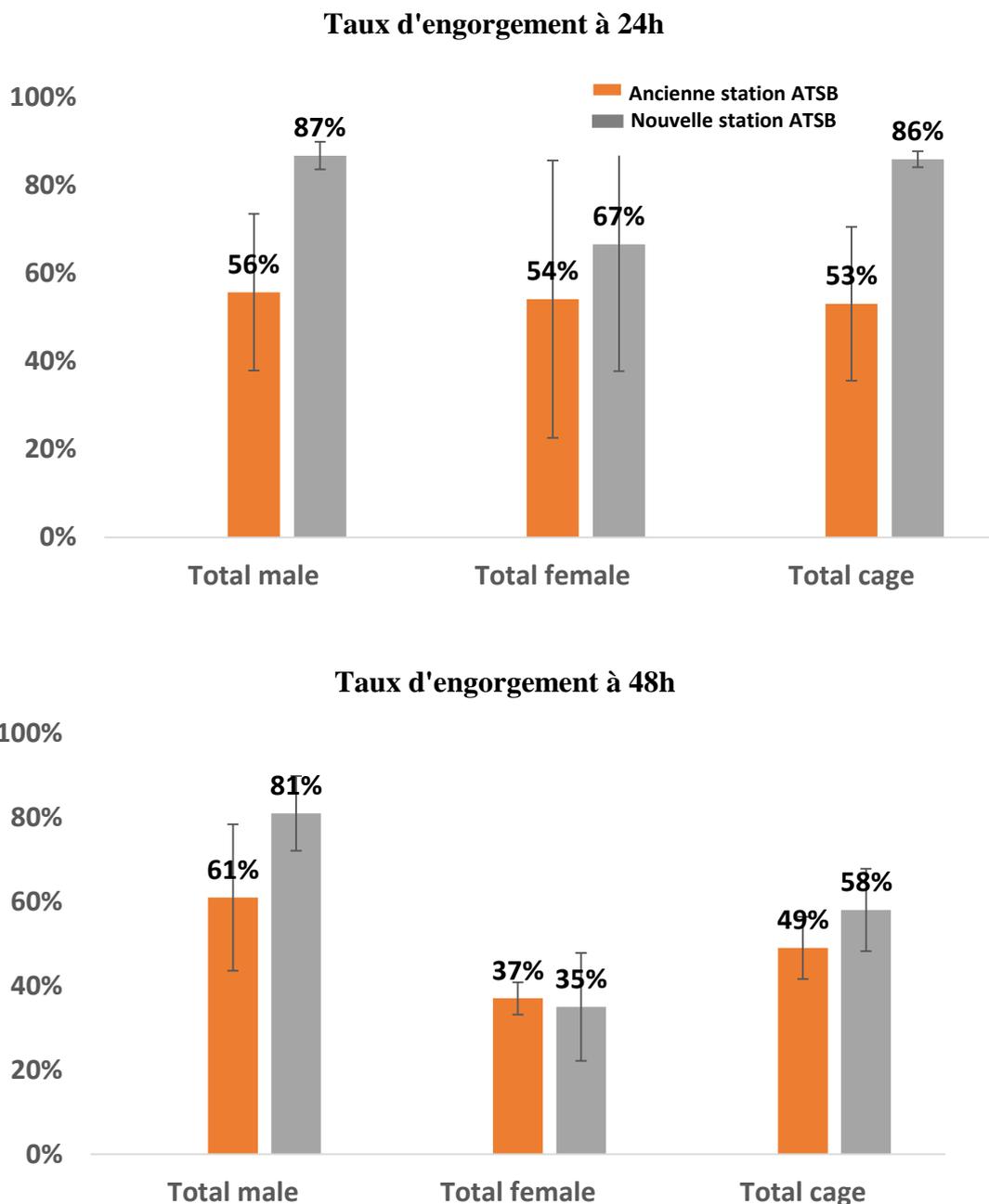
### 5.3.3. Taux d'engorgement au mois d'octobre



**Figure 13.** Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois d'octobre 2020.

Au mois d'octobre, les moustiques se sont gorgés majoritairement sur la nouvelle station que sur l'ancienne station ATSB avec un pourcentage cumulatif de 64 % contre 57% à 24h et de 58% contre 42% à 48h. Cependant dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le taux d'engorgement des moustiques sur les deux types de stations ATSB ( $P = 0,1527$ ).

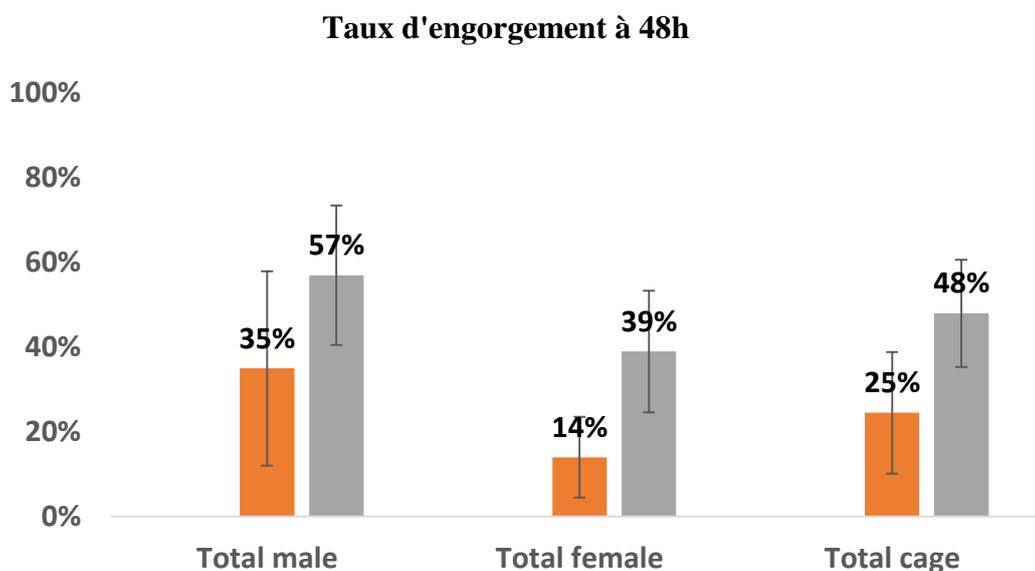
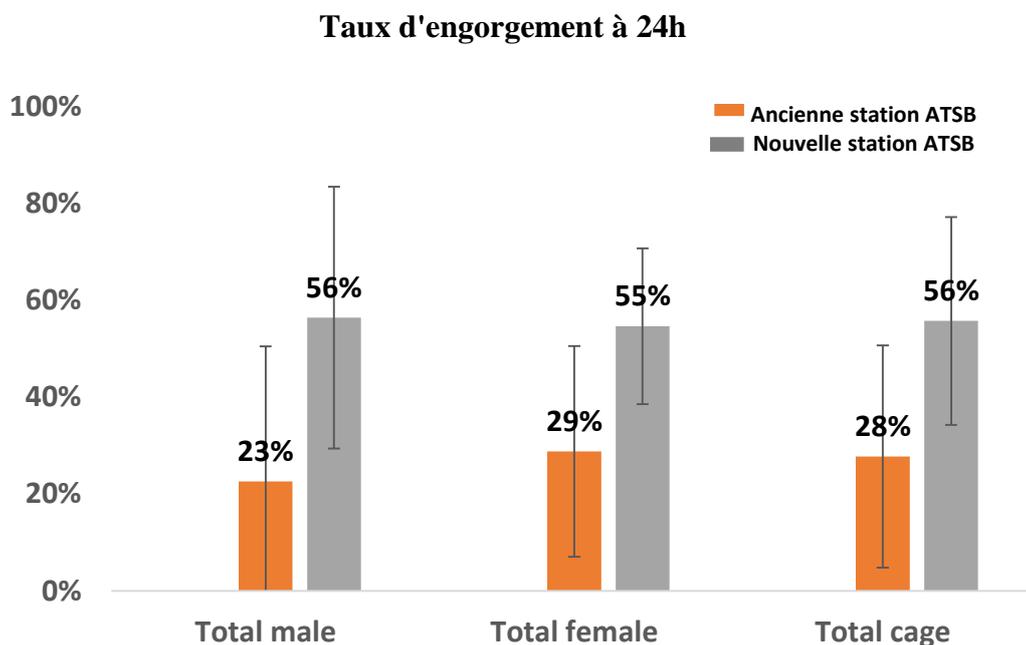
### 5.3.4. Taux d'engorgement au mois de novembre



**Figure 14.** Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de novembre 2020.

Les moustiques à 24h se sont plus gorgés sur la nouvelle station par rapport à l'ancienne station ATSB ( $P < 0,0001$ ). Cette tendance était conservée à 48h sans toutefois de différence statistiquement significative ( $P = 0,0715$ ).

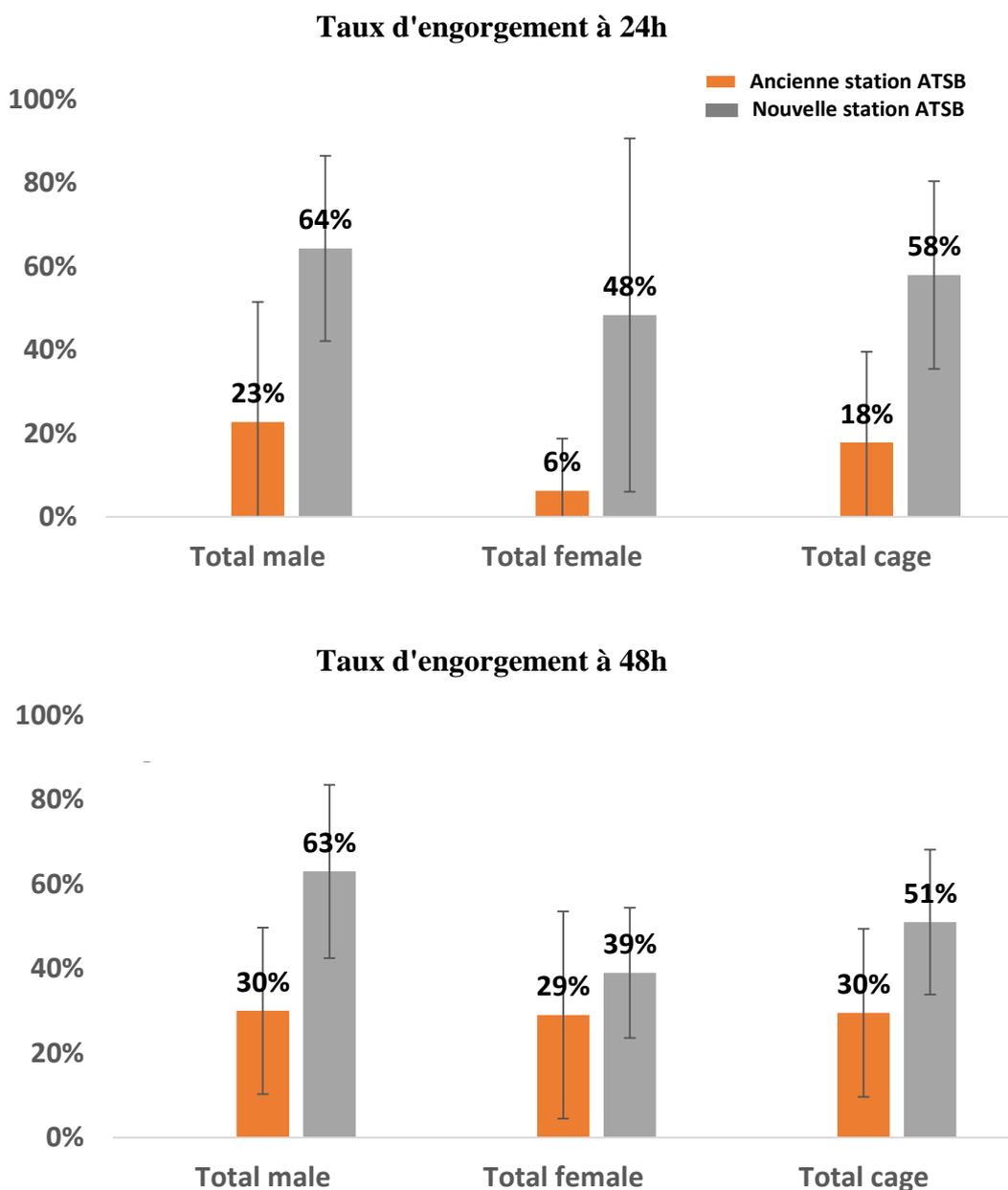
### 5.3.5. Taux d'engorgement au mois de décembre



**Figure 15.** Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de décembre 2020.

Les moustiques, aussi bien à 24h qu'à 48h se sont gorgés plus sur la membrane des nouvelles stations ATSB avec une différence statistiquement significative uniquement chez les femelles à 48h ( $P = 0,0001$ )

### 5.3.6. Taux d'engorgement au mois de janvier

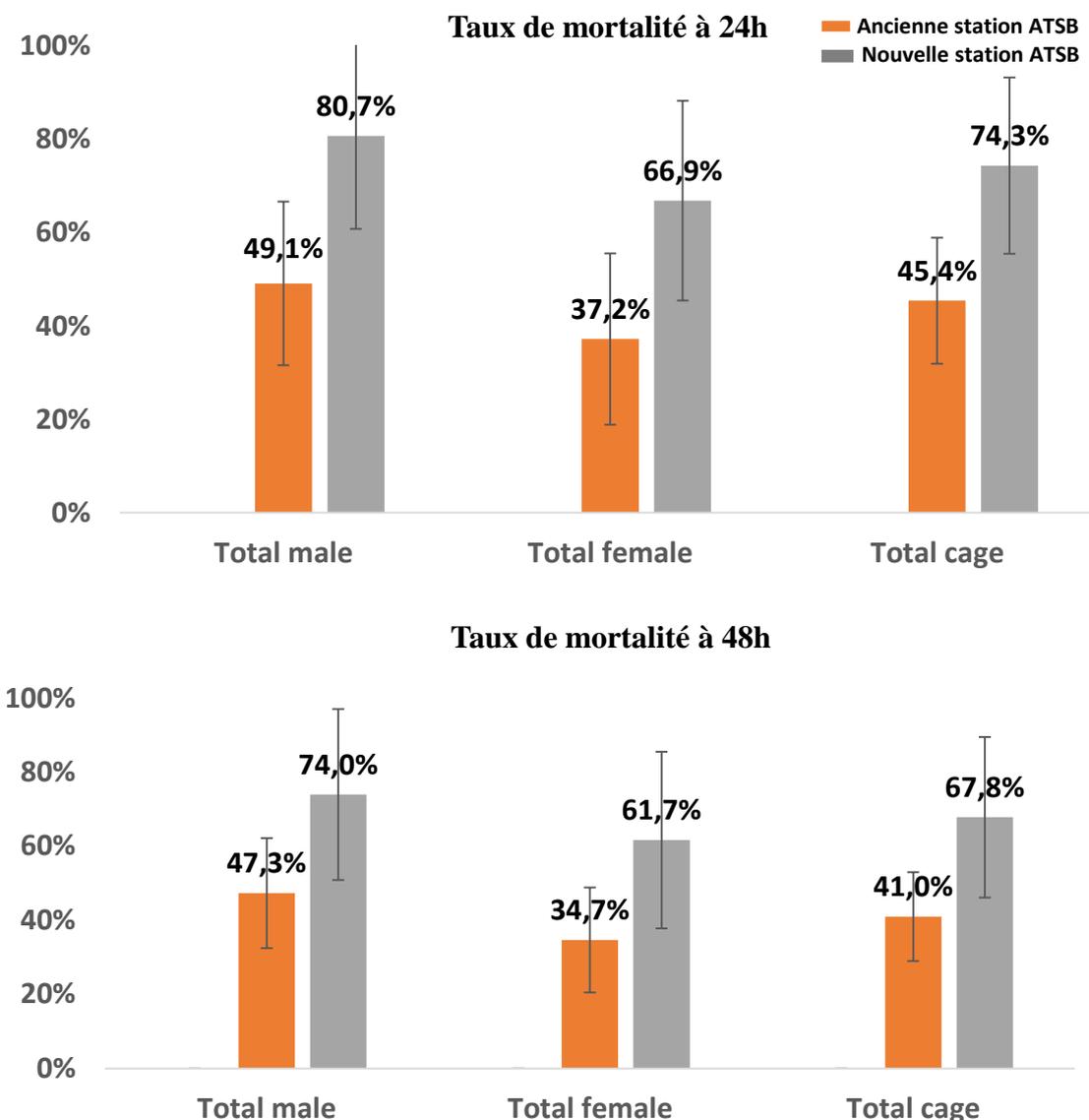


**Figure 16.** Représentation du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de janvier 2021.

Dans les cages totales au mois de janvier, une hausse du taux d'engorgement des moustiques mâles et femelles a été observée sur les nouvelles stations par rapport aux anciennes stations ATSB à 24h (58% contre 18%) et également à 48h (51% contre 30%). Toutefois, cette hausse n'était pas statistiquement significative ( $P > 0,05$ ).

#### 5.4. Taux de mortalité des populations d'*An. gambiae s.l.* à 24 et 48 heures après exposition aux deux types de membranes ATSB

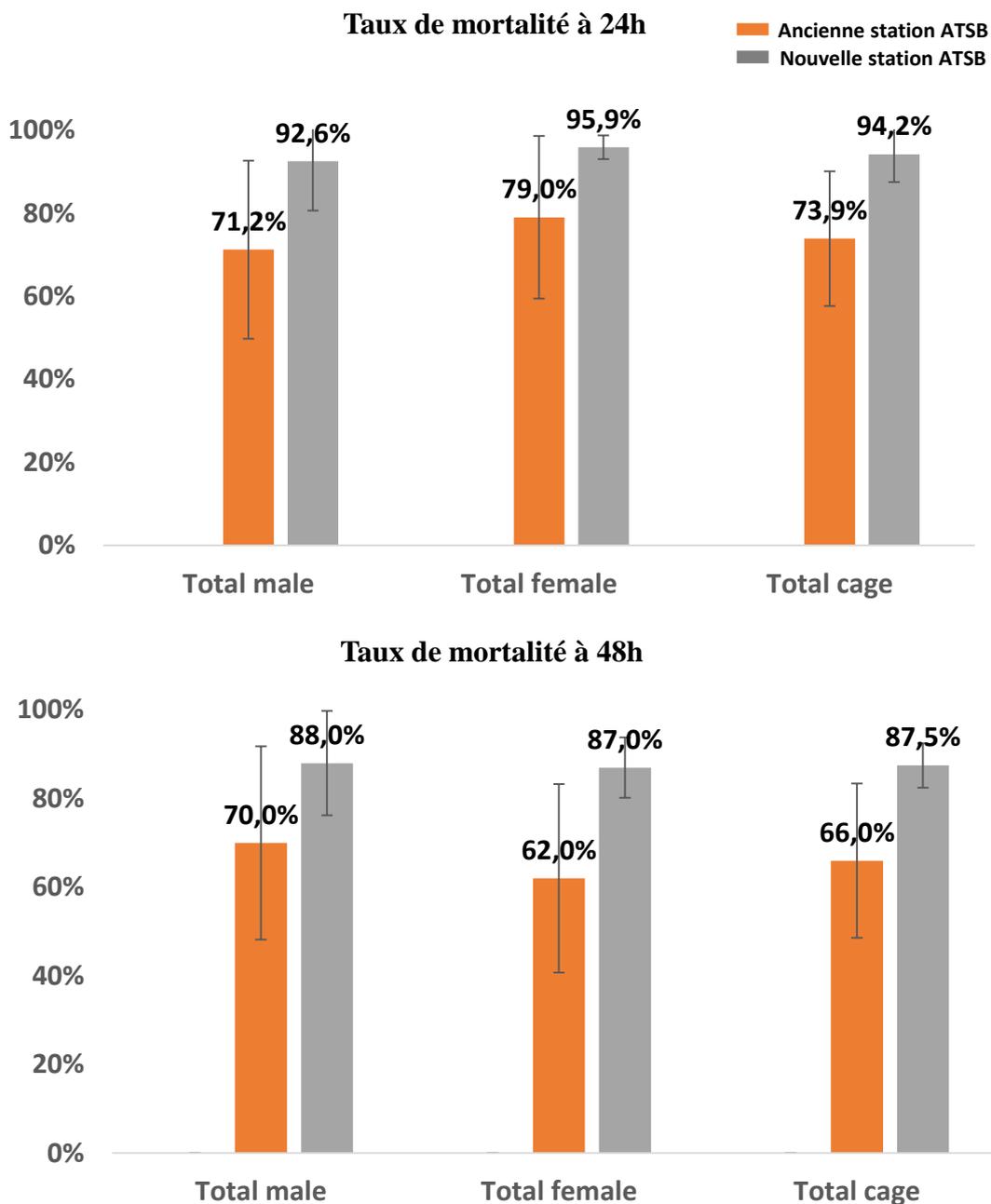
##### 5.4.1. Taux de mortalité au mois d'août



**Figure 17.** Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois d'août 2020.

Au mois d'août, le taux de mortalité des moustiques mâles et femelles gorgés sur les nouvelles stations ATSB prédominait sur la mortalité les anciennes stations ATSB à 24h avec respectivement 80,7 % et 66,9% contre 49,1% et 37,2%. Cette tendance a également été observée à 48h avec respectivement 74,0 % et 61,7% contre 47,3% et 34,7%. Cependant, cette prédominance à 24 et 48h n'était pas statistiquement significative ( $P > 0,05$ ).

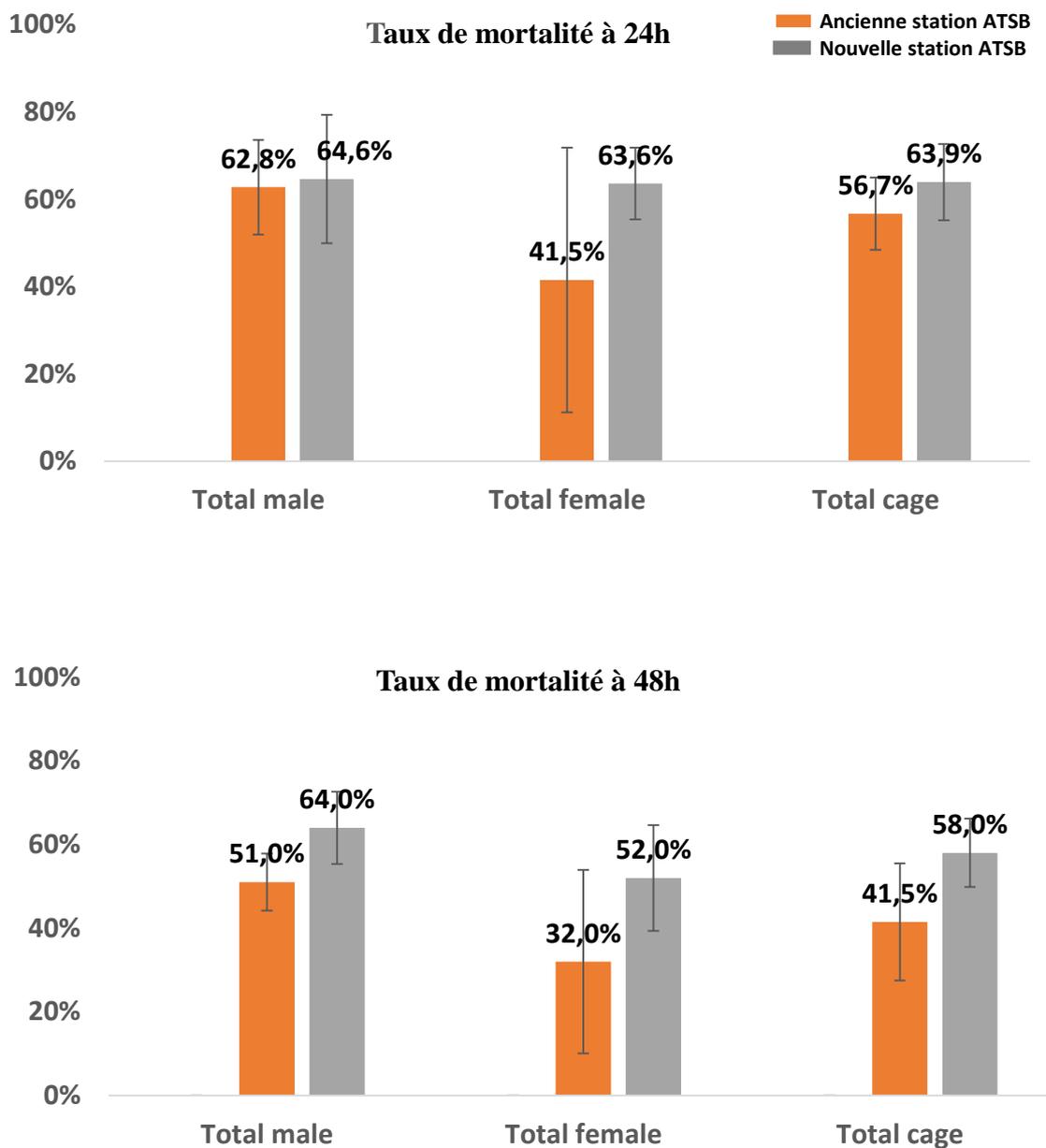
#### 5.4.2. Taux de mortalité au mois de septembre



**Figure 18.** Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de septembre 2020.

Au mois de septembre, une très forte mortalité des moustiques a été observée à 24h et à 48h sur la membrane des nouvelles stations ATSB, avec un taux de mortalité maximal de 95,9% à 24h et 88,0% à 48h. Cependant il n'y avait pas de différence statistiquement significative avec le taux de mortalité de la membrane des anciennes stations ( $P = 0,09$ ).

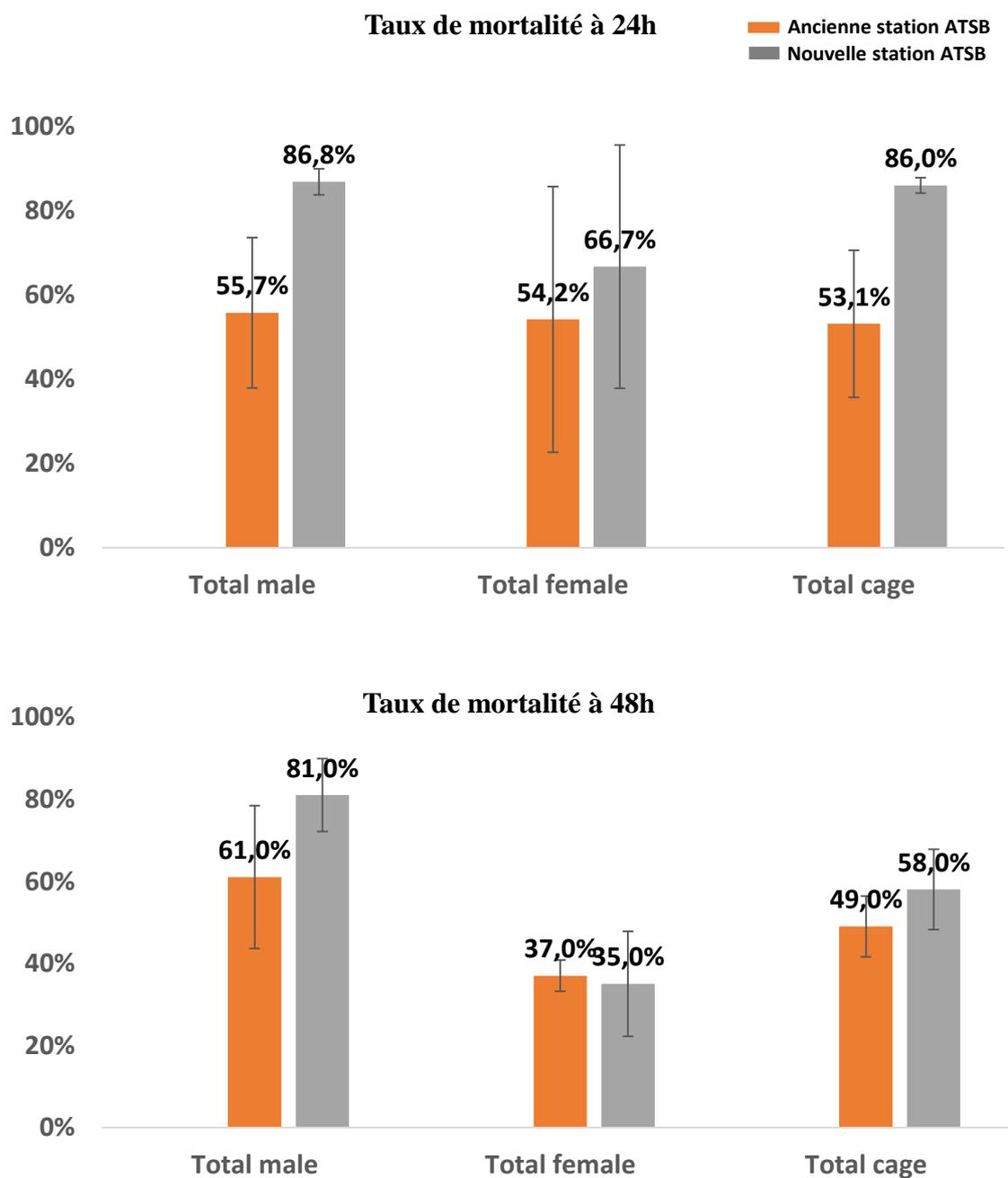
### 5.4.3. Taux de mortalité au mois d'octobre



**Figure 19.** Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois d'octobre 2020.

Le taux de mortalité des moustiques gorgés sur la nouvelle membrane ATSB était supérieur aussi bien à 24h qu'à 48h au mois d'octobre que celui des moustiques gorgés sur les anciennes stations. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux de mortalité en fonction de la membrane ( $P = 0,1416$ ).

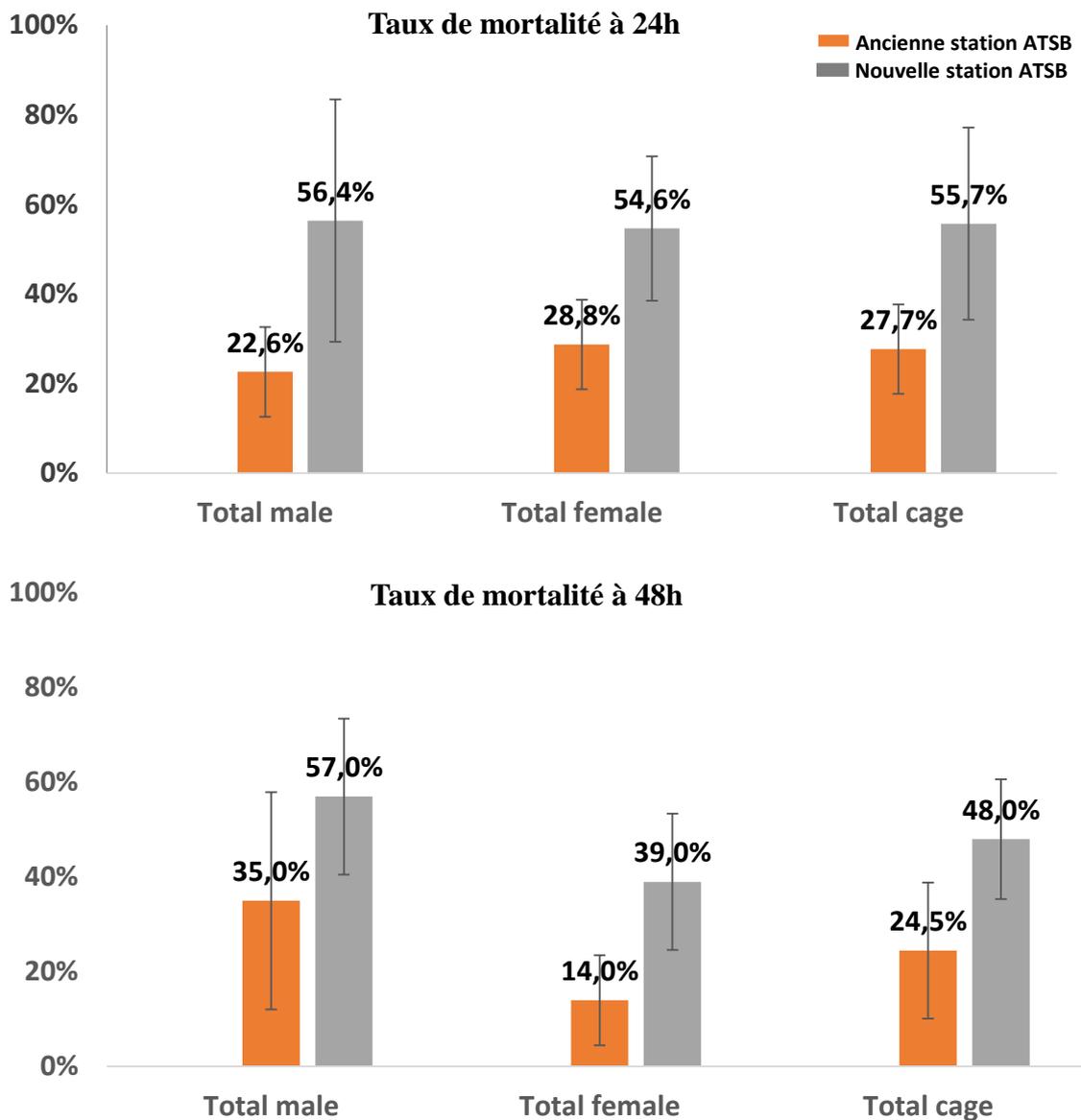
#### 5.4.4. Taux de mortalité au mois de novembre



**Figure 20.** Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de novembre 2020.

La mortalité des moustiques sur les nouvelles stations ATSB était plus élevée à 24h et à 48h que celle des anciennes stations avec une différence statistiquement significative uniquement à 24h chez les mâles et dans les cages totales ( $P = 0,0001$ ).

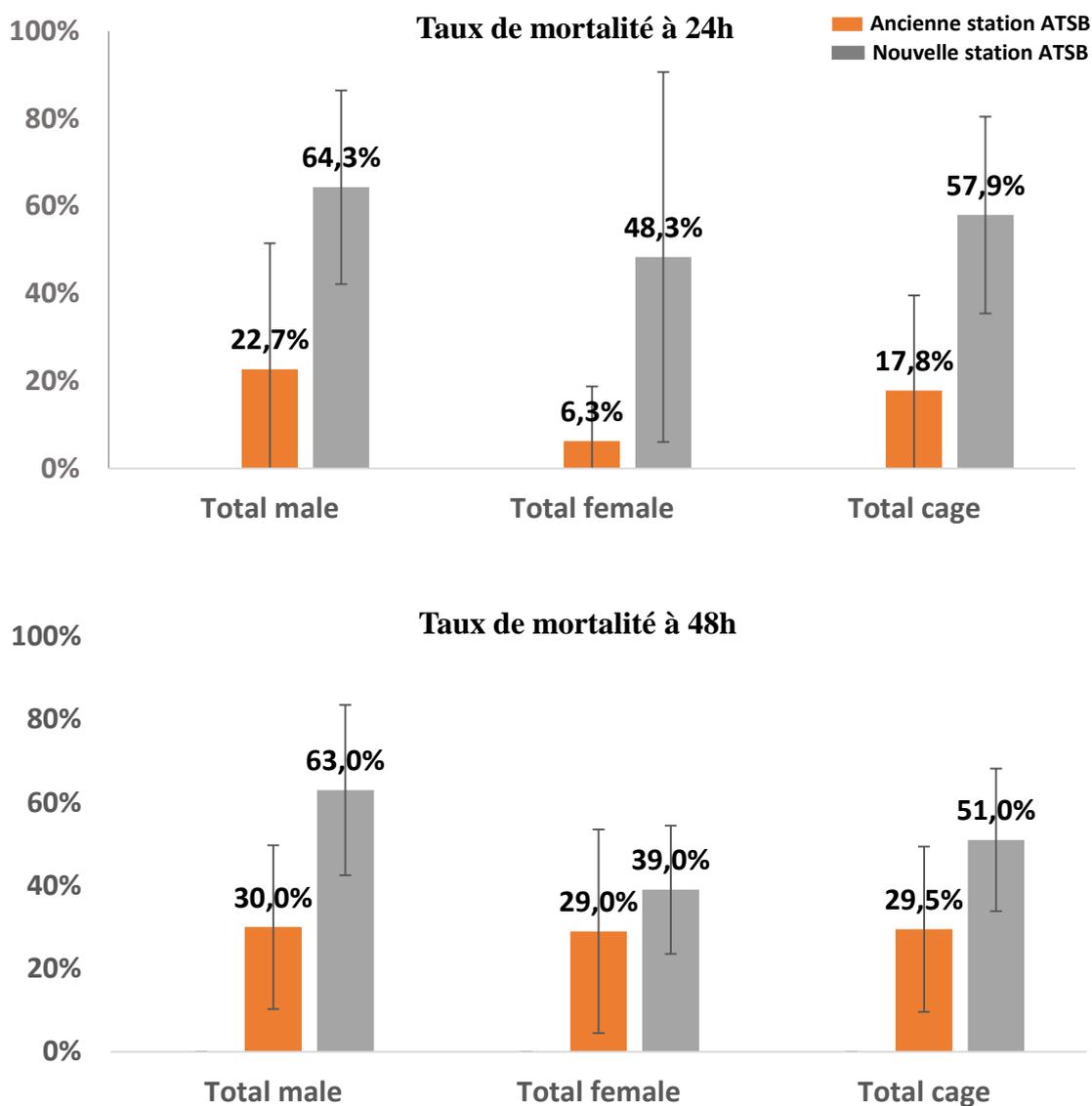
#### 5.4.5. Taux de mortalité au mois de décembre



**Figure 21.** Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de décembre 2020.

En décembre, la mortalité des moustiques gorgés sur les nouvelles stations ATSB restait certes la plus élevée à 24h et à 48h avec respectivement 55,7% contre 27,7% et 48,0% contre 24,5% dans les totales cages. Mais, elle n'était pas statistiquement différente avec celle des anciennes membranes ( $P > 0,05$ ).

#### 5.4.6. Taux de mortalité au mois de janvier



**Figure 22.** Représentation du taux de mortalité des moustiques mâles et femelles à 24h et à 48h au mois de janvier 2021.

Au mois de janvier, à 24h ainsi qu'à 48h, le taux de mortalité des moustiques gorgés sur la membrane des nouvelles stations ATSB était plus élevé que le taux de mortalité des moustiques sur les anciennes stations sans toutefois de différence statistiquement significative ( $P > 0,05$ ).

# **COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## **6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

### **6.1. Intégrité physique de la membrane des stations ATSB**

Pour déployer les stations ATSB dans les différents sites de transmission dans le cadre de la lutte antivectorielle du paludisme, il faudra d'abord s'assurer d'une bonne intégrité physique de la membrane. Pour cela, il faudrait que la membrane résiste au moins à une saison de transmission (c'est-à-dire 6 mois) dans notre contexte.

Au cours de notre étude (d'août 2020 à janvier 2021) sur l'évaluation de l'intégrité de la membrane, huit stations ATSB dans des conditions climatiques semi naturelles contrôlées ont été mensuellement évaluées. Au cours de ces expériences, aucune membrane n'a été déchirée et aucun écoulement n'a été signalé. Ces résultats sont similaires à ceux de Ziguimé (14) qui n'avait recensé aucun dommage sur les stations ATSB au cours de son étude sur les anciennes versions des stations ATSB. Cependant, une étude réalisée cette fois-ci en milieu naturel par Diarra et collaborateurs (33) a rapporté des dommages d'origine humaine (enfants) et animales (d'autres insectes différents des moustiques) dans 2,4% des stations installées, laissant couler le produit contenu dans les stations ATSB. Il serait donc intéressant de choisir une hauteur de fixation de 1m80 comme recommandée par cette étude de Diarra et collaborateurs (33) sur les stations, permettant ainsi leur inaccessibilité par les enfants.

Hormis la dégradation des stations ATSB, nous avons observé un durcissement d'un petit nombre de membranes (nouvelles et anciennes) des stations ATSB à partir du mois de décembre. Ce durcissement de la membrane pourrait être dû au fait que le mois de décembre coïncide avec le début de la saison sèche. De plus, ce durcissement n'impacterait pas sur l'efficacité de la station car elles ont pu conserver leurs pouvoirs attractifs et mortels durant toute la période de l'étude. Par ailleurs, pendant le mois de décembre, les moustiques sont pratiquement très rares et la population des anophèles vecteurs chute à des densités où elle devient quasiment indétectable ; cela n'affecterait donc pas la transmission du paludisme.

## 6.2. Variation du poids des stations ATSB

Pour s'assurer que nos stations ATSB permettent aux moustiques de se nourrir à tout moment, il faut qu'elles puissent garder en leur sein, une bonne réserve de la solution ATSB pendant les 6 mois de transmission.

Au cours de notre période d'étude, nous avons constatés, que les nouvelles et anciennes stations gagnaient du poids entre le mois d'août et le mois de septembre et en perdaient progressivement jusqu'au mois de janvier. Cette perte de poids était plus prononcée chez les nouvelles stations tout au long de la période d'étude par rapport aux anciennes stations. Ce gain de poids pourrait s'expliquer par le fait que les mois d'août et septembre coïncide avec la saison pluvieuse au Mali. Ainsi, l'humidité, l'eau de pluie et la fraîcheur ont probablement contribué à un épaissement de la membrane des deux types de stations d'où ce surplus de poids. Par opposition, la perte de poids s'expliquerait par la fin des précipitations entraînant une baisse de l'humidité et l'installation progressive d'une saison sèche chaude favorisant l'évaporation de l'eau contenue dans la solution ATSB. Par ailleurs, la perte de poids prononcée des nouvelles versions d'ATSB pourrait s'expliquer par le fait que leurs membranes étaient moins rigides que celles des anciennes stations ATSB.

## 6.3. Taux d'engorgement d'*An. gambiae s.l.* à 24 et 48 heures après exposition aux deux types de membranes ATSB

Le sucre est le régime alimentaire de base pour les moustiques et donc essentiel à leur survie. Il a été démontré qu'à l'absence de sucre, les mâles *Anopheles gambiae s.l.* sont incapables d'inséminer les femelles (34,35). De plus, la recherche d'hôte, épuisent leurs réserves d'énergie qui ont besoin d'être renouvelées par la prise d'un repas sucré. Ainsi, ce sucre dont ils dépendent, associé à une substance toxique, serait une bonne opportunité pour les attirer et les tuer (8,36,37). Les ATSB ont donc été conçus en tenant compte de la biologie et du comportement des moustiques. Une étude de modélisation de l'efficacité des appâts sucrés attractants toxiques (ATSB) pour la lutte contre les vecteurs du paludisme a été menée par Marshall et collaborateurs (38). Elle a estimé que pour un taux de mortalité de 80%, il fallait au minimum un taux d'engorgement de 33%.

Au cours de notre étude (équivalent à une période de transmission), nous avons obtenu un taux d'engorgement toujours supérieur ou égal à 35% avec les nouvelles stations ATSB tandis

qu'avec les anciennes stations, ce taux était souvent inférieur à 33% chez *Anopheles gambiae s.l.*. Au regard de l'étude de Marshall et collaborateurs, c'est la nouvelle station qui satisfaisait pleinement les conditions. Nos résultats avec l'ancienne station ATSB étaient semblables à celui de Ziguimé (14) qui en 2020, avait obtenu un taux d'engorgement minimum de 26,6% avec les stations de la version 1.

De plus, les faibles taux d'engorgement des stations ont été uniquement observés à partir du mois de décembre (14% avec les anciennes stations et 39% avec les nouvelles stations). Cela pourrait être dû au durcissement de la membrane des stations constaté durant ce même mois, ce qui a contribué à réduire la prise de repas par les moustiques testés.

L'efficacité de la nouvelle station par rapport à l'ancienne station ATSB pourrait aussi s'expliquer par le fait que la membrane de la nouvelle station est plus molle avec des ports plus larges, perforés par un laser permettant ainsi aux moustiques de se gorger plus facilement contrairement à la membrane de l'ancienne station avec des ports plus fermes et rigides limitant ainsi l'accès de la solution ATSB aux moustiques (39). Partant de ce constat, la nouvelle station ATSB serait donc le meilleur choix pour notre étude de phase 3 car elle répond plus au critère d'engorgement de 33% préconisé par Marshall et collaborateurs (38).

#### **6.4. Taux de mortalité des populations d'*An. gambiae s.l.* à 24 et 48 heures après exposition aux deux types de membranes ATSB**

L'acide borique qui, auparavant était l'insecticide contenue dans les stations ATSB (29,36,42,45,46) pour des problèmes de réglementation a été délaissé au profit du dinotéfurane.

Le dinotéfurane est un néonicotinoïde qui agit comme agoniste sur le récepteur nicotinique de l'acétylcholine et affecte le système nerveux. C'est un poison gastrique efficace et très toxique pour les moustiques du genre *Anopheles* (40,41). Le dinotéfurane, lorsqu'il est ingéré même à faible dose, induirait la mort des organismes ciblés. Cependant, il présente une toxicité faible pour les organismes non ciblés (8,9,13,42–44).

Dans une étude antérieure au Mali, la solution ATSB pulvérisée sur la végétation à proximité des sites de production avait diminué la densité vectorielle locale de 90% (47). Comme préconisé par John Marshall et collaborateurs, un taux d'engorgement de 33% provoquerait une mortalité de 80% (38). Avec les nouvelles stations, nos taux d'engorgement étaient

toujours supérieur ou égal à la limite de 33% de taux d'engorgement préconisé par Marshall et collaborateurs (38). Cependant, nos taux de mortalité ne suivait malheureusement pas sa prévision (un taux de mortalité égale ou supérieure à 80%). Même si nos taux de mortalité variaient entre 48% et 94%, ils atteignaient difficilement les 80% sauf pour le mois de septembre.

Quant aux anciennes stations il était impossible d'atteindre une mortalité de 80% même lorsque les taux d'engorgement respectaient ou dépassaient le seuil d'engorgement de 33% prédit par Marshall et collaborateurs (38). A noter que les plus faibles taux de mortalité, 39% pour les nouvelles stations et 6% pour les anciennes stations ATSB ont été obtenus à partir du mois de décembre, coïncidant avec le durcissement et la perte du poids des stations ATSB ce qui auraient probablement empêcher les moustiques de se gorger sur la membrane et réduire les taux de mortalité.

Nos résultats sont semblables à ceux de Bassoum (39) qui avait également obtenu avec les moustiques *Aedes aegypti*, un taux de mortalité inférieur (13%) avec les anciennes stations contrairement aux nouvelles stations (52%) avec des taux de gorgement de 100%. Cela confirme une fois de plus que la membrane molle de la nouvelle station ATSB facilite le gorgement des moustiques et que la prédiction faite par Marshall et collaborateurs (38) sur la mortalité doit être revue.

Une étude portant sur l'élimination du paludisme suggérait que cette élimination pouvait être atteinte par l'obtention d'un taux d'inoculation entomologique (TIE) en dessous de 1 piqûre/personne/nuit (48). En outre, Zhu et collaborateurs (49) par modélisation de la lutte antivectorielle à l'extérieur et à l'intérieur des habitations associant ATSB et MILDA, ont stipulé qu'une période d'efficacité minimale de 3 mois des stations ATSB était suffisante pour obtenir à long terme un TIE de la population vectrice en dessous de 1 piqûre/personne/nuit. Dans notre étude, les stations ATSB ont pu garder leur efficacité durant les 6 mois d'expérience. Cette efficacité à long terme de nos stations ATSB nous réconforte dans leur utilisation future comme outil de lutte antivectorielle à l'extérieur des habitations. La solidité et de la résistance des ATSB favoriserait l'extension de leur future utilisation à des environnements arides ou semi-arides, riches et ou pauvres en sucre où elles avaient déjà montré leur efficace (7,8,11,38,43,44).

### **6.5. Limites de l'étude**

Notre étude malgré notre volonté de bien faire comportait des limites. Parmi ces limites, nous pouvons souligner : i) l'impossibilité de savoir le moment de la prise de la solution ATSB pour les moustiques retrouvés morts à 48h et ii) l'impossibilité de savoir si le gain ou la perte de poids influençait sur la prise de la solution ATSB.

# CONCLUSION

## 7. CONCLUSION

Au terme de notre étude de 6 mois qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et la durabilité de deux versions de membranes ATSB, nous avons trouvé que malgré un durcissement au mois de décembre, et une perte de poids beaucoup plus marquée chez les nouvelles stations, les deux types de membranes étaient restées intactes tout de long de notre période expérimentale. Les taux engorgement et de mortalité à 24 et 48h étaient relativement meilleurs avec les nouvelles stations même s'ils ne suivaient pas les prédictions du modèle de Marshall et collaborateurs (38). En définitif, nous recommandons l'utilisation des nouvelles stations ATSB pour les essais de phase 3.

# RECOMMANDATION

## **8. RECOMMANDATIONS**

Au terme de notre étude et compte tenu de nos résultats, nous recommandons :

❖ ***Aux autorités sanitaires maliennes***

- de développer et appuyer une politique de recherche sur les stratégies de lutte contre les maladies vecteurs;
- de planifier l'élaboration d'un plan stratégique de lutte contre le paludisme en promouvant les nouveaux outils de lutte antivectorielle ;
- de doter les concessions des stations ATSB dans les zones de transmissions au Mali ;
- d'aider les chercheurs à vulgariser les résultats de recherche.

❖ ***Aux chercheurs du MRTC***

- de mener des études similaires sur l'efficacité des stations ATSB contre d'autres espèces vectrices de maladies,
- Faire la promotion des résultats (séminaires, publications)

❖ ***Au PNL***

- d'accompagner des études portant sur la valeur ajoutée des ATSB sur les autres outils de lutte antivectorielle du paludisme au Mali.

# REFERENCES

## **9. BIBLIOGRAPHIE**

1. OMS. World Malaria Report. 2021;

2. EDS. Enquêtes Démographiques et de Santé du Mali. 2018.
3. World Health Organization. Global Malaria Programme. Global plan for insecticide resistance management in malaria vectors. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44846>.
4. Yuval B. The other habit: sugar feeding by mosquitoes. *Bulletin of the Society of Vector Ecologists*. 1992; 17:150–6.
5. Foster WA. Mosquito sugar feeding and reproductive energetics. *Annu Rev Entomol* . 1995; 40:443–74.
6. Fiorenzano JM, Koehler PG, Xue R de. Attractive toxic sugar bait (ATSB) for control of mosquitoes and its impact on non-target organisms: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017; 14(4):398.
7. Müller GC, Beier JC, Traore SF, Toure MB, Traore MM, Bah S, et al. Successful field trial of attractive toxic sugar bait (ATSB) plant-spraying methods against malaria vectors in the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa. *Malar Journal*. 2010; 9:210.
8. Traore MM, Junnila A, Traore SF, Doumbia S, Revay EE, Kravchenko VD, et al. Large-scale field trial of attractive toxic sugar baits (ATSB) for the control of malaria vector mosquitoes in Mali, West Africa. *Malaria Journal*. 2020; 19(1):72.
9. Diarra RA, Traore MM, Junnila A, Traore SF, Doumbia S, Revay EE, et al. Testing configurations of attractive toxic sugar bait (ATSB) stations in Mali, West Africa, for improving the control of malaria parasite transmission by vector mosquitoes and minimizing their effect on non-target insects. *Malaria Journal*. 2021; 20(1):184.
10. Müller GC, Beier JC, Traore SF, Toure MB, Traore MM, Bah S, et al. Field experiments of *Anopheles gambiae* attraction to local fruits/seedpods and flowering plants in Mali to optimize strategies for malaria vector control in Africa using attractive toxic sugar bait methods. *Malaria Journal*. 2010; 9:262.
11. Beier JC, Müller GC, Gu W, Arheart KL, Schlein Y. Attractive toxic sugar bait (ATSB) methods decimate populations of *Anopheles* malaria vectors in arid environments regardless of the local availability of favoured sugar-source blossoms. *Malaria Journal*. 2012;11: 31.
12. Stewart ZP, Oxborough RM, Tungu PK, Kirby MJ, Rowland MW, Irish SR. Indoor Application of Attractive Toxic Sugar Bait (ATSB) in Combination with Mosquito Nets for Control of Pyrethroid-Resistant Mosquitoes. *PloS One*. 2013; 8 (12).
13. Kone AS. Étude entomologique de base en prélude à l'utilisation de l'ATSB comme moyen de lutte contre les vecteurs du paludisme dans 14 villages dans le cercle de Kangaba, région de Koulikoro, au Mali. Thèse de Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Bamako ; 2018.
14. Ziguime Y. Susceptibilité des populations d'*Anopheles gambiae s.l.* aux appâts de jus sucré toxique et leur durabilité. Thèse de Médecine, Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, Bamako ; 2020.
15. Darriet F. Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides. Paris : IRD ; 2007. 116 p. Didactiques.

16. Encyclopædia Universalis. Alphonse Laveran [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 27]. (Available from: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/alphonse-laveran/>).
17. OMS. World malaria report 2020. Organisation Mondiale de la Santé, Genève ; 2020. (Available from: [www.who.int/teams/global-malaria-programme](http://www.who.int/teams/global-malaria-programme)).
18. Le Larousse Médicale. Définition de Plasmodium, Edition Larousse Paris, 2021.
19. Doumbo O, Koita O, Traore SF, Sangare O, Coulibaly A, Robert V, et al. Les Aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme. Médecine d'Afrique Noire. 1991 ; 38(2).
20. Sermwittayawong N, Singh B, Nishibuchi M, Sawangjaroen N, Vuddhakul V. Human *Plasmodium knowlesi* infection in Ranong province, southwestern border of Thailand. Malaria Journal. 2012; 11:36.
21. Jongwutiwes S, Putaporntip C, Iwasaki T, Sata T, Kanbara H. Naturally acquired *Plasmodium knowlesi* malaria in human, Thailand. Emerg Infect Dis. 2004; 10(12):2211–3.
22. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul S, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. Lancet. 2004; 363(9414):1017–24.
23. Sherman IW. Molecular approaches to malaria. Sherman IW, editor. Washington, D.C: ASM Press; 2005.
24. Carnevale P, Robert V. Les anophèles : Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle. Les anophèles. IRD Éditions ; 2009. 392 p.
25. Dao A, Yaro A, Diallo M, Timbiné S, Huestis D, Kassogué Y, et al. Signatures of aestivation and migration in Sahelian malaria mosquito populations. Nature 2014; 516(7531):387–90.
26. Nájera JA. Malaria control: achievements, problems and strategies. Parassitologia. 2001 Jun;43(1–2):1–89.
27. Mabaso MLH, Sharp B, Lengeler C. Historical review of malarial control in southern African with emphasis on the use of indoor residual house-spraying. Trop Med Int Health. 2004; 9(8):846–56.
28. OMS. Indoor residual spraying: an operational manual for IRS for malaria transmission, control and elimination. 2<sup>nd</sup> Ed. World Health Organization, Geneva. 2014.
29. Moiroux N, Gomez MB, Pennetier C, Elanga E, Djèntonin A, Chandre F, et al. Changes in *Anopheles funestus* biting behavior following universal coverage of long-lasting insecticidal nets in Benin. J Infect Dis. 2012; 206(10):1622–9.
30. Carnevale P, Manguin S. Review of Issues on Residual Malaria Transmission. J Infect Dis. 2021; 223(Supplement\_2):S61–80.
31. Fiorenzano JM, Koehler PG, Xue R de. Attractive toxic sugar bait (ATSB) for control of mosquitoes and its impact on non-target organisms: A review. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2017; 14(4):398.
32. Schlein Y, Muller GC. An Approach to Mosquito Control: Using the Dominant Attraction of Flowering i Trees Against *Culex pipiens*. Journal of Medical Entomology. 2008 ; 45(3):384–90.

33. Diarra R. Évaluation de la performance des stations d'appâts attractifs sucrés toxiques sur *An. gambiae s.l.* vecteur majeur du paludisme et leur effet sur les insectes non-cibles dans huit villages du cercle de Kangaba, Mali. Thèse de Doctorat unique. Faculté des Sciences Techniques de Bamako ; 2021.
34. Stone CM, Taylor RM, Roitberg BD, Foster WA. Sugar Deprivation Reduces Insemination of *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae), Despite Daily Recruitment of Adults, and Predicts Decline in Model Populations. *J Med Entomol.* 2009; 46(6):1327-37.
35. Gadawskii RM, Smith SM. Nectar Sources and Age Structure in a Population of *Aedes provocans* (Diptera: Culicidae). *J. Med. Entomol.* 1992 ; 29(5) :879-86.
36. Xue R de, Ali A, Kline DL, Barnard DR. Field evaluation of boric acid- and fipronil-based bait stations against adult mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc.* 2008; 24(3):415–8.
37. Allan SA. Susceptibility of adult mosquitoes to insecticides in aqueous sucrose baits. *J Vector Ecol.* 2011; 36 (1):59-67.
38. Marshall JM, White MT, Ghani AC, Schlein Y, Muller GC, Beier JC. Quantifying the mosquito's sweet tooth: Modelling the effectiveness of attractive toxic sugar baits (ATSB) for malaria vector control. *Malaria Journal.* 2013 ;12(1).
39. Bassoum A. Évaluation de l'efficacité des appâts de sucre toxique attrayant sur *Aedes aegypti*. Thèse de Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Bamako ; 2021.
40. Khallaayoune K, Qualls WA, Revay EE, Allan SA, Arheart KL, Kravchenko VD, et al. Attractive toxic sugar baits: Control of mosquitoes with the low-risk active ingredient dinotefuran and potential impacts on nontarget organisms in Morocco. *Environmental Entomology.* 2013; 42(5):1040–5.
41. Tomizawa M, Yamamoto I. Structure-activity relationships of nicotinoids and imidacloprid analogs. *J Pestic Sci.* 1993; 8:18–91.
42. Qualls WA, Müller GC, Traore SF, Traore MM, Arheart KL, Doumbia S, et al. Indoor use of attractive toxic sugar bait (ATSB) to effectively control malaria vectors in Mali, West Africa. *Malaria Journal.* 2015; 14(1).
43. Qualls WA, Müller GC, Khallaayoune K, Revay EE, Zhioua E, Kravchenko VD, et al. Control of sand flies with attractive toxic sugar baits (ATSB) and potential impact on non-target organisms in Morocco. *Parasites and Vectors.* 2015; 8(1).
44. Qualls WA, Müller GC, Revay EE, Allan SA, Arheart KL, Beier JC, et al. Evaluation of attractive toxic sugar bait (ATSB)-Barrier for control of vector and nuisance mosquitoes and its effect on non-target organisms in sub-tropical environments in Florida. *Acta Tropica.* 2014; 131(1):104–10.
45. Beier JC, Müller GC, Gu W, Arheart KL, Schlein Y. Attractive toxic sugar bait (ATSB) methods decimate populations of *Anopheles* malaria vectors in arid environments regardless of the local availability of favoured sugar-source blossoms. 2012; 11:31.
46. Wang F, Shen , yuan, Dixon D, Xue RD. Scientific Note Control of male *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae) using boric acid sugar bait and its impact on female fecundity and fertility. *Journal of Vector Ecology.* 2017; 42(1):203-206.

47. Müller GC, Beier JC, Traore SF, Toure MB, Traore MM, Bah S, et al. Successful field trial of attractive toxic sugar bait (ATSB) plant-spraying methods against malaria vectors in the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa. *Malaria Journal*. 2010; 9(1):3–9.
48. Ulrich JN, Naranjo DP, Alimi TO, Müller GC, Beier JC. How much vector control is needed to achieve malaria elimination? *Trends Parasitol*. 2013; 29(3):104–9.
49. Zhu L, Müller GC, Marshall JM, Arheart KL, Qualls WA, Hlaing WM, et al. Is outdoor vector control needed for malaria elimination? An individual-based modelling study. *Malaria Journal*. 2017;16(1):266.

## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**Nom :** Traoré

**Prénom :** Fatoumata dite Inna

**Titre :** Évaluation de l'efficacité et de la durabilité de deux versions de membranes des stations d'Attractive Toxic Sugar Bait (ATSB).

**Année de soutenance :** 2022

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la FMOS-FAPH

**Secteur d'intérêt :** Santé publique, Paludisme, Lutte anti vectorielle

**Résumé :** Le paludisme continue d'endeuiller l'Afrique malgré le déploiement de nombreux efforts et outils de lutte afin de l'éliminer. Cette persistance est due à la résistance et au changement de comportement des anophèles vecteurs aux outils existants de lutte antivectorielle. Ainsi, l'OMS encourage le développement de nouvelles stratégies et d'outils de lutte antivectorielle afin de compléter et où de renforcer ceux déjà existants. C'est dans ce cadre que les stations *Attractifs Toxic Sugar Bait* ou ATSB basés sur le principe « attirer-tuer », des moustiques par le piégeage avec un repas sucré attractif contenant un poison oral ont vu le jour. Cet outil qui a donné des résultats spectaculaires au laboratoire et en milieu semi-naturel est en voie d'être utilisé pour les essais cliniques de phase 3. Mais avant, de nombreux tests d'optimisations aux rangs desquels le choix de la membrane devant contenir la solution ATSB sont nécessaires. Nous avons donc mené une étude transversale et expérimentale d'août 2020 à janvier 2021 à Bamako au sein du Centre de recherche et de formation sur le Paludisme (MRTC). Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la durabilité de deux versions de membranes de station d'ATSB. L'étude a porté sur le suivi mensuel de 8 stations ATSB à travers l'évaluation des taux de gorgement et de mortalité des générations F1 à F3 de mâles et femelles âgés de 3 à 5 jours obtenues à partir de populations sauvages d'*An.gambiae s.l.* collectées dans les villages de Cissébouyou et Gouna. Si la membrane de la première version d'ASTB était dure et rigide, la seconde était souple, molle et facilement accessible aux moustiques. Aucune membrane n'avait été déchirée et aucun écoulement n'avait été constaté durant toute la période d'étude. Cependant, nous avons constaté un durcissement des deux versions de membranes à partir du mois de décembre même si ce durcissement n'impactait pas sur l'efficacité des membranes. Le poids des nouvelles et anciennes stations augmentait entre les mois d'août et septembre et en diminuait progressivement jusqu'au mois de janvier. Un taux d'engorgement d'*Anopheles gambiae s.l.* toujours supérieur ou égal à 33% a été obtenu avec les nouvelles stations ATSB tandis que celui des anciennes stations était souvent inférieur à 33%. Quant à la mortalité sur la nouvelle station, elles variaient entre 48% et 94% mais atteignaient difficilement les 80% excepté le mois de septembre. En revanche, celle des anciennes stations n'atteignait jamais 80% même lorsque les taux d'engorgement étaient supérieurs à 33%. Nos résultats préconisent l'utilisations des membranes de la deuxième version de station ATSB pour les essais de phase 3.

**Mots clés :** ATSB, *Anopheles gambiae s.l.*, Paludisme, Lutte antivectorielle, Santé publique.

## **SPECIFICATION SHEET**

**Last name:** Traoré

**First name:** Fatoumata dite Inna

**Title:** Evaluation of the effectiveness and durability of two membrane versions of Attractive Toxic Sugar Bait (ATSB) stations.

**Year of defense:** 2022

**City of defense:** Bamako

**Country of origin:** Mali

**Place of deposit:** Library of the FMPOS

**Sector of interest:** Public health, Vector control.

**Summary:** Malaria continues to be a disease that plagues Africa despite the deployment of numerous control efforts and tools to eliminate it. This persistence is due to the resistance and changing behavior of *Anopheles* vectors to existing vector control tools. Thus, WHO encourages the development of new vector control strategies and tools to complement and reinforce existing ones. It is within this context that the Attractive Toxic Sugar Bait stations or ATSB based on the principle of "attracting-killing" mosquitoes by trapping them with an attractive sweet meal containing an oral poison were born. This tool, which has given spectacular results in the laboratory and in semi-natural environments, is in the process of being used in Phase 3 clinical trials. But before that, many optimization tests are necessary, including the choice of the membrane to contain the ATSB solution. We conducted a cross-sectional and experimental study from August 2020 to January 2021 in Bamako at the Malaria Research and Training Center (MRTC). The objective of this study was to evaluate the effectiveness and durability of two versions of ATSB station membranes. The study focused on the monthly monitoring of 8 ATSB stations through the evaluation of feeding and mortality rates of F1 to F3 generations of 3-to-5-day old males and females obtained from wild populations of *An. gambiae s.l.* collected in the villages of Cissébouyou and Gouna. While the membrane of the first version of ASTB was hard and rigid, the second version was soft, pliable, and easily accessible to mosquitoes. No membrane was torn, and no draining was observed during the entire study period. However, we noticed a hardening of both membrane versions starting in December, although this hardening did not impact the effectiveness of the membranes. The weight of the new and old stations increased between August and September and gradually decreased until January. A clogging rate of *Anopheles gambiae s.l.* always greater than or equal to 33% was obtained with the new ATSB stations while that of the old stations was often lower than 33%. Concerning the mortality rate on the new station, it varied between 48% and 94% but hardly reached 80% except for the month of September. On the other hand, the mortality rate of the old stations never reached 80% even when the waterlogging rates were higher than 33%. Our results recommend the use of membranes from the second version of the ATSB station for the phase 3 trials.

**Keywords:** ATSB, *Anopheles gambiae s.l.*, Malaria, Vector control, Public health.

## 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 les 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**