



HAL
open science

Approches innovantes et complémentaires de lutte antivectorielle dans un contexte de gestion de la résistance des vecteurs de *Plasmodium* spp aux insecticides au Burkina Faso : défis et perspectives

Dieudonné Soma

► To cite this version:

Dieudonné Soma. Approches innovantes et complémentaires de lutte antivectorielle dans un contexte de gestion de la résistance des vecteurs de *Plasmodium* spp aux insecticides au Burkina Faso : défis et perspectives. Santé publique et épidémiologie. Université Nazi Boni (Bobo-Dioulasso, Burkina Faso), 2021. Français. NNT : . tel-04960557

HAL Id: tel-04960557

<https://theses.hal.science/tel-04960557v1>

Submitted on 21 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR, DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET DE L'INNOVATION

SECRETARIAT GENERAL

UNIVERSITE NAZI BONI

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES
DE LA SANTE (ED-SDS)

FORMATION DOCTORALE EN
PARASITOLOGIE MEDICALE

BURKINA FASO
Unité - Progrès - Justice



Année académique : 2020 – 2021

Thèse n° 2021/0003

**Approches innovantes et complémentaires de lutte antivectorielle dans un
contexte de gestion de la résistance des vecteurs de *Plasmodium spp* aux
insecticides au Burkina Faso : défis et perspectives**

THESE UNIQUE (PhD)

Présentée et soutenue publiquement, le **17 mai 2021**

Pour obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE NAZI BONI DE BOBO-DIOULASSO
Option : **Sciences Biologiques**
Spécialité : **Parasitologie médicale**

Par
Dieudonné Diloma SOMA

Jury

Présidente :

- M^{me}. Sanata PAKOTOGO / BAMBA, Professeur Titulaire, UNB, Burkina Faso

Membres :

- M. Olivier GNANKINE, Professeur Titulaire, UJZK, Burkina Faso
- M. Léon Blaise G. SAVADOGO, Professeur Titulaire, UNB, Burkina Faso
- M. Georges Anicet OUEDRAOGO, Professeur Titulaire, UNB, Burkina Faso
- M. Roch Kounobr DABIRE, Directeur de Recherche, IRSS, Burkina Faso
- M. Nicolas MOIROUX, Chargé de Recherche, IRD-IRSS, France

Examineur

Rapporteur

Directeur de thèse

Co-Directeur de thèse

Encadrant de thèse

*A
mon Père Kalifa SOMA et à ma grande Sœur Martine SOMA (In memoriam)
qui auraient été heureux de voir l'achèvement de ce travail.
Que Dieu vous accueille dans sa miséricorde.*

Amen !

Remerciements

« *Deo gracias !* »

Je voudrais exprimer ici toute ma gratitude à ceux et celles qui par leur savoir, leur savoir-être, leur savoir-faire, leur dévouement et leur amabilité m'ont permis de réaliser mes travaux de recherche doctorale dans les meilleures conditions. La liste est longue mais, dans les lignes qui suivent, je tiens particulièrement à nommer certains dont le soutien a été inconditionnel.

Au **Professeur Roch Kounbohr Dabiré**, Directeur de recherche, Directeur régional de l'IRSS-DRO et mon co-directeur de thèse. C'est sans aucun doute à vous, que je dois la plus importante part de mes connaissances dans le domaine de la recherche scientifique de façon générale et de l'entomologie en particulier. J'ai été honoré de faire partie de votre équipe, de travailler à vos côtés et de profiter de votre immense savoir. Merci pour toute la confiance portée à mon égard et aussi pour vos permanents soutiens et conseils. Votre présence dans tout le processus de cette thèse ne m'a pas seulement permis d'acquérir des connaissances scientifiques mais, au-delà, je témoigne aussi de la chance qui m'a été offerte, auprès de vous, de cultiver le sens de l'autonomie, de l'humilité, du respect et de la responsabilité. Vos qualités professionnelles et singulièrement votre rigueur et exigence dans le domaine scientifique sont perçues par moi comme une invite à mieux faire. Si nul ne peut choisir ses parents, chacun peut tout de même choisir son encadrant. Ainsi, vous avez été pour moi à bien des égards plus qu'un directeur de thèse. J'ai reçu de vous tout ce qu'un fils souhaiterait obtenir de son géniteur. Quelle formule adéquate sied le plus à véritablement vous exprimer toute mon ineffable reconnaissance et gratitude ? J'ai cherché dans les entrailles du vocabulaire français et je me suis rendu à l'évidence, qu'il n'y a que le mot « Merci ». Donc, du fond du cœur, MERCI à vous mon Mentor !

Au **Professeur Georges Anicet Ouédraogo**, merci d'avoir accepté de diriger ce travail malgré votre calendrier toujours chargé. Merci pour vos enseignements en biochimie depuis la Licence. Vous m'avez surtout donné l'envie d'enseigner. Merci également pour les conseils, soutiens et encouragements, sans lesquels cette thèse n'aurait pu voir le jour.

Au **Docteur Nicolas Moiroux**, mon encadrant de thèse, qui a su me guider habilement et patiemment tout au long de ce travail en respectant mes points de vue, mon mode de fonctionnement et mes objectifs tout en sachant introduire de la clarté dans mes pensées et idées, au moment où elles me semblaient les plus floues. Merci pour toutes les nombreuses notions en statistiques et de gestion de données complexes, que j'ai finies par comprendre avec souplesse et bon goût. D'après un proverbe dagara : « *C'est dans la précipitation que ma mère est morte, a dit le caméléon, pour justifier son rythme lent et assurant* ». Je me souviendrai toujours de vos conseils, rien ne sert de faire vite et faire mal. Je garderai de vous ce sens élevé du travail parfait et votre côté perfectionniste dans les corrections ! Travailler sous votre direction a été pour moi un plaisir et un honneur.

Au **Professeur Robert Tinga Guiguemdé**, éminent spécialiste en parasitologie qu'il enseigna à d'innombrables promotions d'étudiants dont je fais partie. Nous avons été séduits par la clarté de votre enseignement durant notre formation. Soyez assuré, cher maître de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

Au **Professeur Abdoulaye Diabaté**, Directeur de recherche, Chef de service Liaison-Recherche-Développement de IRSS/CNRST, merci pour tout le soutien et les encouragements constants que vous n'avez cessés de nous prodiguer. Vous avez contribué énormément à ma formation scientifique. Moi souhait est de rester toujours en contact avec vous car vous êtes un modèle dans le milieu scientifique et de l'enseignement pour la nouvelle génération de chercheurs à laquelle nous espérons appartenir. C'est donc le moment pour moi de vous réaffirmer toute ma gratitude et reconnaissance.

Au **Professeur Sanata Bamba épse Pakotogo**, Professeur Titulaire, Présidente du jury de cette thèse, Directrice de l'Ecole Doctorale des Sciences de la Santé, Coordinatrice du Master Professionnel en Mycologie médicale à l'UNB, Chef du Département des Laboratoires du CHUSS/Bobo-Dioulasso, Membre de l'Académie Nationale des Sciences, des Arts et des Lettres du Burkina Faso. Sincère merci, chère Maître !

Aux **Professeurs Frédéric Simard**, Directeur de recherche, Directeur de l'UMR MIVEGEC, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), France et **Ibrahima Dia**, Directeur de recherche à l'Institut Pasteur de Dakar, Sénégal, **éminents spécialistes de l'entomologie médicale**, qui ont bien voulu lire cette thèse et apporter des suggestions très pertinentes, malgré leurs multiples occupations. Toute ma gratitude et ma reconnaissance pour avoir consacré beaucoup de votre temps pour la correction de ce travail !

Au **Professeur Olivier Gnankiné**, Professeur Titulaire à l'UJKZ qui a accepté avec enthousiasme d'examiner ce travail de thèse. Merci aussi pour les encouragements et le soutien durant les moments de flottement et de me faire confiance. MERCI pour tout cher Maître !

Au **Professeur Léon Blaise Gueswendé Savadogo**, Professeur Titulaire à l'UNB et aux Docteurs **Armel Djenontin**, Maître de Conférences, UAC, Bénin et **Konan Lucien Yao**, Maître de recherche, INHP, Côte d'Ivoire, merci d'avoir accepté avec promptitude d'être rapporteurs de cette thèse. Chers Maîtres les mots ne sauraient exprimer toute notre reconnaissance et notre profonde gratitude !

Au **Professeur Ibrahim Sangaré**, Maître de Conférences Agrégé, Vice Président chargé de la Recherche, de la Prospective et de la Coopération Internationale à l'UNB, Directeur adjoint du CEA-ITECH-MTV. Merci d'avoir accepté sans hésitation d'être membre du comité de cette thèse. Merci également pour les judicieux conseils, pour l'encadrement et le soutien permanent qui m'ont permis de progresser jour après jour. Simplement merci, Prof, le koro, cher aîné et Maître, car si je dois tout dire, je serai long et même les pages ne suffiront pas.

Aux **membres du comité d'évaluation** de cette thèse, en particulier au **Professeur Abdoul Salam Ouédraogo** et au **Docteur (MCA) Gomgnimbou Michel**, merci d'avoir accepté de consacrer votre temps pour juger la qualité de ce travail. Recevez chers Maîtres, notre reconnaissance pour votre contribution à la réussite de notre travail.

Aux **Professeurs Jean Bosco Ouédraogo, Zekiba Tarnagda, Halidou Tinto**, aux **Docteurs Léa Paré/Toé, Mamadou Cissé et Paul Sondo** pour vos multiples conseils et encouragements à mieux faire. Trouvez en ce travail, le couronnement de tous vos soutiens multiformes.

Au **Docteur Moussa Namountougou**, pour son encadrement et sa disponibilité. Travailler pendant toutes ces années auprès de vous a été un plaisir aux plans professionnel et humain. Vous m'avez donné votre confiance et votre aide, je vous en suis immensément reconnaissant. Vos conseils et vos qualités de grand frère ont énormément compté dans le succès de nos travaux, soyez-en remercié cher aîné.

Je tiens à remercier tout particulièrement, notre maman « *internationale* », **Docteur Florence Fournet** pour tout le soutien que vous m'avez apporté depuis la Licence ! Destailleur dit ceci : « *la renommée des grands Hommes est comme les fleuves qui s'étalent en s'éloignant de leur source* ». Ainsi, contribuer au bonheur d'autrui est une tâche que seules les grandes âmes comme vous comprennent car vous nous avez donné beaucoup de votre temps, de votre amour et de votre confiance ! Vous m'avez formé, soutenu et avez inculqué en moi des notions qui m'ont permis d'évoluer et d'avancer avec assurance. Aussi, votre disponibilité et le respect que vous portez à l'égard de vos étudiants font de vous une personne aux qualités humaines exceptionnelles, exemplaire et enviable. Merci pour votre encadrement scientifique.

Je remercie toute l'équipe RIMDAMAL, en particulier le **Professeur Brian D. Foy** et le **Docteur Haoues Alout** qui ont bien voulu m'accompagner dans la réalisation des dosages immunologiques grâce aux buvards collectés lors du projet RIMDAMAL. Merci pour tous les efforts déployés pour répondre à mes sollicitations diverses.

Je n'oublie pas **Benson Georges Méda** « *notre spécialiste des tests insecticides et chef en dégustation des protéines de moustiques* », **Didier Alexandre Kaboré** et **Mahamadi Kientega** « *mes bons petits, vous devriez faire mieux que moi* ». Ces travaux n'auraient pas été ce qu'ils sont sans votre aide précieuse. J'ai passé de très bonnes années en votre compagnie. Je vous souhaite bonne chance pour la suite... Un infini merci à vous.

A l'équipe REACT 5%, qui a travaillé dur et sans relâche au recensement des villages (**Docteur Sié Herman Pooda**, **Monsieurs Amal Dahounto** et **Stéphane Somda**), à l'échantillonnage et l'identification morphologique des moustiques (**Docteur François D. Sales Hien**, **Messieurs Ali Ouari**, **Hyacinthe Guel**, **Seni Ilboudo**, **Richard Bationo**, **Janvier Tapsoba**, **Hamadou Konaté**), ainsi que les chauffeurs (**Arzouma Diasso**, **Hamidou Traoré**, **Hervé Somda** et **Feu Souleymane Traoré**) qui nous ont fait parcourir en toute sécurité les sites d'études, parfois inaccessibles ; **Aboubacar Nikiema** pour son implication majeure dans les analyses PCR ; **Sanata Nimi / Coulibaly** et **Jacques Gnambani** (*mes deux stagiaires du MIE*) pour leur aide précieuse dans les collectes de données et les manips PCR ; **Issouf Maiga** pour la collecte des données des enquêtes de comportements humains ; **Amal Dahounto** et **Paul Taconet** pour l'aide dans les analyses statistiques, la gestion des bases de données et la formation en cartographie (SIG) ; le service administratif et financier (**Adama Ouattara** et **Félix Zouménou**), pour avoir permis le bon déroulement de ces belles années de thèse. Aux **Docteurs Barnabas Zogo** et **Anthony Somé** pour leurs collaborations ; **Darbenn Somé** (*Koffi*), notre gardien du camp de base, pour sa gratitude. Enfin l'ensemble des membres de la coordination du projet REACT 5% et particulièrement aux **Docteurs Cédric Pennetier**, **Thierry Lefèvre**, **Karine Mouline** et **Issakia Zongo** pour leur disponibilité, soutiens multiformes et leur encadrement.

Merci aux équipes du projet PMI, dont la collaboration technique a été plus qu'appréciable, indispensable au bon déroulement des activités, et avec qui j'ai partagé beaucoup de bons moments. Je pense particulièrement aux **Docteurs Aristide S. Hien, Richard Oxborough, Adama Koné et Frédéric Guigma** avec lesquels j'ai eu plaisir à travailler, à échanger, sur la problématique de cette thèse et même plus. Merci également à **M. Siaka Touro** pour la gestion administrative efficace et efficiente.

Je remercie les **Docteurs Marc Vreysen, Jérémie Gilles, Jérémy Bouyer, Rosemary Lees, Hanano Yamada, Hamidou Maiga** « *le binguiste !* », **Mamai Wadaka** « *le Burkin-Camer !* » et **Nanwintoum Séverin Bimbilé Somda** « *le sévère !* », pour leurs collaborations, leurs encouragements, leurs conseils et aides lors de mes séjours à l'AIEA en Autriche (Vienne). Une pensée spéciale à ma famille **Papa et Maman Bilek** et à mon frère l'artiste **Adama Dicko** « *l'étoile montante de la musique pastorale universelle* » en Autriche pour l'aide et l'hospitalité sans faille dont j'ai bénéficié. Que Dieu soit toujours avec vous !

À toute l'équipe de la thématique Biomarqueur Salivaire : **Docteurs Franck Remoué, Bienvenu Somda, André Sagna, François D. Traoré**. Je tiens à dire particulièrement merci au **Docteur Emmanuel Elanga** pour m'avoir initié à la technique des biomarqueurs salivaires.

Un grand merci aux aînés scientifiques et/ou grands frères pour leur aide précieuse, encouragements et suggestions très pertinentes : **Docteurs Augustin Zeba, Serge Yerbanga, Olivier Roux, Simon P. Sawadogo, Fabrice Somé, Hyacinthe K. Toé, Dari F. Da, Abdoulaye Niang, Frank A. Yao, Robert K. Ouédraogo, Etienne Bilgo, Patrik Epopa, Achille Nikiema, Kwama Bayili, Nourou Barry**.

Merci à mes compagnons de bureau et frères : **Lassane Koala, Charles Nignan, Serge B. Poda, Abel S. Millogo, Constant Sirima, Issaka Saré et Désiré Somda** pour votre amitié, votre complicité et votre collaboration... Que de bons moments passés ensemble durant toutes ces années. Awniché !

Merci à tous les étudiants de l'IRSS/Centre Muraz et à mes amis pour tous les bons moments passés ensemble : **Bazoma Bayili, Bamogo Rabila, Huguette Tiéno, Romuald Koama, Tanis Nagalo, Azize Millogo, Roger Sanou, Arthur Djibougou, Thomas Bazié, Séverin N'Do, Balboné Mahamoudou, Edwige Guissou, Bernard Somé, Emmanuel Sougué, Rodrigue Dah, Cheick Oumar Ouédraogo, Marius Coulibaly, David Da...** Je vous suis très reconnaissant de l'amitié que vous me portez.

À tout le personnel de l'IRSS-DRO et du Centre Muraz (*ma deuxième famille avec qui je passe plus de temps*), la liste des personnes à remercier me semble bien vaste au regard de la multitude de personnes qui ont coopéré de façon plus ou moins directe à ce travail. Je pense cependant tout particulièrement à certaines personnes : **Feu Souleymane Sanou, Feu François Tiendrebeogo, Mami Natogma Traoré, tonton Sougrinoma Zoungrana, Bienvenue K. Yaméogo, Abdoulaye Ouattara, Baudouin Dabiré, Abdoulrasmané Kabré, Inès Yaméogo, Ibrahim Diabaté, Raymond Hien, Jean Bazié, Zième K. Dabiré, Edouard Sanou, Wilfried Ouédraogo, Maurice Kombasseré, Fulgence Da, Ali Ouédraogo, Bakary Diabaté, Noufou Diabaté, Pascal Sanou, Benjamin Koama, Bazoumana Sow, Adama Ouédraogo, Thérèse Compaoré, Damata Compaoré, Fatoumata Ouédraogo, Clotilde Traoré...**

Un grand merci aux différents chefs de scolarité et aux secrétaires des écoles doctorales durant notre formation en particulier **M. Siaka Traoré, M^{me} Marie Claire Yaméogo et Aminata Gandéma**, pour sa bonne humeur lors des différentes démarches administratives. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance pour votre franche collaboration.

Aux **autorités politiques, administratives et sanitaires des districts sanitaires des zones d'étude (Diébougou, Kongoussi, Bobo-Dioulasso et Vallée du Kou)**, et toutes les populations de ces sites pour leur franche collaboration au cours des travaux de terrain. Mention spéciale à mes aînés **Dr Henri Dembélé** (MCD) et **M. Adama Kaboré** (RPS). Une attention particulière à la population de Diébougou pour sa mobilisation massive pour nous accueillir au sein de leur communauté. Je tiens à leur dire que tous les protocoles et règles ont été respectés pour l'accueil de leur chef. **Merci, Barka, Kabarka, Aniché !**

À **ma Maman Joséphine B. Soma/Sirima** dont le soutien a compté plus que tout. Merci pour l'éducation que tu m'as donnée Maman. Hurtado Alberto disait : *« C'est plus facile d'enseigner que d'éduquer, parce que pour enseigner : il suffit de savoir, alors que pour éduquer, vous devez l'être. »* Je prie Dieu qu'il vous accorde une longue vie afin que vous puissiez cueillir les fruits de l'arbre que vous avez entretenu avec tant d'amour.

À **mes Sœurs : Clarisse, Pascaline et Marie Flore Sintiche** pour leur soutien inconditionnel qui m'a permis de mener à bien mes études. Vous avez toujours cru en moi, j'espère que vous serez fiers du résultat.

Merci à **Olga Maimouna** pour le soutien et la patience qu'elle m'a accordés et surtout pour m'avoir fait le plus beau des cadeaux, ma fille **Dorma Elvina Godwin**, même si j'ai oublié de vous consacrer un peu de mon temps. Je tiens à te remercier du fond du cœur. L'aventure ne fait que commencer...

À **mes oncles et tantes** en particulier **Romarc Tchikou Sirima** pour tout son soutien dont j'ai bénéficié durant mes études universitaires. Recevez cher oncle, notre reconnaissance ainsi que notre profond respect pour votre contribution à la réussite de ce travail. **Merci !**

À tout le personnel de **l'ONG REVS+** et de **RAJS/Houët** en particulier : **tonton Célestin Nagalo**, aux **tanties Martine Somda, Bernadette Paré** (*la maman de tous les orphelins*), **Fanta, Sangaré, Lydie, Mahama** (*mon grand*), **Dr Maré, Olga, Arlette, Arline, Lassina, Sandrine, Christèle...** Vos conseils et soutiens m'ont été d'un grand secours ; **Merci pour tout.**

L'énumération de toutes les personnes qui ont contribué à me faire passer de merveilleux moments depuis de nombreuses années serait trop longue mais je pense que chacun se reconnaîtra. Je ne vous dirai jamais assez **MERCI**.

« Chaque fois qu'on a l'occasion de boire l'eau du puits, il faut avoir une pensée pour ceux qui l'ont creusé » Proverbe Africain.

Sommaire

Remerciements	ii
Sommaire	viii
Sigles et abréviations	xii
Liste des figures	xiv
Liste des tableaux	xv
Liste des annexes	xvi
Sélection des publications issues des travaux de thèse	xvii
Articles issus dans d'autres travaux de recherche	xix
Communications orales et affichées.....	xxii
Prix, bourses et projets obtenus au cours de la thèse.....	xxv
Résumé	xxvi
Abstract	xxvii
Introduction générale.....	1
Partie 1 : Revue bibliographique	6
1.1 Les plasmodiums humains.....	7
1.1.1 Classification.....	7
1.1.2 Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	8
1.2 Les anophèles	10
1.2.1 Biologie et cycle de vie des anophèles vecteurs	11
1.2.2 Écologie et comportement des anophèles en Afrique	13
1.2.3 La distribution géographique des anophèles au Burkina Faso.....	18
1.3 L'évaluation de l'exposition aux piqûres des vecteurs.....	20
1.3.1 Méthodes entomologiques.....	20
1.3.2 Méthodes immunologiques	22
1.4 Les indicateurs entomologiques de la transmission du paludisme	23
1.4.1 Le taux d'inoculation entomologique (TIE).....	23
1.4.2 La compétence vectorielle.....	23
1.4.3 La capacité vectorielle.....	24
1.5 Les faciès épidémiologiques au Burkina Faso	25
1.6 Les principales stratégies de lutte antivectorielle	26
1.6.1 Historique de la lutte contre les vecteurs : succès et échecs	26
1.6.2 Moustiquaires imprégnées d'insecticides.....	28
1.6.3 Pulvérisation intra-domiciliaire à effet rémanent.....	31
1.6.4 Lutte physique	32
1.6.5 Aménagement environnemental.....	32
1.6.6 L'utilisation des grillages moustiquaires « <i>Windows screening</i> »	33
1.6.7 Les moyens de protection personnelle anti vectorielle	33
1.7 Les insecticides utilisés pour la lutte antivectorielle et leurs modes d'action	34
1.7.1 Les pyréthrinoïdes	34
1.7.2 Les organochlorés	35
1.7.3 Les carbamates	36
1.7.4 Les organophosphorés.....	36
1.7.5 Les régulateurs de croissance d'insectes	37
1.7.6 Les pyrroles	37
1.7.7 Les néonicotinoïdes.....	38

1.7.8	Les insecticides d'origine bactérienne	38
1.8	La résistance des vecteurs aux insecticides	38
1.8.1	Principaux facteurs favorisant l'apparition de la résistance des vecteurs aux insecticides	39
1.8.2	Les mécanismes de résistances des vecteurs aux insecticides	40
1.8.3	La transmission résiduelle	43
1.9	La gestion de la résistance des vecteurs aux insecticides	44
1.9.1	Les stratégies « tubes d'avant-toit » et pièges à appât sucré.....	44
1.9.2	Peintures insecticides	45
1.9.3	Ivermectine : un insecticide systémique.....	46
1.9.4	La lutte génétique	48
1.9.5	La lutte biologique	49
1.10	Problématique.....	51
Partie 2 : Méthodologie générale		52
1.1	Cadre de l'étude.....	53
1.1.1	Situation géographique.....	53
1.1.2	Hydrographie.....	53
1.1.3	Climat.....	53
1.1.4	Pratiques agricoles.....	54
1.2	Description des programmes de recherche des activités de la thèse	54
1.2.1	Projet RIMDAMAL	54
1.2.2	Projet REACT	54
1.2.3	Projet Peinture	55
1.2.4	Projet President's Malaria Initiative (PMI) / VectorLink.....	56
1.3	Description des zones d'étude	56
1.3.1	Région des Hauts-Bassins : Vallée du Kou.....	56
1.3.2	Région du Centre-Nord : district sanitaire de Kongoussi	57
1.3.3	Région du Sud-Ouest : district sanitaire de Diébougou	57
1.4	Protocoles expérimentaux des projets de recherche	58
1.4.1	Projet « RIMDAMAL »	59
1.4.2	Projet « REACT »	61
1.4.3	Projet « PMI »	78
1.4.4	Projet « Peinture »	78
Partie 3 : Résultats et discussion.....		82
Chapitre 1. Caractérisation de la population anophélienne, mécanismes de résistance aux insecticides et mesure de la transmission du paludisme avant la mise en place des outils complémentaires aux MILDA		84
1.1	Introduction	84
1.2	Rappel méthodologique	85
1.3	Résultats.....	85
1.3.1	Diversité culicidienne des vecteurs	85
1.3.2	Comportement trophique des vecteurs	87
1.3.3	Intensité de la transmission et taux de parturité des vecteurs	89
1.3.4	Distribution des gènes de résistance chez le complexe <i>An. gambiae s.l.</i>	91
1.4	Discussion.....	94
1.5	Conclusion partielle.....	98

Chapitre 2. Caractérisation et quantification de l'exposition des populations humaines aux piqûres de vecteurs de <i>Plasmodium</i> dans le district sanitaire de Diébougou, Burkina Faso : étude de pré-intervention	99
1.1 Introduction	99
1.2 Rappel méthodologique	99
1.3 Résultats	100
1.4 Discussion	103
1.5 Conclusion partielle	105
Chapitre 3. Efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl CS contre la population de <i>Anopheles gambiae s.l.</i> dans deux districts sanitaires : Diébougou au Sud-Ouest et à Kongoussi au Centre-Nord du Burkina Faso	106
1.1 Introduction	106
1.2 Rappel méthodologique	106
1.3 Résultats	107
1.3.1 Sensibilité des populations de <i>Anopheles gambiae s.l.</i> aux insecticides dans la zone de Diébougou	107
1.3.2 Analyse chimique	108
1.3.3 Effet résiduel du pirimiphos méthyl (Actellic®300CS) sur les murs en ciment et en banco en conditions réelles d'utilisation	109
1.4 Discussion	111
1.5 Conclusion partielle	115
Chapitre 4. Impact entomologique des combinaisons d'interventions de lutte (MILDA+PID et MILDA+IEC) sur la transmission de <i>Plasmodium spp</i> dans le district sanitaire de Diébougou, Burkina Faso	116
1.1 Introduction	116
1.2 Rappel méthodologique	117
1.3 Résultats	118
1.3.1 Impact des combinaisons MILDA+PID et MILDA+IEC sur la densité des vecteurs du paludisme à Diébougou	118
1.3.2 Impact des combinaisons MILDA+PID et MILDA+IEC sur le comportement des populations des vecteurs du paludisme	121
1.4 Discussion	130
1.4.1 Bénéfices des combinaisons évaluées	130
1.4.2 Les mécanismes de résistance aux insecticides	133
1.5 Conclusion partielle	133
Chapitre 5. Evaluation de l'effet des enduits sur l'efficacité résiduelle de la formulation micro encapsulée de la peinture insecticide sur les murs en banco et en ciment à Diébougou	135
1.1 Introduction	135
1.2 Rappel méthodologique	136
1.3 Résultats	136
1.3.1 Effet résiduel de la peinture insecticide sur les murs en banco en conditions réelles d'utilisation	136
1.3.2 Effet résiduel de la peinture insecticide sur les murs en ciment en conditions réelles d'utilisation	138
1.4 Discussion	139
1.5 Conclusion partielle	140

Chapitre 6. Évaluation de l'efficacité de l'ivermectine pour le contrôle du paludisme en milieu rural à Diébougou, Burkina Faso par l'utilisation du biomarqueur salivaire d'exposition à <i>Anopheles spp</i> (peptide gSG6-P1)	141
1.1 Introduction	141
1.2 Rappel méthodologique	142
1.3 Résultats.....	142
1.3.1 Caractéristiques de la population d'étude	142
1.3.2 Réponses IgG anti-gSG6-P1 avant et après administration d'ivermectine	143
1.3.3 Réponses IgG anti-gSG6-P1 et sexe (hommes /femmes) avant et après administration d'ivermectine	144
1.3.4 Réponses IgG anti-gSG6-P1 et âge (enfants /adultes) avant et après administration d'ivermectine	145
1.4 Discussion.....	146
1.5 Conclusion partielle.....	148
Conclusion générale et perspectives	149
Références bibliographiques	153
Annexes	I

Sigles et abréviations

Ac	: anticorps
Ace-1	: Acétylcholinestérase Insensible
AChE	: Acétylcholinestérase
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ADNr	: ADN ribosomal
AIP	: Association Ivoirienne pour le Progrès
ALB	: Albendazole
An.	: <i>Anopheles</i>
ASCB	: Agent de Santé Communautaire de Base
ATSB	: Attractive Toxic Sugar Bait
BPO	: Butoxyde de PiperOnyle
Bs	: <i>Bacillus sphaericus</i>
Bti	: <i>Bacillus thuringiensis israelensis</i>
Ca ⁺⁺ /Mg ⁺⁺	: Calcium/magnésium
CDC	: Center for Disease Control
CEA-ITECH-MTV	: Centre d'Excellence Africain en Innovations Biotechnologiques pour l'Élimination des Maladies à Transmission Vectorielle
CFR	: Collecte de la Faune Résiduelle
CNaVdp	: Canaux sodium voltage dépendant
CSH	: Capture Sur Homme
CSP	: Circum Sporozoitic Protein
CTA	: Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
CX	: Carbamate
DDT	: Dichloro-Diphényl-Trichloréthane
DEET	: N-diéthyl-3-méthylbenzamide
DMFA	: Direct Membrane Feeding Assay
dNTP	: Désoxyribonucléotide TriPhosphate
DO	: Densité Optique
EDTA	: Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERC	: Essai Randomisé Contrôlé
GABA	: Gamma-Amino-Butyric Acid
GPIRM	: Global Plan for Insecticide Resistance Management in malaria vectors
GST	: Glutathion S-Transférase
GRI	: Gestion de la Résistance aux Insecticides
IC	: Intervalle de Confiance
IEC	: Information Éducation Communication
IGR	: Insect Growth Regulator
INSD	: Institut National de la Statistique et de la Démographie
IS	: Indice Sporozoïtique
IRD	: Institut de Recherche pour le Développement
IRSS	: Institut de Recherche en Sciences de la Santé
IVM	: Ivermectine
kd	: <i>knockdown</i>
kdr	: <i>knockdown</i> resistance ou résistance à l'effet « <i>knockdown</i> » (à l'effet de choc)
Kdr-Est (<i>kdr-e</i>)	: Mutation Kdr Est

Kdr-Ouest (<i>kdr-w</i>)	: Mutation Kdr Ouest
LAV	: Lutte antivectorielle
Leu-Phe	: Leucine-phénylalanine (ou Leucine-Fenylalanine en anglais)
Leu-Ser	: Leucine-sérine (ou Leucine-Serine en anglais)
LLIN	: Long Lasting Impregnated Net
MII	: Moustiquaire Imprégnée d’Insecticide
MILDA	: Moustiquaire Imprégnée d’insecticide à Longue Durée d’Action
Na ⁺ /K ⁺	: Sodium/potassium
nAChR	: Nicotinic Acétylcholine Receptor
NMCP	: National Malaria Control Programme
OC	: Organochloré
ODK	: Open Data Kit
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONG	: Organisation Non Gouvernementale
OP	: Organophosphorés
OR	: Odd Ratio
PBO	: Pyperonyl-Butoxyde
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PID	: Pulvérisation Intra-Domiciliaire
PMI	: President’s Malaria Initiative
PNLMTN	: Programme National de Lutte contre les Maladies Tropicales Négligées
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
PY	: Pyréthrinoides
qPCR	: Quantitative Polymerase Chain Reaction
RC	: Rapport de Cote
RCI	: Régulateurs de Croissance d’Insectes
REACT	: Gestion de la REsistAnce aux inseCTicides au Burkina Faso et en Côte d’Ivoire
RIMDAMAL	: Repeat Ivermectin Mass Drug Administrations for control of MALaria
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
RR	: Génotype homozygote résistant
RRf	: Risque Relatif
RS	: Génotype hétérozygote
<i>spp</i>	: <i>species pluralis (plusieurs espèces)</i>
<i>s.l.</i>	: <i>sensu lato (sens large)</i>
<i>s.s.</i>	: <i>sensu stricto (sens strict)</i>
SS	: Génotype homozygote sensible
TDR	: Test de Diagnostic Rapide
TIE	: Taux d’Inoculation Entomologique
TIS	: Technique de l’Insecte Stérile
TPI	: Traitement Préventif Intermittent
UNB	: Université Nazi Boni
USAID	: Agence des Etats-Unis pour le Développement International
VK	: Vallée du Kou
WHO	: World Health Organization
WHOPES	: World Health Organization Pesticides Evaluation Scheme
§	: Paragraphe

Liste des figures

Figure 1 : Cycle biologique de <i>Plasmodium spp</i>	10
Figure 2 : Cycle biologique de l'anophèle.....	12
Figure 3 : Capture de moustiques par piège CDC.....	21
Figure 4 : Collecte de la faune résiduelle après aspersion de pyréthrine.....	22
Figure 5 : Mauvaise utilisation ou détournement d'utilisation des moustiquaires imprégnées..	31
Figure 6 : Mécanismes de résistance des vecteurs aux insecticides.....	39
Figure 7 : Application de la peinture insecticide Inesfly®-5A IGR sur les bâches à l'intérieur des maisons.....	46
Figure 8 : Mode d'action de l'ivermectine au niveau des synapses des nématodes et des arthropodes.....	47
Figure 9 : Présentation des sites d'étude de la thèse	58
Figure 10 : Protocole expérimental du projet RIMDAMAL	60
Figure 11 : Étape de mise en place des PID	64
Figure 12 : Séance de causerie de groupe.....	65
Figure 13 : Capture de moustiques sur sujet humain (A) et Supervision des captures (B).....	68
Figure 14 : Collecte (A), conditionnement des larves sur le terrain (B) et élevage des moustiques à l'insectarium (C)	74
Figure 15 : Différentes étapes du test de sensibilité en tubes OMS.....	75
Figure 16 : Test en cônes OMS sur les murs en ciment (A) et en banco (B).....	76
Figure 17 : Application d'un enduit (A) et de la peinture insecticide (B) sur les murs	80
Figure 18 : Disposition des cônes OMS pour les bio essais sur les murs	81
Figure 19 : Densité agressive moyenne des vecteurs capturés en fonction des saisons dans 27 villages à Diébougou en 2017.....	87
Figure 20 : Heure médiane de piqûre des vecteurs dans 27 villages à Diébougou en 2017... 88	88
Figure 21 : Comportements d'utilisation des MILDA (A, B, C) et exposition des populations humaines aux piqûres des vecteurs (D, E, F) dans le district sanitaire de Diébougou, Burkina Faso en 2017.....	101
Figure 22 : Sensibilité des populations de <i>Anopheles gambiae s.l.</i> collectées au Sud-Ouest du Burkina Faso à sept insecticides utilisés dans la lutte antivectorielle en 2017.....	108
Figure 23 : Doses du pirimiphos méthyl appliquées sur les murs en ciment ou banco à Diébougou en 2017.....	109
Figure 24 : Efficacité (taux de mortalité) du pirimiphos méthyl contre les populations de <i>An. gambiae s.s.</i> « <i>Kisumu</i> » et de <i>An. gambiae s.l.</i> « <i>sauvage</i> » sur les murs en ciment et en banco dans le district sanitaire de Diébougou en 2017.....	110
Figure 25 : Efficacité (taux de mortalité) du pirimiphos méthyl contre les populations de <i>An. gambiae s.s.</i> « <i>Kisumu</i> » et de <i>An. gambiae s.l.</i> « <i>sauvage</i> » sur les murs en ciment et en banco dans le district sanitaire de Kongoussi en 2018.....	111
Figure 26 : Boîtes à moustache du nombre d'anophèles collectés selon l'intervention et la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou.....	120
Figure 27 : Composition spécifique des populations d'anophèles selon les interventions durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou.....	120
Figure 28 : Heure médiane de capture des vecteurs selon les interventions durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou.....	122

Figure 29 : Efficacité (taux de mortalité) de la peinture insecticide contre les populations de <i>An. gambiae s.s.</i> « Kisumu » et de <i>An. coluzzii</i> « VK » sur les murs en banco à Diébougou en 2018.....	137
Figure 30 : Efficacité (taux de mortalité) de la peinture insecticide contre les populations de <i>An. gambiae s.s.</i> « Kisumu » et de <i>An. coluzzii</i> « VK » sur les murs en ciment à Diébougou en 2018.....	139
Figure 31 : Réponses IgG anti-gSG6-P1 entre groupe de villages « contrôle » et groupe de villages « intervention » avant (A) et après (B) administration d'ivermectine à Diébougou en 2015.....	144
Figure 32 : Réponses IgG anti-gSG6-P1 en fonction du sexe entre groupe de villages « contrôle » et groupe de villages « intervention » avant (A) et après (B) administration d'ivermectine à Diébougou en 2015.	145
Figure 33 : Réponses IgG anti-gSG6-P1 en fonction de l'âge entre groupe de villages contrôles et groupe de villages d'interventions avant (A) et après (B) administration d'ivermectine à Diébougou en 2015.	146

Liste des tableaux

Tableau I : Synthèse des activités du projet REACT.....	66
Tableau II : Abondance et diversité de la faune culicidienne en fonction des saisons dans 27 villages à Diébougou en 2017.	86
Tableau III : Endophagie et exophagie des anophèles collectés durant la période de pré-intervention dans 27 villages à Diébougou (REACT) en 2017.....	88
Tableau IV : Paramètres entomologiques de la transmission : indices sporozoïtiques et taux inoculation entomologique dans 27 villages à Diébougou en 2017.....	90
Tableau V : Taux de parturité des anophèles collectés durant la période de pré-intervention dans 27 villages à Diébougou en 2017.....	90
Tableau VI : Fréquences alléliques et génotypes du <i>kdr</i> L1014F (<i>kdr-w</i>), <i>kdr</i> L1014S (<i>kdr-e</i>) et <i>ace-1</i> G119S au sein de <i>An. gambiae s.l.</i> durant la période de pré-intervention dans 27 villages à Diébougou en 2017.....	92
Tableau VII : Taux d'utilisation moyen de MILDA, protection personnelle moyenne « vraie » et de piqûres reçues par un individu en présence et en absence de MILDA dans 27 villages de la région de Diébougou, Burkina Faso en 2017.....	102
Tableau VIII : Diversité culicidienne en fonction des traitements durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou.....	119
Tableau IX : Endophagie et exophagie des vecteurs selon les interventions durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou.....	121
Tableau X : Paramètres entomologiques de la transmission de <i>Plasmodium falciparum</i> dans les différents bras de l'intervention REACT durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou.....	124
Tableau XI : Taux de parturité des vecteurs dans les différents bras de l'intervention REACT durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou.....	126
Tableau XII : Fréquences alléliques des mutations <i>kdr-ouest</i> , <i>kdr-est</i> et <i>ace-1</i> dans les populations de <i>Anopheles gambiae s.l.</i> durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou.....	128

Tableau XIII: Caractéristiques de la population d'étude et prévalence du paludisme à Diébougou en 2015	143
---	-----

Liste des annexes

Annexe 1 : Dosage du peptide salivaire de <i>An. gambiae s.l.</i> (gSG6-P1)	I
Annexe 2 : Questionnaire sur le contrôle-qualité des captures de moustiques	III
Annexe 3 : Protocoles détaillés des PCR et qPCR utilisés	IV
Annexe 4 : Questionnaire sur les enquêtes de comportements humains et d'exposition aux piqûres des vecteurs	XI
Annexe 5 : Avis du comité d'éthique	XII
Annexe 6 : Formulaire de consentement éclairé	XVI
Annexe 7 : Liste des 27 villages sélectionnés pour l'essai REACT 5% au Burkina Faso ...	XXI
Annexe 8 : Sélection d'articles (page de garde)	XXII

Sélection des publications issues des travaux de thèse

Publications parues (publiées et preprints)

1. **Article 1** : Soma DD, Zogo MB, Somé A, N'Cho B, Hien DFS, Pooda SH, Coulibaly S, Gnambani EJ, Ouari A, Mouline K, Dahounto A, Ouédraogo GA, Fournet F, Koffi AA, Pennetier C, Moiroux N, Dabiré KR. (2020). “*Anopheles* bionomics, insecticide resistance and malaria transmission in Southwest Burkina Faso: a pre-intervention study”. *BioRxiv* first posted online May. 17, 2019; <http://dx.doi.org/10.1101/638551> et *PloS One*, 15(8); pp. 1-21. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0236920>.
2. **Article 2** : Soma DD, Poda BS, Hien SA, Namountougou M, Sangaré I, Sawadogo JME, Fournet F, Ouédraogo GA, Diabaté A, Moiroux N, Dabiré KR. (2021). “Malaria vectors diversity, insecticide resistance and transmission during the rainy season in peri-urban villages of South-western Burkina Faso”. *Malaria Journal*. 10(63), pp.1-11. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03554-5>.
3. **Article 3** : Zogo B, Soma DD, N'Cho B, Somé A, Alou LPA, Koffi AA, Fournet F, Dahounto A, Coulibaly B, Kandé S, Dabiré KR, Baba-Moussa L, Moiroux N, Pennetier C. (2019). “*Anopheles* bionomics, insecticide resistance mechanisms and malaria transmission in the Korhogo area, northern Côte d’Ivoire: a pre-intervention study”. *BioRxiv* first posted online Mar. 28, 2019 ; <http://dx.doi.org/10.1101/589556> et *Parasite*, 26, 40 ; pp. 1- 11. <https://doi.org/10.1051/parasite/2019040>.
4. **Article 4** : Soma DD, Zogo B, Taconet P, Somé A, Coulibaly S, Baba-Moussa L, Ouédraogo GA, Koffi A, Pennetier C, Dabiré KR, Moiroux N. (2021). “Quantifying and characterizing hourly human exposure to malaria vectors bites in rural southwest Burkina Faso”. *medRxiv* first posted online Dec. 18, 2019 ; <http://dx.doi.org/10.1101/2019.12.17.19014845> et *BMC Public Health*. 21(251), pp. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10304-y>.
5. **Article 5** : Soma DD, Zogo B, Hien DF, Hien AS, Kaboré PD, Kientega M, Ouédraogo GA, Pennetier C, Koffi AA, Moiroux N, Dabiré KR. (2021). “Residual efficacy of microencapsulated pirimiphos-methyl against *Anopheles gambiae s.l.* population from Diébougou, southwest Burkina Faso”. *BioRxiv* posted July 14, 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.200865> et *Parasites & Vectors*. 14(58), pp. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04563-8>.
6. **Article 6** : Hien SA, Soma DD, Sawadogo PS, Poda BS, Namountougou M, Ouédraogo GA, Diabaté A, Dabiré KR. (2020). “Effect of bendiocarb based (Ficam[®] 80% WP) Indoor Residual Spraying on feeding patterns of malaria vectors in Burkina Faso, West Africa”. *ResearchSquare* first posted online Mar. 26, 2020; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-19216/v1> et *Advances in Entomology*. 8(4), pp. 158-178. <https://doi.org/10.4236/ae.2020.84012>.

7. **Article 7** : Hien SA, Soma DD, Somé AF, Namountougou M, Poda BS, Ouédraogo GA, Diabaté A, Dabiré KR. (2020). “Short persistence and vector susceptibility to Ficam® 80% WP (bendiocarb active ingredient) during pilot application of Indoor Residual Spraying (IRS) in Burkina Faso, West Africa”. *Journal of Medical Entomology*. XX(X), pp. 1–6. <https://doi.org/10.1093/jme/tjaa240>.
8. **Article 8** : Foy BD, Alout H, Seaman JA, Rao S, Magalhaes T, Wade M, Parikh S, Soma DD, Sagna AB, Fournet F, Slater HC, Bougma R, Drabo F, Diabaté A, Couliadiaty AGV, Rouamba N, Dabiré KR. (2019). “Efficacy and risk of harms of repeat ivermectin mass drug administrations for control of malaria (RIMDAMAL): a cluster-randomised trial”. *The Lancet*, 6736(18), pp. 1–10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32321-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32321-3).
9. **Article 9** : Poda SB, Soma DD, Hien A, Namountougou M, Gnankiné O, Diabaté A, Fournet F, Baldet T, Mas-Coma S, Mosqueira B, Dabiré KR. (2018). “Targeted application of an organophosphate - based paint applied on windows and doors against *Anopheles coluzzii* resistant to pyrethroids under real life conditions in Vallée du Kou , Burkina Faso (West Africa)”, *Malaria Journal*. 17(136), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12936-018-2273-x.

Publication en préparation

10. **Article 10**: Soma DD *et al.*, “Optimization of residual efficacy of microencapsulated of insecticide paint against *Anopheles coluzzii* resistant to pyrethroids under real life conditions in Diébougou, southwest Burkina Faso: additional impact of the coated products on the durability of the insecticide paint”. *En préparation*.

Selection d'articles de presse et interviews radiophoniques

Lien : <https://www.radiocampusmontpellier.fr/nous-ecouter/>

11. Contrôle d'identité, moustiques vos papiers !
12. L'ivermectine, ce n'est pas bête ...
13. La pulvérisation intra-domiciliaire ou les moustiques au pied du mur ;
14. Le savoir est une arme.

Articles issus dans d'autres travaux de recherche

15. **Namountougou M[#], Soma DD[#]**, Balboné M, Kaboré AD, Kientega M, Hien A, Coulibaly A, Nignan C, Diabate A, Fournet F, Gnankiné O, Dabiré KR. (2020). "Monitoring Insecticide Susceptibility in *Aedes Aegypti* Populations from the Two Biggest Cities, Ouagadougou and Bobo-Dioulasso, in Burkina Faso: Implication of Metabolic Resistance". *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 5(84), pp. 1–9. doi: [10.3390/tropicalmed5020084](https://doi.org/10.3390/tropicalmed5020084).
: *premier co-auteur*
16. Namountougou M, **Soma DD**, Kaboré DA, N'do S, Kientega M, Sawadogo JEM, Kagoné T, Kania D, Sanou R, Sangaré I, Maiga H, Ouari A, Meda GB, Bationo R, Gnankiné O, Dabiré RK, Diabaté A. (2020). "Characterisation of the breeding sites and insecticide resistance of *Aedes aegypti* population in the city of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso". *African Entomology*, (28)1, pp. 142-149. doi: [10.4001/003.028.0000](https://doi.org/10.4001/003.028.0000).
17. Culbert NJ, Bimbile-Somda NS, Maiga H, **Soma DD**, Caravantes S, Wallner T, Mamai W, Yamada H, Bouyer J. (2020). "A rapid quality control test to foster the development of the sterile insect technique against *Anopheles arabiensis*". *Malaria Journal*, 19(44), pp. 1-10. doi: [10.1186/s12936-020-3125-z](https://doi.org/10.1186/s12936-020-3125-z).
18. Namountougou M, **Soma DD**, Sangare I, Djouaka R, Hien AS, Kientega M, Kaboré PAD, Sawadogo PS, Millogo A, Balboné M, Baldet T, Ouedraogo JB, Martin T, Simard F, Ouedraogo GA, Diabaté A, Gnankiné O, Dabiré KR. (2020). "Use of different cotton pest control strategies (conventional, organic and transgenic) had no impact on insecticide resistance in *Anopheles gambiae s.l.* populations in Burkina Faso, West Africa". Posted on **Authorea**, 7 Mar 2020. <https://doi.org/10.22541/au.158359594.45846348>.
19. **Namountougou M[#], Soma DD[#]**, Kientega M, Balboné M, Kaboré DPA, Drabo SF, Coulibaly AY, Fournet F, Baldet T, Diabaté A, Dabiré KR, Gnankiné O. (2019). "Insecticide resistance mechanisms in *Anopheles gambiae* complex populations from Burkina Faso, West Africa". *Acta Tropica*, 197, pp. 1-9. doi: [10.1016/j.actatropica.2019.105054](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105054).
: *premier co-auteur*
20. Amoudji AD, Ahadji-Dabla KM, Hien AS, Apétogbo YG, Yaméogo B, **Soma DD**, Bamogo R, Atcha-Oubou RT, Dabiré KR, Ketoh GK. (2019). "Insecticide resistance profiles of *Anopheles gambiae s.l.* in Togo and genetic mechanisms involved, during 3-year survey: is there any need for resistance management?" *Malaria Journal*, 18(177), pp. 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2813-z>.

21. **Soma DD**, Kassié D, Sanou S, Karama FB, Ouari A, Mamai W, Ouédraogo GA, Salem G, Dabiré KR, Fournet F. (2018). “Uneven malaria transmission in geographically distinct districts of Bobo-Dioulasso”. *Parasites & Vectors*. 11(296), pp. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2857-x>.
22. Ouédraogo S, Benmarhnia T, Bonnet E, Somé PA, Barro AS, Kafando Y, **Soma DD**, Dabiré KR, Saré D, Fournet F, Ridde V. (2018). “Evaluation of Effectiveness of a Community-Based Intervention for Control of Dengue Virus Vector, Ouagadougou, Burkina Faso”. *Emerging Infectious Diseases*, 24(10), pp. 1859–1867. [doi: 10.3201/eid2410.180069](https://doi.org/10.3201/eid2410.180069).
23. **Soma DD**, Maïga H, Mamai W, Bimbile-Somda NS, Venter N, Ali AB., Yamada H, Diabaté A, Fournet F, Ouédraogo GA, Lees RS, Dabiré KR, Gilles JRL. (2017). “Does mosquito mass-rearing produce an inferior mosquito?” *Malaria Journal*, 16(357), pp. 1-8. [doi: 10.1186/s12936-017-2012-8](https://doi.org/10.1186/s12936-017-2012-8).
24. **Soma DD**, Namountougou M, Sangaré I, Sawadogo SP, Maïga H, Yaméogo B, Sanou R, Poda S, Fournet F, Tinto H, Diabaté A, Dabiré KR. (2017). “Transmission entomologique du paludisme a Nanoro, site de l’essai vaccinal RTS’S au Burkina Faso”, *Cames Santé*, 5(2), pp. 15–20. <http://publication.lecames.org/index.php/sante/article/view/851>.
25. Hien SA, **Soma DD**, Hema O, Bayili B, Namountougou M, Gnankiné O, Baldet T, Diabaté A, Dabiré KR. (2017). “Evidence that agricultural use of pesticides selects pyrethroid resistance within *Anopheles gambiae s.l.* populations from cotton growing areas in Burkina Faso, West Africa”. *PLoS One*. 3(12), pp. 1–15. [doi: 10.1371/journal.pone.0173098](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173098).
26. Mamai W, Hood-Nowotny R, Maïga H, Ali AB, Bimbile-Somda NS, **Soma DD**, Yamada H, Lees RS, Gilles JRL. (2017). “Reverse osmosis and ultrafiltration for recovery and reuse of larval rearing water in *Anopheles arabiensis* mass production: Effect of water quality on larval development and fitness of emerging adults”. *Acta Tropica*, 170, pp. 126–133. [doi: 10.1016/j.actatropica.2017.02.033](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.02.033).
27. Baffour-awuah S, Annan AA., Maïga O, **Soma DD**, Adjei-kusi P, Owusu-dabo E, Obiri-danso K. (2016). “Insecticide resistance in malaria vectors in Kumasi, Ghana”, *Parasites & Vectors*, 9(633), pp. 1–8. [doi: 10.1186/s13071-016-1923-5](https://doi.org/10.1186/s13071-016-1923-5).
28. Mosqueira B, **Soma DD**, Namountougou M, Poda S, Diabaté A, Ouari A, Fournet F, Baldet T, Carnevale P, Dabire KR, Mas-Coma S. (2015). “Pilot study on the combination of an organophosphate-based insecticide paint and pyrethroid-treated long lasting nets against pyrethroid resistant malaria vectors in Burkina Faso” *Acta Tropica*, 148, pp. 162–169. [doi: 10.1016/j.actatropica.2015.04.010](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.04.010).

29. Dabiré KR, Namountougou M, Diabaté A, **Soma DD**, Bado J, Toé HK, Bass Chris, Combarry P. (2014). “Distribution and frequency of kdr mutations within *Anopheles gambiae s.l.* populations and first report of the Ace.1G119S mutation in *Anopheles arabiensis* from Burkina Faso (West Africa)”. *PLoS One*, 9(7), pp. 1-13. [doi:10.1371/journal.pone.0101484](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101484).
30. Dabiré KR, Sawadogo PS, Hien DF, Bimbilé-Somda NS, **Soma DD**, Millogo A, Baldet T, Gouagna LC, Simard F, Lefèvre T, Diabaté A, Lees RS, Gilles J. (2014). “Occurrence of natural *Anopheles arabiensis* swarms in an urban area of Bobo-Dioulasso city, Burkina Faso, West Africa”. *Acta Tropica*, 130, pp. 44–50. [doi: 10.1016/j.actatropica.2013.09.016](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.09.016).

Pour plus de détails veuillez consulter les liens :

- ✓ https://www.researchgate.net/profile/Dieudonne_Soma
- ✓ <https://scholar.google.com/citations?user=pPIL0xYAAAAJ&hl=fr>

Communications orales et affichées

Communications orales

- 1- **Soma DD**, Ouédraogo GA, Moiroux N, Dabiré KR. Mécanismes de résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme. 1^{ères} Journées Scientifiques (JSI) de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé **du 17 au 19 Décembre 2020, Ouagadougou, Burkina Faso** (Communication orale).
- 2- **Soma DD**, Hien DF, Zogo B, Ouédraogo GA, Koffi A, Pennetier C, Moiroux N, Dabiré KR. Bionomie des anophèles, mécanismes de résistance aux insecticides et transmission du paludisme dans la région du Sud Ouest à Diébougou, Burkina Faso. 1^{ères} Journées Scientifiques (JSI) de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé **du 17 au 19 Décembre 2020, Ouagadougou, Burkina Faso** (Communication orale).
- 3- **Soma DD**, Zogo B, Hien DF, Ouédraogo GA, Pennetier C, Moiroux N, Dabiré KR. Efficacité résiduelle du pirimiphos-méthyl CS contre les populations de *Anopheles gambiae* s.l dans la région du Sud Ouest à Diébougou, Burkina Faso. 20^{ème} Journées des Sciences de la Santé de Bobo-Dioulasso (JSSB) **du 14 au 17 Décembre 2020 au Burkina Faso** (Communication orale).
- 4- **Soma DD**, Zogo B, Taconet P, Somé A, Coulibaly S, Ouédraogo G.A, Koffi A, Pennetier C, Dabiré KR, Moiroux N. Caractérisation et quantification de l'exposition des populations humaines aux piqûres de vecteurs du paludisme dans le district sanitaire de Diébougou, Burkina Faso. 20^{ème} Journées des Sciences de la Santé de Bobo-Dioulasso (JSSB) **du 14 au 17 Décembre 2020 au Burkina Faso** (Communication orale).
- 5- **Soma DD**, Zogo B, Hien DF, Gnambani EJ, Kaboré PD, Kientega M, Ouédraogo GA, Pennetier C, Koffi AA, Moiroux N, Dabiré KR. Residual efficacy of microencapsulated pirimiphos-méthyl against *Anopheles gambiae* s.l population from Diébougou, southwest Burkina Faso. 8^{ème} Journées Burkinabè de Parasitologie de la Société Burkinabè de Parasitologie (SOBPAR) **du 04 au 06 Décembre 2019, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso** (Communication orale).
- 6- **Soma DD**, Poda BS, Hien SA, Namountougou M, Sangaré I, Ouédraogo GA, Diabaté A Moiroux N, Dabiré KR. Population structure of the malaria vector and transmission patterns : three years after bendiocarb Indoor Residual Spraying as a pilot study in Southwest région of Burkina Faso. 8^{ème} Journées Burkinabè de Parasitologie de la Société Burkinabè de Parasitologie (SOBPAR) **du 04 au 06 Décembre 2019, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso** (Communication orale).
- 7- **Soma DD**, Zogo B, Taconet P, Somé A, Coulibaly S, Baba-Moussa L, Ouédraogo GA, Koffi A, Pennetier C, Dabiré KR, Moiroux N. Quantifying and characterizing hourly human exposure to malaria vectors bites in rural southwest Burkina Faso. 8^{ème} Journées Burkinabè de Parasitologie de la Société Burkinabè de Parasitologie (SOBPAR) **du 04 au 06 Décembre 2019, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso** (Communication orale).

- 8- Soma DD**, Maïga H, Mamai W, Bimbile-Somda NS, Venter N, Ali AB, et al. Does mosquito mass-rearing produce an inferior mosquito? 7th Multilateral Initiative on Malaria (MIM) du 15 au 20 Avril 2018, Dakar, Sénégal (Travel Award) (Communication Orale).
- 9- Soma DD**, Coulibaly S, Mouline K, Hien DF, Diabaté A, Fournet F, Pennetier C, Moiroux N, Dabiré KR. Diversité des *Anopheles*, statut de résistance des vecteurs et transmission de *Plasmodium falciparum* dans la région du Sud-Ouest à Diébougou, Burkina Faso : Etude pré-intervention. 19^{ème} Journées des Sciences de la Santé de Bobo-Dioulasso (JSSB) du 08 au 11 Mai 2018 au Burkina-Faso (Communication orale).
- 10-Soma DD**, Maïga H, Mamai W, Bimbile-Somda NS, Venter N, Ali AB, et al. Does mosquito mass-rearing produce an inferior mosquito? 19^{ème} Journées des Sciences de la Santé de Bobo-Dioulasso (JSSB) du 08 au 11 Mai 2018 au Burkina Faso (Communication orale).
- 11-Soma DD**, Somé A, Zogo B, Coulibaly S, Hien DF, Mouline K, Ouédraogo GA, Koffi A, Pennetier C, Dabiré KR, Moiroux N. Diversité anophéliennes, statut de résistance des vecteurs et transmission résiduelle du paludisme dans la région du Sud-Ouest à Diébougou, Burkina Faso : Étude pré-intervention. 9^{ème} Congrès de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) du 04 au 06 Décembre 2018, Cotonou, Bénin (Communication orale).
- 12-Soma DD**, Gnambani EJ, Ouédraogo GA, Koffi A, Pennetier C, Dabiré KR, Moiroux N. Entomological evaluation of indoor residual spraying (pyrimiphos-methyl CS) on malaria transmission in Diébougou district, South-West Burkina Faso. 9^{ème} Congrès de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) du 05 au 07 Décembre 2018, Cotonou, Bénin (Communication orale).
- 13-Soma DD**, Hien SA, Poda BS, Namountougou M, Sangaré I, Ouédraogo GA, Moiroux N, Oxborough RM, Diabaté A, Dabiré KR. Vector population structure and malaria transmission in the South-West region, of Burkina Faso. 9^{ème} Congrès de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) du 05 au 07 Décembre 2018, Cotonou, Bénin (Communication orale).

Communications affichées / Posters

- 14-Soma DD**, Gnambani EJ, Hien DF, Ouédraogo GA, Koffi AA, Pennetier C, Moiroux N, Dabiré KR. Entomological evaluation of indoor residual spraying (pyrimiphos-methyl CS) on malaria transmission in Diébougou district, South-West Burkina Faso. 6th Pan Africa Mosquito Control Association (PAMCA) du 23 au 25 Septembre 2019, Yaoundé, Cameroun (Communication affichée).
- 15-Soma DD**, Namountougou M, Hien SA, Kaboré D, Hien DF, Maïga S, Coulibaly S, Kientega M, Meda GB, Dotson E, Belemvire A, Armistead J, Jacob D, Oxborough R, Dabiré KR. Efficacy of pirimiphos methyl (Actellic® 300CS) and clothianidin (SumiShield® 50WG) for indoor residual spraying in 2018 against pyrethroid resistant *Anopheles gambiae* s.l. in Burkina Faso. 6th Pan Africa Mosquito Control Association

(PAMCA) du 23 au 25 Septembre 2019, Yaoundé, Cameroun (Communication affichée).

16-Soma DD, Coulibaly S, Mouline K, Hien DF, Diabaté A, Fournet F, Pennetier C, Moiroux N, Dabiré KR. Diversité des vecteurs, statut de résistance des vecteurs et transmission de *Plasmodium falciparum* dans la région du Sud-Ouest à Diébougou, Burkina Faso : Etude pré-intervention. 7th Multilateral Initiative on Malaria (MIM) **du 15 au 20 Avril 2018, Dakar, Sénégal** (Travel Award) (Communication affichée).

17-Pennetier C, Dabiré KR, Koffi AA, Assi SB, Zongo I, Zogo B, Tchiekoi NB, Somé A, **Soma DD**, Pooda, H, Camara S, Dahounto A, Zoumènou F, Alou-Ahoua LP, Lefevre T, Cohuet A, Mouline K, Moiroux N. The REACT randomised controlled trial to assess whether addition of complementary vector control strategies to long-lasting insecticidal mosquito nets provides additional protection against clinical malaria in areas with pyrethroid-resistant vectors in rural Burkina Faso and Ivory Coast. 7th Multilateral Initiative on Malaria (MIM) **du 15 au 20 Avril 2018, Dakar, Sénégal** (Communication Affichée).

18-Soma DD, Maïga H, Mamai W, Bimbile-Somda NS, Venter N, Ali AB, et al. Does mosquito mass-rearing produce an inferior mosquito? 4th Pan Africa Mosquito Control Association (PAMCA) **du 16 au 18 Octobre 2017, Ouagadougou, Burkina Faso** (Communication affichée).

19-Soma DD, Coulibaly S, Mouline K, Hien DF, Diabaté A, Fournet F, Pennetier C, Moiroux N, Dabiré KR. Diversité des *Anopheles*, statut de résistance des vecteurs et transmission de *Plasmodium falciparum* dans la région du Sud-Ouest à Diébougou, Burkina Faso : Étude pré-intervention. 4th Pan Africa Mosquito Control Association (PAMCA) **du 16 au 18 Octobre 2017, Ouagadougou, Burkina Faso** (Communication affichée).

20-Soma DD, Kassié D, Ndille EE, Namountougou M, Ouari A, Diabaté A, Dabiré KR, Fournet F. Un nouvel outil immuno-épidémiologique pour l'évaluation du risque d'exposition des populations humaines à *Anopheles gambiae s.l.* en milieu urbain. 18^{ème} Journées des Sciences de la Santé de Bobo-Dioulasso (JSSB) **du 03 au 06 Mai 2016 au Burkina-Faso (1^{er} Prix en Communication affichée).**

Prix, bourses et projets obtenus au cours de la thèse

- 1. Prix de la meilleure communication affichée.** 18^{ème} Journées des Sciences de la Santé de Bobo-Dioulasso (JSSB) du 03 au 06 Mai 2016 au Burkina-Faso ;
- 2. Travel Award,** 7th Multilateral Initiative on Malaria (MIM), 15 au 20 Avril 2018, Dakar, Sénégal ;
- 3. Fellowship (N° EVT1802714-0009-BFA)** de l'Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA), Insect Pest Control Lab (IPCL), du 15 Octobre au 14 Décembre 2018, Vienne, Autriche ;

Lauréat de trois micro-projets de recherche du Laboratoire Mixte International sur les Maladies à Vecteurs (LAMIVECT) :

- 4.** 2017 : Utilisation du biomarqueur salivaire (peptide Gsg6-P1) pour l'évaluation de l'efficacité de l'ivermectine pour le contrôle du paludisme en milieu rural à Diébougou, Burkina Faso ;
- 5.** 2020 : Évaluation de l'activité insecticide des extraits d'huiles végétales sur les populations de moustiques vecteurs de la dengue et du paludisme au Burkina Faso ;
- 6.** 2020 : Utilisation du biomarqueur salivaire (peptide N-term 34kDa) : Évaluation du risque d'exposition aux piqûres d'*Aedes* spp en milieu urbain ouest africain.

Résumé

La lutte antivectorielle (LAV) demeure l'une des composantes majeures pour la lutte contre le paludisme. Cette stratégie repose principalement sur l'utilisation d'insecticides, ce qui aurait induit une forte pression de sélection chez les populations résistantes au sein des vecteurs du paludisme. Ces populations résistantes pourraient compromettre l'efficacité et la durabilité des outils de lutte actuels. Les résultats des travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans le cadre de la lutte intégrée contre les vecteurs du paludisme. Les objectifs de ces travaux ont été d'évaluer à l'échelle communautaire, l'efficacité de la peinture insecticide, de la pulvérisation intra domiciliaire (PID), d'Information Éducation Communication (IEC) et de l'ivermectine en association avec les moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILDA) sur la transmission du paludisme au Burkina Faso, afin de générer des résultats qui pourraient élargir l'arsenal d'outils mobilisables pour la LAV.

Pour ce faire, nous avons d'abord décrit la bionomie des vecteurs, les mécanismes de résistance aux insecticides et la transmission entomologique du paludisme. Les résultats obtenus ont montré la nécessité de suivre de façon régulière la résistance des moustiques tant sur le plan physiologique que comportemental afin d'établir un plan de gestion efficace de la résistance aux insecticides. Nous avons aussi caractérisé et quantifié l'exposition des populations humaines aux piqûres de vecteurs du paludisme. Ces travaux ont permis de montrer que les utilisateurs de MILDA sont exposés à des piqûres précoces (avant 20h00) et tardives (après 05h00). Ces comportements de piqûre pourraient donc favoriser le maintien de la transmission résiduelle malgré l'utilisation intense des MILDA dans la zone d'étude.

Dans la deuxième partie de nos travaux, nous avons évalué à l'échelle communautaire, l'efficacité de la PID, de l'IEC, de l'ivermectine et de la peinture insecticide en association avec les MILDA sur la transmission du paludisme au Burkina Faso. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl ont montré qu'il pourrait être utilisé en rotation avec d'autres familles d'insecticides contre les vecteurs du paludisme dans le cadre de la gestion de la résistance aux insecticides. En outre, nous avons obtenu une efficacité additionnelle d'au moins 1 mois en utilisant les enduits avant l'application de la peinture insecticide sur les murs. Aussi, l'administration répétée de l'ivermectine aux populations humaines de la zone d'étude a entraîné une réduction du contact homme-vecteurs. Par ailleurs, l'utilisation combinée des MILDA et de la PID avec le pirimiphos méthyl dans les villages a produit des résultats satisfaisants en termes de réduction des densités anophéliennes et du taux d'inoculation entomologique comparés à l'utilisation unique des MILDA. En revanche, la combinaison des MILDA avec une stratégie renforcée d'IEC n'a pas eu d'impact sur la densité des vecteurs et le taux d'inoculation entomologique par rapport à l'usage unique des MILDA.

Les résultats obtenus confirment la nécessité de renforcer les outils actuels de LAV par des outils innovants et complémentaires aux MILDA incluant l'engagement des communautés dans les programmes de lutte. Aussi, ces données pourront servir de guide aux programmes de lutte notamment les programmes nationaux de lutte contre le paludisme des pays de l'Afrique ainsi que ceux d'autres continents dans l'élaboration de plans stratégiques efficaces. Cela permettra de mieux cibler les vecteurs du paludisme dans un contexte de résistance généralisée aux insecticides.

Mots clés : Paludisme, *Anopheles gambiae s.l.*, transmission résiduelle, *One Health*, essai randomisé contrôlé, Burkina Faso.

Abstract

Title: Innovative and complementary vector control approaches in a context of insecticide resistance management of malaria vectors in Burkina Faso: challenges and prospects

Vector control remains one of the most important components in the control of malaria. This strategy focuses mainly on the use of insecticides, which has induced a strong selection pressure in malaria vector populations, resulting in the selection of insecticide resistance mechanisms. These resistant populations could compromise the efficacy and durability of current malaria control tools. The results presented in this thesis fall within the framework of the integrated control of malaria vectors. The objectives were to evaluate, at community scale, the efficacy of a new insecticide paint, Indoor Residual Spraying (IRS), Information Education and Communication (IEC) and ivermectin used in association with Long Lasting Insecticidal Nets (LLINs) on malaria transmission in Burkina Faso. These studies were conducted to determine which new vector control tools can provide enhanced malaria control in a context of widespread insecticide resistance of *Anopheles* vectors.

We start by describing vector bionomics, resistance mechanisms and entomological transmission of malaria. The results showed the need for regular monitoring of mosquito resistance at both physiological and behavioral levels in order to produce an effective insecticide resistance management plan. We also characterized and quantified the exposure of human populations to malaria vector bites. This work showed that LLINs users are exposed to early (before 20h00) and late (after 05h00) bites. These biting behaviors could contribute to residual malaria transmission despite the intense use of LLINs in the study area.

In the second part of our thesis we evaluated, at community level, the efficacy of IRS, IEC, ivermectin and insecticidal paint in combination with LLINs on malaria transmission in Burkina Faso. The residual efficacy of pirimiphos-methyl showed that it could be used in rotation with other insecticides to control malaria vectors as part of an insecticide resistance management strategy. At least 1 additional month of residual efficacy was obtained by using a coating (primer) before applying the insecticide paint to walls. The repeated administration of ivermectin to human populations in the study area resulted in a reduction in human-vector contact. In addition, the use of the combination of LLINs and IRS with pirimiphos-methyl provided encouraging results leading to a reduction of *Anopheles* densities and entomological inoculation rate compared to LLINs only. However, the combination of LLINs with a stronger IEC strategy had no impact on vector density and entomological transmission compared to LLINs only.

The results obtained confirm the need to strengthen vector control strategies with the use of complementary tools to LLINs and the involvement of communities in control programmes. These data can use as a guide for malaria monitoring programmes, particularly NMCPs in African countries as well as those in other continents, in the design of effective strategic programmes to better target malaria vectors in a context of widespread insecticide resistance.

Key-words: Malaria, *Anopheles gambiae s.l.*, residual transmission, One Health, randomized controlled trial, Burkina Faso.

Introduction générale

Le paludisme est une parasitose due à un protozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique femelle infecté du genre *Anopheles* (Duvallat *et al.*, 2017). On distingue cinq (5) espèces responsables du paludisme chez l'homme : *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* et *P. falciparum*. Ce dernier est responsable de la forme la plus sévère du paludisme en Afrique (WHO, 2020). En effet, plus de 94% des cas et 94% des décès dus au paludisme sont observés en Afrique Sub-Saharienne, et sont causés par *Plasmodium falciparum* dont les vecteurs majeurs appartiennent au complexe *Anopheles gambiae s.l.* et au groupe *Anopheles funestus* (White *et al.*, 2014; WHO, 2020).

Aujourd'hui, pour lutter contre cette affection, les Programmes Nationaux de Lutte contre le Paludisme (PNLP) s'appuient sur des stratégies de lutte basées sur le traitement des cas humains avec des molécules antipaludiques et sur la lutte antivectorielle (LAV) (PNLP, 2014, 2017). La LAV vise à réduire la densité de la population vectrice et le contact homme-vecteur (WHO, 2019a). Elle repose principalement sur l'utilisation des Moustiquaires Imprégnées d'insecticide à Longue Durée d'Action (MILDA) et dans une moindre mesure, sur la Pulvérisation Intra Domiciliaire (PID) d'insecticides à effet rémanent (WHO, 2019a). En Afrique, le pourcentage de personnes à risque, dormant sous une MILDA a augmenté de 3% en 2000 à 53% en 2019 (WHO, 2020). Toutefois, le taux d'utilisation des MILDA est resté faible par rapport aux objectifs visés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (au moins 80%) (Toé *et al.*, 2009; Olapeju *et al.*, 2018). Selon les données rapportées par l'Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD), la proportion de la population ayant dormi la veille sous une MILDA au Burkina Faso était seulement de 58,4% en 2017 (INSD, 2018). Il est donc nécessaire de renforcer les stratégies d'Information Education Communication (IEC) pour augmenter le taux d'utilisation afin de maximiser l'efficacité de la couverture universelle en MILDA. Concernant la PID, le pourcentage de personnes protégées a baissé, passant de 5% en 2000 à 2% en 2019 (WHO, 2020). Cette baisse de la couverture en PID s'explique en partie par l'utilisation d'insecticides coûteux et aussi par des changements de stratégies opérationnelles de lutte contre le paludisme (WHO, 2019d, 2020).

Malgré les progrès considérables enregistrés entre 2000 et 2015 (Bhatt, *et al.*, 2015a), le paludisme demeure un problème de santé dans certains pays, notamment au Burkina Faso, l'un des seize (16) pays au monde à avoir enregistré une augmentation de la morbidité entre 2016 et 2018 (WHO, 2018c, 2019d). Cette situation serait due en partie au développement de résistances, notamment la résistance des anophèles vecteurs aux pyréthrinoïdes (Ranson et

Lissenden, 2016; Ranson, 2017), seuls insecticides autorisés pour l'imprégnation des moustiquaires (WHO, 2019d). En effet, des baisses d'efficacité des outils de lutte antivectorielle ont été observées un peu partout en Afrique (Dabiré *et al.*, 2009; Hemingway *et al.*, 2016; Namountougou *et al.*, 2019).

Les mécanismes de résistance les mieux connus et les plus étudiés sont d'ordre physiologique et concernent notamment les mutations « *knockdown¹ resistance* » (*kdr*) (Dabiré *et al.*, 2009; Ranson *et al.*, 2011; Namountougou *et al.*, 2013). Ils confèrent aux moustiques la capacité de résister à une exposition aux insecticides utilisés sur les moustiquaires et en PID. Par contre, les mécanismes de résistance comportementale ont été encore peu étudiés. Il s'agit de comportements sélectionnés ou induits par la mise place d'outils de LAV et qui permettent aux moustiques vecteurs d'éviter le contact avec les surfaces traitées (Carrasco *et al.*, 2019). Cet évitement est à l'origine de changements de comportement tels qu'une exophagie accrue, une zoophagie partielle ou opportuniste (Russell *et al.*, 2011; Moiroux *et al.*, 2012; Carrasco *et al.*, 2019) et une activité précoce et tardive de piqûre (Durnez et Coosemans, 2013; Moiroux *et al.*, 2014; Ojuka *et al.*, 2015; Thomsen *et al.*, 2016; Soma *et al.*, 2021b). De tels changements dans les populations de vecteurs sont considérés par de nombreux spécialistes comme une menace importante pour les stratégies de lutte utilisées à l'intérieur des maisons telles que les MILDA (Ranson et Lissenden, 2016; Sherrard-Smith *et al.*, 2019).

Bien que l'impact épidémiologique de ce type de résistance reste encore difficilement quantifiable (Churcher *et al.*, 2017), il est crucial de proposer des stratégies de lutte intégrées qui permettent de limiter l'expansion de ces mécanismes de résistance (physiologique et comportementale) et de maintenir l'efficacité de la LAV. Le plan mondial pour la Gestion de la Résistance aux Insecticides (GRI) des vecteurs du paludisme « *Global Plan for Insecticide Resistance Management in malaria vectors (GPIRM)* » propose quatre stratégies reposant sur l'utilisation des PID et des MILDA (WHO, 2012a) : i) la rotation d'insecticides : utilisation d'au moins deux classes distinctes d'insecticides, de préférence avec des modes d'action différents, en les alternant d'une année à l'autre ; ii) les mosaïques : utilisation d'un insecticide dans une zone géographique et d'un autre dans la zone adjacente en alternance ; iii) les mixtures : mélange d'au moins deux insecticides de classes différentes (modes d'action différents) pour obtenir un seul composé ou formulation qui n'induirait pas de résistances croisées ; et iv) les combinaisons d'intervention : utilisation simultanée de deux ou plusieurs interventions dans une même zone géographique. Ces stratégies de lutte peuvent contribuer à

¹ Effet de choc

réduire ou retarder l'apparition de la résistance en supprimant la pression sélective (cas des stratégies en alternance) ou à tuer les vecteurs résistants en les exposant à de multiples insecticides (cas des mélanges et des combinaisons) (WHO, 2012a).

Actuellement, des outils complémentaires aux MILDA sont proposés ou en développement. Ces stratégies comprennent la PID, l'IEC, les peintures insecticides et l'administration de l'ivermectine (IVM). Certains pays de l'Afrique dont le Burkina Faso ont adopté quelques uns de ces outils comme stratégies complémentaires tel que indiqué dans leurs plans stratégiques de gestion de la résistance (WHO, 2012b, 2019a). La mise en œuvre de ces stratégies complémentaires doit être soutenue par des données scientifiques (entomologiques et/ou épidémiologiques) permettant d'établir et de quantifier le bénéfice ou le risque à utiliser ces outils. À notre connaissance, l'impact additionnel d'une utilisation combinée de ces quatre stratégies avec les MILDA sur la transmission du paludisme et l'incidence de la maladie reste à démontrer ou n'a pas été validé partout où elles ont été évaluées.

Les travaux présentés dans cette thèse intitulée « Approches innovantes et complémentaires de lutte antivectorielle dans un contexte de gestion de la résistance des vecteurs de *Plasmodium spp* aux insecticides au Burkina Faso : défis et perspectives » s'inscrivent donc dans un contexte de lutte intégrée contre les vecteurs du paludisme. Ainsi, notre question de recherche majeure est : Quelle est l'efficacité entomologique des combinaisons d'interventions capables de gérer les résistances et de réduire la transmission résiduelle ? Nous avons donc évalué à l'échelle communautaire, l'efficacité de la PID, de l'IEC, de l'IVM et de la peinture insecticide en association avec les MILDA sur la transmission du paludisme au Burkina Faso, afin de générer des résultats qui pourraient élargir l'arsenal d'interventions dans la LAV dans un contexte de résistance généralisée aux insecticides. Notre hypothèse de travail est que l'utilisation de stratégies complémentaires aux moustiquaires imprégnées pourrait améliorer les performances des interventions des programmes de luttés.

Le présent document est structuré en trois parties et est basé sur les publications relatives à ce travail.

La première partie intitulée « *Revue bibliographique* » résume les connaissances nécessaires à la compréhension de notre étude et le contexte dans lequel ont été conduits nos travaux. Nous décrivons la biologie du parasite responsable du paludisme (*Plasmodium spp*), l'écologie des vecteurs du paludisme (*Anopheles spp*). Nous évoquons également les mécanismes de résistances des vecteurs aux insecticides et les stratégies de LAV utilisées ou en développement, ainsi que les méthodes de mesure de la transmission entomologique du paludisme.

Dans la deuxième partie nommée « *Méthodologie générale* », nous abordons les techniques de laboratoire et de terrain utilisées pour la collecte et l'analyse des échantillons. Nous décrivons aussi les sites d'étude et la mise en place de l'essai randomisé contrôlé (ERC). Les méthodologies spécifiques sont détaillées dans les chapitres correspondants.

Dans la troisième partie « *Résultats et discussion* », nous présentons les résultats des travaux effectués. Nous décrivons la bionomie des vecteurs, la résistance comportementale et physiologique, la transmission entomologique du paludisme, et enfin l'efficacité des outils de lutte. Cette partie est subdivisée en six (6) chapitres, articulés autour des articles publiés ou en préparation :

- ✓ **Le chapitre 1**, « *Caractérisation de la population anophélienne, mécanismes de résistance aux insecticides et mesure de la transmission du paludisme avant la mise en place des outils complémentaires aux MILDA* » porte sur l'étude de la bionomie des vecteurs et de la transmission entomologique du paludisme ;
- ✓ **Le chapitre 2**, « *Caractérisation et quantification de l'exposition des populations humaines aux piqûres de vecteurs de Plasmodium dans le district sanitaire de Diébougou, Burkina Faso : étude de pré-intervention* » propose de caractériser et de quantifier les interactions comportementales entre les humains et les anophèles vecteurs ;
- ✓ **Le chapitre 3**, « *Efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl CS contre la population de Anopheles gambiae s.l. dans deux districts sanitaires : Diébougou au Sud-Ouest et Kongoussi au Centre-Nord du Burkina Faso* » évalue la bio-efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl sur les murs en banco et en ciment ;
- ✓ **Le chapitre 4**, « *Impact entomologique des combinaisons d'interventions de lutte (MILDA+PID et MILDA+IEC) sur la transmission de Plasmodium spp dans le district sanitaire de Diébougou, Burkina Faso* » propose d'évaluer l'impact de la PID et de la stratégie renforcée de l'IEC sur la transmission du paludisme en vue d'envisager son association à la distribution universelle de MILDA.
- ✓ **Le chapitre 5**, « *Evaluation de l'effet des enduits sur l'efficacité résiduelle de la formulation micro encapsulée de la peinture insecticide sur les murs en banco et en ciment à Diébougou* » compare l'efficacité résiduelle de la peinture insecticide en combinaison avec des enduits traditionnels et/ou modernes ;
- ✓ **Le chapitre 6**, « *Évaluation de l'efficacité de l'ivermectine pour le contrôle du paludisme en milieu rural à Diébougou, Burkina Faso par l'utilisation du biomarqueur salivaire d'exposition aux Anopheles spp (peptide gSG6-P1)* » mesure le contact homme-vecteur en utilisant un biomarqueur salivaire d'exposition de l'homme aux piqûres des *Anopheles*.

Nous terminons par une **conclusion générale et des perspectives** à nos travaux.

Partie 1 : Revue bibliographique

1.1 Les plasmodiums humains

1.1.1 Classification

Les plasmodiums sont des protozoaires parasites intracellulaires des hématies et des hépatocytes. Ils appartiennent au :

- ✓ Règne : *Chromalveolata*
- ✓ Phylum : *Apicomplexa*
- ✓ Classe : *Aconoidasida*
- ✓ Ordre : *Haemosporida*
- ✓ Famille : *Plasmodiidae*
- ✓ Genre : *Plasmodium*
- ✓ Sous genres : *Plasmodium (P)*, *Laverania (L)*
- ✓ Espèces : *Plasmodium (L) falciparum*, *Plasmodium (P) vivax*, *Plasmodium (P) malariae*, *Plasmodium (P) ovale*, *Plasmodium (P) knowlesi* et *Plasmodium (P) cynomolgi*.

De nombreuses espèces de *Plasmodium* (environ 172 espèces² décrites à ce jour) existent et touchent diverses espèces animales (Antinori *et al.*, 2012). Cinq espèces de *Plasmodium* sont connues pour infecter les humains : *Plasmodium falciparum*, Welch 1886 ; *Plasmodium malariae*, Grassi & Feletti, 1889; *Plasmodium vivax*, Grassi & Feletti, 1890 ; *Plasmodium ovale*, Stephens, 1922 et *Plasmodium knowlesi*, Sinton & Mulligan, 1932 (Antinori *et al.*, 2012; WHO, 2019d). Seul *Plasmodium falciparum* est membre du sous-genre *Laverania*, tandis que les quatre autres appartiennent au sous-genre *Plasmodium*.

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus répandue à travers le monde et responsable de la majorité des cas mortels de paludisme (WHO, 2020). La quasi-totalité des cas de paludisme lui sont attribués en Afrique de l'Ouest et Centrale. En revanche, en Afrique de l'Est et du Sud, il est responsable de 76% des infections palustres contre 21% et 52% des cas de paludisme détectés en Amérique et en Asie, respectivement (WHO, 2019d, 2020).

Plasmodium vivax est responsable de 48% et de 80% des cas de paludisme respectivement dans les régions d'Asie du Sud-Est et d'Amérique du Sud (WHO, 2019d). En Afrique, il est

² Une espèce est un groupe de populations naturelles réellement ou potentiellement interfécondes, isolées du point de vue reproductif des autres groupes équivalents.

essentiellement retrouvé en Afrique de l'Est et dans les îles de l'océan Indien (Comores, Madagascar), où il est responsable de 24% des infections palustres (Berhe *et al.*, 2019; WHO, 2019d).

Plasmodium ovale et *P. malariae* sont retrouvés en Amérique du Sud et en Asie, ces derniers sont peu fréquents en Afrique sub-saharienne et les accès palustres qu'ils provoquent sont en général bénins et moins létaux que ceux provoqués par *Plasmodium falciparum* ou *P. vivax* (WHO, 2019d). *Plasmodium knowlesi* a été découvert chez l'Homme en Malaisie et sa répartition est jusqu'à présent limitée à l'Asie du Sud-Est (Cox-Singh *et al.*, 2010; Vythilingam et Wong, 2018). Il est génétiquement proche de *P. vivax*, et morphologiquement proche de *P. malariae* (Lee *et al.*, 2009). Les infections palustres dues à *P. knowlesi* sont le plus souvent simples, mais au moins 10% des patients font un accès grave et 1 à 2% ont une issue fatale (Bourée et Paugam, 2014; ANOFEL, 2016). Une sixième espèce hématozoaire du singe en Malaisie, *Plasmodium cynomolgi* a été décrite chez les humains en 1960 puis en 2018 (Druiilhei *et al.*, 1980; Hartmeyer *et al.*, 2019).

Plasmodium falciparum et *P. ovale* sont des parasites spécifiques à l'Homme alors que *P. malariae*, *P. vivax* et *P. knowlesi* sont aussi observés chez plusieurs espèces de grands singes (Cox-Singh *et al.*, 2010; Prugnolle *et al.*, 2013).

1.1.2 Cycle biologique du *Plasmodium*

Les *Plasmodium* sont hétéroxènes, leur cycle de développement nécessite en effet deux hôtes : l'homme qui est l'hôte intermédiaire chez qui se succèdent des phases de réplication asexuée, et l'anophèle femelle qui est l'hôte définitif chez qui est réalisée la reproduction sexuée du parasite (Figure 1).

1.1.2.1 Cycle biologique du *Plasmodium* chez l'homme

Au cours d'un repas sanguin, l'anophèle femelle infesté inocule les sporozoïtes dans la circulation sanguine de l'homme (Figure 1). Ces sporozoïtes atteignent le foie en une quarantaine de minutes où ils envahissent les hépatocytes donnant des trophozoïtes ronds ou ovales. Ces trophozoïtes se multiplient par schizogonie dans une vacuole parasitophore pour donner naissance à des schizontes hépatiques. Les schizontes hépatiques mûrs appelés « corps bleus » peuvent renfermer jusqu'à 30 000 noyaux. Suite à des divisions nucléaires, le cytoplasme se segmente en formant les mérozoïtes qui seront libérés dans le courant sanguin après éclatement des hépatocytes. Le cycle hépatique dure environ 5-6 jours chez *P. falciparum*, 15 jours chez *P. malariae*, 8 jours chez *P. vivax*, 9 jours chez *P. ovale* et 9-12 jours chez *P.*

knowlesi. Dans les infections à *P. vivax* et de *P. ovale*, certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescents (hypnozoïtes) durant plusieurs mois donnant lieu à des accès de reviviscence du paludisme (Bourée et Paugam, 2014; Duvallet *et al.*, 2017).

Après éclatement des schizontes hépatiques, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges et se transforment en trophozoïtes. Ces derniers se multiplient par schizogonie pour donner des schizontes mûrs appelés « rosaces ». L'éclatement des rosaces conduit à la libération des mérozoïtes qui pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle érythrocytaire. Le cycle érythrocytaire dure à peu près 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, 72 heures pour *P. malariae*, et 24 heures pour *P. knowlesi*. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée ; ils se transforment en gamétocytes mâle ou femelle qui resteront dans le sang pendant 10 à 15 jours (Duvallet *et al.*, 2017).

1.1.2.2 Cycle biologique du *Plasmodium* chez l'anophèle

Au cours d'un repas sanguin, l'anophèle femelle ingère du sang contenant des parasites (les gamétocytes mâles et femelles, les trophozoïtes et les schizontes). Les éléments asexués (les trophozoïtes et les schizontes) vont être digérés, seuls les gamétocytes poursuivent leur développement (Figure 1). Dans l'estomac du moustique, les gamétocytes mâles subissent des transformations (appelées ex flagellation) pour donner 8 micro-gamètes mâles. Après l'ex flagellation, les micro-gamètes mâles fécondent les gamètes femelles pour donner un œuf mobile (ookinète) au cours des premières heures qui suivent la prise du repas de sang infectieux. L'ookinète traverse la paroi stomacale du moustique puis se fixe sur sa face externe et se transforme en oocyste 24 à 36h post-infection. Au sein de chaque oocyste se déroulent des divisions mitotiques aboutissant à la formation de milliers de sporozoïtes. Les oocystes se fissurent et libèrent les sporozoïtes qui vont migrer via l'hémolymphe dans les glandes salivaires où ils s'accumulent. Dans les glandes salivaires, les sporozoïtes pourront être transmis par le moustique à un hôte vertébré au cours de son prochain repas de sang. Le cycle du *Plasmodium* chez le moustique (cycle sporogonique ou extrinsèque du parasite) dure de 9 à 15 jours chez *P. falciparum* dans les conditions naturelles (Carnevale et Robert, 2009). Cette durée va dépendre notamment de l'espèce d'anophèle et des conditions climatiques (particulièrement la température) (Robert *et al.*, 2017).

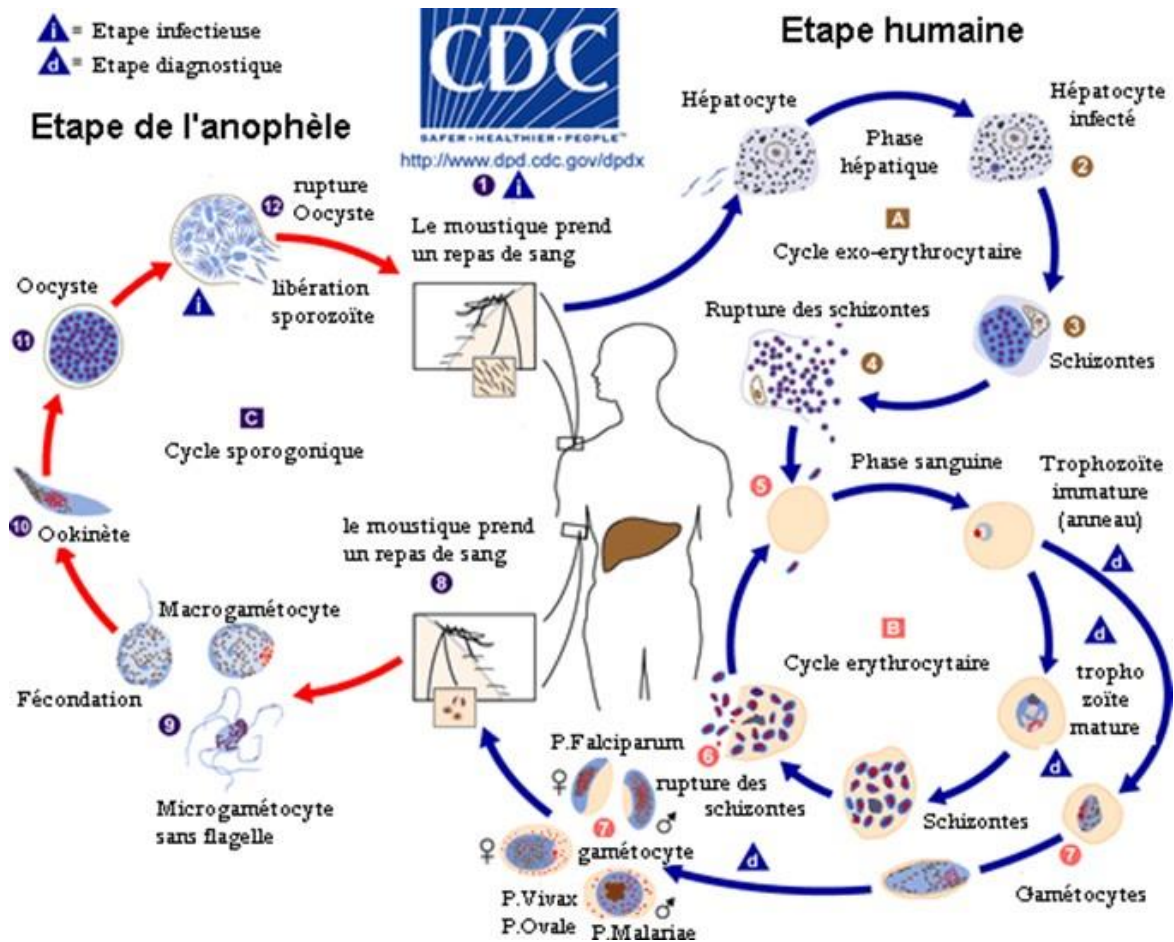


Figure 1 : Cycle biologique de *Plasmodium* spp (Source : <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>)

1.2 Les anophèles

Les moustiques du genre *Anopheles* sont représentés par environ 486 espèces formellement décrites (Harbach, 2004, 2015) dont la position taxonomique (Harbach, 2007) est la suivante :

- ✓ Règne : *Animalia*
- ✓ Sous-règne : *Metazoa*
- ✓ Phylum : *Arthropoda* (= pattes et appendices articulées)
- ✓ Classe : *Insecta* (= corps segmenté en trois parties)
- ✓ Ordre : *Diptera* (= une paire d'ailes)
- ✓ Sous-ordre : *Nematocera* (= avec antennes rondes et longues)
- ✓ Famille : *Culicidae* (= moustique)
- ✓ Sous-famille : *Anophelinae*
- ✓ Genre : *Anopheles*

Près d'une centaine d'espèces sont connues pour assurer, avec plus ou moins d'efficacité, la transmission de *Plasmodium*, de filaires ou d'arbovirus à l'Homme (Harbach, 2007; Carnevale et Robert, 2009). Certaines espèces jouent également un rôle en santé animale en assurant la transmission de *Plasmodium* de mammifères, notamment de rongeurs, et de filaires animales (Carnevale et Robert, 2009). Des anophèles sont aussi impliqués dans la transmission de virus animaux tels que ceux de la myxomatose et de la fièvre de la Vallée du Rift (Robert *et al.*, 2017).

1.2.1 Biologie et cycle de vie des anophèles vecteurs

Les anophèles sont des insectes holométaboles³ ou insectes à métamorphose complète. Leur cycle de développement comprend deux phases : une phase immature aquatique et une phase adulte aérienne (Figure 2).

La phase aquatique comprend les stades préimaginaux ou immatures que sont l'œuf, la larve et la nymphe. L'anophèle femelle pond ses œufs de façon isolée à la surface de l'eau. Elle peut pondre en moyenne 50 à 300 œufs mesurant environ 0,5 millimètre de longueur chacun et pourvus en général de deux flotteurs latéraux. Ces œufs pondus ne résistent généralement pas à la dessiccation. Ils éclosent au bout d'un à deux jours, libérant des larves qui, au repos, se positionnent en général à l'horizontal sous la surface de l'eau. Ces larves ont besoin d'air atmosphérique pour respirer et se nourrissent des particules alimentaires en suspension dans l'eau. Elles plongent rapidement si elles sont dérangées mais doivent revenir rapidement à la surface pour respirer. Les larves passent par quatre stades larvaires (L1, L2, L3, et L4) avant de se transformer en une nymphe. La durée du stade larvaire varie en fonction de la température, elle est en général de 8 à 10 jours en milieu tropical. Pendant le stade nymphal qui dure 1 à 2 jours, des transformations majeures interviennent au sein de la nymphe, lui permettant de passer de la vie aquatique de la larve à la vie aérienne de l'adulte (Robert *et al.*, 2017). La durée de la vie aquatique varie en moyenne de 10 à 12 jours selon la température (Carnevale et Robert, 2009). Après émergence, la biologie de l'adulte (ou imago) mâle ou femelle est caractérisée par deux comportements principaux : l'alimentation et la reproduction. Les adultes (mâle et femelle) se nourrissent de jus sucrés issus de divers nectars de fleurs ou de fruits qui leur procurent l'énergie nécessaire pour le vol, mais aussi de sang humain et/ou animal (uniquement la femelle) qui permet le développement des ovaires et la maturation des œufs. Chez les anophèles, seule la femelle s'alimente de sang humain et/ou animal qui constitue des apports

³ Insectes ayant des morphologies différentes au cours de leur cycle développement (œuf, larve, nymphe et imago).

en protéines indispensables pour le développement des ovaires. C'est au cours d'un ou de plusieurs repas de sang qu'elle pourra ingérer et/ou transmettre le parasite. Les différentes étapes physiologiques qui ont eu lieu entre deux repas sanguins successifs constituent un cycle gonotrophique. Ce cycle comprend trois phases : i) la recherche de l'hôte (homme ou animal) par l'anophèle femelle à jeun et la prise de repas de sang, ii) la recherche d'un lieu de repos pour la digestion du sang (femelle gorgée) et la maturation des œufs (femelle semi-gravide⁴) ; iii) la recherche d'un gîte de ponte et l'oviposition par la femelle gravide. L'accouplement des anophèles a lieu environ 2 ou 3 jours après émergence. Au crépuscule, les mâles forment des essaims dans lesquels sont attirées les femelles. En général, une femelle anophèle s'accouple une seule fois avec un mâle dont elle conservera le sperme tout au long de sa vie, dans sa spermathèque pour régulièrement féconder ses ovules. Dans des conditions favorables, les anophèles femelles peuvent vivre en moyenne 3 à 4 semaines et pondent tout au long de leur vie (Robert *et al.*, 2017). La durée de vie des mâles est nettement inférieure à celle des femelles et se limite souvent à quelques jours.

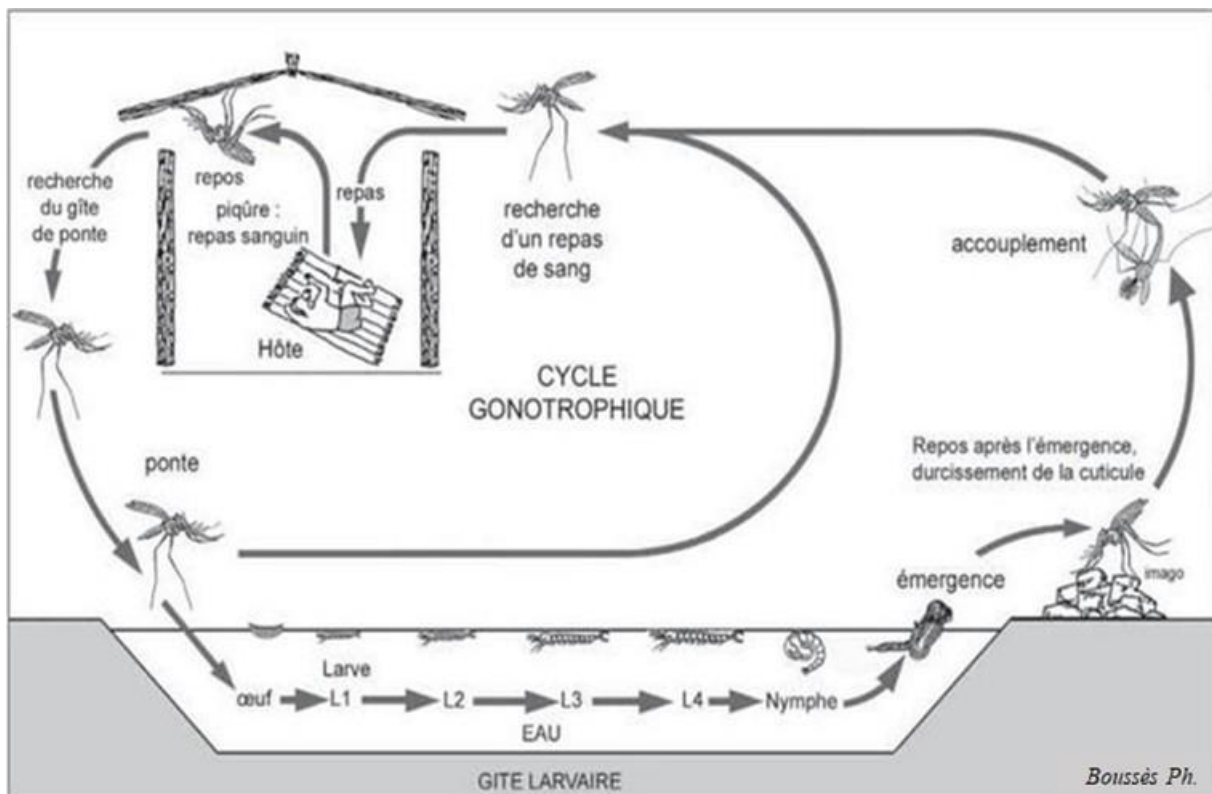


Figure 2 : Cycle biologique de l'anophèle (d'après Boussès Ph. in Carnevale *et al.*, 2009)

⁴ Si la femelle est nullipare, la femelle passe habituellement par une phase semi-gravide qui nécessite la prise d'un autre repas de sang pour terminer le développement des œufs.

1.2.2 Écologie et comportement des anophèles en Afrique

En Afrique, la faune anophélienne vectrice de *Plasmodium* humains (environ une trentaine d'espèces) est en grande partie dominée par le complexe *Anopheles gambiae s.l.* et le groupe *Anopheles funestus* (Harbach, 2007; Sinka *et al.*, 2010, 2012). Un complexe regroupe plusieurs espèces morphologiquement identiques à tous les stades de développement. Par contre, un groupe désigne des espèces très proches morphologiquement mais qui présentent de petites différences à au moins un stade de leur développement (Harbach, 2004). Les complexes *An. gambiae s.l.*, *An. nili* et le groupe *An. funestus* interviennent pour plus de 90% de la transmission des *Plasmodium* humains, et sont répartis dans quasiment toute l'Afrique subsaharienne, maintenant cette région sous une forte emprise du paludisme (Coulibaly *et al.*, 2016; Duvallat *et al.*, 2017). En plus de ces vecteurs majeurs⁵, on trouve des vecteurs secondaires⁶ ou locaux en Afrique subsaharienne tels que *An. pharoensis*, *An. paludis*, *An. coustani*, *An. flavicosta*, *An. rufipes*, *An. hancocki*, *An. marshalli gibbinsi*, *An. hargreavesi*, *An. brunnipes* (Hamon et Mouchet, 1961; Coene, 1993; Antonio-Nkondjio *et al.*, 2006). *Anopheles mascarensis* est connu comme vecteur secondaire à Madagascar, surtout sur le littoral (Le Goff *et al.*, 2003; Ravoahangimalala *et al.*, 2003).

Les préférences tropicales des anophèles varient en fonction des espèces, de la disponibilité des hôtes et des facteurs environnementaux (Carnevale et Robert, 2009). Ainsi, les espèces anophéliennes qui prennent leurs repas sanguins sur l'Homme ou sur les animaux sont dites, respectivement « espèces anthropophiles » et « espèces zoophiles ». Certaines espèces piquent à l'extérieur des maisons (exophagie), d'autres à l'intérieur (endophagie). Après leur repas sanguin, les femelles cherchent un lieu soit à l'intérieur « espèces endophiles » ou à l'extérieur « espèces exophiles » des maisons pour se reposer et digérer le repas de sang. Les préférences tropicales et les heures de piqûres des anophèles sont des facteurs importants dans la transmission de *Plasmodium spp.* En outre, les facteurs environnementaux (température, humidité) ont un impact sur la longévité des vecteurs et sur leurs comportements (endo- ou exophilie). Les variations de température affectent directement la durée du cycle trophogonique et sporogonique du parasite. Ainsi, plus le *Plasmodium* met du temps à compléter sa maturation, moins il y a de chance que l'anophèle vive suffisamment longtemps pour le transmettre (Carnevale et Robert, 2009).

Dans cette partie, nous décrivons principalement l'écologie et les caractéristiques

⁵ Vecteur majeur : un vecteur qui suffit pour assurer la transmission d'un agent infectieux ;

⁶ Vecteur secondaire : un vecteur qui ne permet pas la pérennisation du cycle biologique d'un agent infectieux en l'absence du vecteur majeur.

comportementales des principales espèces vectrices en Afrique, en particulier au sein des complexes *An. gambiae s.l.*, *An. nili* et du groupe *An. funestus*.

1.2.2.1 Le complexe *Anopheles gambiae s.l.*

Le complexe *An. gambiae* Giles 1902 est probablement le plus étudié et le plus finement analysé des complexes d'espèces d'insectes d'intérêt médical. La transmission du paludisme est en grande partie assurée par les espèces du complexe *An. gambiae* dans plusieurs régions d'Afrique (Manguin *et al.*, 1999; Robert *et al.*, 2017). Le complexe *An. gambiae sensu lato (s.l.)* est constitué de neuf espèces jumelles et morphologiquement identiques (Coetzee *et al.*, 2013; Barrón *et al.*, 2019). Ce sont :

- ✓ *Anopheles gambiae s.s.* Coetzee *et al.* 2013 ;
- ✓ *Anopheles coluzzii* Coetzee & Wilkerson, 2013 ;
- ✓ *Anopheles arabiensis* Patton, 1904 ;
- ✓ *Anopheles bwanae* White, 1985 ;
- ✓ *Anopheles melas* Theobald, 1903 ;
- ✓ *Anopheles merus* Doenitz, 1902 ;
- ✓ *Anopheles quadriannulatus* Theobald, 1911 ;
- ✓ *Anopheles amharicus* Coetzee *et al.* 2013 ;
- ✓ *Anopheles fontenillei n.sp.* Barron *et al.* 2019.

La caractérisation des inversions chromosomiques chez *An. gambiae s.s.* Giles, 1902 grâce à la cytogénétique a permis d'identifier 5 formes chromosomiques : *Savanna*, *Mopti*, *Bamako*, *Bissau* et *Forest* (Coluzzi *et al.*, 1979, 1985). Les nouvelles découvertes génétiques ont permis de les différencier en des formes moléculaires M (*Mopti*) et S (*Savanna*) (della Torre *et al.*, 2001, 2002). Récemment, les formes moléculaires M et S ont été érigées en deux espèces distinctes qui sont *An. coluzzii* pour la forme M et *An. gambiae s.s.* pour la forme S (Coetzee *et al.*, 2013). Les différentes espèces du complexe *An. gambiae s.l.* sont caractérisées par un ensemble de particularités biologiques, écologiques et génétiques se traduisant par un rôle vectoriel contrasté (Coetzee *et al.*, 2013). Dans ce complexe se retrouvent les vecteurs majeurs (*An. gambiae s.s.*, *An. coluzzii* et *An. arabiensis*) de *Plasmodium*, des espèces jouant un rôle local (*An. merus*, *An. melas*, *An. bwanae*) dans la transmission du paludisme à l'Homme, et des espèces strictement zoophiles (*An. quadriannulatus*, *An. amharicus*) sans importance médicale (Carnevale et Robert, 2009; Sinka *et al.*, 2012; Wiebe *et al.*, 2017).

1.2.2.1.1 Écologie et comportement

Anopheles gambiae s.s. est très largement distribué dans la région Afro-tropicale et vit en sympatrie avec *An. coluzzii* et *An. arabiensis*. Elle est prédominante dans les zones humides (forêt, savanes humides) mais elle peut être aussi rencontrée dans les zones sahéliennes arides en bordure du Sahara, de la Mauritanie au Tchad, en passant par le Sénégal, le Mali, le Niger et le Nigéria (Boussès et Granouillac, 2011). Les gîtes de ponte de *An. gambiae s.s.* sont très variés et constitués généralement de petites collections d'eau temporaires dépendantes des pluies, peu profondes et ensoleillées dans lesquelles la végétation est absente : empreintes de pas, de sabots ou de roue, trous d'emprunt de terre, marécages partiellement drainés, flaques résiduelles à la décrue des cours d'eau, etc. *An. gambiae s.s.* disparaît pendant la saison sèche, dans les zones de savane et réapparaît en grand nombre dès les premières pluies (Boussès et Granouillac, 2011; Dao *et al.*, 2014). Les mécanismes de survie de cette espèce pendant la saison sèche peuvent être attribués aux phénomènes d'estivation ou de diapause (Omer et Cloudsley-Thompson, 1970; Taylor *et al.*, 1993; Charlwood *et al.*, 2000; Jawara *et al.*, 2008; Lehmann *et al.*, 2010; Adamou *et al.*, 2011). Ainsi, les femelles d'anophèles survivent grâce aux réserves énergétiques et se reposent dans les endroits humides. Les femelles de *An. gambiae s.s.* sont très fortement anthropophiles et endophages, mais l'abondance locale du bétail ou la mise en place de méthodes de lutte contribue à moduler ce comportement (Boussès et Granouillac, 2011).

Anopheles coluzzii est principalement rencontré en Afrique de l'Ouest, de l'Est et du Centre. *Anopheles coluzzii* se développe dans des collections d'eau permanentes et semi-permanentes (canaux d'irrigation, marécages, barrages, rizières) durant toute l'année en zone de savane (Wondji *et al.*, 2002; Diabate *et al.*, 2005; Cuamba *et al.*, 2006; Gimonneau *et al.*, 2010, 2012). Récemment, *An. coluzzii* a été associé à des collections d'eaux urbaines permanentes et le plus souvent polluées (Ndenga *et al.*, 2011; Djamouko-Djonkam *et al.*, 2019). Des études récentes ont mis en évidence une plasticité comportementale chez *An. coluzzii* lui permettant de se développer en dépit d'une très forte pression de prédation dans les différents types de gîtes préférés. Les comportements de piqûres et de repos sont similaires à ceux de *An. gambiae s.s.* (Coetzee *et al.*, 2013).

Anopheles arabiensis est très largement réparti dans la région afro-tropicale notamment au Cap Vert, à Madagascar et dans la plupart des îles de l'Océan Indien. *An. arabiensis* est une espèce savanicole des zones arides et souvent sympatrique avec *An. gambiae s.s.* (Wiebe *et al.*,

2017). Il est présent au Sahel et sur les plateaux d'Afrique méridionale ainsi que dans les pays qui bordent la mer Rouge et le Golfe d'Aden. Dans les savanes humides, il peuple les environnements urbanisés sans toutefois pénétrer en forêt. Il est abondant dans les rizières d'Afrique de l'Est contrairement à celles d'Afrique de l'Ouest, généralement peuplées par *An. coluzzii*. *Anopheles arabiensis* colonise généralement les collections d'eaux temporaires, généralement de petite taille, peu profondes et ensoleillées dans lesquelles la végétation est absente (Carnevale et Robert, 2009). Les mares résiduelles qui jalonnent les rivières en période de décrue constituent aussi d'excellents gîtes de saison sèche. Le comportement de *An. arabiensis* est plus varié que celui de *An. gambiae s.s.* et *An. coluzzii*. Cette espèce peut en effet être endophage et endophile, exophage et exophile. Elle peut faire preuve, en matière de préférences trophiques, d'un certain opportunisme et bien que très anthropophile, elle se gorge plus volontiers sur le bétail que *An. gambiae s.s.* et *An. coluzzii* (Emami *et al.*, 2017; Nguyen *et al.*, 2017). Le comportement anthropophile de *An. arabiensis* peut être nettement modifié en fonction de l'importance relative de l'homme et du bétail (Boussès et Granouillac, 2011).

Anopheles melas est une espèce halophile inféodée aux zones côtières d'Afrique occidentale et centrale (Carnevale et Robert, 2009). Les larves se développent généralement dans les eaux saumâtres. Les femelles pondent leurs œufs sur le sol humide où ils peuvent résister à la dessiccation pendant une quinzaine de jours. Les préférences trophiques sont très variables en fonction de la présence des hôtes. L'espérance de vie de *An. melas* est faible et ne semble pas dépasser 15 jours dans les conditions naturelles (Boussès et Granouillac, 2011).

Anopheles merus est une espèce côtière de l'Afrique de l'Est et du Sud-Est. Elle est présente dans certaines îles de l'Océan Indien (Madagascar, Maurice). Les larves se développent dans les eaux saumâtres, de salinité faible contrairement à celles de *An. melas*. En l'absence d'animaux domestiques, *An. merus* devient très agressive pour l'homme aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations (Boussès et Granouillac, 2011).

1.2.2.2 Le groupe *Anopheles funestus*

Le groupe *An. funestus* est formé d'un ensemble d'espèces dont *An. funestus s.s.* Gilles 1902 qui est un vecteur majeur de *Plasmodium spp.* Les autres espèces du groupe sont considérées comme des vecteurs secondaires (Choi *et al.*, 2010). Le groupe *An. funestus* comporte 11 espèces morphologiquement très similaires réparties au sein de 3 sous-groupes présents en Afrique (Carnevale et Robert, 2009; Harbach et Kitching, 2016) :

Le sous-groupe *Funestus* est composé de 5 espèces : *An. funestus s.s.* Gilles 1902, *An.*

aruni Sobti, *An. confusus* Evans & Leeson, *An. parensis* Gillies 1902 et *An. vaneedeni* Gillies & Coetzee 1987. Au sein de ce sous-groupe, les espèces sont distinguées par de légères différences à tous les stades sauf *An. confusus* qui se différencie des autres espèces au stade larvaire (Gillies et Coetzee, 1987).

Le sous-groupe *Rivulorum* est formé de 4 espèces : *An. brucei* Service, *An. fuscivenosus* Lesson, *An. rivulorum* Lesson et *An. rivulorum-like* Cohuet 2003. Les espèces *An. rivulorum*, *An. rivulorum-like* et *An. brucei* peuvent être distinguées des autres espèces à travers les caractères des larves, mais ne sont pas distinguables entre elles. *An. fuscivenosus* n'est connu que par des adultes et par un arrangement chromosomique qui la distingue des autres espèces (Gillies et Coetzee, 1987).

Le sous-groupe *Minimus* est l'un des vecteurs majeurs du paludisme en Asie du Sud-Est. Les travaux de Koekemoer *et al* ont identifié *An. lesoni* Evans comme étant un vecteur secondaire en Tanzanie (Koekemoer *et al.*, 2002).

1.2.2.2.1 Écologie et comportement

Anopheles funestus s.s. est génétiquement très polymorphe avec des populations adaptées à différents environnements et ayant des comportements variables (Coetzee et Fontenille, 2004). En Afrique de l'Ouest, des études sur le polymorphisme génétique de *An. funestus s.s.* ont permis de mettre en évidence des inversions chromosomiques et par conséquent l'identification de deux formes chromosomiques que sont *Folonzo*⁷ et *Kiribina* au Burkina Faso et au Sénégal (Costantini *et al.*, 1999; Dia *et al.*, 2000). La forme *Kiribina* est prédominante dans les zones rizicoles alors que la forme *Folonzo* est plus abondante dans les zones avec des collections d'eau pourvues d'une végétation aquatique naturelle (Guelbeogo *et al.*, 2005, 2014; Carnevale et Robert, 2009). Trois formes moléculaires ont été identifiées au sein des populations de *An. funestus s.s.* : M, W et MW. On retrouve principalement la forme M en Afrique de l'Est, la forme W en Afrique de l'Ouest et la forme MW en Afrique du Sud (Garros *et al.*, 2004; Koekemoer *et al.*, 2006).

L'aire de répartition des espèces du groupe *An. funestus* couvre la presque totalité du continent africain. Le développement des stades aquatiques se fait préférentiellement dans des gîtes d'eau profonde et claire à faible salinité et peu riche en matières organiques, ombragés à caractère plus ou moins permanent avec une végétation émergente ou flottante. La population

⁷ « *Folonzo* » et « *Kiribina* » sont deux villages situés dans la région des Cascades à l'Ouest du Burkina Faso qui ont donné leur nom aux formes chromosomiques.

imaginale augmente au milieu de la saison des pluies et atteint son maximum en début de saison sèche (Gillies et Meillon, 1968). Ce caractère permet aux espèces du groupe *An. funestus* d'assurer la continuité de la transmission de *Plasmodium* dans certaines zones, en prenant le relais des membres du complexe *An. gambiae s.l.* en saison sèche (Choi *et al.*, 2010; Wiebe *et al.*, 2017).

La biologie et la compétence vectorielle des différentes espèces du groupe *An. funestus* sont très différentes (Costantini *et al.*, 1999; Antonio-Nkondjio *et al.*, 2002). À l'exception de *An. funestus s.s.* qui est très anthropophile, la plupart des autres espèces semble essentiellement zoophiles avec des exceptions locales (Costantini *et al.*, 1999; Manguin *et al.*, 1999; Dia *et al.*, 2000; Antonio-Nkondjio *et al.*, 2002).

1.2.2.3 Le complexe *Anopheles nili*

De nombreuses espèces ou groupes d'espèces ont été identifiés en Afrique de l'Ouest, de l'Est et du Centre et joueraient un rôle secondaire dans la transmission de *Plasmodium spp* (Fontenille et Simard, 2004). Parmi ces espèces, on a le complexe *An. nili* qui comprend quatre espèces : *An. nili s.s.* Theobald, 1904, *An. somalicus* Rivola & Holstein, 1957, *An. carnevalei* Brunhes *et al.* 1999 et *An. ovengensis* Awono-Ambene *et al.* 2004 (Antonio-Nkondjio *et al.*, 2006). Les larves se rencontrent préférentiellement le long des cours d'eau à courant rapide, dans des gîtes avec de la végétation (Hamon et Mouchet, 1961). *An. somalicus* serait une espèce zoophile et non impliquée dans la transmission du paludisme (Antonio-Nkondjio *et al.*, 2006; Carnevale et Robert, 2009). Par contre, les autres espèces ont un comportement exophile avec une anthropophilie très variable et seraient compétentes dans la transmission des parasites à l'Homme (Hamon et Mouchet, 1961; Antonio-Nkondjio *et al.*, 2006). Ces vecteurs sont rencontrés dans les forêts et les savanes humides d'Afrique de l'Ouest, de l'Est et Centrale (Hamon et Mouchet, 1961; Antonio-Nkondjio *et al.*, 2009). Les espèces présentes en forêt ont un comportement endophage tandis que celles rencontrées dans les savanes humides sont plutôt exophages (Antonio-Nkondjio *et al.*, 2006).

1.2.3 La distribution géographique des anophèles au Burkina Faso

La distribution géographique des vecteurs du paludisme au Burkina Faso varie en fonction des facteurs éco-climatiques et anthropiques, notamment les aménagements hydro-agricoles et l'urbanisation (Costantini *et al.*, 1999). La diversité et la complexité des vecteurs varient ainsi suivant un gradient de l'Ouest vers le Nord du pays.

La zone sahélienne est caractérisée par une prédominance de *An. coluzzii* suivi par *An.*

arabiensis. Cette situation s'explique par la présence des nombreux aménagements hydro-agricoles réalisés dans cette partie du pays (Diabate *et al.*, 2004; Dabiré *et al.*, 2009). À cela s'ajoutent les variations saisonnières liées à la pluviométrie (Hamon, 1963).

La zone soudano-sahélienne est caractérisée par une distribution sympatrique de *An. coluzzii*, *An. arabiensis*, *An. gambiae s.s.* et du groupe *An. funestus*. La présence du groupe *An. funestus* a été remarquée aux abords des petits cours d'eau et mares permanentes dans le plateau central (Costantini *et al.*, 2009; Guelbeogo *et al.*, 2009). La ville de Ouagadougou, auparavant dominée par *An. gambiae s.s.*, serait maintenant dominée par *An. arabiensis* (Rossi *et al.*, 1986; Diabate *et al.*, 2004; Dabiré *et al.*, 2009).

Dans la zone soudanienne, *An. arabiensis* est plus rare, se rencontrant à de faibles fréquences, souvent moins de 10%, à l'exception de la ville de Bobo-Dioulasso où il est le vecteur prédominant, notamment dans le quartier Dioulasso-Ba (Dabiré *et al.*, 2014a). Cette zone est caractérisée par la présence d'un complexe vectoriel incluant *An. gambiae s.l.* (60%), le groupe *An. funestus* (37%) et le complexe *An. nili* (< 5%) (Dabiré, 2008). Cette dernière espèce est plus concentrée dans les savanes très boisées et humides du Sud-Ouest où elle représentait 30% des anophèles capturés sur homme en 2003 dans la zone de Gaoua (Dabiré, 2008).

Les travaux antérieurs réalisés au Burkina Faso, ont montré une forte diversité anophélienne en fonction des saisons. Ces études ont permis de recenser une trentaine d'espèces anophéliennes (Coz *et al.*, 1971; Irish *et al.*, 2020). La transmission du paludisme est assurée principalement par *An. gambiae s.s.*, *An. coluzzii*, *An. arabiensis* et *An. funestus s.s.* (Dabiré *et al.*, 2007; 2008). En plus de ces espèces majeures, de nombreux autres vecteurs d'importance locale ont été signalés dans plusieurs régions au Burkina Faso (Dabiré, 2008; Costantini *et al.*, 2009). *Anopheles nili* est principalement localisé dans les savanes boisées et humides à l'Ouest et au Sud-Ouest du pays du fait notamment de la spécificité de ses gîtes larvaires. Il joue un rôle très minime dans la transmission du paludisme mais son activité est plus intense dans la partie Sud-Ouest du pays avec des indices sporozoïtiques (IS) pouvant atteindre 30% à Gaoua (Dabiré *et al.*, 2007; 2008). En plus de *An. funestus s.s.*, deux autres espèces du groupe *An. funestus* ont été identifiées à l'Ouest du Burkina Faso : *An. leesoni* et *An. rivulorum-like* (Dabiré, 2008). D'autres vecteurs secondaires ont été collectés, il s'agit de *An. rufipes* et *An. pharoensis*, qui prédominent respectivement, en fin de saison des pluies et en fin de saison sèche (Coz *et al.*, 1971).

1.3 L'évaluation de l'exposition aux piqûres des vecteurs

La mesure de l'exposition (contact hôte-vecteur) des hôtes aux piqûres des vecteurs se fait par deux types de méthodes : les méthodes entomologiques de collecte des vecteurs et les méthodes immunologiques de mesure de l'intensité du contact hôte-vecteur.

1.3.1 Méthodes entomologiques

Les enquêtes entomologiques constituent une composante essentielle dans les programmes de lutte contre les vecteurs du paludisme. Ces enquêtes fournissent des données sur la bio-écologie des vecteurs (Carnevale et Robert, 2009). Les méthodes de collecte les plus utilisées pour l'échantillonnage des vecteurs du paludisme sont les captures sur appât humain, les collectes à l'aide de pièges et les collectes de la faune résiduelle (OMS, 2014).

La capture sur appât humain (CSH) est une technique de mesure directe du contact hôte-vecteur. Elle consiste à collecter les anophèles femelles agressifs qui viennent chercher un repas de sang sur les humains. La technique de la CSH est décrite en détail dans la partie méthodologie générale (Cf. § 1.4.2.5.1, p. 67). Elle permet d'avoir des données sur les variations saisonnières et journalières, l'activité horaire et l'agressivité des populations anophéliennes (endophagie/exophagie). Cette technique est particulièrement adaptée pour les espèces anthropophiles et permet à la fois d'évaluer le taux de piqûre et le taux d'infection des anophèles. Cependant, elle est souvent déconseillée par les comités d'éthique car la technique expose les captureurs à des risques d'infection. Pour limiter ces risques de transmission de maladies vectorielles, une prophylaxie appropriée en vigueur (nationale ou internationale) est proposée aux captureurs (Carnevale et Robert, 2009; OMS, 2014). En présence d'un cas de paludisme confirmé (test diagnostic rapide ou goutte et épaisse), un traitement thérapeutique est administré aux captureurs selon les recommandations nationales. En cas d'épidémies d'arboviroses, la CSH ne peut être utilisable que s'il existe un vaccin pour la maladie (Simard *et al.*, 2005). L'extrapolation des données de CSH aux enfants de moins de 5 ans est en outre souvent difficile du fait de leur vulnérabilité au paludisme. À cela s'ajoute l'hétérogénéité de la population humaine dans son degré d'exposition aux piqûres des moustiques qui peut dépendre des modes de vie (pêcheurs, agriculteurs, ruraux ou citadins, migrants ou sédentaires), de leur éloignement aux gîtes larvaires (Carnevale et Robert, 2009).

Dans l'objectif de réduire les problèmes liés aux CSH (éthiques et logistiques), des pièges ont été développés en les comparant aux CSH. Parmi ces pièges, on peut citer les pièges lumineux CDC. Ce piège est généralement installé à environ 1,5m au-dessus du sol, à l'entrée des maisons ou dans une chambre à côté d'un lit pourvu d'une moustiquaire. Le piège est muni

d'une ampoule à incandescence attirant les moustiques entrant dans les maisons qui sont par la suite aspirés dans une nasse où ils seront collectés le lendemain matin (Figure 3). En plus des pièges lumineux, d'autres dispositifs existent notamment les moustiquaires pièges avec appât humain ou animal (Carnevale et Robert, 2009; OMS, 2014). Cependant, les captures par piégeage présentent des limites d'efficacité, de sensibilité (selectivité), surtout dans les zones ou aux saisons de faible densité de moustiques. De plus, le pouvoir attractif des pièges lumineux de type CDC est aussi dépendant de l'écologie du vecteur.

La collecte de la faune résiduelle (CFR) implique la pulvérisation spatiale de pyréthrine à l'intérieur de la maison pour assommer les moustiques se reposant à l'intérieur et les collecter sur des draps préalablement étendus par terre (Figure 4). En pratique, on ferme toutes les ouvertures de la maison et on dispose un drap clair au sol et sur toute autre surface plane de l'habitation. La récolte des moustiques et autres insectes se fait directement sur les draps 10 minutes après la pulvérisation. Cette méthode fournit plus d'informations sur la densité et les variations saisonnières des moustiques endophiles (Carnevale et Robert, 2009; OMS, 2014). La CFR permet d'identifier les espèces endophiles (se reposant à l'intérieur de la maison) et de déterminer l'infection et l'origine des repas de sang des vecteurs. La principale limite de l'étude de la faune matinale résiduelle est qu'elle ne prend pas en compte les espèces exophiles et fournit peu de données fiables pour la mise en oeuvre d'actions de lutte antivectorielle. Et ce d'autant plus que les insecticides utilisés ont un fort effet exito-répulsif favorisant l'exophilie des anophèles.



Figure 3 : Capture de moustiques par piège CDC. A : *Présentation d'un piège lumineux ; B : Recupération de sac de Collecte de moustique (Source : Soma 2014).*



Figure 4: Collecte de la faune résiduelle après aspersion de pyréthrine. A : Aspersion d'aérosol à l'intérieur de la maison ; B : Collecte de moustiques sur le drap (Source : Soma 2017).

1.3.2 Méthodes immunologiques

Au cours de la piqûre, les anophèles injectent leur salive dans le but de bien localiser le vaisseau sanguin (Ribeiro, 1987, 1995; Ribeiro et Francischetti, 2003). Cette salive est constituée de protéines et de composés anticoagulants, inhibiteurs d'agrégation plaquettaire, vasodilatateurs, inhibiteurs de vasoconstriction, anti-inflammatoires qui empêchent ou limitent la réaction de l'Homme aux piqûres et facilite ainsi le déroulement du repas sanguin (Ribeiro, 1987, 1995). L'injection de la salive des anophèles chez l'homme provoque des réponses immunitaires qui se traduisent par la production d'anticorps. Cette réponse IgG anti-salive augmenterait en fonction du niveau d'exposition des hôtes aux piqûres des *Anopheles spp* (Remoue *et al.*, 2006). Aussi, des niveaux élevés d'IgG anti-salive ont été observés chez les individus infectés par *Plasmodium* par rapport aux individus non infectés (Sarr *et al.*, 2007; Sagna *et al.*, 2013).

L'étude de ces réponses immunes spécifiques aux protéines salivaires a permis de mettre en place des indicateurs immuno-épidémiologiques pour évaluer le niveau d'exposition des populations humaines aux piqûres des arthropodes vecteurs, ainsi que le risque de transmission des pathogènes (Remoue *et al.*, 2006; Sarr *et al.*, 2007; Poinsignon *et al.*, 2009, 2010; Brosseau *et al.*, 2012; Drame *et al.*, 2012, 2013; Sagna *et al.*, 2013; Londono-Renteria *et al.*, 2015; Traoré *et al.*, 2019). Les biomarqueurs ont l'avantage d'être relativement sensibles dans les zones de faible exposition des populations aux piqûres des vecteurs (Poinsignon *et al.*, 2009). En outre,

ils sont utilisés comme un indicateur de l'efficacité des stratégies de LAV (Drame *et al.*, 2013). Des études ont été initiées afin d'identifier des biomarqueurs des piqûres infectieuses d'anophèles (Marie *et al.*, 2014). Une surexpression des IgG anti-salive a été observée avec cinq protéines salivaires : gSG6, gSG1b, TRIO, SG5 et forme longue D7 (Marie *et al.*, 2014). Les résultats de ces études ont permis d'identifier des biomarqueurs immuno-épidémiologiques (anticorps IgG spécifiques au peptide gSG6-P1 de la salive des anophèles). Ils permettent d'avoir une meilleure connaissance des interactions entre le parasite et la glande salivaire des moustiques.

1.4 Les indicateurs entomologiques de la transmission du paludisme

1.4.1 Le taux d'inoculation entomologique (TIE)

Le taux d'inoculation entomologique, défini par Ross en 1911 (Ross, 1911), est l'indicateur entomologique de la transmission le plus utilisé. Il correspond au nombre moyen de piqûres infectieuses reçu par un sujet humain en une nuit sous la formule classique de $h = ma.s$ où ma est la densité anophélienne agressive et s l'indice sporozoïtique (Robert *et al.*, 2017). Cet indice qui correspond à la proportion d'anophèles femelles ayant des sporozoïtes dans les glandes salivaires peut être estimé par la dissection des glandes salivaires, la recherche de la protéine circumsporozoïtaire (CSP) par la technique de l'ELISA (Robert *et al.*, 2006), ou la détection de l'ADN du *Plasmodium* par la PCR (Padley *et al.*, 2003; Rider *et al.*, 2012).

Le TIE peut être estimé par mois, par saison (pluvieuse/sèche) ou par année. C'est un indicateur facile à estimer, mais souvent entaché de biais liés aux méthodes d'échantillonnage des moustiques et de détermination de l'infectivité des vecteurs. Il est important pour les études épidémiologiques et pour les décisions de LAV par l'estimation de son évolution en amont et en aval des actions de lutte (Kilama *et al.*, 2014; Das *et al.*, 2017). La dynamique du TIE varie en fonction des conditions environnementales, de la couverture des moyens de lutte, de la densité, de la longévité du vecteur ainsi que de la fréquence du contact homme-vecteur dans une zone donnée (Cohuet *et al.*, 2010; Abraham *et al.*, 2017).

1.4.2 La compétence vectorielle

La compétence vectorielle correspond à l'aptitude du vecteur à s'infecter, à assurer la multiplication (et/ou le développement) du *Plasmodium* et à le transmettre à un hôte vertébré (Hardy *et al.*, 1983). C'est la résultante de facteurs intrinsèques d'origine génétique qui contrôlent la réceptivité des anophèles pour le *Plasmodium*, et de facteurs extrinsèques dont la

température qui modulent les facteurs intrinsèques (Robert *et al.*, 2017). La température peut agir également sur les facteurs intrinsèques en affectant la physiologie des anophèles et par conséquent, la multiplication et/ou le développement des *Plasmodium*, ainsi que probablement l'expression des facteurs génétiques qui contrôlent la compétence vectorielle (Blanford *et al.*, 2013). La compétence vectorielle tient compte du génotype du vecteur, du génotype du *Plasmodium* et de leurs interactions. La compréhension des mécanismes génétiques associés à la compétence vectorielle est primordiale pour la réussite d'une LAV, car elle permet d'évaluer l'impact de différents facteurs extérieurs et leur expression (Failloux *et al.*, 1999). Le rôle du génotype du vecteur dans ces variations a été prouvé dans de multiples études (Barillas-Mury et Kumar, 2005; Vlachou *et al.*, 2005). Cependant les mécanismes génétiques qui sous-tendent ces différences restent très peu connus.

La compétence vectorielle peut être mesurée par la technique de l'infection expérimentale. Cette technique a été décrite dans les années 1970 et consiste à gorger (infecter) directement les moustiques à partir du sang d'un porteur de gamétocytes ou des gamétocytes infectants obtenus en culture *via* un système d'infection expérimentale « *Direct Membrane Feeding Assay* (DMFA) en anglais » (Sinden et Canning, 1971; Sinden et Garnham, 1973; Da *et al.*, 2013; Sangaré *et al.*, 2013; Sangaré, 2014).

1.4.3 La capacité vectorielle

La capacité vectorielle (C) correspond à un modèle représentant la capacité d'une population d'anophèles à transmettre le *Plasmodium*. En d'autres termes, C exprime le nombre de piqûres potentiellement infectantes qu'un sujet humain infectieux peut générer par unité de temps (jour) (Carnevale et Robert, 2009; Duvallat *et al.*, 2017). Elle permet de quantifier l'efficacité de chaque espèce anophélienne à transmettre les parasites du paludisme dans les conditions naturelles. La capacité vectorielle dépend des facteurs intrinsèques (la compétence vectorielle, la longévité des femelles, les préférences trophiques et la fréquence des repas sanguins) et extrinsèques (la disponibilité de l'hôte vertébré et son état immunitaire, ainsi que l'abondance de vecteurs) qui agissent sur la dynamique du cycle de transmission agent pathogène-vecteur-hôte vertébré (Robert *et al.*, 2017). Ce système vectoriel (triade biologique) est très influencé par les paramètres environnementaux dans le temps et dans l'espace pour un parasite donné. Pour une espèce anophélienne donnée, la capacité vectorielle a été modélisée à travers la formule suivante (Garrett-Jones et Grab, 1964) :

$$C = \frac{ma^2bp^n}{\ln(p)}$$

m : densité anophélienne ;

a : la probabilité journalière qu'un vecteur pique l'hôte. C'est le rapport du taux d'anthropophilie sur la durée du cycle gonotrophique (jours) ;

ma: la densité de femelles agressives capturées, exprimé en nombre de piqûres par homme et par unité de temps (en général par nuit, par mois, par saison ou par an) ;

b : la proportion de vecteurs avec des sporozoites effectivement infectants dans leur glandes salivaires ;

p : la probabilité journalière de survie du vecteur calculée à partir du taux de parturité (voir en détails dans le § 1.4.2.5.4.1, p. 69). La proportion des anophèles qui atteignent l'âge épidémiologiquement dangereux (p^n) est calculée à partir de p ;

n : la durée de la période d'incubation extrinsèque ou durée de la sporogonie exprimée en jours selon l'espèce de *Plasmodium* étudiée ;

1/-ln(p) : la probabilité de survie du vecteur au-delà de la période d'incubation extrinsèque ou espérance de vie ;

p^n /-ln(p) : l'espérance de vie infectante.

1.5 Les faciès épidémiologiques au Burkina Faso

La typologie épidémiologique du paludisme tient compte de l'écosystème, avec ses composantes écologiques et épidémiologiques (Carnevale et Robert, 2009). Elle assemble les dynamiques de la transmission en fonction de la variabilité des facteurs abiotiques et biotiques du milieu. Un faciès pourrait ainsi être défini comme un ensemble de lieux dans lesquels le paludisme présente les mêmes caractéristiques de transmission, de développement de l'immunité et de manifestations pathologiques (Carnevale et Robert, 2009). Les faciès épidémiologiques permettent d'adapter et de mieux définir des stratégies de lutte aux différentes conditions sur le terrain (Carnevale et Robert, 2009). Dans le souci de bien comprendre la typologie du paludisme en Afrique, le concept de faciès épidémiologique a été repris par Mouchet *et al.* (1993) en le combinant à la notion de stabilité pour développer des regroupements systématiques du paludisme en Afrique. Ce regroupement prend en compte deux types de faciès épidémiologiques du paludisme : les faciès épidémiologiques primaires et les faciès épidémiologiques secondaires ou locaux (Mouchet *et al.*, 1993).

Les faciès épidémiologiques primaires sont définis en fonction de la stabilité de la transmission paludique. Les faciès épidémiologiques secondaires ou locaux sont caractérisés par un niveau de transmission qui peut varier considérablement en fonction de la région, des

conditions écologiques et des particularités climatiques annuelles.

Le Burkina Faso a un faciès « tropical », caractérisé par une transmission palustre régulière, saisonnière et longue qui sévit essentiellement au cours de la saison des pluies (Carnevale *et al.*, 1984; Mouchet *et al.*, 1993). Trois types de faciès secondaires de transmission ont été décrits au Burkina Faso en fonction des zones climatiques :

- Une transmission permanente (toute l'année) dans les régions du Sud et du Sud-Ouest ;
- Une transmission saisonnière longue au Centre d'une durée de 4 à 6 mois ;
- Une transmission saisonnière courte au Nord du pays d'une durée de 2 à 3 mois avec des risques potentiels d'épidémies de paludisme.

La surveillance entomologique et épidémiologique au Burkina Faso a révélé que la transmission du paludisme reste stable dans tout le Burkina Faso avec une recrudescence saisonnière de juillet à octobre. Les travaux antérieurs du PNLP ont montré qu'environ 60% des cas de paludisme ont été enregistrés entre les mois de juillet et de novembre de 2012 à 2015 (Ministère de la Santé, 2016).

1.6 Les principales stratégies de lutte antivectorielle

La lutte antivectorielle (LAV) a pour but (i) d'éradiquer localement la maladie en éliminant le vecteur ou en interrompant durablement la transmission ou (ii) de réduire la transmission dans des proportions telles que la maladie ne soit plus un problème de santé publique, ni un obstacle au développement socio-économique. Les méthodes de LAV doivent répondre à des critères d'efficacité et de sélectivité mais aussi tenir compte de la bioécologie et du comportement des espèces cibles ainsi que du contexte épidémiologique dans lequel s'effectue la transmission (Bouyer *et al.*, 2017; Robert *et al.*, 2017; WHO, 2019a).

1.6.1 Historique de la lutte contre les vecteurs : succès et échecs

Depuis l'Antiquité, les zones de marais en Europe, les forêts d'Asie et d'Afrique étaient associées à des hauts risques de fièvre par les médecins. En 1880, le médecin Alphonse Laveran découvrit le *Plasmodium* dans le sang humain. À la suite de cette découverte, Sir Ronald Ross observa en 1897 un *Plasmodium* dans l'estomac d'un anophèle et mit ainsi en évidence le rôle vectoriel des anophèles (Ross, 1911). Ces travaux ont valu à Laveran (découverte du parasite) et à Ross (mise en évidence du rôle vectorielle), de recevoir respectivement le prix Nobel de physiologie en 1902 et celui de médecine en 1907. Après avoir démontré l'évolution des *Plasmodium* chez *An. gambiae s.l.* et le groupe *An. funestus*, Ross mena des opérations contre

les moustiques et plaida pour la LAV comme méthode de prévention du paludisme qu'il exposa dans son ouvrage intitulé « *Prevention of malaria* » (Ross, 1911).

Les premières actions de LAV étaient basées sur la lutte antilarvaire par le drainage des marécages, mais en 1924 de nouvelles stratégies ont été adoptées, notamment l'emploi des larvicides, l'utilisation des moustiquaires simples ainsi que l'aménagement des habitations pour réduire le contact homme-vecteur. Ces méthodes ont permis de réduire la transmission dans les zones de paludisme instable sauf en Afrique où aucun impact de santé publique n'a été rapporté (Mouchet *et al.*, 1991).

Les premières PID ont commencé avec succès à la fin des années 30 avec l'utilisation de pyrèthre (insecticide biologique extrait d'une plante du genre *Chrysanthemum*) en Afrique du Sud (De Meillon, 1936) et en Inde (Stapleton, 2004). La PID à base de pyrèthre a rencontré des problèmes opérationnels dus à la nécessité du renouvellement hebdomadaire des pulvérisations.

Cependant, la découverte du DDT et de ses propriétés insecticides et acaricides par Paul Hermann Müller en 1939 a provoqué une révolution dans la LAV (Muller, 1955). Elle marque le point de départ des opérations de PID à partir de 1940. Les tests réalisés avec le DDT en 1944 furent encourageants avec une rémanence longue dans les zones de paludisme instable, notamment aux États-Unis et en Italie, rendant possible l'éradication du paludisme (Gahan et Lindquist, 1945).

Cette situation a conduit à des campagnes d'épandage d'insecticides de grande envergure en zone tropicale par l'OMS dès 1955 à travers des traitements fumigènes par camions ou d'appareils transportés à dos d'homme afin de traquer les moustiques dans tous leurs lieux potentiels de repos (WHO, 1956). Ces traitements de masse d'insecticides furent abandonnés dès les années 70 du fait de résultats mitigés, du coût jugé trop important par les promoteurs ainsi que du désastre écologique relevé par les environmentalistes (Nchinda, 1998).

La principale cause de l'arrêt des traitements du DDT fut cependant l'émergence rapide de résistances qui avaient été notifiées chez les anophèles dès 1951 en Grèce (Livadas et Georgopoulos, 1953). Le programme mondial d'éradication du paludisme se heurta ainsi à des problèmes techniques généralisés sur toute la zone tropicale de l'Afrique avec des vecteurs (surtout *An. gambiae s.l.*, groupe *An. funestus*) très actifs et résistants aux insecticides (Mouchet, 1963; Coz *et al.*, 1968; Hamon *et al.*, 1968).

Face aux problèmes rencontrés pour l'éradication du paludisme en Afrique, la moustiquaire imprégnée de pyrèthrine fit son apparition grâce aux chercheurs de l'ORSTOM, Jacques Hamon et Guy Quélenec dans les années 1980 (Hervy *et al.*, 1982). Rappelons que les moustiquaires imprégnées de DDT avaient fait leur apparition à partir de

1939 et qu'elles avaient été essayées par l'armée américaine durant la seconde guerre mondiale avec un succès partiel. Plus tard en 1960, les chinois reprirent les mêmes essais avec le DDT mais sans succès. D'autres imprégnations avec des carbamates et des organophosphorées furent également testées à partir de 1975, toujours avec des résultats mitigés. Les premiers résultats probants ont donc été obtenus en Haute Volta en 1983 par l'équipe d'entomologie-parasitologie du Centre Muraz marquant un tournant décisif dans la lutte contre le paludisme (Hervy *et al.*, 1982; Darriet *et al.*, 1984). Les multiples essais réalisés depuis la fin des années 1980 ont permis de comprendre l'apport décisif de l'imprégnation des moustiquaires par un pyréthrianoïde, notamment la protection individuelle et collective (Snow *et al.*, 1987; Robert et Carnevale, 1991).

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides ont été incluses dans les politiques nationales de lutte antipaludique à la fin du 20^{ème} siècle en Afrique. Cette étape marque le point de départ des campagnes de distribution de masse des moustiquaires dans plusieurs pays d'Afrique (Kilian, 2013). Aussi, les différentes campagnes ont été possibles grâce à la revitalisation des financements pour le contrôle du paludisme à travers le Fonds Mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, le programme PMI, la Banque Mondiale, etc. L'introduction de moustiquaires traitées aux pyréthrianoïdes a eu un impact positif sur la capacité vectorielle des populations anophéliennes et, par conséquent, entraîné une réduction de la morbidité et de la mortalité associées au paludisme entre 2000 et 2015 (Bhatt *et al.*, 2015b; WHO, 2015b). Malgré ces acquis le paludisme demeure un problème de santé publique dans plusieurs régions en Afrique du fait de la faible réduction de la charge palustre dans les pays fortement endémiques (WHO, 2019d). L'élimination du paludisme en Afrique subsaharienne nécessite un investissement concerté pour maintenir et consolider les récents acquis obtenus avec les MILDA et la PID, mais aussi pour sélectionner, développer et évaluer de manière rigoureuse les stratégies complémentaires de LAV en tenant compte des risques de transmission résiduelle (WHO, 2012a, 2019a). De nouvelles stratégies de LAV ont été proposées, avec notamment l'augmentation de la couverture des MILDA et de la PID, des actions environnementales menant à la destruction des stades immatures des moustiques dans les gîtes larvaires et la recherche de stratégies complémentaires aux MILDA (Marshall et Akbari, 2015; Killeen *et al.*, 2017; Beier *et al.*, 2018; WHO, 2019a).

1.6.2 Moustiquaires imprégnées d'insecticides

L'utilisation de matériaux imprégnés d'insecticides dans la lutte contre les maladies à vecteurs a été appliquée durant la seconde guerre mondiale au cours de laquelle les services

sanitaires des armées traitaient les vêtements et les moustiquaires des soldats pour les protéger de ces maladies. Par la suite, des imprégnations de moustiquaires ont été faites avec des insecticides appartenant à la famille des organophosphorés (féntrothion, chlorpyrifos-méthyl, chlorphoxim et pirimiphos méthyl), mais les résultats furent médiocres avec une rémanence faible. Seul le chlorphoxim à la dose de 0,2 g/m² a produit des résultats encourageants (Brun et Sales, 1976; Darriet, 2007). Le succès des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) fut observé dans les années 1980 avec l'utilisation d'insecticides de la famille des pyréthrinoïdes. L'efficacité résiduelle de la deltaméthrine et de la perméthrine ont été évaluée par des bioessais en utilisant la souche *Aedes aegypti* à Bobo-Dioulasso (Hervy et Sales, 1980). Les résultats de ces expériences ont montré une rémanence et une efficacité d'au moins six mois sur différents tissus (percale, tulle en coton et tulle synthétique) entrant dans la confection des moustiquaires (Hervy et Sales, 1980). Les premières évaluations de phase II ont été réalisées sur le terrain au Burkina Faso pour les MII de perméthrine (Darriet *et al.*, 1984). La moustiquaire imprégnée de deltaméthrine a été testée au Mali à l'échelle d'un village (pré-phase 3) avec une rémanence d'au moins 8 mois (Ranque *et al.*, 1984). Les résultats de ces évaluations furent spectaculaires en matière de protection contre les piqûres d'anophèles et de prévention du paludisme (Darriet *et al.*, 1984).

Dans la MII, l'insecticide à effet rémanent constitue une barrière chimique qui renforce la barrière physique. Les MII agissent en protégeant la personne qui dort en dessous mais leur effet peut être étendu à l'ensemble d'une zone. La protection personnelle opère en évitant le contact entre le moustique et la personne qui se trouve sous la moustiquaire. L'effet de masse se produit quand l'insecticide de la moustiquaire tue les moustiques qui la touchent, ce qui a des répercussions sur la densité de la population des vecteurs et diminue l'intensité générale de la transmission dans la zone couverte (Darriet, 2007; Carnevale et Robert, 2009).

Le développement des moustiquaires imprégnées à longue durée d'action (MILDA) a optimisé l'efficacité des moustiquaires et leur résistance aux lavages (Guillet *et al.*, 2001). Les MILDA sont des outils fabriqués à partir de matériaux synthétiques tels que le polyester ou le polyéthylène. Les fibres peuvent être imprégnées d'insecticide par fusion ou par incorporation dans les fibres à l'aide d'une résine durant le processus de fabrication. L'incorporation des insecticides par fusion permet de libérer progressivement l'insecticide à la surface de la moustiquaire alors que les résines rendent l'insecticide directement disponible. Une MILDA doit maintenir son efficacité biologique après au moins 20 lavages standards, sans ré-imprégnation, dans des conditions de laboratoire et pendant 3 ans dans des conditions de terrain.

De nos jours, les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes constituent l'un des moyens

de lutte contre le paludisme les plus largement déployés en Afrique (WHO, 2019d). L'OMS à travers le programme « *Roll Back Malaria* », recommande la couverture universelle de MILDA dans toutes les zones endémiques, avec comme objectif d'atteindre une couverture d'une MILDA pour 1,8 personnes (WHO, 2019d). En Afrique, le nombre de personnes ayant accès à une MILDA a augmenté de 33% en 2010 à 57% en 2018 (WHO, 2019d). Selon les estimations de l'OMS, le pourcentage de ménages possédant une MILDA pour deux personnes est passé de 47% en 2010 à 72% en 2018 (WHO, 2019d). En Afrique, entre 2000 et 2015, 68% des cas de paludisme ont été évités grâce à l'utilisation des MILDA (Bhatt *et al.*, 2015b; WHO, 2015b). Néanmoins, cette augmentation reste bien loin des objectifs à atteindre pour la couverture universelle en MILDA.

En outre, les MILDA font face aujourd'hui à de nombreuses difficultés sur le plan opérationnel : utilisation incorrecte, acceptabilité limitée, perception variable de la moustiquaire selon les couches socio-économiques et culturelles (Figure 5) (Toé *et al.*, 2009; Tia *et al.*, 2016). De plus, les vecteurs majeurs du paludisme ont développé de fortes résistances aux pyréthrinoïdes (Cf. § 1.8 à 1.8.2.4, pp. 38-43). Cette situation a conduit au développement de moustiquaires bitraitées avec un pyréthrinoïde et un autre ingrédient actif (WHO, 2017). Les ingrédients actifs peuvent être un autre insecticide (exemple du chlorfenapyr) ou un régulateur de croissance (exemple du pyriproxyfen) ou un synergiste (butoxyde de pipéronyle (PBO)).



Figure 5 : Mauvaise utilisation ou détournement d'utilisation des moustiquaires imprégnées. A. Transport de marchandises, B. Transport de volailles, C. Barrière ou clôture (Nouvelles MILDA distribuées en Décembre 2019 et retrouvées en Août 2020), D. Jouet pour les enfants (Source : Soma 2020).

1.6.3 Pulvérisation intra-domiciliaire à effet rémanent

Les pulvérisations intra-domiciliaires (PID) se caractérisent par l'application d'une dose efficace d'insecticides rémanents sur les murs intérieurs des maisons où des moustiques peuvent se reposer après le repas de sang. L'objectif des pulvérisations est de réduire la transmission du paludisme à travers la réduction des densités de population d'anophèles femelles entrant dans les maisons. La PID a débuté en 1939 avec la découverte du dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT). D'un point de vue historique, les PID ont joué un grand rôle dans l'élimination du paludisme dans plusieurs régions du monde, notamment en Europe, en Amérique du Nord, en Asie centrale et au Japon (Mouchet *et al.*, 1991; Pluess *et al.*, 2010). De nos jours, la PID continue d'être utilisée dans la LAV et à travers le projet *President Malaria Initiative* (PMI), la couverture de la PID a significativement augmenté en Afrique ces dernières années (Oxborough, 2016). Une dizaine d'insecticides appartenant aux quatre classes d'insecticide (pyréthrinoides, organochlorés, carbamates et organophosphorés) est recommandée par l'OMS

pour la PID. Cependant, ces insecticides ont pour la plupart une durée de vie allant de 2 à 6 mois nécessitant plusieurs campagnes annuelles de PID pour un contrôle efficace du paludisme dans les zones caractérisées par une transmission saisonnière longue. À cette contrainte s'ajoutent les résistances développées par les vecteurs majeurs du paludisme à ces différents insecticides (Ranson *et al.*, 2012; Toé *et al.*, 2014).

Dans le souci d'avoir des produits de contrôle vectoriel efficaces, sûrs et de bonne qualité, l'OMS a mis en place une équipe de pré qualification qui est chargée de contrôler la sécurité des pesticides. L'équipe de pré qualification des pesticides de l'OMS travaille en étroite collaboration avec les agences nationales de réglementations et les organismes partenaires pour s'assurer que des produits de LAV de qualité soient disponibles pour les populations des zones d'endémie (WHO, 2019c).

Au Burkina Faso, des zones pilotes ont été créées avec le soutien financier du PMI en collaboration avec le PNL, et la PID a été effectuée dans le district Sanitaire de Diébougou entre 2011 et 2012 avec du bendiocarb. Récemment, trois autres districts sanitaires (Kongoussi, Solenzo et Kampti) ont mis en oeuvre la PID en utilisant des insecticides en rotation (Actellic® 300CS, SumiShield® 50WG et le Fludoro Fusion® WP-SB) (The PMI VectorLink Project, 2018).

1.6.4 Lutte physique

La lutte physique est une méthode permettant l'élimination des gîtes larvaires, la modification ou la suppression des habitats favorables aux adultes (Carnevale et Robert, 2009). Le succès de ces mesures de lutte passe par un changement durable des habitudes de la population. Ainsi, la lutte contre le paludisme doit comporter une importante composante de participation sociale, visant réellement à motiver la protection personnelle et familiale, et comprenant une éducation sanitaire puis une mobilisation de la communauté (Duvallet et de Gentile, 2012; Bouyer *et al.*, 2017).

1.6.5 Aménagement environnemental

La suppression des habitats larvaires des moustiques peut être réalisée à travers des mesures de gestion environnementale. Ces mesures de gestion environnementales sont des modifications qui peuvent être définitives, c'est-à-dire des transformations physiques permanentes du sol, de l'eau, de la végétation afin de prévenir, éliminer ou réduire les habitats des vecteurs sans causer d'effets adverses à la qualité de l'environnement. Ces actions comprennent le drainage, le comblement, la rénovation des fossés ou canaux en béton pour

éviter la stagnation des eaux, la transformation des zones à risque (Carnevale et Robert, 2009; Bouyer *et al.*, 2017).

Dans certains cas, les modifications environnementales peuvent être temporaires, c'est-à-dire la création de conditions temporaires défavorables au développement préimaginal. Cette gestion environnementale temporaire se caractérise par l'utilisation de systèmes permettant une fluctuation du niveau des eaux ou l'irrigation intermittente empêchant les larves d'achever leur développement. L'élimination des plantes aquatiques (faucardage) est également très efficace pour réduire les zones refuges larvaires des espèces qui ne supportent pas l'ensoleillement. Les modifications de l'habitat et des comportements humains, comme la construction des habitations à distance des eaux servant de gîtes à moustiques, l'ensemble des mesures d'hygiène et de gestion des déchets constituent d'autres mesures de gestion environnementale permettant d'éviter le contact hôte-vecteur (Carnevale et Robert, 2009; Bouyer *et al.*, 2017).

1.6.6 L'utilisation des grillages moustiquaires « *Windows screening* »

Les densités des vecteurs peuvent être réduites à travers l'amélioration de l'habitat. La mise en place de grillage moustiquaire aux portes et aux fenêtres réduit le taux d'entrée des moustiques endophages dans les maisons. Des rideaux imprégnés accrochés aux fenêtres ou à l'entrée des maisons sont parfois utilisés en complément des méthodes courantes de LAV. Dans les zones de forte transmission palustre, ces méthodes supplémentaires de lutte ont un effet protecteur limité sur la prévalence de l'infection, mais elles peuvent contribuer à la réduction de la parasitémie et de l'anémie chez les jeunes enfants (Carnevale et Robert, 2009; Bouyer *et al.*, 2017).

1.6.7 Les moyens de protection personnelle anti vectorielle

Un répulsif cutané ou insectifuge (« *repellent* » en anglais) est une substance chimique ou biologique volatile qui a pour fonction essentielle d'éloigner les insectes sans toutefois les tuer. L'utilisation de répulsifs est un moyen pratique pour les personnes se trouvant dehors au moment du pic d'activité des vecteurs. La plupart des produits répulsifs ont une durée d'action très limitée. Les répulsifs existent sous forme d'aérosol, de crème, de lotion ou de spray qui peuvent être appliqués directement sur la peau ou sur les vêtements.

Les aérosols sont des insecticides à effet non rémanent utilisés sous forme de spray par les ménages dont l'objectif est de combattre la nuisance culicidienne et les insectes domestiques (cafards). Ils sont très utilisés dans les pays en développement sous plusieurs formulations.

Les spirales et diffuseurs anti-moustiques tuent ou repoussent les moustiques à distance par effet aérien lorsqu'ils sont vaporisés au moyen d'un dispositif de chauffage. Ils sont très populaires et largement utilisés.

Les vêtements recouvrant la plus grande partie du corps, c'est-à-dire des vestes et chemises à manches longues, des pantalons et des chaussettes, assurent un certain niveau de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (Duvallet et de Gentile, 2012; OMS, 2014).

Les huiles essentielles et les plantes médicinales sont utilisées comme bio insecticide dans la lutte antivectorielle. Plusieurs études ont été effectuées sur l'évaluation des propriétés insecticides et/ou insectifuges des huiles essentielles (Gnankiné et Bassolé, 2017; Dehghankar *et al.*, 2021).

De plus en plus, les vecteurs développent une activité précoce de piqûre, parfois même une activité diurne à un moment où les populations ne sont pas protégées par les MILDA et la PID, générant ainsi une transmission résiduelle de *Plasmodium* (Braack *et al.*, 2015; Rund *et al.*, 2016). Dans ces conditions, les huiles essentielles, les bombes aérosols et les spirales ayant un effet dissuasif important ainsi que les vêtements protecteurs peuvent être utilisées en complément des MILDA et de la PID hors des maisons. Dans cette optique, l'équipe de l'IRSS-DRO procède depuis plusieurs années à l'évaluation de ces insecticides à effet non rémanent en combinaison avec les MILDA.

1.7 Les insecticides utilisés pour la lutte antivectorielle et leurs modes d'action

Un insecticide est une substance active ou une préparation ayant la propriété de tuer les insectes ou d'autres arthropodes, leurs larves et/ou leurs œufs (WHO, 2019a). Les insecticides utilisés pour la LAV sont pour la plupart des insecticides chimiques de synthèse et des insecticides biologiques. De multiples travaux de recherche ont permis d'allonger la liste des familles d'insecticides utilisées dans la LAV. Aux quatre familles d'insecticide classiques s'ajoutent les régulateurs de croissance, les insecticides d'origine bactérienne, les pyrroles et les néonicotinoïdes (WHO, 2019c).

1.7.1 Les pyréthriinoïdes

Les pyréthriinoïdes (PY) sont des dérivés synthétiques des pyréthrines, insecticides naturels extraits des fleurs du chrysanthème (*Chrysanthemum cinerariifolium*) (Zerba, 1988). Dotés d'une toxicité considérable et agissant par contact, ils tuent presque instantanément les

insectes par effet de choc neurotoxique, permettant de les utiliser à des doses très réduites. Les PY tuent l'insecte en bloquant le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux (Carnevale et Robert, 2009). Les PY se divisent en deux groupes. Les PY à base d'alcool phénoxybenzyl (appartenant au groupe I) regroupent essentiellement la perméthrine et la bifenthrine, et se caractérisent par des toxicités faibles vis-à-vis des mammifères et par une action rapide sur les insectes (effet knock-down « *kd* »). Les composés actifs (resméthrine, bioresméthrine, esbiothrine, d- phénothrine etc) des aérosols, fumigènes appartiennent en général à ce groupe de PY. Par la greffe d'un radical cyano sur la position alpha de l'alcool, on aboutit aux PY alpha-cyanés appartenant au groupe II. Dans cette catégorie, se trouvent la deltaméthrine, la lambda-cyhalothrine et l'alpha-cyperméthrine qui se révèlent à la fois plus stables et plus actifs que les composés du groupe I. Les alpha-cyanés sont plus nocifs sur les mammifères, mais cette toxicité accrue est compensée par l'utilisation de doses de traitement plus faibles vis-à-vis des moustiques (Darriet, 2007). Du fait de leurs propriétés exito-répulsives et de leur faible toxicité aux doses opérationnelles pour les mammifères, les PY sont les plus utilisés pour l'imprégnation des matériaux destinées à la LAV (Guillet *et al.*, 1997).

1.7.2 Les organochlorés

Les organochlorés (OC) sont des insecticides qui altèrent le fonctionnement des canaux sodium et les récepteurs de l'acide gamma aminobutyrique (GABA). Selon le mode d'action et la structure chimique des molécules, les OC se subdivisent en 3 sous-familles : le dichlorodiphényltrichloroethane (DDT) et ses analogues, le lindane et les cyclodiènes. Le DDT agit à la fois sur le système nerveux périphérique et central en modifiant les caractéristiques pharmacologiques et électro-physiologiques des protéines des canaux sodium voltage dépendant, exerçant ainsi un effet *kd* sur l'insecte (Carnevale et Robert, 2009). Le lindane et les cyclodiènes (notamment la dieldrine) possèdent un mécanisme d'action particulier affectant le bon fonctionnement des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). En effet, cet insecticide se fixe sur les sites GABA et inhibe la dynamique du canal chlore qui reste en position ouverte. Ce dysfonctionnement inactive la membrane nerveuse qui, lorsqu'il se prolonge, se traduit par une paralysie du système nerveux. La toxicité aiguë des organochlorés envers l'homme est relativement faible dans les conditions normales d'utilisation (Darriet, 2007).

Le DDT et la dieldrine ont été largement utilisés en agriculture et dans la LAV. Principaux insecticides du programme mondial d'éradication du paludisme des années 1950, l'utilisation

du DDT et de la dieldrine a été interdite dans la plupart des pays en raison de leur grande persistance dans les milieux naturels, de leur toxicité pour la faune non cible et de l'émergence rapide des résistances dès les années 1970 (Mouchet *et al.*, 1991; Chandre *et al.*, 1999; Darriet, 2007). Toutefois, le DDT est encore utilisé et même recommandé uniquement pour la PID dans certains pays d'Afrique sub-saharienne notamment en Zambie et en Éthiopie (Sharp *et al.*, 2002; Rogan et Chen, 2005; Overgaard et Angstreich, 2007; Asale *et al.*, 2014). L'utilisation du DDT est autorisée en l'absence d'insecticides de rechange efficaces pour plusieurs raisons : i) le DDT a une efficacité résiduelle longue (6-12 mois) ; ii) l'aspersion avec du DDT ne nécessite pas plus de deux cycles de traitement par an ; iii) le DDT a un effet de répulsif et irritant sur les vecteurs ce qui limite le contact homme-vecteur (WHO, 2011).

1.7.3 Les carbamates

Les carbamates (CX) regroupent les dérivés de l'acide carbamique qui agissent en inhibant l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine. L'acétylcholine est un neuromédiateur qui agit au niveau des synapses cholinergiques localisées dans le système nerveux central. Les carbamates se fixent sur l'acétylcholinestérase, l'acétylcholine s'accumule au niveau de la fente synaptique, bloquant la transmission de l'influx nerveux et entraînant la mort de l'insecte (Darriet, 2007 ; Carnevale et Robert, 2009). Ces molécules sont moins utilisées pour la LAV à cause de leur toxicité souvent plus élevée vis-à-vis des mammifères. Dans cette classe, le propoxur et le bendiocarb sont les insecticides autorisés pour la PID (WHO, 2019b). Ces insecticides ont été utilisés en PID dans plusieurs pays d'Afrique en collaboration avec le programme PMI (Dengela *et al.*, 2018). Les résultats de ces études ont montré une rémanence du propoxur et du bendiocarb variant de 2 à 6 mois (Dengela *et al.*, 2018).

1.7.4 Les organophosphorés

Les organophosphorés (OP) agissent sur le système nerveux par inhibition de l'acétylcholinestérase, comme dans le cas des CX (Casida et Durkin, 2013). Les OP pénètrent facilement dans l'organisme des insectes par leur liposolubilité élevée et sont moins dangereux pour l'environnement que les organochlorés. Ils sont recommandés par l'OMS sous différentes formulations pour les traitements larvaires (fenthion, pyrimiphos-methyl, chlorpyrifos-methyl, téméphos), la PID (malathion, fénitrothion, pyrimiphos-methyl), les pulvérisations spatiales (malathion) (WHOPES, 2016; WHO, 2019b). Ils sont moins rémanents que les OC et impliqueraient donc des traitements plus récurrents lorsqu'ils sont utilisés en PID (Bouyer *et*

al., 2017 ; WHO, 2019b). Cependant, une nouvelle formulation microencapsulée de pirimiphos méthyl, a montré une rémanence plus longue (environ 10 mois) (Rowland *et al.*, 2013) contre les populations d'anophèles. Cette formulation a été utilisée pour la PID dans plusieurs pays en Afrique dont le Burkina Faso (Dengela *et al.*, 2018 ; The PMI VectorLink Project, 2018).

1.7.5 Les régulateurs de croissance d'insectes

Les régulateurs de croissance d'insectes (RCI) sont des insecticides caractérisés par un mode d'action perturbant la mue (Casida et Quistad, 1998). Dans le cadre de la LAV contre les anophèles, deux catégories de RCI peuvent être utilisés :

Les juvénoïdes (méthoprène et pyriproxifène) sont des analogues de l'hormone juvénile inhibant la nymphose. Ce sont des RCI non toxiques en eux-mêmes mais qui provoquent la mort des anophèles avant ou pendant la nymphose, et plus rarement celle de l'adulte au cours de son émergence. Le pyriproxifène est plus utilisé dans la LAV. Il est utilisé dans l'imprégnation des MILDA et dans les peintures insecticides (Mosqueira *et al.*, 2010a; Bayili *et al.*, 2015).

Les benzoylurées (diflubenzuron) inhibent la sclérisation du tégument de la larve après une mue larvaire ou nymphale. Elles peuvent provoquer la mort des anophèles à tous les stades du développement pré-imaginal.

Les RCI sont recommandés par l'OMS pour des traitements larvaires (WHOPES, 2016). Cependant, leur application sur le terrain pose d'énormes problèmes opérationnels du fait de leur durée de vie très courte (2-7 jours), et de la mortalité des moustiques qui est lente rendant difficile la vérification de leur efficacité (Bouyer *et al.*, 2017; Robert *et al.*, 2017).

1.7.6 Les pyrroles

Dans la classe des pyrroles, le chlorfenapyr est l'insecticide le plus efficace contre les vecteurs du paludisme (Bayili *et al.*, 2017; Camara *et al.*, 2018; Dagg *et al.*, 2019). Le chlorfenapyr est un nouvel insecticide synthétique qui agit lentement en perturbant les voies respiratoires et les gradients de protons en découplant la phosphorylation oxydative dans les mitochondries. Aucune résistance à cet insecticide n'a été notifiée à ce jour, ce qui fait de lui un candidat idéal contre les vecteurs du paludisme (N'Guessan *et al.*, 2007; Oxborough *et al.*, 2015). De plus, la combinaison chlorfenapyr et alpha-cyperméthrine a été testée en cases expérimentales au Bénin et son efficacité a été comparée à celle de l'alpha-cyperméthrine seule en PID (Ngufor *et al.*, 2016). Les moustiquaires Interceptor G2 bi-imprégnées de chlorfenapyr et d'alpha-cyperméthrine ont été recommandées par l'OMS en 2017 (WHO, 2017).

1.7.7 Les néonicotinoïdes

Les néonicotinoïdes sont de nouveaux insecticides synthétiques qui agissent sur le système nerveux central des insectes tel un agoniste de l'acétylcholine. Ils stimulent les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) en activant les récepteurs post-synaptiques de l'acétylcholine mais ils n'inhibent pas l'acétylcholinestérase (AChE). Ayant une très faible affinité pour les récepteurs nicotiniques des vertébrés par rapport à ceux des insectes, les néonicotinoïdes présentent généralement une très faible toxicité pour les mammifères (Tomizawa et Casida, 2005; Elamathi *et al.*, 2014; Ngufor *et al.*, 2017).

Il existe deux types de formulations pré-qualifiées par le Système d'évaluation des pesticides de l'Organisation mondiale de la santé (anciennement WHOPES) (WHO, 2019c) : SumiShield® 50WG avec pour principe actif la clothianidine et Fludora Fusion® WP-SB contenant un mélange de deltaméthrine (6,25%) et de clothianidine (50%) (WHO, 2019c). Ces deux formulations insecticides ont été évaluées en PID en Afrique (Ngufor *et al.*, 2017; Agossa *et al.*, 2018; Fuseini *et al.*, 2019; Ngwej *et al.*, 2019).

1.7.8 Les insecticides d'origine bactérienne

Ces insecticides sont issus de bactéries entomopathogènes Gram positive isolées d'une grande diversité d'écosystèmes et qui ont démontré une grande efficacité contre les larves de moustiques et de simulies (Goldberg et Margalit, 1977; Fillinger *et al.*, 2003). *Bacillus thuringiensis israelensis* (*Bti*) et *Bacillus sphaericus* (*Bs*) produisent ainsi des protoxines sous formes de cristaux. Ces toxines une fois ingérées par les larves, seront dissoutes et transformées en toxines actives par les enzymes digestives (protéases). Ces toxines actives se fixent ensuite à des récepteurs spécifiques situés sur l'épithélium du mésentéron de la larve, provoquant la lyse des cellules intestinales et la mort (Lacey, 2007).

Les cristaux produits par *Bti* sont constitués de quatre toxines majeures : Cry4A, Cry4B, Cry11A et Cyt1Aa (Regis *et al.*, 2001) alors que *Bs* ne produit qu'une seule toxine composée de deux polypeptides (toxine binaire ou bin). Le *Bti* et le *Bs* sont très sélectifs et n'ont donc qu'un faible impact sur la faune non-cible (Regis *et al.*, 2001).

1.8 La résistance des vecteurs aux insecticides

La résistance peut être définie comme la diminution de la mortalité observée dans une population d'insectes soumise à un traitement constant d'insecticides. Elle se manifeste par l'émergence d'individus tolérant des doses normalement létales pour des individus dits « sensibles » (Carnevale et Robert, 2009). La toxicité d'un insecticide est le résultat de son

interaction avec la cible biologique présente chez l'insecte. Ainsi, l'insecticide doit être en contact avec l'insecte, transporté jusqu'à sa cible et la pénétrer pour agir sur l'insecte (Lapied *et al.*, 2009). La résistance peut être due à une modification de l'une de ces étapes. Elle peut se manifester vis-à-vis de tous les insecticides d'une même famille mais il peut y avoir des phénomènes de résistance croisée entre deux familles (OC-PY ou OP-CX) lorsque les mécanismes d'action ou les voies de métabolisation des produits sont les mêmes (Figure 6). La résistance est dite multiple lorsqu'un insecte résiste simultanément à plusieurs insecticides de familles différentes par l'expression combinée de plusieurs mécanismes de résistance (Carnevale et Robert, 2009). Le développement de la résistance peut être favorisé par des facteurs génétiques (fréquence, dominance, expression et interaction des gènes de résistance) et des facteurs bioécologiques (mobilité, migration, temps de génération). Cependant, les principaux facteurs sont d'ordre opérationnel (mode d'application, dosage, persistance des résidus dans les gîtes).

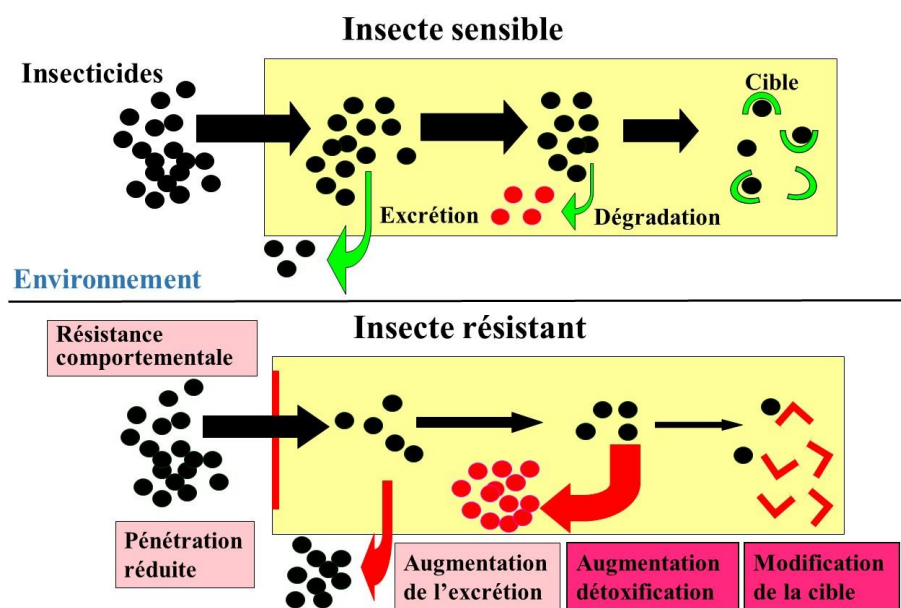


Figure 6 : Mécanismes de résistance des vecteurs aux insecticides (*in* Carnevale et Robert, 2009)

1.8.1 Principaux facteurs favorisant l'apparition de la résistance des vecteurs aux insecticides

Les stratégies de LAV (incluant les stratégies décrites au § 1.6, pp. 26-34) s'appuient pour la plupart sur des insecticides (Guillet *et al.*, 1997; OMS, 2018; WHO, 2019d). Dès les années 1950, une résistance à la dieldrine et au DDT ont été observées chez les populations de *An. gambiae s.l.* au cours des programmes d'éradication du paludisme en Afrique (Chandre *et al.*, 1999). Les premiers cas de résistance au DDT et aux pyréthrinoides ont été observés à Bobo-

Dioulasso et en Côte d'Ivoire, respectivement (Brown et Pal, 1973; Elissa *et al.*, 1993; Chandre *et al.*, 1999). De plus, une baisse de la sensibilité des vecteurs a été notée suite à l'utilisation généralisée des MILDA imprégnées de perméthrine (Vulule *et al.*, 1994). Ainsi, l'utilisation des outils de LAV n'est pas négligeable sur la pression de sélection de résistance exercée sur les populations de *An. gambiae s.l.* (Guillet *et al.*, 1997; Chandre *et al.*, 1999).

Par ailleurs, les insecticides de la LAV sont largement utilisés dans le domaine agricole pour lutter contre les insectes ravageurs de cultures (Akogbeto et Noukpo, 2005). Cette situation d'utilisation intense des pesticides en agriculture a été incriminée dans la sélection et l'expansion des mécanismes de résistances (Diabate *et al.*, 2002; Akogbeto et Noukpo, 2005; Yadouleton *et al.*, 2009, 2011; Chouaïbou *et al.*, 2016). Cependant peu d'informations existent sur le type et les pratiques de l'utilisation de ces produits (Akogbeto et Noukpo, 2005). Les résidus d'insecticides trouvés dans les cultures ou dans les aliments ont été mis en cause dans des problèmes particuliers à cause de leur effets potentiels sur l'homme et son environnement (Guillet *et al.*, 1997). L'impact de ces polluants chimiques (herbicides et insecticides) sur la capacité à résister des moustiques issus de gîtes larvaires contaminés reste très mal documentée (Poupardin, 2011; 2012). Par ailleurs, la mauvaise utilisation de ces pesticides, notamment les applications de faibles doses par rapport aux doses recommandées dans le but de traiter de grandes superficies, contribue à l'émergence et au développement de populations de moustiques résistantes aux insecticides.

1.8.2 Les mécanismes de résistances des vecteurs aux insecticides

Quatre principaux mécanismes de résistance ont été décrits chez les vecteurs : i) la résistance par la modification de la cible de l'insecticide, ii) les résistances biochimiques, liées à une augmentation de la détoxification enzymatique, iii) les résistances liées à une réduction de la pénétration ou une augmentation de l'excrétion de l'insecticide et iv) les modifications comportementales qui consistent en un évitement du contact avec l'insecticide.

1.8.2.1 Résistance par modification de cible

Le DDT et les pyréthriinoïdes perturbent les échanges ioniques lors du passage de l'influx nerveux en modifiant le fonctionnement des canaux de la membrane nerveuse, qui restent ouverts. Il s'ensuit une paralysie brutale de l'insecte (*knockdown*), qui peut disparaître si la dose n'est pas mortelle. Les insectes « *knockdown resistant* » (*kdr*) ont une sensibilité réduite aux insecticides qui agissent sur cette cible. La résistance *kdr* est associée à une mutation ponctuelle sur le gène codant pour le canal sodium (domaine II, segment 6), soit un changement d'un seul

acide aminé. Il existe deux types de mutations *kdr* : *kdr* L1014F (substitution d'une leucine par une phénylalanine en position 1014) et *kdr* L1014S (remplacement d'une leucine par une serine) (Martinez-Torres *et al.*, 1998; Ranson *et al.*, 2000). La mutation *kdr* L1014F est très répandue au sein des populations de *An. gambiae s.l.* en Afrique de l'Ouest avec des fréquences très élevées voire fixées. Quant à la mutation *kdr* L1014S, elle est présente en Afrique de l'Ouest et de l'Est. Au Burkina Faso, ces deux mutations ont été mises en évidence avec des fréquences très variables (Dabiré *et al.*, 2009; Namountougou *et al.*, 2013, 2019).

Les organophosphorés et carbamates se combinent à l'acétylcholinestérase (AChE) et le complexe AChE-insecticide est très stable. Il n'y a donc pas de réaction d'hydrolyse, l'enzyme est « immobilisée » par l'insecticide, l'acétylcholine s'accumule dans la synapse et l'insecte meurt paralysé. Lorsqu'il y a une mutation ponctuelle au niveau du gène qui code pour l'enzyme, cette mutation affecte la structure de l'acétylcholinestérase de telle sorte que l'insecticide ne puisse plus s'y fixer. L'insecte ayant une « acétylcholinestérase insensible » est donc résistant à la plupart des insecticides agissant sur cette cible (Weill *et al.*, 2004), générant ainsi une résistance croisée entre les organophosphorés et les carbamates. Cette mutation dite « *ace.1^R* » (acétylcholinestérase insensible) provient d'une substitution de la glycine par la leucine en position 119 du gène *ace.1*. Cette mutation est commune chez *An. gambiae s.l.*, *An. albimanus* et *Cx. pipiens* (Darriet, 2007; Carnevale et Robert, 2009). Elle est répandue en Afrique de l'Ouest (Bénin, Côte d'Ivoire, Burkina Faso) à des fréquences faibles dues notamment au fort coût de l'allèle *ace-1* (Djogbénou, *et al.*, 2008a; 2009). Cependant la présence de l'allèle dupliqué *ace-1^D* chez le vecteur réduit considérablement ce coût (Djogbénou, *et al.*, 2008b; 2009).

1.8.2.2 Résistance métabolique

La résistance métabolique correspond à une augmentation des processus de dégradation qui interviennent dans le métabolisme normal des insecticides. Trois mécanismes sont reconnus : la dégradation oxydative par des oxydases à fonction multiple (mono-oxygénase ou oxydase), les réactions d'hydrolyse par des estérases (carboxylestérases, amidases, phosphatases) et la conjugaison avec le glutathion par des glutathion-S-transférases pour former des métabolites moins toxiques (Hemingway et Ranson, 2000; Weill *et al.*, 2001).

Les glutathion-S-transférases (GST) sont synthétisées par l'insecte pour favoriser la conjugaison enzyme-insecticide qui fabrique des métabolites moins toxiques. Les GST sont subdivisées en deux familles (GST1 et GST2) jouant chacune un rôle important dans la résistance aux insecticides. Le rôle majeur des GST est la dégradation du DDT en un produit

moins toxique. Chez les *Culex* et les *Anopheles*, les études ont montré une forte implication des GST dans la résistance aux organophosphorés (Ranson et Hemingway, 2005; Li *et al.*, 2007; Namountougou *et al.*, 2019).

Les estérases sont des hydrolases qui dégradent les groupements esters en alcools et en acides. Ces enzymes sont surproduites et peuvent représenter jusqu'à 12% des protéines totales de l'insecte. Les estérases sont classées en deux groupes (A et B) en fonction de leur préférence pour les groupements α - ou β -naphtyl acétate. Les PY, les CX et les OP comportant une ou plusieurs liaisons esters peuvent être hydrolysés par les estérases (Brogdon et McAllister, 1998; Namountougou *et al.*, 2019).

Les oxydases ou mono oxygénases sont impliquées dans la résistance aux PY, OC, CX, à certains OP et à des régulateurs de croissance d'insecte. Chez *An. stephensi*, *An. gambiae s.l.*, le groupe *An. funestus*, la résistance aux pyréthriinoïdes est en partie due à une surproduction de mono-oxygénases à cytochrome P-450 (Brooke *et al.*, 2001; Namountougou *et al.*, 2019).

Notons que la surexpression de ces trois enzymes de détoxification a été observée chez de nombreuses populations de *An. gambiae s.l.* au Burkina Faso (Namountougou *et al.*, 2012, 2019).

1.8.2.3 Résistance cuticulaire

La résistance cuticulaire est un mécanisme permettant de réduire la pénétration de l'insecticide dans le corps du moustique (Robert *et al.*, 2017). Chez les populations résistantes de *An. gambiae s.l.*, une surexpression des gènes codant pour les protéines cuticulaires a été mise en évidence suggérant leur implication dans la résistance aux pyréthriinoïdes (Awolola *et al.*, 2009; Wood *et al.*, 2010; Balabanidou *et al.*, 2016; Yahouédo *et al.*, 2017). Ces mécanismes contribuent à renforcer la cuticule de l'insecte en diminuant considérablement la pénétration de l'insecticide (Nkya *et al.*, 2013; Riaz *et al.*, 2013).

1.8.2.4 La résistance comportementale

La résistance comportementale est une modification du comportement des insectes leur permettant d'éviter les effets mortels des insecticides. Ce type de résistance est en grande partie due aux propriétés irritantes de certains insecticides qui poussent une certaine proportion d'insectes à quitter les surfaces traitées avant d'avoir absorbé une dose létale, de sorte qu'il faudra des contacts répétés avant d'entraîner une mortalité (OMS, 2014). Bien que cette résistance soit très peu documentée, Lockwood *et al.* (1984) ont identifié deux mécanismes de résistance comportementale qui sont stimulus-indépendant et stimulus-dépendant.

La résistance comportementale de type stimulus-indépendant ne nécessite pas de

stimulation sensorielle pour produire une réponse comportementale. Elle est liée à l'adaptation des populations anophéliennes à un environnement soumis à des pressions insecticides grâce à la modification des préférences trophiques (exophagie et/ou zoophagie plus accrue), du comportement (exophilie plus élevée) et à des décalages des heures de piqûre au moment où les populations ne sont pas protégées par les moyens de LAV (Carrasco *et al.*, 2019). Ces diverses modifications sont observées chez *An. gambiae s.l.* et *An. funestus*, les vecteurs majeurs du paludisme en Afrique (Moiroux *et al.*, 2012; Russell *et al.*, 2013; Ojuka *et al.*, 2015; Carrasco *et al.*, 2019).

Dans le cas de la résistance comportementale de type stimulus-dépendant, c'est l'effet irritant et répulsif des produits chimiques qui pousse l'insecte à quitter l'environnement toxique. L'effet irritant peut être défini comme un mouvement orienté du vecteur poussant l'insecte à quitter la surface traitée d'insecticide après contact tarsal. Dans le cas de l'effet répulsif, l'insecte évite la surface traitée sans contact tarsal avec le composé chimique qui possède des propriétés volatiles (White, 2006; Rund *et al.*, 2016).

1.8.3 La transmission résiduelle

La transmission résiduelle du paludisme peut être définie comme toute forme de transmission palustre qui persiste malgré une large couverture par les moyens actuels de LAV (MILDA et PID) (Durnez et Coosemans, 2013). En Afrique, surtout tropicale, ce type de transmission du paludisme est beaucoup plus intense, rendant difficile le contrôle du paludisme (Durnez et Coosemans, 2013). La plupart des méthodes de LAV utilisées en Afrique cible les vecteurs endophages et endophiles (Bouyer *et al.*, 2017). Cette situation laisse une grande opportunité aux vecteurs exophiles, exophages et zoophages pour continuer à transmettre lorsque l'Homme n'est pas protégé par une MILDA ou une PID (Moonen *et al.*, 2010; Killeen *et al.*, 2013a; Durnez et Coosemans, 2013). Le contrôle de la transmission résiduelle nécessite une approche différente des mesures de LAV actuellement disponibles. Le contrôle du paludisme dans les régions endémiques d'Afrique nécessite un investissement concerté non seulement pour pérenniser et consolider les récents acquis obtenus avec les MILDA et la PID, mais aussi sélectionner, développer et évaluer de manière rigoureuse des stratégies complémentaires de LAV en tenant compte des risques de transmission résiduelle (Alphey, 2014; Killeen, 2014). Ainsi les nouvelles stratégies de LAV proposées pour limiter la transmission résiduelle consistent à renforcer le contrôle des vecteurs endophages et endophiles, cibler les moustiques exophages et zoophages, éliminer les stades immatures des moustiques dans les gîtes aquatiques (Killeen, 2014) et remplacer/supprimer des populations vectorielles à

travers la lutte génétique ou encore l'utilisation de gènes réfractaires au *Plasmodium spp.* (Alphey, 2014; Marshall et Akbari, 2015; Xi et Joshi, 2015).

1.9 La gestion de la résistance des vecteurs aux insecticides

Le plan mondial de gestion de la résistance aux insecticides des vecteurs du paludisme (GPIRM) comprend cinq activités décrites en cinq « piliers » visant à contrôler la résistance aux insecticides afin de garantir l'efficacité continue des outils de LAV (WHO, 2012a). Ces cinq « piliers » sont les suivants : i) planifier et mettre en œuvre des stratégies de gestion de la résistance aux insecticides (GRI) dans les pays endémiques ; ii) assurer une surveillance entomologique appropriée, ainsi qu'une gestion efficace des données ; iii) développer de nouveaux outils innovants de la GRI ; iv) approfondir les connaissances sur les mécanismes de la résistance aux insecticides et l'impact des stratégies actuelles de gestion de la résistance ; v) assurer des cadres favorables au plaidoyer, à la mobilisation des ressources humaines et financières (WHO, 2012a). La mise en œuvre des activités I et II du GRI relève des PNLP avec un appui technique des partenaires internationaux comme l'OMS et PMI-USAID. Ces activités reposent principalement sur l'utilisation combinée d'insecticides ayant un mode d'action différent. Les insecticides peuvent être utilisés de façon alternée dans le temps (rotation) ou dans l'espace (mosaïque), ou en combinaisons (mélanges d'insecticides). La recherche de nouvelles stratégies de GRI (pilier III) s'intègre dans la lutte contre les vecteurs utilisant à la fois des outils insecticides (peinture insecticide) et non-insecticides (ivermectine, bactéries et champignons entomopathogènes, lutte génétique) (WHO, 2012a).

1.9.1 Les stratégies « tubes d'avant-toit » et pièges à appât sucré

L'amélioration du cadre de vie à travers l'utilisation de barrières physiques pourrait constituer une méthode complémentaire pour réduire l'entrée des moustiques à l'intérieur des habitations. Ces stratégies pourraient être utilisées en combinaison avec des insecticides ou d'autres outils comme les pièges à appât.

La stratégie des filets de protection dans les « tubes d'avant-toit » ou (« Eavetubes » en anglais), consiste à fermer les ouvertures des avant-toits des habitations en utilisant la technologie de revêtement électrostatique pour empêcher les moustiques d'entrer dans les maisons (Knols *et al.*, 2016; Sternberg *et al.*, 2016; Snetselaar *et al.*, 2017; Barreaux *et al.*, 2019). Cette stratégie « In2Care EaveTubes » a été mise en œuvre en Côte d'Ivoire entre 2017 et 2019 à travers un essai randomisé contrôlé en phase 3 dans une zone de résistance des

vecteurs aux insecticides. Les résultats⁸ ont montré un impact significatif sur la transmission du paludisme avec une réduction de la prévalence des cas de paludisme de 44% et une réduction de l'anémie chez les jeunes enfants de 30%. En outre la stratégie a permis de réduire les densités de vecteurs à l'intérieur des maisons de 61% avec une réduction du TIE de 69%. Cette stratégie pourrait être efficace à 74% par rapport à la prise en charge des malades (Sternberg *et al.*, 2021).

Une autre stratégie de gestion de la résistance s'appuie sur l'approche « attirer et tuer » (ou « attractive toxic sugar bait » (ATSB) en anglais). Cette approche consiste à utiliser des pièges contenant à la fois du jus sucré pour attirer les moustiques et des substances toxiques comme les insecticides pour les tuer (Müller *et al.*, 2010; Marshall *et al.*, 2013; Traore *et al.*, 2020). Les études effectuées ont montré des résultats encourageants. Des réductions du TIE de 77 à 100% ont été obtenues lors d'une étude menée au Mali à grande échelle (Traore *et al.*, 2020).

1.9.2 Peintures insecticides

Les progrès récents de la technologie des peintures ont permis le développement de nouvelles formulations de peintures dans lesquelles des insecticides micro-encapsulés sont incorporés dans les résines et libérés progressivement à la surface des supports peints.

Par exemple, la peinture insecticide Inesfly[®] 5A IGR est une peinture de vinyle avec une base aqueuse. Elle contient deux organophosphorés, le chlorpyrifos (1,5%) et le diazinon (1,5%) et un régulateur de croissance d'insecte (RCI), le pyriproxifène (0,063%). Ces substances actives sont intégrées dans du carbonate de calcium (CaCO₃) et des microcapsules de résine. La taille des microcapsules s'étend d'une à plusieurs centaines de micromètres. La formulation permet une libération progressive des substances actives, augmentant ainsi sa durabilité (Mosqueira *et al.*, 2010a ; 2010b). Plusieurs auteurs ont démontré que le chlorpyrifos induit une excito-toxicité due au glutamate et que le diazinon provoque la mort neuronale apoptotique (Aldridge, 1950; Pizzurroa *et al.*, 2015). De plus, l'effet du pyriproxifène sur la fertilité des femelles de moustiques et sur les larves et nymphes des insectes a été reconnu (Dhadialla *et al.*, 1998; Mbare *et al.*, 2014; Bayili *et al.*, 2015). Les études toxicologiques réalisées jusque-là, soutiennent la sécurité de la peinture Inesfly 5A IGR en termes d'irritation (oculaire, cutanée et systémique), de cytotoxicité, de mutagénicité et d'allergénicité (SMHCA, 1996; CIDEIM, 2003). Au-delà de ses propriétés physicochimiques, la peinture Inesfly 5A IGR offre une approche opérationnelle différente de la PID en ce sens que son application ne requiert

⁸ <https://www.in2care.org/rct-ivory-coast/>

pas de personnel qualifié ni d'équipements spéciaux et qu'elle améliore l'apparence de la maison (Figure 7).

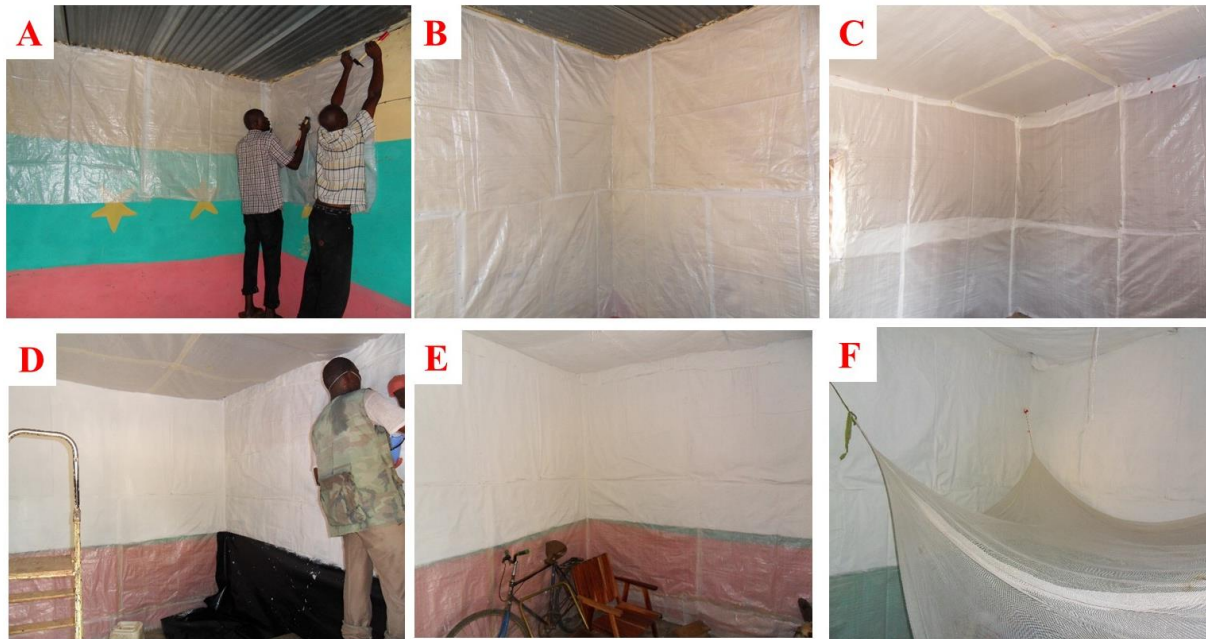


Figure 7: Application de la peinture insecticide Inesfly[®]-5A IGR sur les bâches à l'intérieur des maisons. A : fixation des bâches ; B : bâches uniquement sur les murs ; C : bâches sur les murs et le plafond ; D et E : application de la peinture sur les plafonds et les $\frac{1}{3}$ supérieur des murs ; F : MILDA + peinture (Source : Soma, 2013).

1.9.3 Ivermectine : un insecticide systémique

1.9.3.1 Description de l'ivermectine

L'ivermectine (IVM) est un dérivé des avermectines, isolé à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis*. L'IVM est un endectocide⁹ introduit sur le marché en 1981. Il est utilisé en santé animale contre les nématodes (vers ronds) et les arthropodes (insectes et tiques) (Campbell *et al.*, 1983; Benz *et al.*, 1989). En santé humaine, il est très utilisé pour le traitement des maladies tropicales négligées telles que l'onchocercose, la filariose lymphatique et les strongyloïdoses (Suputtamongkol *et al.*, 2011). La molécule est aussi efficace contre la gale et les poux (Chosidow *et al.*, 2010; Chaccour *et al.*, 2015).

L'IVM agit au niveau des canaux « chlore » contrôlés par le glutamate, qui sont fréquents chez les nématodes, les insectes et les tiques, paralysant ainsi les muscles pharyngés et somatiques (Ōmura, 2002; 2008). Son action entraîne une augmentation de la perméabilité membranaire des cellules aux ions chlorures provoquant ainsi leur hyperpolarisation et causant

⁹ Médicament antiparasitaire actif à la fois sur les parasites internes et externes.

la paralysie et la mort des parasites (Figure 8). L'IVM et d'autres avermectines inhibent l'infection hépatique du *Plasmodium in vivo* en entravant le développement du parasite à l'intérieur des hépatocytes (Mendes *et al.*, 2017; Azevedo *et al.*, 2019). Cependant, l'IVM ne serait pas active contre les vers plats, ce qui est probablement dû au fait que dans ce groupe de parasites, la neurotransmission est assurée à travers des canaux autres que les canaux Glutamate ou GABA-dépendants (Campbell *et al.*, 1983).

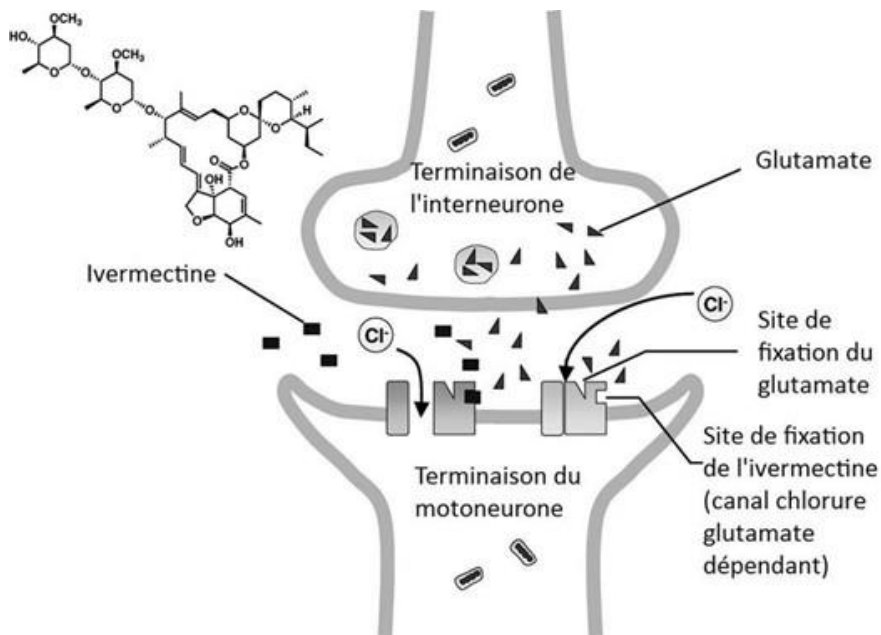


Figure 8 : Mode d'action de l'ivermectine au niveau des synapses des nématodes et des arthropodes (Source : Omura 2008).

1.9.3.2 Les effets systémiques de l'ivermectine sur les anophèles

Longtemps utilisée pour lutter contre les maladies parasitaires négligées, l'IVM suscite un intérêt grandissant pour les chercheurs qui l'envisagent comme un outil alternatif de lutte contre les vecteurs du paludisme (Chippaux *et al.*, 1995; Chaccour *et al.*, 2013; Pooda *et al.*, 2015).

L'effet insecticide de l'IVM a été mis en évidence pour la première fois en 1985 par Pampiglione *et al.* (1985) sur les populations de *An. stephensi*. Par la suite, de nombreuses autres études ont été réalisées et ont permis de mesurer les effets insecticides de l'IVM sur différentes espèces d'anophèles (Jones *et al.*, 1992; Rohrer *et al.*, 1994; Foley *et al.*, 2000; Chaccour *et al.*, 2010; Pooda *et al.*, 2015; Sampaio *et al.*, 2016; Dreyer *et al.*, 2018). Ces différents travaux de laboratoire ont permis de montrer une diminution de la survie et de la fécondité des populations d'anophèles gorgées sur des sujets humains ou animaux ayant pris des doses thérapeutiques d'IVM (Sylla *et al.*, 2010; Kobylinski *et al.*, 2011, 2014; Chaccour *et*

al., 2013; Alout *et al.*, 2014; Lyimo *et al.*, 2017).

Dans le contexte de gestion intégrée du paludisme et des helminthiases, les distributions de masse d'IVM peuvent constituer un outil très efficace si elles sont répétées fréquemment avec une couverture large (Foy *et al.*, 2019; Slater *et al.*, 2020).

1.9.4 La lutte génétique

Les stratégies de lutte génétique se caractérisent par l'introduction d'éléments héréditaires dans une population, de sorte que l'organisme nuisible modifié devienne un agent de lutte biologique contre les autres organismes de la population (McLean et Marcelo, 2016). Dans ce domaine, les travaux de recherche sur le génome des moustiques ont permis de faire des avancées considérables. Ainsi les aspects essentiels des stratégies de contrôle génétique des vecteurs peuvent être classifiés en deux catégories (Alphey, 2014; Adelman, 2015).

1.9.4.1 La suppression de la population

Cette stratégie consiste à réduire drastiquement le nombre de vecteurs compétents dans la population cible. Par exemple, dans la technique de l'insecte stérile dont l'objectif est de supprimer la population cible, si un grand nombre de mâles stériles est lâché durant une période suffisante, la population cible sera supprimée et potentiellement éliminée (Alphey, 2014).

1.9.4.2 Le remplacement de la population

L'utilisation des moustiques transgéniques réfractaires au *Plasmodium* nécessite en premier lieu l'identification de gènes cibles à modifier afin de rendre les populations vectorielles réfractaires aux *Plasmodium* (Catteruccia *et al.*, 2000; Perera *et al.*, 2002). Le gène cible doit ensuite persister ou se répandre dans la population cible en dépit des coûts sur le fitness de la population cible face à la sélection naturelle (Alphey, 2014). La méthode est basée sur le système d'impulsion génétique (« *gene drive*¹⁰ » en anglais), pour répandre la modification génétique dans la population cible (Alphey, 2014; Adelman, 2015). L'utilisation de la biotechnologie pour lutter contre les vecteurs du paludisme fait l'objet de nombreuses discussions (Marshall, 2010; Skinner et Sikkema, 2017). Des essais récents de plusieurs méthodes de contrôle génétique ont été menés sur le terrain avec succès. Ces essais ont suivi des travaux approfondis en laboratoire et dans des conditions semi-naturelles à travers

¹⁰ L'impulsion génétique ou forçage génétique est une technique du génie génétique qui permet à un gène d'être transmis avec une quasi-certitude par reproduction sexuée.

l'utilisation d'une *malaria sphère* (Beech *et al.*, 2009; Patil *et al.*, 2010).

1.9.5 La lutte biologique

1.9.5.1 Larvicide *Bacillus thuringiensis israelensis* et *Bacillus sphaericus*

Dans le cadre de la recherche de stratégies efficaces de contrôle des vecteurs, de nombreux agents de lutte biologique ont été évalués contre les stades larvaires des moustiques, dont les plus efficaces sont les bactéries *Bacillus thuringiensis* (*Bti*) et *Bacillus sphaericus* (*Bs*).

Bacillus thuringiensis var *israelensis* est disponible sous un certain nombre de formulations pouvant être appliquées à la main ou avec un équipement de pulvérisation conventionnelle (Lacey, 2007; Palma *et al.*, 2014; Diédhiou *et al.*, 2017; Zogo, *et al.*, 2019a). La rémanence du *Bti* est faible, mais cette bactérie peut être utilisée en rotation avec un ou plusieurs autres insecticides surtout dans les zones où la résistance aux insecticides est confirmée.

Bacillus sphaericus est peu utilisée dans le contrôle des anophèles, car les larves d'anophèles sont peu sensibles et les concentrations doivent être très élevées (Duvallet *et al.*, 2017).

1.9.5.2 Bactéries endosymbiotes

Les arthropodes et les nématodes sont fréquemment infectés par des bactéries avec lesquelles ils entretiennent une relation durable. Parmi ces bactéries, les plus répandues sont les bactéries intracellulaires du genre *Wolbachia* spp retrouvées chez plusieurs espèces d'arthropodes (plus de 65% des espèces d'insectes) et de nématodes (Werren, 1997). *Wolbachia* spp a été décrite pour la première fois en 1924 par Hertig et Wolbach, dans les ovaires du moustique *Culex pipiens* et la bactérie isolée fut officiellement nommée *Wolbachia pipientis* par Hertig en 1936 en hommage à son collaborateur Burt Wolbach (Hertig et Wolbach, 1924). Les bactéries *Wolbachia* sont présentes dans le cytoplasme des cellules reproductrices de leurs hôtes et sont transmises par la voie maternelle (Werren, 1997; Vavre, 2002).

Chez les hôtes, *Wolbachia* induit une incompatibilité cytoplasmique qui se caractérise par la mort des embryons lorsqu'un mâle infecté par *Wolbachia* s'accouple avec une femelle saine ou infectée par une autre espèce de *Wolbachia*. Selon les hypothèses, *Wolbachia* causerait des modifications importantes du sperme au cours de la spermatogenèse chez le mâle. Ainsi, l'évolution des ovules non infectés fécondés avec ce sperme modifié est stoppée à un stade précoce. Ainsi les femelles infectées auraient un avantage sélectif en matière de fertilité par rapport à celles qui ne sont pas infectées (Sinkins, 2004; Werren *et al.*, 2008). Bien que

l'incompatibilité cytoplasmique soit le seul phénotype causé par *Wolbachia* chez les espèces de moustiques, la présence de cette dernière chez les autres types d'arthropodes entraîne plusieurs désordres reproductifs incluant la parthénogénèse, la féminisation des mâles et le *male-Killing*. Parmi tous ces phénotypes, la production de femelles infectées par *Wolbachia* est augmentée lorsque les mâles infectés sont tous éliminés par « *male-killing* », transformés en femelles (féminisation), rendus inutiles (parthénogénèse) ou sacrifiés pour stériliser les femelles non infectées. Puisque les femelles sont les seules capables de transmettre la bactérie *Wolbachia* à leur descendance, tous ces phénotypes tendent ensemble à l'expansion et au maintien de *Wolbachia*. À travers ces différentes manipulations chez ses hôtes, la bactérie *Wolbachia* est devenue la bactérie endosymbiotique la plus répandue au monde (Baldini *et al.*, 2014; Xi et Joshi, 2015).

1.9.5.3 Champignons entomopathogènes (*Metarhizium spp*)

Les champignons entomopathogènes (*Beauveria bassiana* et *Metarhizium anisopliae*) sont des champignons microscopiques appartenant à l'embranchement des Ascomycètes, isolés des insectes infectés et des sols. Ces champignons ont un potentiel important d'agent de lutte biologique contre les populations de moustiques. Ils infectent les moustiques par simple contact tarsal des spores qui pénètrent la cuticule pour s'accroître et produire des toxines pour tuer les moustiques (Scholte *et al.*, 2004; Fernandes *et al.*, 2010). L'infection des insectes se fait de façon active, ce qui confère à ces champignons un avantage sur les autres agents de lutte biologique tels que les bactéries productrices de toxines puisqu'un simple contact direct des conidies avec la cuticule de l'insecte est suffisant pour initier une infection. Les champignons entomopathogènes sont caractérisés par une activité lente sur les populations de moustiques pouvant aller jusqu'à 2 semaines pour *Metarhizium anisopliae* sur les populations de *Anopheles gambiae* (Mnyone *et al.*, 2010; Coombes *et al.*, 2013; Carolino *et al.*, 2014; Bilgo *et al.*, 2017).

Des avancées considérables ont été faites à travers le génie génétique pour améliorer l'efficacité des champignons entomopathogènes contre les moustiques. Les améliorations apportées permettent aux champignons d'être plus virulents à faible dose et d'avoir une rémanence élevée (Bilgo *et al.*, 2017; 2018a). Sur le plan scientifique, le développement de champignons entomopathogènes transgéniques pour la LAV a suffisamment progressé ces 10 dernières années pour une application effective sur le terrain (Bilgo *et al.*, 2017; 2018b; Lovett *et al.*, 2019). Cependant, l'implémentation à large échelle de cette technologie nécessite une communication importante avec les parties prenantes concernées et une bonne collaboration des populations locales (Bilgo *et al.*, 2018c; Lovett *et al.*, 2019).

1.10 Problématique

L'utilisation importante d'insecticides dans la LAV a eu pour conséquence l'émergence et l'expansion rapide des phénomènes de résistance des vecteurs. Le plan mondial de gestion de la résistance aux insecticides des vecteurs du paludisme (GPIRM) vise à mettre en place des activités permettant de contrôler la résistance aux insecticides afin de garantir l'efficacité continue des outils de LAV (WHO, 2012a). Ces activités reposent principalement sur l'utilisation combinée d'insecticides ayant un mode d'action différent.

Les travaux proposés dans cette thèse s'inscrivent dans un contexte de lutte intégrée dont l'objectif principal est d'évaluer l'impact additionnel de stratégies complémentaires (IEC, PID, IVM et peinture insecticide) aux MILDA sur les indicateurs entomologiques du paludisme au Burkina Faso. Les objectifs spécifiques de la thèse ont été de :

1. Étudier la bionomie des anophèles vecteurs, les mécanismes de résistance aux insecticides et la transmission entomologique dans la région Sud-Ouest au Burkina Faso (**Chapitre 1**) ;
2. Caractériser et quantifier l'exposition des populations humaines aux piqûres de vecteurs du paludisme à Diébougou, Burkina Faso (**Chapitre 2**) ;
3. Évaluer l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl CS appliqué sur les murs dans les districts sanitaires de Diébougou et de Kongoussi au Burkina Faso (**Chapitre 3**) ;
4. Évaluer l'efficacité additionnelle des combinaisons d'outils (MILDA+PID et MILDA+IEC) sur la transmission de *Plasmodium spp* (**Chapitre 4**) ;
5. Evaluer l'effet des enduits sur l'efficacité résiduelle de la formulation micro encapsulée de la peinture insecticide sur les murs en banco et en ciment à Diébougou (**Chapitre 5**) ;
6. Mesurer l'efficacité d'une prise répétée d'ivermectine sur la réduction du contact homme-vecteurs chez des populations humaines résidant au Sud-Ouest du Burkina Faso (**Chapitre 6**).

Partie 2 : Méthodologie générale

1.1 Cadre de l'étude

1.1.1 Situation géographique

Le Burkina Faso est un pays situé au cœur de l'Afrique de l'Ouest qui s'étend sur une superficie de 274 200 km² (INSD, 2020). Il est limité au Nord et à l'Ouest par le Mali ; à l'Est et au Nord-Est par le Niger, au Sud par le Bénin, le Togo et le Ghana et au Sud-Ouest par la Côte d'Ivoire (INSD, 2020).

1.1.2 Hydrographie

Le Burkina Faso possède un réseau hydrographique assez important constitué de trois bassins principaux : les bassins de la Volta, de la Comoé et du Niger. Le bassin de la Volta s'étend au Centre et à l'Ouest du pays sur une superficie de 178 000 km² (INSD, 2020). Il est constitué par trois sous-bassins majeurs : le Mouhoun, le Nakambé et le Nazinon. Le bassin de la Comoé draine l'extrémité Sud-Ouest du pays sur un bassin versant de 18 000 km² comprenant de nombreux affluents (INSD, 2020). Le bassin du Niger draine le Nord-Est et l'Est du pays avec un bassin versant de 72 000 km². Les cours d'eau du Burkina Faso, à l'exception du Mouhoun et de ceux du Sud-Ouest (bassin de la Comoé), sont temporaires et ne coulent que de juillet à octobre (INSD, 2020).

1.1.3 Climat

Le Burkina Faso a un climat tropical de type soudano-sahélien. La pluviométrie varie en moyenne entre 350 mm au Nord à plus de 1 000 mm au Sud-Ouest (INSD, 2020). Elle est caractérisée par une alternance de deux saisons inégales. La saison des pluies est courte (mai-juin à septembre) avec des précipitations comprises entre 300 mm et 1 200 mm (INSD, 2020). La saison sèche qui dure d'octobre à juin, est marquée par l'harmattan qui est un vent chaud et sec. Trois zones climatiques sont retrouvées en fonction de la pluviométrie annuelle moyenne :

- La zone sahélienne au Nord avec moins de 600 mm de pluviométrie par an et des amplitudes thermiques élevées (15 à 45°C) ;
- La zone soudano-sahélienne au centre avec une pluviométrie qui varie entre 600 et 900 mm par an et des températures moyennes variant entre 28 et 30°C ;
- La zone soudano-guinéenne à l'Ouest où les précipitations varient de 900 à 1 200 mm par an avec des températures moyennes inférieures à 28°C.

1.1.4 Pratiques agricoles

Le Burkina Faso est un pays en développement où l'agriculture représente 32% du produit intérieur brut et occupe 80% de la population active (INSD, 2020). Les pratiques agricoles regroupent principalement les cultures de rente (coton, arachide, sésame, canne à sucre, anacarde, etc.), les cultures céréalières (sorgho, mil, maïs et riz) et les cultures maraîchères de contre-saison (INSD, 2020). En plus de l'agriculture, d'autres activités sont pratiquées par les populations notamment la pisciculture, l'élevage et la sylviculture (INSD, 2020).

1.2 Description des programmes de recherche des activités de la thèse

Les activités de recherche de la présente thèse s'inscrivent dans quatre (4) projets de recherche visant à évaluer l'efficacité des stratégies de gestion de la résistance des vecteurs aux insecticides dans différentes sites au Burkina Faso. Nous nous sommes intéressés principalement aux volets entomologiques de ces projets.

1.2.1 Projet RIMDAMAL

L'essai clinique nommé « **Repeat Ivermectin Mass Drug Administrations for control of MALaria** », en abrégé RIMDAMAL ([NCT02509481](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02509481), Clinical Trials.gov) a pour objectif général d'évaluer l'efficacité de l'administration répétée d'ivermectine pour le contrôle du paludisme. L'hypothèse principale de l'essai clinique est que l'administration répétée d'ivermectine serait bien tolérée, n'augmenterait pas les effets secondaires et réduirait les cas de paludisme chez les enfants. Dans le cadre de cet essai contrôlé randomisé, nos travaux de thèse avaient pour objectif de mesurer l'efficacité d'une prise répétée d'ivermectine sur le contact homme-vecteurs chez des populations humaines. Notre hypothèse a été de vérifier que la prise répétée d'ivermectine par les populations humaines pourrait réduire le contact homme-vecteurs.

Les protocoles d'étude ont été soumis, analysés, puis validés par le comité d'éthique de l'Université de Colorado aux Etats Unis (15-5796H) et celui institutionnel de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (A03-2015/CEIRES) au Burkina Faso (annexe 5.1).

1.2.2 Projet REACT

Le projet « Gestion de la **REsistance** aux inse**CT**icides au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire : Recherche sur les stratégies de lutte antivectorielle » en abrégé REACT (NCT03074435, ClinicalTrials.gov) est un essai randomisé contrôlé (ERC) mené en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso.

L'objectif général a été d'évaluer l'efficacité additionnelle de quatre stratégies de lutte complémentaires aux MILDA : une stratégie renforcée de l'IEC, la PID à base de pirimiphos méthyl, la lutte anti-larvaire (LAL) à base de *Bti* et l'ivermectine administrée aux animaux domestiques. La PID et l'IEC ont été implémentés simultanément dans les deux pays, tandis que la LAL et l'ivermectine ont été évaluées au Nord de la Côte d'Ivoire à Korhogo et au Sud-Ouest du Burkina Faso à Diébougou, respectivement. Au cours de cet essai, des indicateurs épidémiologiques (incidence¹¹ palustre et prévalence¹²) et entomologiques (ma, TIE) ont été mesurés pour comparer l'efficacité des stratégies de lutte. Nos travaux de thèse concernent le volet entomologique de l'essai mené au Sud-Ouest du Burkina Faso à Diébougou.

Les protocoles d'étude ont été soumis, analysés, puis validés par le comité d'éthique institutionnel de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (N°A06/2016/CEIRES) au Burkina Faso (annexe 5.2).

1.2.3 Projet Peinture

Dans l'optique d'un meilleur contrôle des populations de vecteurs résistants aux insecticides, le projet intitulé « Un Nouvel Outil de Lutte Contre le Paludisme : Évaluation d'une peinture insecticide Inesfly[®] en phases II et III en zone de résistance aux insecticides organophosphorés au Burkina Faso – Préparation du site pour une mise en place d'une phase III » (en abrégé : Peinture) a été développé.

L'objectif principal de ce projet a été de préparer l'évaluation en phase III de l'impact épidémiologique d'une nouvelle peinture insecticide (Inesfly[®]) sur l'incidence et la prévalence du paludisme au Burkina Faso. Afin de fournir des données de base pour l'essai Peinture, nous avons évalué l'efficacité entomologique de la peinture insecticide (Inesfly[®] - 5A IGR) appliquée sur les ouvertures des maisons. De plus, la rémanence de la peinture sur des murs ayant reçu une application d'enduits traditionnels et/ou modernes en conditions réelles d'utilisation a été mesuré.

Ces activités préliminaires ont été réalisées conjointement au sein du projet REACT 5%. Un amendement du protocole d'étude de REACT a été soumis, analysé, puis validé par le comité d'éthique institutionnel de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (000012 – 2017/CEIRES) pour prendre en compte le volet évaluation de la peinture (annexe 5.3)

¹¹ Nombre de cas cliniques de paludisme observés dans la population étudiée sur une période donnée ;

¹² Proportion de la population infectée par le parasite dans la classe d'âge 0-14 ans

1.2.4 Projet President's Malaria Initiative (PMI) / VectorLink

Le projet Initiative Présidentielle de lutte contre le Paludisme (ou « *President's Malaria Initiative* » en anglais) du gouvernement américain, en abrégé (PMI), a été mis en place dans des sites pilotes en Afrique Sub Saharienne depuis 2005. Au Burkina Faso, l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS) est l'un des partenaires techniques dans la mise en oeuvre des activités entomologiques. L'objectif général de ces activités entomologiques est de réaliser un suivi régulier de la sensibilité des vecteurs aux insecticides afin de proposer des insecticides efficaces pour la LAV et d'accompagner le PNLP dans la mise en oeuvre de la PID au Burkina Faso. C'est dans ce cadre que la PID a été implémentée dans trois districts sanitaires choisis comme sites pilotes. Il s'agit des districts sanitaires de Kongoussi, Solenzo et Kampti. Les insecticides ont été utilisés de façon alternée dans le temps (rotation) selon les recommandations du plan stratégique de gestion de la résistance aux insecticides des vecteurs du paludisme au Burkina Faso. Notre travail de thèse s'est focalisé principalement sur l'évaluation de l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl, un organophosphoré appliqué sur des murs en ciment et en banco dans le district sanitaire de Kongoussi.

Les protocoles d'étude ont été soumis, analysés, puis validés par le comité d'éthique institutionnel de l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (A013–2017/CEIRES) au Burkina Faso (annexe 5.4).

1.3 Description des zones d'étude

Les travaux de cette thèse ont été réalisés dans trois régions du Burkina Faso. Dans la région des Hauts-Bassins (Vallée du Kou) et dans la région du Sud-Ouest (Milkpo), nous avons effectué les activités des projets Peinture (Figure 9). Les activités de recherche des essais cliniques RIMDAMAL et REACT ont été réalisées dans la région du Sud-Ouest à Diébougou. Enfin, les travaux de recherche du projet PMI/VectorLink ont été menés dans la région du Centre-Nord à Kongoussi (Figure 9).

1.3.1 Région des Hauts-Bassins : Vallée du Kou

La Vallée du Kou (11°24'N et 4°24'O) est située à une trentaine de kilomètres au Nord de Bobo-Dioulasso (Figure 9). La température moyenne annuelle est de 27,7°C et les précipitations sont en moyenne de 900,8 mm par an (INSD, 2020).

C'est une zone rizicole aménagée depuis 1972, composée de sept (7) quartiers riziocoles avec une population estimée à 22 244 habitants (INSD, 2007) sur une superficie de 1 200 ha.

En raison du système d'irrigation et de la disponibilité en eau, les casiers rizicoles créent en permanence des gîtes très productifs aux culicidés. D'autres gîtes temporaires favorables aux anophèles, composés de dépressions et de retenues d'eau, s'y ajoutent pendant la saison des pluies. *An. gambiae s.s.* et *An. coluzzii* y vivent en sympatrie avec une prédominance de *An. coluzzii* toute l'année (Baldet *et al.*, 2003; Mosqueira *et al.*, 2015). Plusieurs études menées dans la zone ont confirmé la résistance des vecteurs aux pyréthrinoïdes et au DDT avec des fréquences de la mutation *kdr-L1014F* qui varie de 0,87 à 0,91 respectivement chez *An. gambiae s.s.* et *An. coluzzii* (Dabiré *et al.*, 2008; Namountougou *et al.*, 2019). Le choix de ces sites se justifie en grande partie par cette situation de résistance des vecteurs aux pyréthrinoïdes. Une grande partie des activités du projet Peinture se sont déroulées dans la région des Hauts-Bassins à la Vallée du Kou dans les quartiers 1 et 3 pour l'évaluation de l'efficacité la peinture sur les bâches et sur les ouvertures, respectivement.

1.3.2 Région du Centre-Nord : district sanitaire de Kongoussi

Le district sanitaire de Kongoussi (13°19'N et 1°32'O) est situé dans la région du Centre-Nord avec une superficie 4010 Km² (Figure 9). La température moyenne annuelle y est de 28,2 °C. Les pluies sont faibles toute l'année, avec une moyenne annuelle de 621 mm¹³. La population était estimée à 102 692 habitants en 2019 (INSD, 2020). Cette population vit principalement des cultures maraîchères, notamment le haricot. Les travaux du projet PMI/VectorLink concernant cette thèse se sont déroulés dans le district sanitaire de Kongoussi en zone urbaine et en zone rurale. Ces deux sites ont été choisis en fonction de leur accessibilité et du fait qu'ils étaient distants d'au moins 20 km.

1.3.3 Région du Sud-Ouest : district sanitaire de Diébougou

Le district sanitaire de Diébougou (10°37'N et 3°15'O) est situé dans la zone soudanienne et s'étend sur une superficie de 2 774 Km² avec une population de 57 910 habitants en 2019 (INSD, 2020) (Figure 9). La végétation naturelle de la région du Sud-Ouest est principalement une savane boisée parsemée de galeries de forêt claire (INSD, 2020). La pluviométrie annuelle moyenne est d'environ 1200 mm. La saison sèche est « froide » de décembre à février (avec des températures moyennes minimales et maximales respectives de 18°C et 35°C) et « chaude » de mars à avril (avec des températures moyennes minimales et maximales respectives de 25°C et 40°C)¹⁴. La résistance des vecteurs aux pyréthrinoïdes et au DDT a été confirmée dans la région

¹³ <https://fr.climate-data.org/afrique/burkina-faso/centre-nord/kongoussi-32281/>

¹⁴ <https://www.historique-meteo.net/afrique/burkina-faso/gaoua/2017/>

du Sud-Ouest avec des fréquences de la mutation *kdr*-L1014F variant de 0,87 à 0,98. (Namountougou *et al.*, 2019). Les sites d'étude du district de Diébougou ont été choisis en fonction de critères comme la densité de la population et l'étendue des villages (Cf. § 1.4.2, p. 61). L'agriculture (culture du coton et des céréales) est la principale activité économique de la zone, suivie par l'exploitation artisanale de l'or, la production de charbon et de bois ainsi que la sylviculture (INSD, 2015). Les activités des projets REACT, RIMDAMAL et Peinture se sont déroulés dans le district sanitaire de Diébougou.

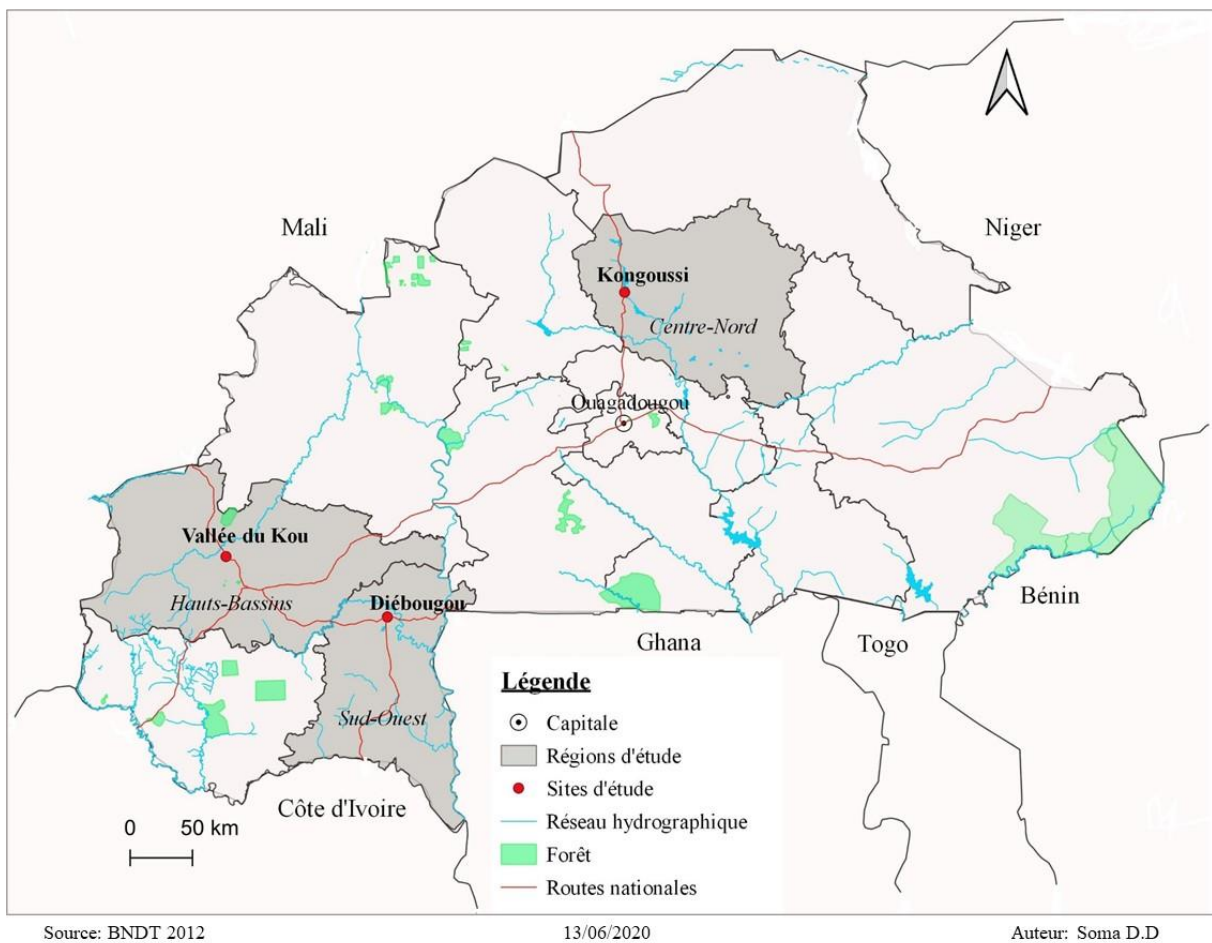


Figure 9 : Présentation des sites d'étude de la thèse

1.4 Protocoles expérimentaux des projets de recherche

Les travaux de la présente thèse s'inscrivent principalement dans quatre projets de recherche dont deux sont des essais randomisés contrôlés. Leurs objectifs ont été de fournir des données permettant une meilleure gestion de la résistance des populations de vecteurs aux insecticides. Nous décrivons ici les protocoles expérimentaux et les principales méthodologies mises en œuvre pour chaque projet.

1.4.1 Projet « RIMDAMAL »

1.4.1.1 Protocole expérimental

Au Burkina Faso, la lutte contre l'onchocercose et la filariose lymphatique se fait par un traitement combiné d'ivermective (IVM) et d'albendazole administré par le programme national de lutte contre les maladies tropicales négligées (PNLMTN). L'IVM est administrée à la dose de 150-200 µg/kg avec l'albendazole (ALB) à 400 mg par voie orale (Hopkins, 2015). Les personnes de taille inférieure à 90 cm, les malades grabataires, les femmes enceintes et les femmes allaitantes de moins d'une semaine ne doivent pas prendre le traitement et sont donc exclus de ce programme. Cette distribution de masse de médicament s'effectue une fois par an sauf dans les zones endémiques de l'onchocercose, où elle est administrée deux fois par an.

L'essai « RIMDAMAL » a été réalisé au sein des populations rurales de la localité de Diébougou, région du Sud-Ouest, de Juillet à Novembre 2015. L'objectif a été de tester l'hypothèse selon laquelle l'administration répétée d'IVM permettrait de réduire le nombre de cas de paludisme. Afin d'optimiser l'administration d'IVM, nous avons utilisé un modèle mathématique préalablement validé de l'effet de l'IVM sur la transmission du paludisme présentant un profil de saisonnalité au Sud-Ouest du Burkina Faso avec des paramètres entomologiques issus d'études précédentes conduites en Afrique de l'Ouest (Alout *et al.*, 2014; Slater *et al.*, 2014). Selon le modèle, l'administration de masse de l'IVM toutes les trois semaines pendant la saison des pluies réduirait au maximum les cas de paludisme chez les enfants. Les participants de l'étude ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'essai clinique (annexe 6.1). Ils ont été randomisés grâce à un échantillonnage aléatoire simple en 2 bras de traitement : un groupe contrôle avec un seul traitement d'IVM et un groupe intervention avec l'administration répétée (toutes les trois semaines) d'IVM (suivi de cohorte) (Figure 10). Les deux groupes ont reçu en une seule prise un traitement d'albendazole et d'IVM (traitement du PNLMTN) dès la première semaine de l'essai. Les participants étaient des enfants âgés de 0 à 5 ans (263 enfants dans le groupe contrôle vs 327 dans le groupe intervention) et des personnes dont l'âge variait entre 6 et 35 ans (1 265 personnes dans le groupe contrôle vs 1 447 dans le groupe intervention) (Foy *et al.*, 2019).

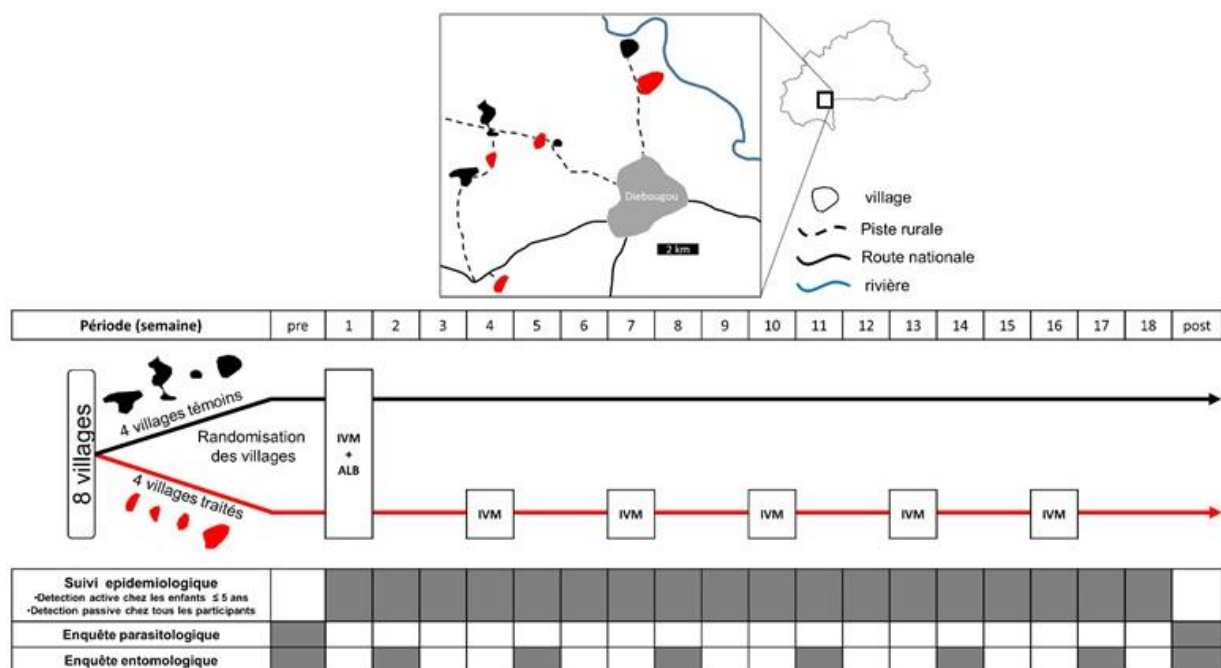


Figure 10 : Protocole expérimental du projet RIMDAMAL

1.4.1.2 Evaluation de l'exposition aux piqûres d'anophèles : les biomarqueurs salivaires

Dans le cadre du projet RIMDAMAL, nous avons vérifié l'hypothèse selon laquelle la prise d'IVM entraînerait une réduction de l'exposition aux piqûres des anophèles chez les populations humaines. Pour ce faire, nous avons mesuré la réponse anticorps (Ac) de l'homme au peptide salivaire gSG6-P1 contenu dans la salive de l'anophèle considéré comme un biomarqueur de l'exposition des Hommes aux piqûres de ce vecteur.

Des prélèvements sanguins au bout du doigt ont été réalisés sur papier buvard avant le traitement (Juillet 2015) et après le dernier traitement (Novembre 2015) à l'IVM des populations. Nous avons sélectionné de façon aléatoire 374 et 391 buvards, respectivement dans le groupe contrôle (196 en Juillet et 178 en Novembre) et intervention (205 en Juillet et 186 en Novembre). Les critères de sélection des buvards avant et après traitement dans chaque groupe (contrôle et intervention) ont été les suivants : buvard en bon état, résultat de la goutte épaisse disponible, sexe, âge, date de collecte et type de traitement identifiables. Ces papiers buvards ont été analysés par la méthode ELISA décrite par Sagna *et al.* (2013) et dont le protocole détaillé figure dans l'annexe 1. Nous avons comparé les réponses IgG anti-gSG6-P1 entre les deux groupes (contrôle *vs* intervention) en fonction de la période de traitement (avant et après l'administration d'IVM). Nous avons aussi analysé les niveaux de la réponse IgG spécifique au peptide gSG6-P1 en fonction de certains facteurs de variation de la réponse immunitaire adaptative tels que l'âge et le sexe.

1.4.2 Projet « REACT »

L'essai REACT a été réalisé à travers un ERC visant à évaluer le bénéfice de 4 combinaisons de stratégies de LAV au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire. Les critères de choix de la zone d'étude dans les deux pays ont été :

- ✓ Une localisation des sites d'étude en zone éco-géographique soudano-sahélienne ;
- ✓ Une densité de villages suffisante (pour faciliter la logistique du projet) ;
- ✓ Une ville accessible par route goudronnée à proximité et présentant un minimum d'équipement (électricité, eau, réseau internet mobile) pour y établir le camp de base ;
- ✓ Une seule subdivision administrative ou sanitaire (pour l'homogénéité des pratiques en termes d'interventions de santé publique) et pour que l'étendue de la zone n'excède pas 60 x 60 km afin que la zone puisse être contenue dans une image satellite de type SPOT.

1.4.2.1 Identification de la zone d'étude et recensement de la population

Nous avons réalisé un recensement de la population dans 40 villages présélectionnés dans le district sanitaire de Diébougou du 23 juillet au 16 août 2016 pour actualiser les données de recensement. Des agents recenseurs ont été recrutés et formés pour assurer le recensement dans les villages. Dans chaque village, l'agent recenseur était accompagné d'un agent de santé communautaire de base (ASCB) pour l'administration des consentements éclairés au chef de village et aux chefs de ménage avant le démarrage du recensement (annexe 6.2). Les données ont été collectées à l'aide d'un formulaire déployé sur des tablettes avec l'application *Open Data Kit (ODK) Collect*. Sur le terrain, les agents recenseurs ont enregistré des informations sur le nombre d'habitants, leur âge, le nombre de couchages habituels, le nombre de moustiquaires imprégnées présentes, etc. Une équipe de supervision était chargée de vérifier les données avant leur envoi sur le serveur. À l'issue de ce recensement, 27 villages ont été retenus pour la réalisation du suivi entomologique et épidémiologique. Les critères de sélection de ces villages ont été les suivants :

- ✓ La taille de la population des villages (nombre d'habitants compris entre 200 et 500) ;
- ✓ La distance séparant les villages (au moins 2 km entre les sites) ;
- ✓ L'accessibilité à chaque village.

L'ERC s'est déroulé en deux phases : i) une étude de pré-intervention visant à fournir une description actualisée de la transmission du paludisme et à générer des données de base pour l'essai ; ii) une étude post-intervention pour mesurer l'impact des combinaisons de stratégies mises en œuvre contre la transmission du paludisme.

1.4.2.2 Protocole expérimental

Au Burkina Faso, le Ministère de la Santé à travers le PNLN a effectué des campagnes de distribution massive de MILDA en 2010, 2013, 2016 et 2019. Dans le cadre de notre étude, nous n'avons pas effectué de distribution de MILDA aux populations des villages concernés par notre étude. Nous nous sommes basés sur la 3^{ème} distribution de MILDA (PermaNet 2.0) effectuée par le PNLN en Juillet 2016 (INSD, 2018). Selon les données du recensement effectué par notre équipe entre Juillet et Août 2016, la proportion des ménages possédant au moins une MILDA a été de 96,15% avec 8 680 habitants dans les 27 villages sélectionnés (annexe 7). En plus de la distribution des MILDA faite par le PNLN en 2016, chaque village, par un tirage aléatoire suivant les données épidémiologiques des enquêtes de pré-intervention, a reçu l'un des trois traitements suivants : (1) **IEC** au sein des populations pour optimiser l'adhésion aux campagnes de lutte et à l'utilisation correcte et régulière des MILDA ; (2) **PID** à base de pirimiphos méthyl pour cibler les moustiques endophiles ; (3) **IVM** administrée aux animaux domestiques pour cibler la populations de vecteurs zoophages dans une approche « *One Health* ». Les villages ont été répartis par ordre croissant dans les différents bras de traitement suivants :

- i) MILDA (Témoins) : 8 villages ;
- ii) MILDA+IEC : 6 villages ;
- iii) MILDA+PID : 5 villages ;
- iv) MILDA+IVM : 8 villages.

Il convient de noter que les résultats du bras MILDA+IVM de l'ERC du projet REACT ne seront pas présentés dans ce document. Les résultats qui portent sur l'efficacité de l'IVM concernent les résultats du projet RIMDAMAL (Cf. Partie 3, Chapitre 6).

1.4.2.3 Description des combinaisons de stratégies (MILDA+PID et MILDA+IEC) mises en place

1.4.2.3.1 Mise en place de la pulvérisation intra domiciliaire (PID)

Nous avons utilisé l'Actellic[®]300 CS (Syngenta AG, Basel, Switzerland) à base de pirimiphos méthyl pour traiter les murs dans 5 villages du district sanitaire de Diébougou. Cette nouvelle formulation à effet rémanent en suspension microcapsulée a été appliquée à la dose cible de 1000 milligrammes de matière active par mètre carré (1000 mg m.a./m²) à l'intérieur des maisons.

Pour obtenir cette dose, une bouteille d'Actellic[®] 300 CS (833 ml) a été diluée dans 10 litres d'eau puis bien agitée avant d'être appliquée sur une surface d'environ 250 m². Les traitements ont été effectués une seule fois du 19 au 30 septembre 2017. Des pulvérisateurs à haute pression HUDSON[®] en acier inoxydable (H.D. Hudson Manufacturing Company, 12D) ont été utilisés. Cet appareil a un réservoir d'une capacité de 11,4 litres permettant de pulvériser à une pression constante de 4,2 bars. Il dispose d'un système de fermeture de type canne et d'un joint en vitron qui empêche toute fuite d'insecticide.

Avant le traitement des maisons, des séances de sensibilisation et de mobilisation ont été effectuées par des agents de santé à base communautaire (ASBC) et les agents de santé (Figure 11A). Ces agents avaient pour mission de sensibiliser les populations afin d'obtenir leur adhésion à l'application de la PID. Ils ont aussi donné des consignes de sécurité aux habitants des villages concernés à savoir : ranger leur matériel (couvrir les meubles et effets trop lourds à déplacer), sortir tous les aliments (eau, céréales, etc.), libérer les murs, surveiller les enfants, parquer les animaux pendant les séances de pulvérisation, etc. (Figure 11 B&C). Nous avons suivi les consignes de sécurité pour l'application des insecticides à effet rémanent pour la LAV en ce qui concerne le mélange de l'insecticide (Figure 11E), la manipulation et la pulvérisation (Figure 11F) de l'insecticide (WHO, 2007, 2015a).

La pulvérisation a été effectuée par 30 opérateurs sélectionnés parmi les agents pulvérisateurs du PNLP de la campagne de 2012 à Diébougou au Burkina Faso. Ces agents pulvérisateurs ont été formés et recyclés aux techniques de pulvérisation et ont respecté le port d'équipements de protection individuelle (EPI) constitués de blouse, bottes, chapeaux, casques avec écran facial, masques et gants. Ils ont reçu une fiche d'information en français sur l'étude, les effets indésirables possibles en cas de pulvérisation inappropriée et les consignes de sécurité à suivre. Les participants ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude (annexe 6.3).

Après les séances de pulvérisation, les maisons ont été ouvertes pendant 2 heures pour leur aération. Ensuite les insectes morts ont été balayés et jetés dans une latrine ou enterrer dans un trou profond pour éviter que les animaux domestiques ne les mangent (Figure 11G). Nous avons recommandé aux propriétaires des maisons de ne pas peindre, ni plâtrer, ni frotter les murs durant la période de l'étude. L'équipe médicale du district sanitaire de Diébougou a participé à la mise en place de la pulvérisation pour prendre en charge les éventuelles maladies ou effets indésirables pouvant être causés par l'application de la pulvérisation. Les EPI et le matériel utilisé ont été lavés quotidiennement dans les zones de lavage construites à cet effet dans le cadre de l'essai.



Figure 11 : Étape de mise en place des PID. A : sensibilisation de la population ; B et C. préparation des maisons, D. pulvérisateur à haute pression HUDSON®, E. préparation de l'insecticide, F. agent pulvérisateur, G. enfouissement des insectes morts après la PID. (Source : Soma, 2017).

1.4.2.3.2 Mise en place de la stratégie renforcée de l'IEC

Dans l'optique d'optimiser la mise en place des MILDA, l'adhésion des populations aux campagnes de lutte et l'utilisation correcte et régulière des MILDA, une stratégie renforcée de l'IEC dans 6 villages du projet REACT a été implémentée.

Cette stratégie renforcée d'IEC a été menée du 1^{er} octobre 2017 au 31 août 2018 par une Organisation Non Gouvernementale (ONG), l'Association Ivoirienne pour le Progrès (AIP) implantée en Côte d'Ivoire avec une représentation au Burkina Faso. Nous avons utilisé les mêmes techniques de communication de proximité que celles utilisées par le PNLP du Burkina Faso pour sensibiliser les populations à l'utilisation correcte et régulière des MILDA mais avec une plus grande fréquence. La méthodologie a reposé sur des Causeries InterPersonnelles (CIP), des Causeries de Groupe (CG) et des Visites à Domicile (VAD) (Figure 12). Différents indicateurs ont été mesurés : nombre de ménages disposant d'une MILDA, nombre total de ménages ayant accroché leur MILDA, nombre total de MILDA installées, nombre total d'unités de couchage et nombre total de personnes ayant dormi sous une MILDA la nuit précédant la VAD. Il faut noter que l'innovation majeure de cette stratégie renforcée de l'IEC réside dans le nombre des ASBC déployés par village. Dans la mise en œuvre de l'IEC par les PNLP, un

ASBC est chargé de suivre au moins 1 village, mais le plus fréquemment il est en charge de plusieurs villages pour plus de 35 ménages. Dans cette étude, 2 ASBC ont été déployés par village. Au total, 12 ASBC et 1 superviseur ont été formés par l'équipe d'AIP en collaboration avec les équipes de l'IRSS et de l'IRD. La mise en œuvre et le suivi de la stratégie ont été effectués par l'équipe d'AIP qui était chargée d'envoyer les rapports mensuels à la coordination générale du projet. Notre travail a été d'évaluer l'impact de la combinaison de MILDA+IEC sur les paramètres entomologiques de la transmission.



Figure 12 : Séance de causerie de groupe (*Source : Soma, 2017*).

1.4.2.4 Chronogramme des activités de collecte de données et de mise en place des interventions

Les travaux effectués durant cette thèse dans le cadre de l'ERC du projet REACT se sont articulés autour de deux axes majeurs incluant i) la caractérisation de la zone d'étude par les collectes de moustiques avant la mise en place des interventions (Chapitre 1 et 2) et ii) l'évaluation du de la qualité et de l'impact des combinaisons de stratégies mises en place (Chapitre 3 et 4).

Tableau I : Synthèse des activités du projet REACT

Activités	Pré-intervention 2017						Post-intervention (2017-2018)																
	Janv	Févr	Mars	Avril	Mai	Juin	Juil	Août	Sept	Oct	Nov	Déc	Janv	Févr	Mars	Avril	Mai	Juin	Juil	Août	Sept	Oct	
Collecte des moustiques	ET 1		ET 2		ET 3						ET4	ET5	ET 6		ET 7								
Enquête C. humain																							
Mise en place PID																							
Mise en place IEC																							
Suivi de la S/E des vecteurs																							
Suivi de la rémanence PM																							

C. humain : Comportement humain ; ET : enquête transversale ; T0-T12 : suivi mensuel de l'efficacité des PID ; Suivi de la S/E des vecteurs : sensibilité et efficacité des vecteurs aux insecticides ; PM : pirimiphos méthyl ; Janv : Janvier ; Févr : Février ; Juil : Juillet ; Sept : Septembre ; Oct : Octobre ; Nov : Novembre ; Déc : Décembre.

1.4.2.5 Caractérisation de la population anophélienne et mesure de la transmission du paludisme avant la mise en place des outils complémentaires aux MILDA

1.4.2.5.1 Collecte des moustiques

Dans l'objectif de caractériser la population anophélienne agressive et responsable de la transmission de *P. falciparum* à l'Homme, nous avons effectué trois enquêtes entomologiques avant la mise en place des interventions complémentaires aux MILDA. Ces collectes de moustiques ont été menées en janvier 2017 (saison froide sèche), mars 2017 (saison chaude sèche) et juin 2017 (saison des pluies) par la méthode de la capture sur homme (CSH). La technique de capture a consisté à piéger les moustiques qui se posaient sur les jambes dénudées du captureur en utilisant une lampe torche et un tube à hémolyse (Silver, 2008; Coffinet *et al.*, 2009) (Figure 13A). Les moustiques ont été collectés de 17h00 à 09h00 à l'extérieur et à l'intérieur de quatre (4) maisons choisies comme point de capture par village et par saison (enquête). Deux équipes de 8 captureurs ont assuré ces collectes, l'une entre 17h 00 et 1h00 et l'autre de 1h00 à 9h00 dans chaque village. À chaque saison, nous avons collecté les moustiques pendant une nuit dans chaque village et les collectes s'effectuaient dans 3 villages simultanément lors d'une même nuit. Afin de réduire les potentiels biais liés aux différences d'attractivité pour les moustiques entre les captureurs, une rotation a été effectuée chaque heure entre les captureurs à l'intérieur et à l'extérieur de chaque maison et toutes les 2 heures entre les 4 points de capture. La distance entre les maisons de capture était d'au moins 50 m. Par contre, les postes de capture intérieur et extérieur étaient distants d'au moins 10 m pour minimiser la compétition entre les captureurs. Les captures ont été rigoureusement supervisées par l'équipe de l'IRSS déployée sur le terrain et par un superviseur local (guide) dans chaque village. Les supervisions ont été effectuées grâce à un questionnaire incorporé sur des tablettes pour s'assurer du bon déroulement des séances de capture et effectuer un contrôle qualité (Figure 13B ; annexe 2).

Les captureurs et superviseurs ayant participé à l'étude ont donné leur consentement éclairé (annexe 6.4). Ils ont reçu un vaccin contre la fièvre jaune comme mesure prophylactique. Les captureurs dont le diagnostic du paludisme était positif durant la période de l'étude ont été traités gratuitement selon les recommandations de l'OMS.



Figure 13 : Capture de moustiques sur sujet humain (A) et Supervision des captures (B). (Source : Soma, 2017).

1.4.2.5.2 Identification morphologique et dissection des anophèles

Les moustiques ont été identifiés morphologiquement sous la loupe binoculaire sur le terrain au niveau du genre et de l'espèce, à l'aide de clés d'identification taxonomique (Mattingly *et al.*, 1971; Gillies et Coetzee, 1987). Un sous-échantillon de 100 individus de *Anopheles spp.* à jeun a été randomisé par enquête et par village à partir des données saisies dans une base MySQL, puis extraites au format Excel. Ces individus ont été disséqués pour identifier leur statut de parturité (Detinova, 1962). Cela a permis de calculer le taux de parturité qui est une approximation de l'âge physiologique de la population de vecteurs. Toutes les femelles appartenant au genre *Anopheles* (y compris les femelles disséquées) ont été stockées individuellement dans des tubes avec du silicagel et conservées à -20°C pour des analyses ultérieures.

1.4.2.5.3 Analyses moléculaires

Les analyses moléculaires ont permis d'identifier les espèces du complexe *An. gambiae s.l.* et du groupe *An. funestus*, de rechercher des gènes de résistance et la présence de *P. falciparum* dans les moustiques (annexe 3).

L'ADN génomique des anophèles collectés a été extrait à partir des têtes et du thorax dans du cetyl-triméthyl-ammonium bromide (CTAB) 2% (annexe 3.1).

L'identification moléculaire des espèces du complexe *An. gambiae s.l.* et du groupe *An. funestus* a été effectuée en utilisant les protocoles décrits dans les annexes 3.2 et 3.3

(Koekemoer *et al.*, 2002; Santolamazza *et al.*, 2008). Les gènes de résistance aux insecticides *kdr* L1014F et *kdr* L1014S ont été détectés au sein des espèces de *An. gambiae* respectivement par les techniques de Martinez-Torres *et al.* (1998) et de Ranson *et al.* (2000) (annexes 3.4 et 3.5). La détermination du génotype des moustiques *An. gambiae s.l.* pour la mutation *ace-1* G119S et la recherche de sporozoïtes de *P. falciparum* a été faite grâce à la technique de PCR quantitative (qPCR) (Boissière *et al.*, 2013; Essandoh *et al.*, 2013) (annexes 3.6 et 3.7).

1.4.2.5.4 Analyses des données

1.4.2.5.4.1 Paramètres entomologiques mesurés

Les paramètres entomologiques suivants ont été calculés :

✓ **La densité d'agressivité (ma) :**

$$ma = \frac{\text{Nombre total d'anophèles capturés}}{\text{Nombre de captureurs} \times \text{Nombre de jours de capture}}$$

✓ **Taux d'Infection (IS) :**

$$IS = \frac{\text{Nombre d'anophèles infectés par } P. falciparum}{\text{Nombre total d'anophèles analysés}} \times 100$$

✓ **Taux d'inoculation entomologique (TIE) :**

$$TIE = ma \times IS$$

✓ **Taux d'endophagie (TE) :**

$$TE = \frac{\text{Nombre d'anophèles capturés à l'intérieur}}{\text{Nombre total d'anophèles capturés}} \times 100$$

✓ **Taux de Parturité (TP) :**

$$TP = \frac{\text{Nombre d'anophèles femelles pares}}{\text{Nombre total d'anophèles femelles disséquées}} \times 100$$

1.4.2.5.4.2 Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.0.3) (The R Development Core Team, 2008). Les paramètres entomologiques (ma et TIE¹⁵ ; IS, TE et TP) ont été analysés en utilisant des Modèles Mixtes Linéaires Généralisés (GLMM, fonction 'glmer' du package lme4). Les variables fixes ont été la saison, la position du captureur. Nous avons mis en effet aléatoire les points de capture et les villages.

Pour la comparaison des variables de comptage tel que ma (nombre total d'anophèles capturés) et TIE (nombre anophèles infectés par *P. falciparum*) en fonction des saisons (enquêtes) et de la position du captureur (intérieur/extérieur), nous avons utilisé un modèle binomial négatif à effets mixtes (fonction 'glmer' du package lme4) (Douglas *et al.*, 2019).

L'IS, le TE et le TP ont été comparés entre les enquêtes, les espèces vectrices et la position du captureur (intérieur/extérieur) en utilisant un modèle binomial à effets mixtes (fonction 'glmer' du package lme4). En plus des autres variables fixes (saison, position du captureur), nous avons considéré l'effet de l'espèce.

Les variables explicatives (effet fixe) qui réduisaient significativement la puissance explicative ($p < 0,05$) ont été retenues dans les modèles finaux en utilisant la méthode "*backward stepwise deletion*" (on retire du modèle une à une les variables les moins significatives sans que cela n'affecte la qualité prédictive du modèle). Le Risque Relatif (RRf) pour les modèles binomiaux négatifs (ma et TIE) et les Odds Ratio (OR) ou Rapports de Cote (RC) pour les modèles binomiaux ont été calculés avec des intervalles de confiance de 95%.

Le test post hoc Turkey a été utilisé pour faire les comparaisons multiples entre les différentes modalités (par exemple, entre les différentes saisons) des effets fixes en utilisant la fonction « emmeans » dans le package « emmeans » (Russell *et al.*, 2019).

La composition spécifique des espèces anophéliennes a été comparée entre les saisons (enquêtes) en utilisant un test du *Chi-squared* d'indépendance « *Pearson's Chi-squared test of independence with simulated p-value* ».

Nous avons analysé l'activité de piquères des anophèles en comparant les heures médianes de capture (HMC) qui représentent l'heure à laquelle 50% des vecteurs piquant durant la nuit de capture étaient collectés à chaque saison (enquête) à l'aide d'un test Kruskal-Wallis et d'un test post-hoc de Dunn (fonction « dunnTest » du package « VIA » dans R) pour les comparaisons multiples (Dinno, 2017).

¹⁵ TIE a été mesuré comme un proxy de l'intensité de la transmission de *Plasmodium spp.*

Les fréquences alléliques de chaque mutation (*kdr* et *ace-1*) étudiées ont été comparées entre les saisons (enquêtes) et les villages pour chaque espèce à l'aide du « *G-test* » (Goudet et Raymond *et al.*, 1996) implémenté dans Genepop 4.7 et exécuté avec le logiciel R. Dans le but de tester la distribution et les changements de fréquence, nous avons testé si les fréquences génotypiques pour les 3 mutations de résistance étudiée étaient à l'équilibre de Hardy Weinberg (EHW). En cas de déséquilibre, nous avons testé l'excès ou le déficit des hétérozygotes en utilisant le « *score test* » (Rousset, 2017). Dans le but de tester la relation entre l'infection des vecteurs et les génotypes pour les mutations, nous avons utilisé un test de *Pearson's Chi-square tests* (ou un test exact de Fisher quand le nombre d'individus était inférieur à 5).

1.4.2.6 Mesure de l'exposition des populations humaines aux piqûres de vecteurs du paludisme : étude de pré-intervention

La surveillance des données entomologiques ainsi que la collecte d'informations relatives aux comportements des populations locales demeurent des actions prioritaires pour mesurer et prédire l'exposition humaine aux vecteurs du paludisme (Killeen *et al.*, 2006; Moiroux *et al.*, 2014; Monroe *et al.*, 2019) afin d'évaluer l'efficacité des méthodes de LAV. L'exposition aux piqûres des vecteurs du paludisme se réfère aux interactions comportementales entre les humains (utilisation des outils de LAV) et les anophèles (comportement de vecteurs).

1.4.2.6.1 Comportements d'utilisation des MILDA et exposition des humains aux piqûres de vecteurs

Afin d'obtenir des données suffisantes et pertinentes sur le comportement d'utilisation des MILDA par la population humaine, nous avons enquêté auprès de 401 et 339 ménages sélectionnés de façon randomisée en saison sèche (février à avril 2017) et en saison des pluies (septembre 2017) respectivement (soit 15 et 13 ménages en moyenne par village). Dans chaque ménage (concession) sélectionné, 3 personnes au maximum ont été choisies de façon aléatoire dans chacun des 3 groupes d'âge suivants : 0-5 ans, 6-17 ans et ≥ 18 ans. Chaque chef de ménage a été soumis à un questionnaire. Il s'agissait notamment d'enregistrer l'heure à laquelle chaque personne sélectionnée (i) était entrée et sortie de la maison la nuit précédant l'enquête et (ii) la présence et les heures d'utilisation des moustiquaires la nuit précédant l'enquête (Moiroux *et al.*, 2014). Afin de connaître le poids relatif de chaque groupe d'âge au sein de la population, nous avons recensé le nombre total d'individus appartenant à ces groupes dans chaque ménage. Au total, 3 045 et 2 880 personnes (représentant le nombre d'individus enquêtés par saison) ont été enquêtées en saison sèche et en saison des pluies respectivement, représentant 35,08% et 33,17% de l'ensemble de la population des 27 villages selon le recensement réalisé par notre

équipe en 2016 (Soma *et al.*, 2020). Les enquêtes sur le comportement d'utilisation des moustiquaires et d'exposition aux piqûres des vecteurs ont été réalisées en utilisant l'application ODK à travers des questionnaires incorporés dans des tablettes (Soma *et al.*, 2021b et annexe 4).

1.4.2.6.2 Analyse des données

L'analyse des données d'exposition des humains à la piqûre des vecteurs a été réalisée en utilisant les modèles mathématiques décrits par Killeen *et al.* (2006) et Moiroux *et al.* (2014). Nous avons estimé la protection personnelle « vraie » moyenne offerte par les moustiquaires (c'est-à-dire la proportion de piqûres évitées à l'intérieur et à l'extérieur en moyenne en utilisant une MILDA) ainsi que la proportion de piqûres reçues à l'intérieur par les utilisateurs de MILDA. L'exposition aux piqûres de vecteurs pendant les heures passées sous MILDA a été supposée réduite de 92% (Corbel *et al.*, 2012; Moiroux *et al.*, 2014). De plus, pour caractériser la transmission résiduelle, nous avons calculé la proportion de piqûres reçues avant 20h00 et après 05h00 (c'est-à-dire les périodes pendant lesquelles moins de 50% de la population est couchée). Toutes les valeurs d'exposition aux piqûres des vecteurs ont été calculées au niveau du village et de la zone d'étude, pour chaque groupe d'âge ainsi que pour la population totale. Pour ces calculs, nous avons utilisé un package R (The R Development Core Team, 2008) appelé « *biteExp* » développé par notre équipe.

1.4.2.7 Étude de post-intervention : mesure de l'impact des stratégies de lutte complémentaires au MILDA

1.4.2.7.1 Évaluation de la qualité de la pulvérisation intradomiciliaire

Pour évaluer la qualité des traitements, deux villages (Nipodja et Dangbara) ont été sélectionnés au hasard parmi les 5 villages traités pour mesurer la quantité d'insecticide pulvérisée sur les murs et le suivi de l'activité résiduelle du pirimiphos méthyl. Dans chaque village, six (6) maisons dont trois construites en banco et trois en ciment ont été choisies pour les tests. Ces maisons (au nombre de 12 pour les 2 villages) ont été pulvérisées par différents opérateurs afin de minimiser les potentiels biais liés à l'opérateur. Nous avons posé deux lots de papier Whatman N° 1 (10 cm x 10 cm) dont un lot non plastifié et l'autre ayant une face plastifiée sur chacune des surfaces intérieures des quatre murs de chaque maison avant d'application de l'insecticide. Nous avons plastifié un papier pour tester l'hypothèse selon laquelle l'interaction avec le mur diminue la concentration de l'insecticide sur le papier après la pulvérisation (Moiroux *et al.*, 2018). Les papiers ont été fixés dans les zones peu probables de chevauchement lors de la pulvérisation afin de s'assurer que la quantité d'insecticide soit

constante sur les deux lots de papiers. La face plastifiée du second lot de papier Whatman N° 1 a été collée sur le mur. Les papiers ont été collectés 24 heures après la pulvérisation pour l'analyse chimique. Chaque échantillon de papier a été séparément emballé dans du papier aluminium étiqueté avec le numéro de la maison, le code du village, la date de pulvérisation, l'emplacement sur le mur, le type de murs, etc. Les endroits où les papiers étaient fixés ont été marqués pour éviter que les tests en cône s'y effectuent ultérieurement. Les papiers filtres ont été conservés dans un réfrigérateur à +4°C avant de les envoyer au centre collaborateur de l'OMS à Gembloux, en Belgique pour l'analyse chimique.

1.4.2.7.2 Collecte et élevage des larves d'anophèles

Dans le but d'effectuer le contrôle qualité des traitements mis en place, nous avons effectué des collectes de larves pour l'évaluation de la sensibilité des vecteurs aux insecticides par les tests en tube OMS et pour le suivi de l'activité résiduelle du pirimiphos méthyl en utilisant les tests en cônes.

Les bioessais ont été réalisés avec la souche sensible de *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* » (KISUMU1, MRA-762, VectorBase stable ID VBS0000026 sur vectorbase.org) maintenue en élevage et avec une souche « *sauvage* » de *An. gambiae s.l.* Les larves d'anophèles (souche sauvage) ont été collectées dans des gîtes naturels à Bagane (village non pulvérisé), par la méthode de dipping et ramenées à l'insectarium de l'IRSS à Bobo-Dioulasso (Figure 14A&B). Les larves ont été élevées dans les conditions standards de l'insectarium (température 27 ± 2 °C ; humidité relative : $70 \pm 5\%$; 12h : 12h en alternance jour/nuit) dans un (1) litre d'eau pour environ 200 larves (Figure 15C). Ces larves ont été nourries avec du TetraMinBaby®. Après le stade nymphal, les anophèles adultes ont été maintenus dans des cages (30x30x30 cm) et nourris avec une solution de glucose 10% imbibée sur un tampon de coton hydrophile. Les femelles adultes de *An. gambiae s.l.* ont été identifiées à l'aide de clés d'identification morphologique pour les différents tests biologiques (Gillies et Coetzee, 1987).



Figure 14 : Collecte (A), conditionnement des larves sur le terrain (B) et élevage des moustiques à l'insectarium (C) (Source : Soma, 2017).

1.4.2.7.3 Les tests de sensibilité aux insecticides

La sensibilité de la population locale de *An. gambiae s.l.* a été évaluée suivant le protocole des tests en tubes de l'OMS (WHO, 2016a) avec les quatre familles d'insecticides utilisées en santé publique : carbamates (bendiocarb 0,1%), pyréthrinoïdes (alphacyperméthrine 0,05%, perméthrine 0,75% et deltaméthrine 0,05%), organochlorés (DDT 4%) et organophosphorés (chlorpyrifos méthyl 0,4% et pririmiphos méthyl 0,25%) (Figure 15).

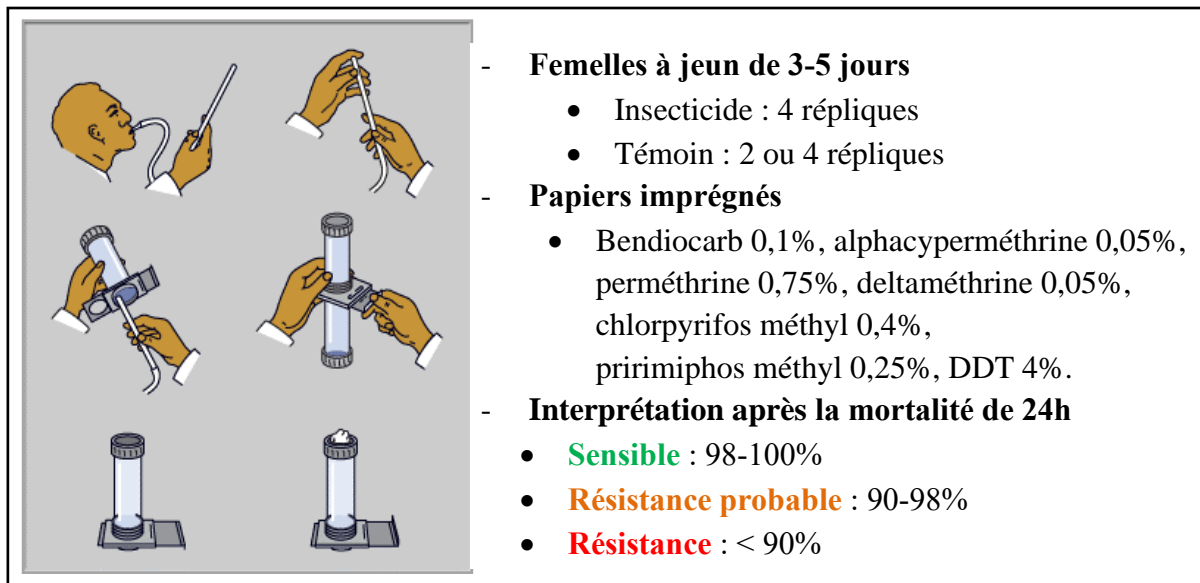


Figure 15 : Différentes étapes du test de sensibilité en tubes OMS (WHO, 2016a).

1.4.2.7.4 Évaluation de l'efficacité résiduelle

Les tests en cônes ont été effectués 48 heures après la pulvérisation (T0) puis un suivi mensuel a été réalisé pour évaluer l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl sur les surfaces traitées (Figure 16). Ces tests ont été réalisés simultanément avec *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* », souche sensible et avec la souche sauvage de *An. gambiae s.l.* jusqu'à 7 mois après traitement. Nous avons réalisé un test supplémentaire une année (12 mois) après les traitements avec uniquement la souche sensible *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* ». Dans chaque maison, 4 cônes standard de l'OMS ont été fixés et 10 femelles de moustiques à jeun, âgées de 3 à 5 jours ont été introduites dans chaque cône, pendant 30 minutes selon les procédures de l'OMS (WHO, 2016a). Après ce temps d'exposition, les moustiques ont été transférés dans des gobelets (150 ml), le nombre de moustiques assommés après 60 min (KD₆₀) a été noté. Nous avons maintenu les moustiques en observation au laboratoire (27° C ± 2 et 70% HR ± 10) et nourris au glucose 10%. Au bout de 24 heures, le pourcentage de mortalité a été déterminé.



Figure 16 : Test en cônes OMS sur les murs en ciment (A) et en banco (B) (Source : Soma, 2018).

1.4.2.8 Mesure de l'impact des stratégies de lutte complémentaires sur les indicateurs entomologiques du paludisme

La collecte des moustiques s'est déroulée en quatre enquêtes entomologiques post-intervention : Novembre 2017, Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 par capture sur homme (CSH). Les méthodes utilisées sont les mêmes que celles décrites précédemment pour les études de pré-intervention (Cf. § 1.4.2.5.1 à 1.4.2.5.4, pp. 67-69). Ces enquêtes post-intervention ont permis d'évaluer l'efficacité additionnelle de la PID et de l'IEC sur la transmission de *Plasmodium spp.*

Les analyses ont été réalisées avec logiciel R (version 4.0.3) (The R Development Core Team, 2008). Les paramètres entomologiques (ma, TIE, IS, TE et TP) ont été analysés en utilisant des Modèles Mixtes Linéaires Généralisés (GLMM, fonction 'glmmTMB' du package glmmTMB). Les variables fixes ont été le traitement (MILDA, PID, IEC) et la saison. Nous avons mis en effets aléatoires les maisons (point de capture) et les villages. Comme la randomisation des villages dans les différents traitements n'était pas basée sur les données entomologiques, les modèles ont été ajustés pour les valeurs de ces différents paramètres mesurés en pré-intervention ce qui revient à ajouter en effet fixe, la mesure pré-intervention de la variable d'intérêt. Les valeurs des différentes variables d'intérêt (ma, TIE, IS, TE et TP) prédites par les modèles ont été comparées entre les interventions (PID et IEC) et le témoin

(MILDA seules). Les analyses statistiques ont été réalisées selon les méthodes décrites dans les § 1.4.2.5.4.2, pp. 70-71.

La sensibilité de *An. gambiae s.l.* aux insecticides a été analysée en utilisant un modèle de régression binomiale avec la mortalité comme réponse et le type d'insecticide comme variable explicative (effet fixe). La fonction « `brglm` » du package « `brglm` » (Kosmidis, 2019) a été utilisée et exécutée dans R pour les jeux de données présentant de la séparation¹⁶ de données (« *data separation* »). Cette fonction a permis d'ajuster les modèles en utilisant la méthode de réduction du biais développée par Firth (1993). Les mortalités moyennes (MM) et les intervalles de confiance à 95% pour chaque insecticide ont été calculés en utilisant la fonction « `emmeans` » du package « `emmeans` ». Pour la comparaison de la concentration du pirimiphos-méthyl sur les papiers filtres, nous avons utilisé un modèle linéaire de type Gaussien à effets mixtes (fonction « `glmmTMB` » du package « `glmmTMB` »). Les variables fixes ont été le type de mur (banco ou ciment) et le type de papier (plastifié ou non-plastifié). Le numéro de la maison et le village ont été mis en effets aléatoires.

L'efficacité résiduelle (mortalité) du pirimiphos-méthyl mesurée par les tests en cônes a été analysée à l'aide d'un modèle binomial à effets mixtes (fonction « `glmmTMB` » du package « `glmmTMB` »). Les variables fixes ont été le type de mur et la durée (log transformée) après pulvérisation. Le numéro de la maison et le village ont été mis en effets aléatoires. La fonction « `predict` » a été utilisée pour prédire le temps à partir duquel les mortalités sont inférieures au seuil d'efficacité (80%) (WHO, 1998, 2016a). Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés pour ces prédictions sous R.

Le test post hoc Turkey a été utilisé pour faire les comparaisons multiples entre les effets fixes (type de mur et type de papier) et le calcul des moyennes avec les intervalles de confiance à 95% en utilisant la fonction « `emmeans` » dans le package « `emmeans` » (Russell *et al.*, 2019).

¹⁶ La « séparation de données » s'effectue lorsqu'on essaie d'ajuster un modèle de régression logistique ordinal ou binaire. Elle se produit lorsqu'une variable prédictive (ou un ensemble de variables prédictives) prédit parfaitement la variable de résultat.

1.4.3 Projet « PMI »

Dans le cadre du projet PMI, la PID à base de pirimiphos méthyl a été implémentée en juin 2018 dans le Centre-Nord à Kongoussi par le PNLP en collaboration avec PMI/VectorLink selon les mêmes procédures que celles décrites précédemment (Cf. § 1.4.2.7.2, p.73 et § 1.4.2.7.4, p.75).

L'évaluation de l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl a été réalisée dans le district sanitaire de Kongoussi dans deux sites : au secteur 5 de la ville (site urbain) et à Ylou (site rural). Ces sites étaient distants d'au moins 20 km.

Les tests en cônes ont été effectués dans 10 maisons (5 maisons dans le site urbain et 5 maisons dans le site rural) sélectionnées de façon randomisée parmi les maisons pulvérisées par différents opérateurs. Dans chaque maison, nous avons fixé 3 cônes sur le mur à des hauteurs de 0,5 ; 1 et 1,5 mètre. Les tests ont été effectués chaque mois sur les murs en banco et en ciment avec la souche sauvage (collectées à Kongoussi) de *An. gambiae s.l.* et la souche sensible de *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* » durant 9 et 11 mois, respectivement. L'analyse statistique a été décrite dans le § 1.4.2.8, pp. 76-77.

1.4.4 Projet « Peinture »

Cette partie présente les différentes méthodes utilisées pour comparer l'efficacité résiduelle de la peinture insecticide en combinaison avec différents enduits (traditionnels et/ou modernes) sur les murs en ciment et en banco à Milkpo, un village situé dans la région du Sud-Ouest du Burkina Faso.

1.4.4.1 Description de l'enduit Inesfly et des enduits traditionnels

Un enduit est un mélange pâteux avec lequel on recouvre un mur ou un support, pour avoir une surface uniforme et plane. Ces enduits visent à protéger les murs contre la remontée d'humidité, de froid, les effets du vent, du soleil mais ils visent aussi à embellir et assainir le cadre de vie (Kadjile, 2010).

L'enduit Inesfly est constitué de résine copolymère acrylique en phase aqueuse. Pour la réalisation de l'enduit traditionnel, nous avons utilisé du sable fin dont nous avons préalablement retiré les impuretés. Le mélange final était constitué de sable, de charges végétales (feuilles de karité), animales (bouses de vache) et d'eau. Ce mélange est traditionnellement utilisé dans la région du Sud-Ouest pour enduire l'intérieur et l'extérieur des maisons. Avant l'application du mélange sur le mur, nous avons débarrassé les murs de la poussière et humidifié les murs pour permettre un bon accrochage de l'enduit et son séchage.

1.4.4.2 Protocole expérimental

Nous avons travaillé dans 20 maisons choisies de façon randomisée à travers un échantillonnage aléatoire simple dans le village de Milkpo (Diébougou). Ces maisons ont été séparées l'une de l'autre d'au moins 30 m.

Nous avons testé au total, 6 traitements de peinture insecticide réalisés en duplicata (2 maisons par traitement) dont 4 sur les murs en banco et 2 sur les murs en ciment. Les traitements des murs en banco étaient organisés selon 4 configurations : peinture insecticide seule « P » (n = 2 maisons), peinture insecticide + enduit Inesfly « PI » (n = 2 maisons), peinture insecticide + enduit traditionnel « PT » (n = 2 maisons) et peinture insecticide + enduit Inesfly + enduit traditionnel « PIT » (n = 2 maisons). Les traitements sur les murs en ciment ont été réalisés selon 2 configurations : peinture insecticide seule « P » (n = 2 maisons) et peinture insecticide + enduit Inesfly « PI » (n = 2 maisons). Les contrôles étaient constitués de 4 traitements sans peinture insecticide, organisés selon les configurations suivantes : peinture simple (n = 2 maisons), enduit Inesfly seul (n = 2 maisons), enduit traditionnel seul (n = 2 maisons) et mur sans aucun traitement (n = 2 maisons).

L'enduit Inesfly (I) a été appliqué en une couche sur une superficie de 2 m² dans les maisons en banco et en ciment (Figure 17A) tandis que l'enduit traditionnel (T) a été appliqué de façon locale par les populations dans les maisons en banco uniquement.

Dans chaque maison, nous avons délimité 2 parties (carré) de 0,16 m² (0,4 x 0,4 m) chacune pour l'application de la peinture. La peinture insecticide (P) a été appliquée à l'intérieur des maisons à une concentration de 0,16 kg/m² sur les carrés en une couche le 28 Septembre 2018 (Figure 17B). La peinture a été appliquée avec des rouleaux de manière uniforme (Figure 17).

Les participants de l'étude ont donné leur consentement éclairé pour que leur maison soit peinte avec une peinture insecticide (annexe 6.5).



Figure 17 : Application d'un enduit (A) et de la peinture insecticide (B) sur les murs (*Source : Soma, 2018*).

1.4.4.3 Monitoring de la rémanence : bio essais en cônes OMS

Un suivi mensuel a été effectué d'octobre 2018 à décembre 2019 afin d'évaluer la rémanence de la peinture insecticide en suivant le protocole de l'OMS en cônes (WHO, 2016a) décrit plus haut (*Cf. § 1.4.2.7.4, p.75*). Nous avons effectué les tests mensuels d'efficacité résiduelle avec les souches de *An. coluzzii* « VK » (souche résistante aux pyréthriinoïdes) et de *An. gambiae s.s.* « Kisumu » (souche sensible) pendant 420 jours (14 mois). Sur chaque surface testée, 3 cônes ont été fixés et 10 femelles à jeun (âgées de 3 à 5 jours) de chaque souche ont été introduites dans chaque cône pendant 30 minutes d'exposition (Figure 18). Les premiers tests en cônes OMS (T0) ont été réalisés 48h après application de la peinture.

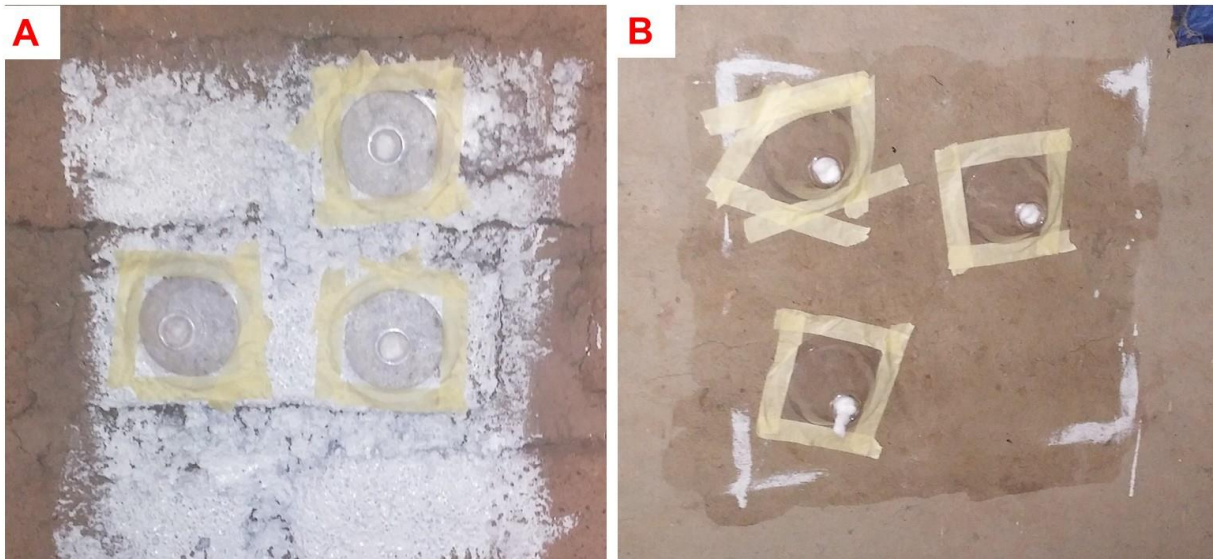


Figure 18 : Disposition des cônes OMS pour les bio essais sur les murs : A) *Banco* + *Enduit Inesfly* + *Peinture insecticide*, B) *Banco* + *Enduit Inesfly* (Source : Soma, 2018).

1.4.4.4 Analyse statistique

L'efficacité résiduelle (mortalité) de la peinture insecticide mesurée par les tests en cônes a été analysée à l'aide d'un modèle binomial à effets mixtes en considérant la mortalité comme la réponse, le temps et le traitement en effets fixes. La fonction « *brglm* » du package « *brglm* » (Kosmidis, 2019) a été utilisée et exécutée dans R. Le reste de la méthodologie a été celle décrite pour l'analyse résiduelle (mortalité) du pirimiphos-méthyl (Cf. § 1.4.2.8, p. 77).

Partie 3 : Résultats et discussion

Dans cette partie, nous présenterons les résultats auxquels nous sommes arrivés. Dans l'introduction de chacun des chapitres, nous indiquerons quelle valorisation scientifique a pu en être faite à travers les articles publiés ou en préparation. Nous exposerons la méthodologie particulière à laquelle nous avons fait appel si elle était spécifique.

Chapitre 1. Caractérisation de la population anophélienne, mécanismes de résistance aux insecticides et mesure de la transmission du paludisme avant la mise en place des outils complémentaires aux MILDA

Les résultats présentés dans ce chapitre ont fait l'objet d'un preprint déposé dans **BioRxiv**. Ce preprint a été publié dans le journal **PloS One** (**article 1**). En outre, un deuxième article a été publié à **Malaria journal** (**article 2**). Nous avons par ailleurs été associés à l'étude réalisée à Korhogo en Côte d'Ivoire dans le cadre du projet REACT. Cet article a été déposé dans **BioRxiv** et publié dans le journal **Parasite** (**article 3**).

1.1 Introduction

L'émergence des résistances physiologiques (Ranson *et al.*, 2011; Hemingway *et al.*, 2016; Ranson et Lissenden, 2016) et comportementales (Moiroux *et al.*, 2012; Carrasco *et al.*, 2019; Monroe *et al.*, 2019) aux insecticides a été observée chez les moustiques, dans la plupart des régions d'Afrique. Cette situation pourrait compromettre l'efficacité des outils de LAV et expliquer ainsi le récent rebond des cas de paludisme en Afrique (WHO, 2019d). Il s'avère nécessaire de trouver des méthodes de lutte alternatives et/ou complémentaires pouvant limiter la propagation de ces mécanismes de résistance, afin de maintenir ou de renforcer l'efficacité des outils de lutte actuels.

Des stratégies complémentaires sont en développement dans l'optique d'être incluses dans les plans stratégiques des programmes nationaux de lutte contre le paludisme (PNLP) en Afrique (Storeng et Palmer, 2019). Cependant, avant la mise en place de ces méthodes de lutte, une meilleure connaissance des espèces vectrices et de la transmission du paludisme à l'échelle locale est essentielle pour une lutte efficace (Duvallet *et al.*, 2017). C'est dans ce contexte que nous avons fourni une description actualisée des vecteurs de *Plasmodium* spp (Soma *et al.*, 2021a ; article 2). En outre, nous avons décrit la bionomie des vecteurs afin de fournir des données actualisées sur les mécanismes de résistance des vecteurs aux insecticides et la transmission du paludisme qui serviront de données de base pour l'essai randomisé contrôlé « REACT » au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire (Zogo, *et al.*, 2019b; Soma *et al.*, 2020).

Dans cette partie nous présenterons les principaux résultats des enquêtes conduites dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé (ERC) réalisé dans 27 villages du district sanitaire de Diébougou, au Sud-Ouest du Burkina Faso sur la bionomie des vecteurs, les mécanismes de

résistance aux insecticides et la transmission du paludisme avant la mise en place des stratégies complémentaires aux MILDA.

1.2 Rappel méthodologique

La collecte des moustiques a été réalisée au cours de trois enquêtes entomologiques en janvier 2017 (saison froide sèche), en mars 2017 (saison chaude sèche) et en juin 2017 (saison des pluies) par capture sur homme (CSH). Ces collectes ont permis de faire une description actualisée de la transmission du paludisme dans le district sanitaire de Diébougou avant la mise en place de stratégies complémentaires aux MILDA. Les moustiques ont été collectés de 17h00 à 09h00 à l'extérieur et à l'intérieur de quatre (4) maisons. Nous avons identifié ces moustiques au niveau genre et espèce à l'aide de clés d'identification taxonomique. Les analyses moléculaires ont permis d'identifier les espèces du complexe *An. gambiae s.l.* et du groupe *An. funestus*, de rechercher des gènes de résistance aux insecticides et la présence de *P. falciparum* dans les moustiques (annexe 3). Les méthodes de collecte, d'identification des moustiques et d'analyse des données ont été décrites en détails dans la partie méthodologie générale (Cf. § 1.4.2.5, pp. 67-71).

1.3 Résultats

1.3.1 Diversité culicidienne des vecteurs

Au total, 2591 moustiques femelles appartenant à quatre genres ont été collectés : *Anopheles spp* (n = 1936, 74,72%), *Aedes spp* (n = 481, 18,56%), *Culex spp* (n = 161, 6,21%) et *Mansonia spp* (n = 13, 0,50%) (Tableau II).

Pendant la saison sèche froide, *An. funestus s.s.* a été l'espèce majoritaire, représentant 78,64% (n = 221/281) de la population anophélienne, suivie par *An. gambiae s.s.* 6,04%, (17/281), *An. coluzzii* 4,98%, (14/281) et *An. pharoensis* 4,98%, (14/281) (Tableau II). *An. coluzzii* a presque totalement remplacé *An. funestus s.s.* durant les collectes effectuées en saison sèche chaude (75,86%, n = 220/290 de *An. coluzzii* vs 8,27%, n = 24/290 de *An. funestus s.s.*) et en saison des pluies (65,71%, n = 897/1365 de *An. coluzzii* vs environ 1% de *An. funestus s.s.*) (Tableau II). Les effectifs des autres espèces anophéliennes collectées ont été faibles (*An. nili* (n = 3), *An. pharoensis* (n = 23), *An. rufipes* (n = 1) et *An. squamosus* (n = 1)) avec des proportions d'environ 1% (Tableau II).

Une forte variabilité temporelle a été observée dans la composition spécifique des populations d'anophèles (Pearson's Chi-squared test, $\chi^2 = 1339,7$, simulated p-value = 0,0005).

Les densités agressives (ma) moyennes des *Anopheles spp* capturés ont été de 1,30 ; 1,34 et 6,31 piqûres/homme/nuit ($p.h^{-1}.n^{-1}$) en saison sèche froide, en saison sèche chaude et en saison des pluies, respectivement (Figure 19). Les densités agressives ont été significativement plus élevées en saison des pluies qu'en saison sèche froide (Risque Relatif « RRf » = 0,090 [0,063 ; 0,130], Tukey's $p < 0,0001$) et qu'en saison sèche chaude (RRf = 0,078 [0,054 ; 0,114], Tukey's $p < 0,0001$).

Tableau II : Abondance et diversité de la faune culicidienne en fonction des saisons dans 27 villages à Diébougou en 2017.

Espèces collectées	Saison sèche froide	Saison sèche chaude	Saison des pluies	Total
<i>Aedes aegypti</i>	2	1	103	106
<i>Aedes africanus</i>	0	0	6	6
<i>Aedes fowleri</i>	0	0	100	100
<i>Aedes furcifer</i>	0	0	101	101
<i>Aedes luteocephalus</i>	0	0	16	16
<i>Aedes opok</i>	0	0	16	16
<i>Aedes vexans</i>	0	0	89	89
<i>Aedes vittatus</i>	0	6	41	47
<i>Anopheles gambiae s.l. NA</i>	0	14	104	118
<i>An. arabiensis</i>	4	8	62	74
<i>An. coluzzii</i>	14	220	897	1131
<i>An. gambiae s.s.</i>	17	22	286	325
Groupe <i>Anopheles funestus</i>	230	25	5	260
<i>Anopheles nili</i>	1	0	2	3
<i>Anopheles pharoensis</i>	14	1	8	23
<i>Anopheles rufipes</i>	1	0	0	1
<i>Anopheles squamosus</i>	0	0	1	1
<i>Culex cinereus</i>	1	9	15	25
<i>Culex decens</i>	0	1	2	3
<i>Culex poicilipes</i>	0	1	1	2
<i>Culex quinquefasciatus</i>	21	42	62	125
<i>Culex univittatus</i>	1	0	5	6
<i>Mansonia africana</i>	4	4	0	8
<i>Mansonia uniformis</i>	2	0	3	5
Total	312	354	1925	2591

NA : non identifiée au sein du complexe

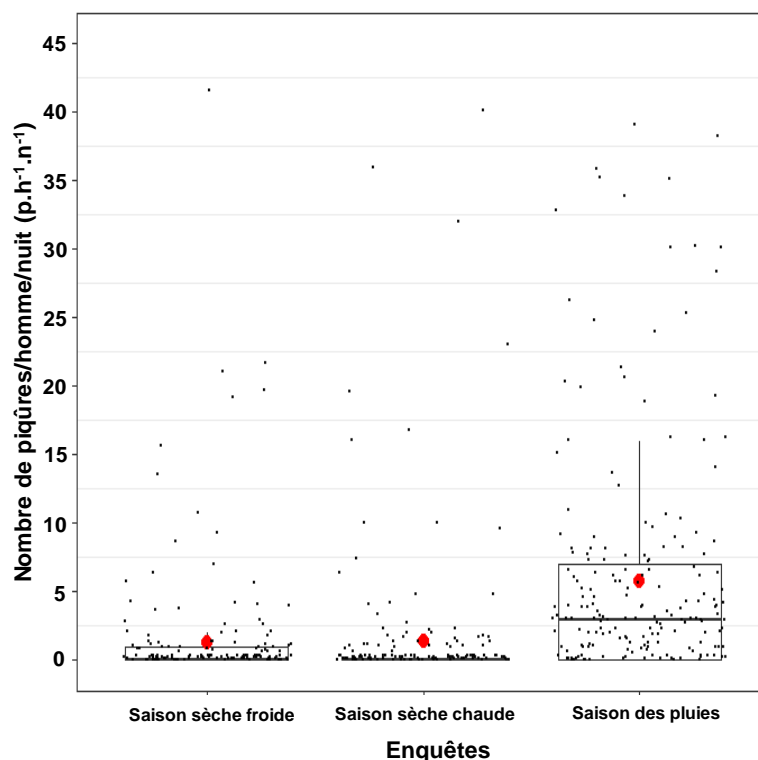


Figure 19 : Densité agressive moyenne des vecteurs capturés en fonction des saisons dans 27 villages à Diébougou en 2017. Les boites indiquent les 1^{er}-3^{ème} quartiles et le trait noir horizontal représente la médiane des densités agressives. Les « barres » sont des moustaches qui représentent les percentiles 2,5-97,5 des densités agressives par enquête. Les petits points noirs indiquent les densités agressives (ma) enregistrées à chaque point de collecte et les points rouges le « ma » moyen par enquête.

1.3.2 Comportement trophique des vecteurs

Le taux d'endophagie des *Anopheles spp* [IC95%] a été de 63,23% [57,50 ; 68,96], 50,18% [44,27 ; 56,09] et 57,18% [54,44 ; 59,90] respectivement en saison sèche froide, en saison sèche chaude et en saison des pluies (Tableau III). Les taux de d'endophagie n'ont pas varié significativement entre les saisons (Test de Tukey, $p > 0,20$).

L'heure médiane de piqûre pour *An. coluzzii*, *An. gambiae s.s.* et *An. pharoensis* est située entre 01h00 et 02h00 tandis que celle de *An. funestus s.s.* et *An. arabiensis* se produit une heure plus tard (entre 02h00 et 03h00) (Figure 20). Nous avons observé une différence significative de l'heure médiane de piqûre entre *An. funestus s.s.* et *An. coluzzii* (Dunn's multiple comparison test p -value = 0,01). Ces différences ont été également significatives entre *An. funestus s.s.* et *An. gambiae s.s.* (Dunn's multiple comparison test p -values = 0,004).

Nos résultats ont montré une activité de piqûre des vecteurs à partir de 18h00 principalement chez *An. coluzzii*, *An. gambiae s.s.*, *An. pharoensis* et *An. funestus s.s.* En outre, nous avons capturé des vecteurs (*An. coluzzii*, *An. gambiae s.s.* et *An. funestus s.s.*) après 5h00 du matin (Figure 20).

Tableau III : Endophagie et exophagie des anophèles collectés durant la période de pré-intervention dans 27 villages à Diébougou (REACT) en 2017

Espèces	Saison sèche froide		Saison sèche chaude		Saison des pluies	
	Intérieur	Extérieur	Intérieur	Extérieur	Intérieur	Extérieur
<i>An. arabiensis</i>	2	2	2	6	31	31
<i>An. coluzzii</i>	5	9	106	114	525	372
<i>An. gambiae s.s.</i>	14	3	16	6	159	127
<i>An. funestus s.s.</i>	146	75	14	10	3	2
<i>An. nili</i>	1	-	-	-	1	1
<i>An. pharoensis</i>	3	11	-	1	2	6
<i>An. rufipes</i>	1	-	-	-	-	-
<i>An. squamosus</i>	-	-	-	-	-	1
Total	172	100	138	137	721	540
% Endo [IC 95%]	63,23 [57,50 ; 68,96]		50,18 [44,27 ; 56,09]		57,17 [54,44 ; 59,90]	

Endo : Endophagie ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

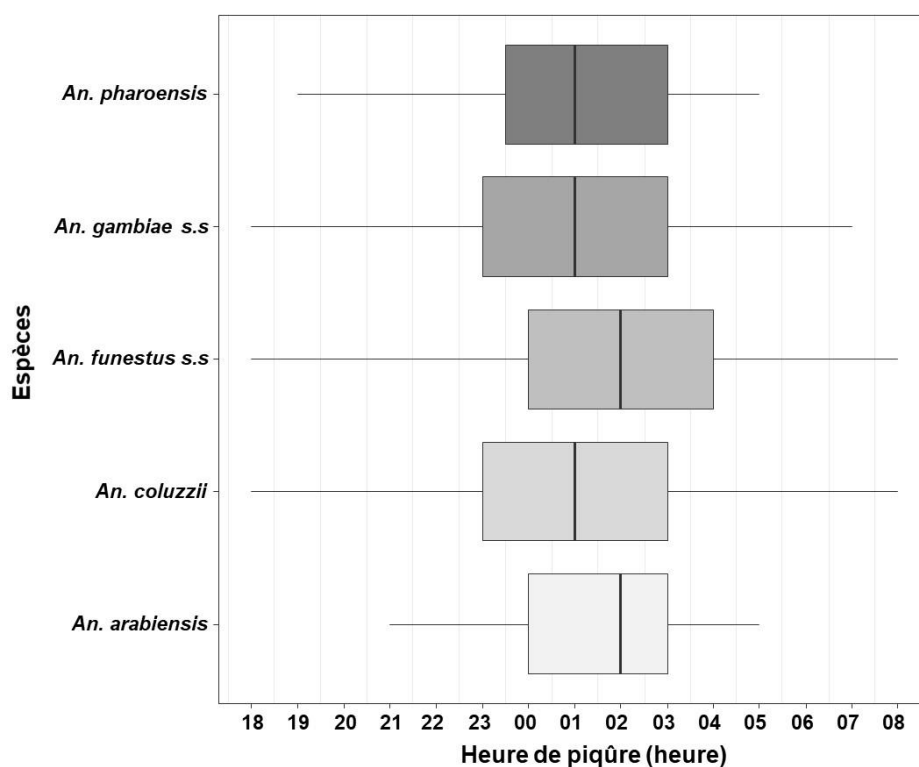


Figure 20 : Heure médiane de piqûre des vecteurs dans 27 villages à Diébougou en 2017. Les boîtes indiquent les 1er-3ème quartiles et l'heure médiane des activités de piqûre en trait verticale. Les moustaches représentent les percentiles 2,5-97,5. L'heure médiane de piqûre représente l'heure à laquelle 50% des vecteurs piquant étaient collectés durant la nuit de capture.

1.3.3 Intensité de la transmission et taux de parturité des vecteurs

Au total 1 808 anophèles ont été analysés pour la recherche de l'infection à *Plasmodium falciparum* à partir des tête-thorax en utilisant la technique de la qPCR. L'indice sporozoïtique (IS) moyen a été de 6,98% [2,03 ; 14,38] (19/272), 6,90% [1,03 ; 11,35] (19/275) et 6,42% [0,00 ; 6,49] (81/1261) en saison sèche froide, en saison sèche chaude et en saison pluvieuse, respectivement (Tableau IV).

Les taux d'inoculation entomologique (TIE) ont été de 0,087 [0,06 ; 0,10], 0,089 [0,05 ; 0,11] et 0,375 [0,30 ; 0,44] piqûres infectantes par homme par nuit ($\text{pi.h}^{-1}.\text{n}^{-1}$) en saison sèche froide, en saison sèche chaude et en saison des pluies, respectivement (Tableau IV). Les TIE ont été significativement plus élevés en saison des pluies comparativement à la saison sèche froide (RRf = 0,25 [0,11 ; 0,56], $p = 0,0002$) et à la saison sèche chaude (RRf = 0,23[0,10 ; 0,51], $p = 0,0001$).

Au total 1 834 femelles ont été disséquées pour déterminer l'âge physiologique des anophèles. Le taux de parturité moyen a été de 76,00% [68,51 ; 83,48], 78,80% [72,28 ; 85,32] et 66,66% [63,14 ; 70,18] en saison sèche froide, en saison sèche chaude et en saison des pluies, respectivement (Tableau V). Les taux de parturité moyens ont été significativement plus élevés en saison sèche froide et chaude qu'en saison des pluies (OR = 2,1; [1,21 ; 3,70], $p\text{-value} = 0,0051$).

Le taux de parturité n'a pas été significativement différent entre les espèces anophéliennes ($\chi^2 = 2,2$, $df = 3$, $p = 0,51$).

Tableau IV : Paramètres entomologiques de la transmission : indices sporozoïtiques et taux inoculation entomologique dans 27 villages à Diébougou en 2017

Espèces	Saison sèche froide			Saison sèche chaude			Saison des pluies		
	n	IS (%)	TIE	n	IS (%)	TIE	n	IS (%)	TIE
<i>An. arabiensis</i>	4	0	0	8	12,5	0,005	62	1,61	0,005
<i>An. coluzzii</i>	14	14,29	0,009	220	7,73	0,079	897	6,35	0,264
<i>An. gambiae s.s.</i>	17	11,76	0,009	22	4,55	0,005	286	8,04	0,106
<i>An. funestus s.s.</i>	221	6,79	0,069	24	0	0	5	0	0
<i>An. nili</i>	1	0	0	-	-	-	2	0	0
<i>An. pharoensis</i>	14	0	0	1	0	0	8	0	0
<i>An. rufipes</i>	1	0	0	-	-	-	-	-	-
<i>An. squamosus</i>	-	-	-	-	-	-	1	0	0
Total	272	6,98	0,087	275	6,90	0,089	1261	6,42	0,375
[IC95%]		[2,03 ; 14,38]	[0,06 ; 0,10]		[1,03 ; 11,35]	[0,05 ; 0,11]		[0,00 ; 6,49]	[0,30 ; 0,44]

n : Effectifs testés ; *IS* : indice sporozoïtique ; *TIE* : taux inoculation entomologique ; *IC95%* : intervalle de confiance à 95%

Tableau V : Taux de parturité des anophèles collectés durant la période de pré-intervention dans 27 villages à Diébougou en 2017

Espèces	Saison sèche froide			Saison sèche chaude			Saison des pluies		
	nombre disséqués	nombre pares	taux de parturité (%) [IC 95%]	nombre disséqués	nombre pares	taux de parturité (%) [IC95%]	nombre disséqués	nombre pares	taux de parturité (%) [IC95%]
<i>An. arabiensis</i>	1	0	0	2	1	50,00 [0,0 ; 100]	26	19	73,07 [56,02 ; 90,12]
<i>An. coluzzii</i>	5	3	60,00 [17,05 ; 100]	115	93	80,87 [73,68 ; 88,05]	457	292	63,89 [59,49 ; 68,29]
<i>An. gambiae s.s.</i>	9	8	88,89 [68,35 ; 100]	17	11	64,70 [41,98 ; 87,42]	197	143	72,58 [66,35 ; 78,81]
<i>An. funestus s.s.</i>	108	83	76,85 [68,89 ; 84,80]	16	13	81,25 [62,12 ; 100]	3	1	33,33 [0,00 ; 86,67]
<i>An. nili</i>	-	-	-	-	-	-	1	1	100,00
<i>An. pharoensis</i>	2	1	50,00 [0 ; 100]	1	1	100	6	4	66,66 [28,94 ; 100]
Total	125	95	76 [68,51 ; 83,48]	151	119	78,8 [72,28 ; 85,32]	690	460	66,66 [63,14 ; 70,18]

IC95% : intervalle de confiance à 95%

1.3.4 Distribution des gènes de résistance chez le complexe *An. gambiae s.l.*

Le tableau VI présente les résultats de la recherche des mutations *kdr* et *ace-1* chez les trois espèces du complexe *An. gambiae s.l.*

1.3.4.1 Fréquence allélique de la mutation L1014F (*kdr-w*)

La fréquence allélique de la mutation *kdr-w* observée chez *An. arabiensis* a été de 0,50 ; 0,18 et 0,21 en saison sèche froide, en saison sèche chaude et en saison des pluies, respectivement. Cette fréquence allélique n'a pas varié significativement entre les saisons (exact G test p-values > 0,15). La population n'a pas différé significativement de l'équilibre de Hardy Weinberg (EHW) (exact HW test p > 0,31) quelle que soit la saison.

La fréquence allélique de la mutation *kdr-w* chez *An. coluzzii* pendant la saison sèche froide a été de 0,61, elle a augmenté (de façon non significative, exact G test p-values = 0,41) à 0,69 pendant la saison sèche chaude et a ensuite diminué significativement à 0,55 pendant la saison des pluies (exact G test p-values < 0,001). Pendant la saison sèche chaude, nous avons observé des fréquences alléliques élevées de la mutation *kdr-w*. La population n'a pas été à l'EHW (test HW exact p < 0,001) en raison d'un déficit d'hétérozygotes (p < 0,001).

Chez *An. gambiae s.s.*, la fréquence allélique de la mutation *kdr-w* a été de 0,97 pendant la saison sèche froide et a diminué significativement à 0,59 en saison sèche chaude (exact G test p-values < 0,001). Pendant la saison des pluies, lorsque les densités de moustiques ont été très élevées, et de ce fait la fréquence allélique de la mutation *kdr-w* a augmenté jusqu'à 0,88. Cette fréquence a été significativement plus élevée que pendant la saison sèche chaude (exact G test p-values < 0,001) mais non différente de celle de la saison sèche froide (p = 0,12). Cette population n'a pas été à l'EHW pour la fréquence allélique de la mutation *kdr-w* (test HW exact p < 0,001) en raison d'un déficit en hétérozygotes (p < 0,001).

Tableau VI : Fréquences alléliques et génotypes du *kdr* L1014F (*kdr-w*), *kdr* L1014S (*kdr-e*) et *ace-1* G119S au sein de *An. gambiae s.l.* durant la période de pré-intervention dans 27 villages à Diébougou en 2017

Espèces	Période	Génotypes <i>kdr-w</i>						Génotypes <i>kdr-e</i>						Génotypes <i>ace-1</i>					
		N	SS	RS	RR	f(1014F)	p(HW)	N	SS	RS	RR	f(1014S)	p(HW)	N	SS	RS	RR	f(119S)	p(HW)
<i>An. arabiensis</i>	Saison sèche froide	4	0	4	0	0,500 ^a	0,3141	4	4	0	0	0,000 ^a	-	3	3	0	0	0,000 ^a	-
	Saison sèche chaude	8	5	3	0	0,188 ^a	1	8	8	0	0	0,000 ^a	-	8	6	2	0	0,125 ^b	1
	Saison des pluies	56	35	18	3	0,214 ^a	0,6978	53	22	31	0	0,292 ^{ab}	0,0022	61	61	0	0	0,000 ^a	-
<i>An. coluzzii</i>	Saison sèche froide	14	1	9	4	0,607 ^a	0,3164	14	14	0	0	0,000 ^a	-	14	12	2	0	0,071 ^a	1
	Saison sèche chaude	219	37	63	119	0,687 ^{ab}	0	218	217	1	0	0,002 ^a	-	219	211	8	0	0,018 ^a	1
	Saison des pluies	823	176	389	258	0,550 ^a	0,1938	743	453	289	1	0,196 ^b	0	888	849	39	0	0,022 ^a	1
<i>An. gambiae s.s.</i>	Saison sèche froide	17	0	1	16	0,971 ^a	-	17	17	0	0	0,000 ^a	-	16	9	7	0	0,219 ^a	0,5446
	Saison sèche chaude	22	8	2	12	0,591 ^a	0	22	22	0	0	0,000 ^a	-	22	17	5	0	0,114 ^a	1
	Saison des pluies	258	16	26	216	0,888 ^b	0	226	213	13	0	0,031 ^a	1	282	179	97	6	0,193 ^a	0,1253

N : nombre de moustiques ; *SS* : homozygote sensible ; *RS* : hétérozygote ; *RR* : homozygote résistant ; *f(1014F)* : fréquence de la mutation *kdr*-ouest ; *f(1014S)* : fréquence de la mutation *kdr*-est ; *f(119S)* : fréquence de la mutation *ace-1* ; *p(HW)* : test d'Hardy-Weinberg pour le rejet ou l'acceptation de l'hypothèse d'équilibre d'Hardy-Weinberg ; '-' : non déterminé. Les fréquences suivies de la même lettre ne diffèrent pas significativement.

1.3.4.2 Fréquence allélique de la mutation *kdr* L1014S (*kdr-e*)

Chez *An. arabiensis*, la fréquence allélique de la mutation *kdr-e* a été détectée seulement en saison des pluies à une fréquence de 0,30. Une déviation significative de l'EHW a été observée (test exact HW $p = 0,002$) en raison d'un excès d'hétérozygotes en saison des pluies ($p = 0,001$). Chez *An. coluzzii*, un seul individu hétérozygote a été trouvé pendant la saison sèche chaude, soit une fréquence allélique de la mutation *kdr-e* de 0,002. La fréquence allélique de la mutation *kdr-e* a augmenté de manière significative jusqu'à 0,12 pendant la saison des pluies (test G exact $p < 0,001$). Une déviation significative de l'EHW a été observée pour la mutation *kdr-e* (test exact HW $p < 0,001$) due à un excès d'hétérozygotes. Chez *An. gambiae s.s.*, la fréquence allélique de la mutation *kdr-e* n'a été détectée que pendant la saison des pluies à une fréquence de 0,03. La population n'a pas différencié significativement de l'EHW (test exact de HW $p > 0,05$) pendant la saison des pluies.

1.3.4.3 Fréquence allélique de la mutation *ace-1*

La fréquence allélique de la mutation *ace-1* a été détectée seulement en saison sèche chaude chez *An. arabiensis* à une fréquence de 0,12. La fréquence de l'allèle *ace-1* chez *An. coluzzii* a été de 0,07 ; 0,02 et 0,02 en saison sèche froide, en saison sèche chaude et en saison des pluies, respectivement. Aucune différence n'a été observée dans la fréquence de l'allèle *ace-1* entre les saisons (test G exact $p > 0,11$). Chez *An. gambiae s.s.*, les fréquences de l'allèle *ace-1* ont été respectivement de 0,22 ; 0,11 et 0,19 en saison sèche froide, en saison sèche chaude et en saison pluvieuse. La fréquence allélique n'a pas varié de façon significative entre les saisons (test G exact $p > 0,23$). La population n'a pas différencié significativement de l'EHW (test exact HW $p > 0,05$) quelle que soit la saison chez les trois espèces du complexe *An. gambiae s.l.*

1.4 Discussion

Cette étude a montré que la densité des vecteurs du paludisme dans la zone de Diébougou variait considérablement selon les saisons. *Anopheles funestus s.s.* a été l'espèce prédominante pendant la saison sèche froide (janvier 2017) mais la majorité de ces vecteurs a été collectée dans un village (Diagnon) qui est proche des zones humides du barrage de Bapla (Soma *et al.*, 2020). Les densités de *An. funestus s.s.* ont été dix (10) fois plus faibles deux mois après, pendant la saison sèche chaude (mars 2017) et *An. funestus s.s.* avait quasiment disparu en juin 2017, pendant la saison des pluies. *Anopheles funestus s.s.* est une espèce qui se reproduit dans des gîtes permanents ou semi-permanents, de préférence avec une végétation dressée (Gillies et Meillon, 1968; Pages *et al.*, 2007). Les bas-fonds végétalisés situés non loin du village de Diagnon sont en amont du barrage de Bapla et deviennent arides à la fin de la saison sèche. Cela pourrait expliquer la disparition quasi-totale de *An. funestus s.s.* pendant la saison sèche chaude et jusqu'à ce que les bas-fonds redeviennent végétalisés et remplis en eau.

Les densités de *An. coluzzii* ont été faibles en saison sèche froide mais elles ont augmenté au cours des saisons (enquêtes) suivantes. Pendant la saison sèche chaude, la plupart des anophèles ont été collectés à Diagnon, le village où les densités de *An. funestus s.s.* diminuaient (Soma *et al.*, 2020). Au Burkina Faso, *An. coluzzii* est présent dans des gîtes larvaires permanents ou semi-permanents (Diabaté *et al.*, 2008; Gimonneau *et al.*, 2012). Sa présence à Diagnon pendant la saison sèche est certainement liée au barrage qui offre des conditions favorables. Cependant, nous ne pouvons pas clairement établir pourquoi *An. coluzzii* a été présent avec des densités très faibles en janvier 2017 et est devenu prédominant deux mois après. Nous émettons l'hypothèse que la réduction des gîtes de reproduction favorables à *An. funestus s.s.* pourrait avoir accru la compétitivité de *An. coluzzii* face à *An. funestus s.s.* autour du barrage de Bapla. Notons que cette forte variabilité des densités de *An. coluzzii* en saison sèche a également été décrite au Mali (Lehmann *et al.*, 2010; Dao *et al.*, 2014).

Les densités de *An. gambiae s.s.* et de *An. arabiensis* étaient faibles pendant les deux périodes de la saison sèche (froide et chaude) et ont significativement augmenté pendant la saison des pluies (plus en faveur de *An. gambiae s.s.*). Cela concorde avec la préférence de ces deux espèces pour des gîtes larvaires de petite taille, temporaires et dépendants de la pluie (Gillies et Meillon, 1968; Diabaté *et al.*, 2008; Carnevale et Robert, 2009).

Anopheles funestus s.s., *An. coluzzii*, *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* étaient responsables de la transmission de *P. falciparum* rapportée dans la présente étude. Le taux d'infection des vecteurs n'a pas varié d'une saison à l'autre, mais le TIE a augmenté d'environ 3

piqûres infectantes par homme par mois en saison sèche (froide et chaude) à plus de 10 piqûres infectantes par homme par mois pendant la saison des pluies. Les valeurs de TIE obtenues dans notre étude sont en accord avec les travaux précédemment réalisés au Burkina Faso (Dabiré *et al.*, 2007; 2008; Epopa *et al.*, 2019). Ces niveaux de transmission (TIE > 100 piqûres infectées par personne et par an) sont relativement élevés dans le contexte africain (Gething *et al.*, 2011). Comme le taux d'infection était stable au cours de l'étude, l'augmentation du TIE pendant la saison des pluies est en lien avec l'augmentation des densités de vecteurs. Selon nos résultats, la transmission du paludisme persiste toute l'année dans la zone d'étude malgré de fortes disparités spatiales (INSD, 2015). En effet, pendant les saisons sèches froides et chaudes, la distribution spatiale de *An. funestus s.s.* et de *An. coluzzii*, qui sont les principaux vecteurs du paludisme, était limitée à un petit nombre de villages où était concentrée la transmission du paludisme. Pendant la saison des pluies, la répartition spatiale des vecteurs du paludisme (avec prédominance de *An. coluzzii* et de *An. gambiae s.s.*) était plus homogène du fait de l'apparition des gîtes temporaires un peu partout. En plus de ces vecteurs majeurs du paludisme, nous avons identifié la présence de quatre autres espèces d'anophèles en faible densité (*An. nili*, *An. pharoensis*, *An. rufipes*, *An. squamosus*). Bien que nous n'ayons pas été en mesure de détecter la présence de *Plasmodium* chez ces populations d'anophèles, ce sont tous des vecteurs potentiels de *Plasmodium* (Gillies et Meillon, 1968; Antonio-Nkondjio *et al.*, 2006; Dia *et al.*, 2008; Adja *et al.*, 2011; Abduselam *et al.*, 2016; Tabue *et al.*, 2017). Ils sont considérés comme des vecteurs secondaires en raison de leur comportement trophique (exophagie et/ou zoophagie) (Tabue *et al.*, 2017) ou parce qu'ils sont présents en faibles densités. Ces espèces sont néanmoins susceptibles de maintenir un certain niveau de transmission résiduelle (Afrane *et al.*, 2016). Cette transmission résiduelle par des espèces secondaires pourrait augmenter après le déploiement des outils de lutte ciblant les vecteurs majeurs. En effet, une réduction drastique des densités des vecteurs majeurs peut permettre de libérer leurs niches écologiques pour les vecteurs secondaires (Gillies et Smith, 1960; Gillies et Furlong, 1964; Trung *et al.*, 2005; Bayoh *et al.*, 2010). Par conséquent, les vecteurs secondaires mériteraient une surveillance particulière (Ferguson *et al.*, 2010). Leur bionomie et leur compétence à transmettre de *P. falciparum* restent à être investiguées.

En ce qui concerne le comportement des principales espèces vectrices du paludisme, nous avons observé que les vecteurs du paludisme (*An. coluzzii*, *An. gambiae s.s.* et *An. funestus s.s.*) étaient majoritairement endophages (50 à 63%). Cela indique que des mesures de LAV à l'intérieur des habitations (telles que les MILDA et les PID) pourraient avoir un impact sur une partie importante de la population vectorielle, mais qu'elles seraient probablement insuffisantes

pour arrêter la transmission du paludisme. En effet, bien que majoritairement endophages, la proportion de vecteurs exophages n'était pas négligeable dans le site d'étude. Le pic d'agressivité des principales espèces d'anophèles a été observé pendant la deuxième partie de la nuit. Cette observation concorde avec les tendances habituelles de l'agressivité de ces espèces (Monroe *et al.*, 2019). Cette période correspond aux heures de sommeil profond des populations humaines qui sont potentiellement protégées par les MILDA (Carnevale et Robert, 2009; Duvallet *et al.*, 2017). Cependant, nous avons observé des phénotypes à piqûres précoces (avant 20h00) et tardives (après 05h00 du matin) chez les principales espèces vectrices du paludisme (*An. coluzzii*, *An. funestus s.s.* et *An. gambiae s.s.*). Ces phénotypes pourraient favoriser la transmission résiduelle du paludisme et on pourrait craindre une sélection massive de ce caractère nouveau au sein de la population vectrice due à l'utilisation intensive d'outils de LAV à base d'insecticide au cours de la nuit comme les MILDA (Carrasco *et al.*, 2019). Il est donc nécessaire de surveiller le comportement des vecteurs du paludisme dans cette zone lors de la mise en œuvre des stratégies de LAV afin de déceler l'émergence possible d'une résistance comportementale.

Cette étude a montré des taux de parturité élevés des vecteurs du paludisme (> 60%) dans la zone d'étude, quelle que soit la saison. Le taux de parturité était cependant significativement plus faible en saison des pluies qu'en saison sèche (froide et chaude), ce qui indique que l'importante population d'anophèles pendant la saison des pluies était plus jeune. La faible proportion de femelles pares pendant la saison des pluies pourrait être due à la présence d'un plus grand nombre de gîtes larvaires qui produisent plus de moustiques nullipares (jeunes) (Akono *et al.*, 2018). Il est également possible que le recours accru aux MILDA pendant la saison des pluies en raison de la nuisance culicidienne et de températures plus basses ait pu réduire la part des vecteurs pares (Sovi *et al.*, 2013). En effet, les activités de piqûres (prise de repas sanguin) des femelles de moustiques sur les populations utilisatrices de MILDA peuvent induire une mortalité due à l'effet létal des MILDA entraînant une réduction de leur densité.

Les trois principales mutations de résistance aux insecticides, *kdr-w*, *kdr-e* et *ace-1* ont été détectées chez les trois espèces du complexe *An. gambiae s.l.*, mais à des fréquences variables selon les espèces et les saisons. Pendant la saison des pluies (quand les populations étaient les plus abondantes), la fréquence de la mutation *kdr-w* était très élevée chez *An. gambiae s.s.* (presque fixé, $f = 0,88$). Depuis la découverte de cette mutation (Martinez-Torres *et al.*, 1998) chez *An. gambiae s.s.*, les fréquences *kdr-w* ont toujours été élevées chez cette espèce dans le Sud-Ouest du Burkina Faso (Diabate *et al.*, 2004; Dabiré *et al.*, 2009; Hien *et al.*, 2017; Namountougou *et al.*, 2019). Cela montre que la mutation a un faible coût pour cette

espèce ou alors que de fortes pressions de sélection se produisent, notamment avec la mise en place des stratégies de lutte (distribution universelle des MILDA effectuée depuis 2010 au Burkina Faso) (PNLP, 2014) et l'usage intensif de pesticides en agriculture (INSD, 2016). En effet, l'utilisation intensive d'insecticides dans la production cotonnière serait un facteur majeur dans la sélection de gènes de résistance aux pyréthrinoïdes dans le Sud-Ouest du Burkina Faso (Hien *et al.*, 2017). La plupart des populations de *An. gambiae s.s.* de cette étude ont montré un déficit en hétérozygotes pour la mutation *kdr-w* qui pourrait indiquer un effet Wahlund¹⁷ résultant de la présence de plusieurs populations anophéliennes dans chaque village donné.

Pendant la saison des pluies, la fréquence de la mutation *kdr-w* était plus faible chez *An. coluzzii* ($f = 0,55$) et *An. arabiensis* ($f = 0,21$) que chez *An. gambiae s.s.*. En revanche, les deux espèces *An. coluzzii* ($f = 0,19$) et *An. arabiensis* ($f = 0,29$) présentaient des mutations *kdr-e* plus importantes que chez *An. gambiae s.s.* ($f = 0,03$). Chez *An. coluzzii* et *An. arabiensis*, un excès d'hétérozygotes a été observé pour la mutation *kdr-e*. Ce déséquilibre pourrait résulter d'un avantage conféré à l'hétérozygote comme cela a été observé au moment de l'accouplement dans une population de *An. coluzzii* porteuse de la mutation *kdr-w* au Sud-Ouest du Burkina Faso (Platt *et al.*, 2015). Les causes de ce déséquilibre restent néanmoins à être explorées. Ces mutations fournissent une résistance physiologique aux insecticides pyréthrinoïdes, la seule famille de composés autorisée pour imprégner les MILDA. Bien que l'impact de la résistance aux pyréthrinoïdes sur l'efficacité de la lutte antipaludique reste discutable (Ranson et Lissenden, 2016), l'élaboration et la mise en œuvre d'une stratégie de gestion de la résistance doivent être encouragées.

En ce qui concerne la mutation *ace-1* qui confère une résistance aux insecticides carbamates et organophosphorés, elle était présente chez les trois espèces à une fréquence modérée chez *An. gambiae s.s.* mais à des fréquences très faibles chez *An. coluzzii* et *An. arabiensis*. Au Burkina Faso, les trois espèces peuvent exprimer des fréquences élevées de la mutation *ace-1* selon les zones (Dabiré *et al.*, 2014b). Dans notre zone d'étude, *An. gambiae s.s.* semble souffrir d'une plus grande pression de sélection, probablement due à une large utilisation de carbamates et d'organophosphorés, notamment dans la culture du coton.

¹⁷ L'effet Wahlund correspond à un excès d'homozygotes (ou un déficit en hétérozygotes) par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg qui traduit la subdivision de la population étudiée en plusieurs populations qui n'échangent pas ou peu de gamètes.

1.5 Conclusion partielle

La transmission du paludisme dans la région de Diébougou est due principalement à *An. funestus s.s.*, *An. coluzzii*, *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* avec une forte hétérogénéité spatio-temporelle. Les indicateurs entomologiques (IS, TIE) de la transmission du paludisme étaient élevés malgré la présence des MILDA dans les villages. Nous avons observé des piqûres précoces et tardives chez les principales espèces vectrices du paludisme. Ces phénotypes pourraient favoriser le maintien de la transmission résiduelle. Les trois principales mutations *kdr-w*, *kdr-e* et *ace-1* ont été observées chez les trois espèces du complexe *An. gambiae s.l.* avec une forte variabilité des fréquences alléliques entre ces espèces. Nos données mettent en évidence la nécessité de renforcer les interventions actuelles de lutte contre le paludisme par des outils complémentaires afin de maintenir l'efficacité et la durabilité de ces outils. Nos résultats montrent aussi la nécessité de faire un suivi de la résistance des moustiques aux insecticides (tant sur le plan physiologique que comportemental) afin d'établir un plan de gestion efficace de la résistance dans une approche de lutte intégrée.

Chapitre 2. Caractérisation et quantification de l'exposition des populations humaines aux piqûres de vecteurs de *Plasmodium* dans le district sanitaire de Diébougou, Burkina Faso : étude de pré-intervention

Ce chapitre a fait l'objet d'un article déposé dans **medRxiv** le 18 décembre 2019, doi: <http://dx.doi.org/10.1101/2019.12.17.19014845> et d'une publication à **BMC Public Health** (article 4).

1.1 Introduction

Au chapitre précédent, nous avons décrit la situation entomologique avant la mise en place des interventions de lutte dans le district sanitaire de Diébougou. Au cours de cette étude, nous avons observé une variation de comportement chez les populations de vecteurs (agressivité, habitudes trophiques etc) entre les saisons. De tels changements de comportements chez les populations de vecteurs pourraient maintenir la transmission résiduelle et constitueraient une menace importante pour les stratégies de lutte telles que les MILDA (Ranson et Lissenden, 2016; Sherrard-Smith *et al.*, 2019).

Afin de mieux caractériser l'exposition des populations humaines aux piqûres des vecteurs, particulièrement celles qui échappent à la protection par les MILDA, nous avons combiné les données entomologiques présentées au chapitre précédent (chapitre 1) et des données recueillies sur le comportement humain. L'objectif est d'identifier avec précision où (intérieur/extérieur) et quand (heure) les utilisateurs de moustiquaires sont exposés aux piqûres de *Anopheles* et donc à quel moment la transmission résiduelle a le plus de risque de se produire.

1.2 Rappel méthodologique

Les collectes de moustiques ont été réalisées selon le protocole de capture sur homme tel que précédemment décrit (Cf. § 1.4.2.5.1, p. 67). Deux enquêtes ont été réalisées en saison sèche (février à avril 2017) et en saison des pluies (septembre 2017) afin d'obtenir des données sur les comportements humains (heure de coucher, de lever et d'utilisation des MILDA) la nuit précédant l'enquête (Cf. § 1.4.2.6, pp. 71-72). Nous avons estimé la proportion de piqûres évitées en moyenne en utilisant une MILDA ainsi que la proportion de piqûres reçues à l'intérieur, à l'extérieur et en dehors des heures de coucher par les utilisateurs de MILDA.

L'analyse des données d'exposition des humains à la piqûre des vecteurs a été réalisée en utilisant les modèles mathématiques décrits dans les articles de Killeen *et al.* (2006) et Moiroux *et al.* (2014).

1.3 Résultats

Le taux d'utilisation moyen des moustiquaires déclaré par la population a été de 95,49% en saison sèche et 99,67% en saison des pluies (Tableau VII). En outre, l'utilisation des moustiquaires a été légèrement plus élevée dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans (97,87% en saison sèche et 100% en saison des pluies) que dans celle de 6 à 17 ans (95,36% en saison sèche vs 99,79% en saison des pluies). Chez les adultes, le taux d'utilisation des MILDA a été de 92,45% en saison sèche contre 99,19% en saison des pluies (Tableau VII). Ainsi, on note une variabilité du taux d'utilisation des moustiquaires entre les saisons.

La figure 21 présente d'une part le pourcentage d'invidus par heure à l'intérieur et/ou sous moustiquaires superposées aux densités agressives horaires d'anophèles (panels A, B et C), et d'autre part l'exposition horaire moyenne des populations humaines aux piqûres des vecteurs à Diébougou (panels D, E et F). La majorité (au moins 50%) de la population a été à l'intérieur des maisons à partir de 20h00 en saison sèche comme en saison des pluies (panels A, B et C). La majorité (au moins 50%) de la population est sortie de son lit à partir de 05h00 du matin quelle que soit la saison (panels A, B et C). Pour les non utilisateurs de moustiquaires, la plus grande part de l'exposition totale aux piqûres d'anophèles (> 94% en moyenne) a été produite à l'intérieur quelque soit la saison ou la tranche d'âge) (Tableau VII ; panels D, E et F). Nous avons estimé que les MILDA ont fourni une protection personnelle moyenne « vraie » de 84,93%, 80,89% et 82,82% contre les piqûres des vecteurs en saison sèche froide, en saison sèche chaude et en saison des pluies, respectivement (Tableau VII). L'exposition résiduelle aux piqûres d'anophèles (c'est à dire les piqûres reçues malgré l'utilisation de MILDA) est caractérisée par un pic qui a lieu à l'intérieur entre 05h00 et 06h00 juste avant le lever du soleil, quelle que soit la saison (panels D, E et F). L'exposition tardive (après 05h00) des utilisateurs aux piqûres d'anophèles a représenté, selon les classes d'âge, entre 33 et 57% de l'exposition résiduelle totale. Les piqûres précoces (avant 20h00) ont représenté moins de 12% de l'exposition résiduelle chez les utilisateurs de MILDA (Tableau VII). L'exposition résiduelle aux piqûres d'anophèles à l'extérieur a représenté selon les classes d'âge, entre 9,48 et 30,43%.

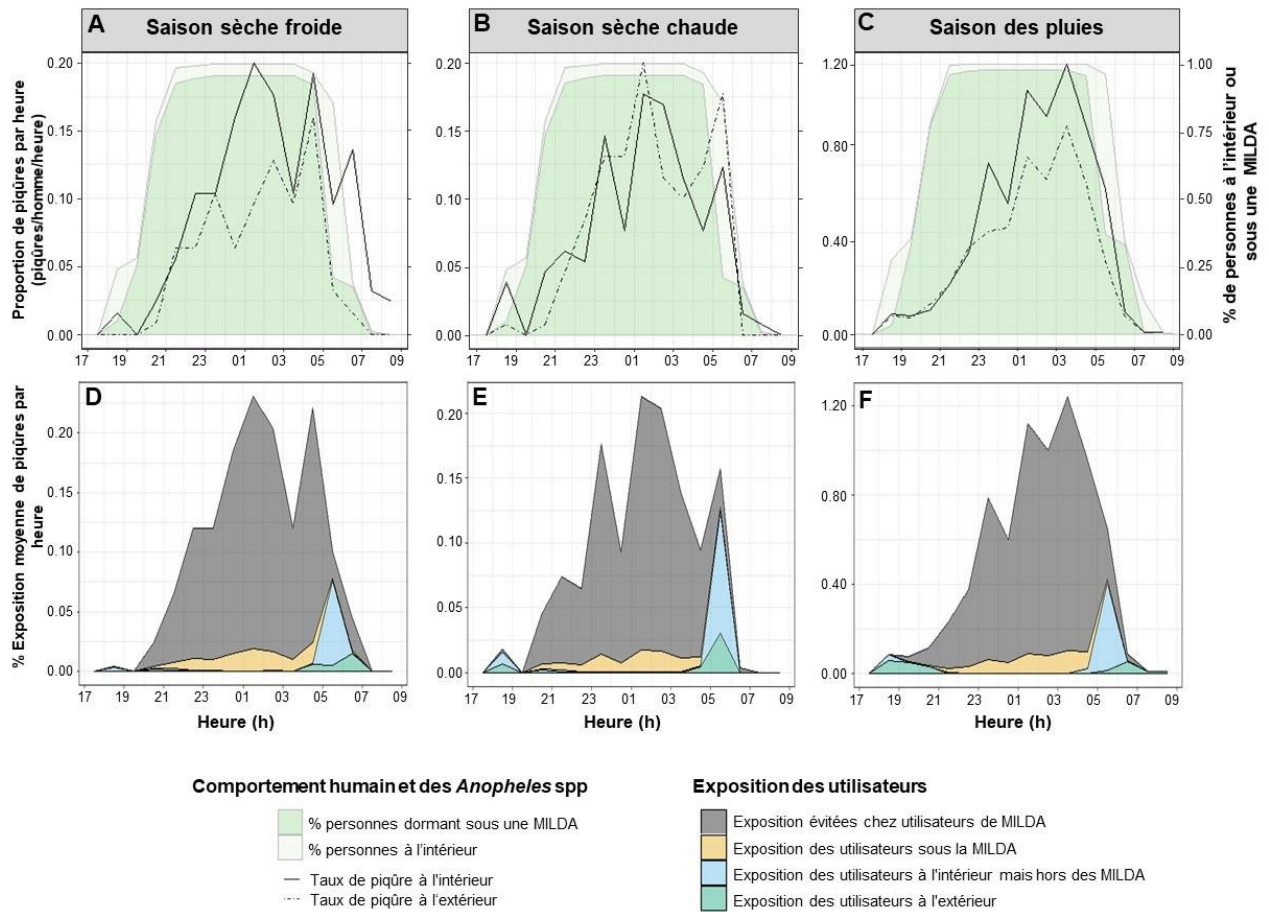


Figure 21 : Comportements d'utilisation des MILDA (A, B, C) et exposition des populations humaines aux piqûres des vecteurs (D, E, F) dans le district sanitaire de Diébougou, Burkina Faso en 2017. Les données sur le comportement d'utilisation de moustiquaires représentées dans les pannels A et B sont les mêmes (une seule enquête en saison sèche a été effectuée) mais avec des données entomologiques différentes.

Tableau VII : Taux d'utilisation moyen de MILDA, protection personnelle moyenne « vraie » et de piqûres reçues par un individu en présence et en absence de MILDA dans 27 villages de la région de Diébougou, Burkina Faso en 2017

Saison	Age (années)	Taux d'utilisation des MILDA (%[min;max])	* Protection personnelle « vraie » (% [min;max])	Exposition à l'intérieur (%[min;max])		Exposition avant 20h00 (%[min;max])		Exposition après 05h00 (%[min;max])	
				Utilisateurs	Non-utilisateurs	Utilisateurs	Non-utilisateurs	Utilisateurs	Non-utilisateurs
Saison sèche froide	18 et plus	92,45 [68;100]	83,44 [0;92]	79,92 [0;100]	96,67 [0;100]	0,07 [0;0,13]	0,04 [0;0,34]	44,99 [0;100]	8,16 [0;100]
	6 à 17	95,36 [71;100]	83,79 [0;92]	85,44 [0;100]	97,64 [0;100]	0,58 [0;1]	0,12 [0;0,73]	48,93 [0;100]	9,01 [0;100]
	0 à 5	97,87 [81;100]	86,73 [0;92]	90,52 [0;100]	98,74 [0;100]	3,93 [0;100]	0,62 [0;100]	40,23 [0;100]	12,20 [0;100]
	population	95,49 [77;100]	84,93 [0;92]	85,62 [0;100]	97,83 [0;100]	1,66 [0;100]	0,31 [0;100]	44,50 [0;100]	10,11 [0;100]
Saison sèche chaude	18 et plus	92,45 [68;100]	78,00 [0;92]	69,57 [19;100]	93,31 [75;100]	3,38 [0;26]	0,82 [0;1]	57,20 [0;100]	13,19 [0;100]
	6 à 17	95,36 [71;100]	79,88 [2;92]	82,70 [21;100]	96,52 [72;100]	4,57 [0;5]	0,99 [0;2]	56,20 [0;100]	12,27 [0;100]
	0 à 5	97,87 [81;100]	83,63 [13;92]	88,73 [29;100]	98,15 [82;100]	11,30 [0;20]	2,13 [0;3]	43,95 [0;100]	12,32 [0;100]
	population	95,49 [77;100]	80,89 [5;92]	80,54 [24;100]	96,28 [78;100]	6,56 [0;30]	1,41 [0;2]	52,19 [0;100]	12,55 [0;100]
Saison des pluies	18 et plus	99,19 [92;100]	79,13 [53;92]	75,61 [11;100]	94,91 [62;100]	10,08 [0;23]	2,17 [0;5]	42,90 [0;90]	9,81 [0;44]
	6 à 17	99,79 [94;100]	81,83 [51;92]	83,28 [45;100]	96,96 [91;100]	10,24 [0;25]	2,22 [0;8]	48,59 [0;91]	10,42 [0;50]
	0 à 5	100,00	87,00 [72;92]	89,21 [69;100]	98,60 [96;100]	11,33 [0;19]	2,31 [0;11]	33,88 [0;85]	10,55 [0;50]
	population	99,67 [97;100]	82,82 [58;92]	81,93 [27;100]	96,90 [82;100]	10,47 [0;23]	2,23 [0;9]	42,40 [0;89]	10,27 [0;48]

[Min ; max] indiquent la valeur moyenne la plus faible (min) et la plus élevée (max) à l'échelle d'un village, respectivement. *Protection personnelle « vraie » moyenne des MILDA : proportion de piqûres d'anophèles évitées grâce à l'utilisation d'une MILDA.

1.4 Discussion

Le taux moyen d'utilisation déclarée de MILDA a été très élevé (> 95%) dans toutes les tranches d'âge de la population de notre étude. Il a été légèrement plus élevé chez les enfants de moins de cinq ans par rapport au reste de la population. Ce résultat est en concordance avec les résultats d'autres études dans plusieurs pays qui ont révélé que les groupes les plus vulnérables sont préférentiellement protégés par les MILDA en Afrique sub-saharienne (Olapaju *et al.*, 2018). Au niveau du village, le taux d'utilisation baisse rarement en dessous de 80%, et est toujours supérieur au taux d'utilisation enregistré à l'échelle nationale (67% en 2017) (WHO, 2018c). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'étude a été menée environ 6 mois après une large distribution de MILDA. Cependant, le taux d'utilisation de MILDA que nous avons enregistré peut être surestimé parce qu'il était basé sur des auto-déclarations, la méthode la plus couramment utilisée pour évaluer l'utilisation de moustiquaires (Krezanoski *et al.*, 2018). Pour estimer avec précision l'utilisation des MILDA, les études de quantification de l'exposition humaine aux piqûres de moustiques devraient envisager d'utiliser d'autres méthodes telles que des dispositifs de surveillance électronique (Koudou *et al.*, 2014; Krezanoski *et al.*, 2019).

Cette étude a montré que l'efficacité protectrice des MILDA contre les piqûres de vecteurs dans la zone rurale de Diébougou a été élevée (80-85%) durant les trois saisons. L'estimation de l'efficacité personnelle que confèrent les MILDA a été comparable à celle trouvée au Bénin (80-87%) (Moiroux *et al.*, 2014) mais a été plus élevée que celle obtenue ailleurs comme au Kenya (51%) (Cooke *et al.*, 2015) et en Tanzanie (70%, 59% et 38%) (Killeen *et al.*, 2006; Geissbühler *et al.*, 2007). Nos résultats soutiennent donc fortement l'utilisation des MILDA comme outil principal de lutte contre les vecteurs du paludisme. Néanmoins, un tel niveau de protection (85% en moyenne) doit être analysé en association avec la forte transmission observée (Soma *et al.*, 2020) et doit conduire à évaluer l'importance de la transmission résiduelle.

Dans notre zone d'étude, plus de 80% de l'exposition humaine aux piqûres de vecteurs se sont produits à l'intérieur chez les utilisateurs de MILDA. Pour les enfants de moins de cinq ans qui utilisent les MILDA, le taux d'exposition aux piqûres des vecteurs à l'intérieur a atteint 90%. Ces résultats suggèrent donc que l'ajout d'autres interventions à l'intérieur, comme la PID, serait pertinent pour réduire la transmission du paludisme au Sud-Ouest à Diébougou. On estime récemment à hauteur de 10% (5-14%), la contribution des PID à la réduction de la morbidité due au paludisme dans le monde (Bhatt *et al.*, 2015a). Lorsque ces méthodes de lutte sont utilisées ensemble, PID et MILDA doivent cibler les vecteurs à différents stades de leur cycle gonotrophique en utilisant des insecticides ayant un mode d'action différent. Certaines études

évaluant l'impact de la combinaison MILDA+PID par rapport à l'utilisation de MILDA seule ont donné des résultats contradictoires (West *et al.*, 2014; Loha *et al.*, 2019). Ces études ont montré que la combinaison MILDA+PID a été aussi efficace que PID seule, ou la MILDA seule (West *et al.*, 2014; Loha *et al.*, 2019). Des interventions complémentaires devraient être explorées en plus des MILDA et des PID pour réduire davantage la transmission du paludisme dans de tels contextes (Kenea *et al.*, 2019).

De plus, on note qu'une part significative de l'exposition résiduelle aux piqûres d'anophèles chez les utilisateurs de MILDA (33-57%) se produit après le lever des populations (05h00) d'une part, et d'autre part qu'une faible exposition (0,07-12%) a lieu avant le coucher (avant 20h00). La proportion d'exposition chez les utilisateurs de MILDA a été plus élevée en fin de nuit qu'en début de soirée dans certains villages alors que la tendance inverse a été observée notamment en Tanzanie, au Bénin et au Kenya (Killeen *et al.*, 2006; Russell *et al.*, 2011; Moiroux *et al.*, 2014; Kamau *et al.*, 2017).

Dans notre étude, nous avons démontré qu'une proportion significative de l'exposition aux piqûres de vecteurs chez les utilisateurs de MILDA s'est produite à l'extérieur (allant de 9,48% à 30,43%), avec la proportion la plus élevée enregistrée chez les adultes pendant la saison chaude sèche. De nombreuses études menées dans diverses régions d'Afrique ont rapporté des taux d'exposition à l'extérieur similaires ou plus élevés (Killeen *et al.*, 2006; Geissbühler *et al.*, 2007; Russell *et al.*, 2011; Huho *et al.*, 2013). Récemment, une étude a classé certains pays d'Afrique subsaharienne, notamment le Burkina Faso, l'Érythrée, l'Éthiopie, le Gabon et la Tanzanie dans la catégorie des pays où l'on observe des niveaux élevés de piqûres de vecteurs à l'extérieur (Sherrard-Smith *et al.*, 2019). Cependant, nos résultats ne soutiennent pas entièrement cette catégorisation car nous avons montré que les utilisateurs et les non utilisateurs de MILDA sont beaucoup plus exposés aux piqûres de vecteurs à l'intérieur qu'à l'extérieur. Néanmoins, des stratégies ciblant les piqûres de vecteurs à l'extérieur seraient probablement nécessaires pour parvenir à l'élimination du paludisme.

Presque toutes les stratégies existantes de LAV à l'intérieur des maisons sont confrontées à deux défis importants. Premièrement, elles induisent une forte pression sélective sur la résistance physiologique des populations de vecteurs car elles dépendent presque toutes de produits chimiques de synthèse (Durnez et Coosemans, 2013). Deuxièmement, elles induisent également une pression sélective sur les résistances comportementales dans les populations de vecteurs, ce qui tend à réduire le contact homme-vecteur (Durnez et Coosemans, 2013). Dans ce contexte, il est crucial de surveiller ces mécanismes de résistance, ainsi que la transmission

résiduelle, après le déploiement de stratégies pour informer ou alerter les décideurs (PNLP) afin de leur permettre d'adapter leur plan stratégique de lutte.

1.5 Conclusion partielle

Cette étude a montré que la majorité de la population de la zone rurale de Diébougou a déclaré avoir utilisé les MILDA la nuit précédant l'enquête. L'utilisation de MILDA a permis d'éviter plus de 80% de l'exposition aux piqûres d'anophèles. Néanmoins, les utilisateurs de MILDA sont encore exposés à des piqûres de vecteurs qui se sont produites principalement à l'intérieur et/ou après 05h00 (piqûres tardives). Par conséquent, les stratégies complémentaires qui ciblent les vecteurs qui piquent à l'intérieur des maisons en combinaison avec les MILDA devraient être priorisées pour contrôler le paludisme dans cette zone. Cependant, comme les vecteurs sont capables d'évoluer sur le plan comportemental en réponse à la mise en œuvre d'outils de lutte à l'intérieur des maisons, les programmes de lutte antipaludique devraient également intégrer la surveillance des comportements et des mécanismes de résistances des vecteurs dans leur plan stratégique de lutte.

Chapitre 3. Efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl CS contre la population de *Anopheles gambiae s.l.* dans deux districts sanitaires : Diébougou au Sud-Ouest et à Kongoussi au Centre-Nord du Burkina Faso

Une partie des résultats de cette étude a fait l'objet d'un article déposé dans *BioRxiv* le 14 Juillet 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.200865> et d'une publication dans *Parasites & Vectors* (article 5).

1.1 Introduction

Selon le plan mondial de gestion de la résistance aux insecticides (GPIRM), la rotation des insecticides non pyréthrinoïdes pour les PID dans les zones où les pulvérisations sont combinées aux MILDA serait une méthode efficace pour contrôler les vecteurs (WHO, 2012a). Toutefois, les options disponibles pour mettre en œuvre cette pratique sont très limitées à cause de la résistance des vecteurs à la fois aux organochlorés et aux carbamates dans de nombreux pays endémiques (WHO, 2019d). Outre les problèmes de résistance, divers facteurs peuvent influencer l'efficacité des PID. Ces facteurs comprennent la qualité des pulvérisations, l'efficacité résiduelle de l'insecticide utilisé qui peut varier selon la formulation de l'insecticide utilisé, le type de mur (ciment, banco, bois, etc) et d'autres facteurs tels que le pH des substrats, le climat ou la saison (Sibanda *et al.*, 2011; Djèntonin *et al.*, 2013; Parham et Hughes, 2015; Fuseini *et al.*, 2020; Opiyo et Paaijmans, 2020). Au Burkina Faso, des études pilotes de PID avec le bendiocarb (Ficam[®]) ont été effectuées en collaboration avec le projet President's Malaria Initiative (PMI) dans le district sanitaire de Diébougou en 2011 et 2012 (Hien *et al.*, 2020a ; article 6). Ces études ont montré une rémanence d'au moins 3 mois de l'efficacité sur les populations sauvages de *An. gambiae s.l.* (Hien *et al.*, 2020b ; article 7).

Dans le but de proposer au PNLP des insecticides efficaces contre les vecteurs du paludisme, nous avons évalué l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl en formulation microencapsulée en PID dans deux districts sanitaires au Burkina Faso : Diébougou et Kongoussi.

1.2 Rappel méthodologique

Le pirimiphos méthyl en suspension microencapsulée a été appliqué à la dose cible de 1000 mg de matière active (m.a.) / m² à l'intérieur de maisons en ciment et en banco (Cf. § 1.4.2.3.1, pp. 62-64). Les traitements ont été faits à l'aide d'un pulvérisateur HudsonX-pert (Chicago,

États-Unis), recommandé par l’OMS. Nous avons évalué la qualité de la PID dans deux villages du projet REACT. Dans chacun des villages, six maisons dont 3 en banco et 3 en ciment ont été sélectionnées pour les tests. Nous avons donc posé deux lots papiers Whatman (non plastifié et plastifié) sur chacune des surfaces intérieures des quatre murs de chaque maison. Ces papiers ont été analysés pour mesurer la quantité d’insecticide pulvérisée sur les murs. Dans le but d’effectuer le suivi de la résistance des vecteurs sauvages aux insecticides et le contrôle qualité des PID, nous avons effectué des collectes de larves pour des tests en tubes OMS et des tests en cônes OMS (Cf. § 1.4.2.7, pp. 72-77). Nous avons utilisé la souche sensible de *An gambiae s.s.* « *Kisumu* » comme témoin positif lors des tests bioessais.

1.3 Résultats

1.3.1 Sensibilité des populations de *Anopheles gambiae s.l.* aux insecticides dans la zone de Diébougou

La figure 22 présente les résultats des tests de sensibilité des populations sauvages de *An. gambiae s.l.* aux insecticides effectués en Octobre 2017 à Diébougou. Des taux de mortalité de 100% (IC 95) ont été obtenus avec le chlorpyriphos-méthyl 0,4% et le pirimiphos méthyl 0,25% qui sont tous deux, des organophosphorés (Figure 22). Par contre, une résistance au bendiocarb (carbamates) a été observée avec un taux de mortalité de 67% ([IC95%] [57 ; 75]). Cette résistance a été plus accentuée avec les pyréthriinoïdes (deltaméthrine, perméthrine et alpha cyperméthrine) testés, avec des mortalités inférieures à 15%. Pour les organochlorés (DDT), le taux de mortalité a été de 3% (Figure 22). Les populations de *An gambiae s.s.* « *Kisumu* » (souche sensible de laboratoire utilisée comme témoin positif) ont été sensibles à toutes les classes d’insecticide testées (100% de mortalité).

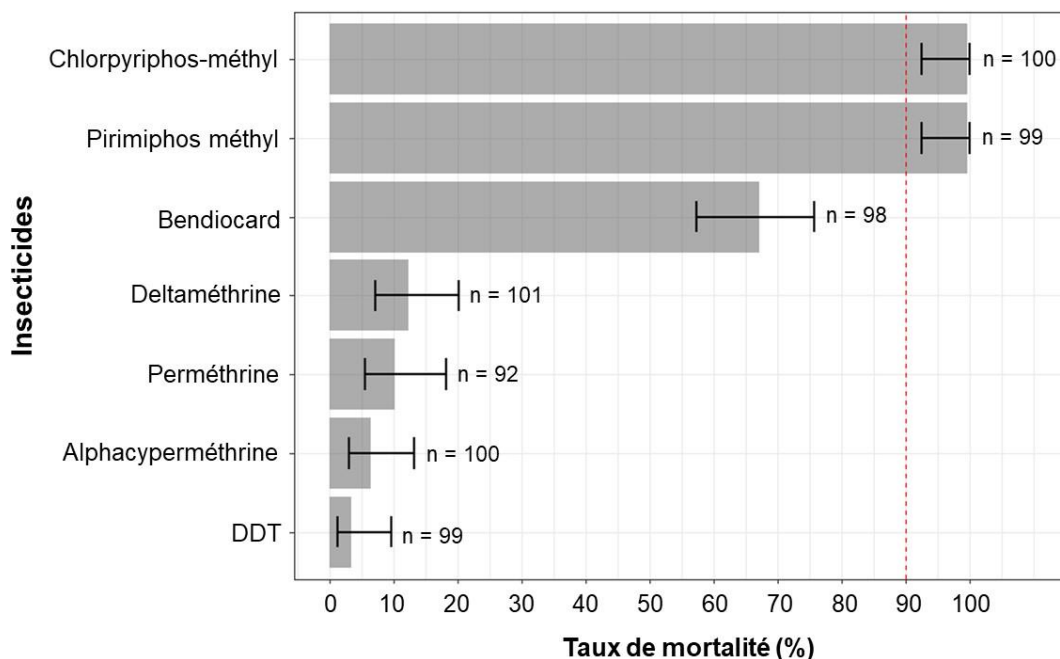


Figure 22: Sensibilité des populations de *Anopheles gambiae s.l.* collectées au Sud-Ouest du Burkina Faso à sept insecticides utilisés dans la lutte antivectorielle en 2017. Les barres indiquent les moyennes marginales estimées à partir d'un modèle linéaire généralisé. Les barres d'erreurs représentent l'intervalle de confiance à 95%. Si la mortalité est inférieure à 90% (ligne rouge en pointillés), la population de moustiques est considérée comme résistante à l'insecticide testé.

1.3.2 Analyse chimique

Les concentrations moyennes du pirimiphos méthyl sur les murs en ciment avec les papiers imprégnés classiques et plastifiés ont été de 1 428 mg/m² (IC 95 % [719 ; 2136]) et 1 421 mg/m² [713 ; 2130], respectivement (Figure 23A). Nous n'avons pas pu établir de différence de concentration en pirimiphos méthyl entre les papiers classiques et les papiers plastifiés appliqués sur des murs en ciment (Différence de Moyenne (DM) = 6,13 mg/m² IC 95 % [-309 ; 322], test de Tukey, p = 0,96).

Les dosages du pirimiphos méthyl sur les murs en banco avec les papiers classiques et plastifiés ont été respectivement de 1 569 mg/m² [861 ; 2278] et de 1 665 mg/m² [957 ; 2373] (Figure 23B). Nous n'avons pas observé de différence de concentration du pirimiphos méthyl entre les papiers classiques et les papiers plastifiés appliqués sur des murs de banco (DM = -95,76 [IC 95% [-411 ; 220)], test de Tukey, p = 0,54). De plus, aucune différence de concentration du pirimiphos méthyl n'a été observée entre les murs en ciment et en banco (DM = -193 [IC 95% [-1039 ; 653)], test de Tukey, p = 0,65).

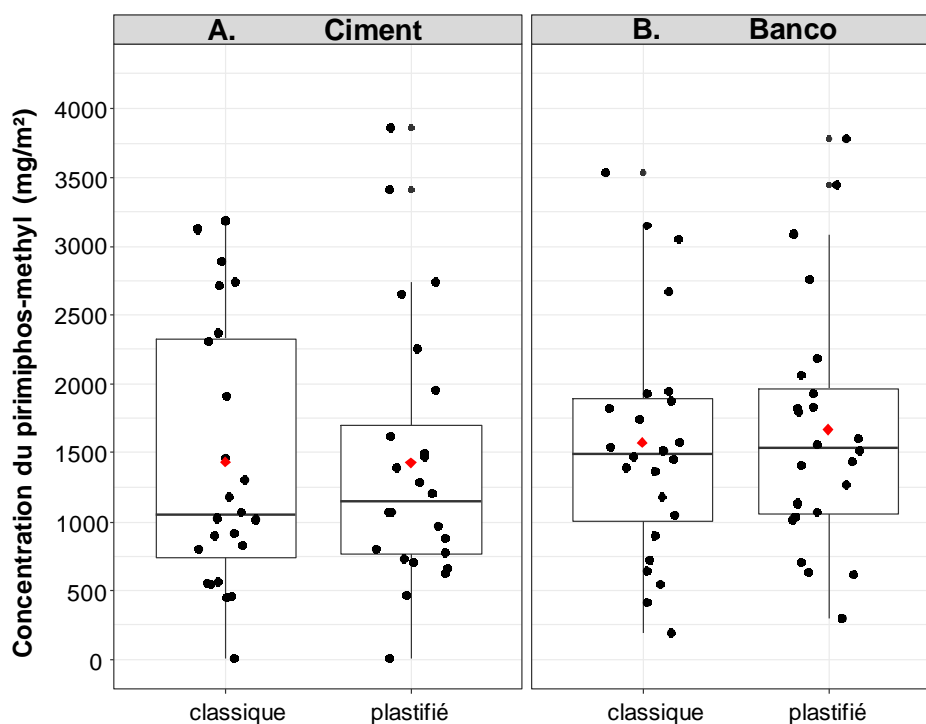


Figure 23 : Doses du pirimiphos méthyl appliquées sur les murs en ciment ou banco à Diébougou en 2017. Les losanges rouges indiquent les concentrations moyennes de pirimiphos méthyl sur les papiers filtres. Les boîtes indiquent les 1ers et 3èmes quartiles ainsi que la concentration médiane. Les barres représentent l'intervalle de confiance. Les points noirs représentent les valeurs de tous les papiers filtres.

1.3.3 Effet résiduel du pirimiphos méthyl (Actellic®300CS) sur les murs en ciment et en banco en conditions réelles d'utilisation

1.3.3.1 Bioessai *in situ* (cônes OMS) dans la zone de Diébougou

Le modèle prédit que le taux de mortalité avec les populations locales de *An. gambiae s.l.* « sauvage » se maintient au dessus de 80% jusqu'au 210^{ème} jour (soit 7 mois) après traitement sur les murs en ciment et en banco (Figure 24). Nous n'avons pas trouvé de différence concernant l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl entre les murs en ciment et en banco avec la souche sauvage de *An. gambiae s.l.* (OR = 0,792, [0,55 ; 1,12], test de Tukey ; p = 0,19).

Nous avons effectué un test en cônes supplémentaire avec la souche sensible *An. gambiae s.s.* « Kisumu » 360 jours (soit 12 mois) après les pulvérisations. Les résultats des taux de mortalité prédits indiquent que la pulvérisation avec le pirimiphos méthyl a été efficace (mortalité > 80%) jusqu'au 247^{ème} jour (soit 8 mois) après la pulvérisation, à la fois sur les murs en ciment et en banco (Figure 24). Cependant, l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl était plus faible sur les murs en banco par rapport aux murs en ciment (OR = 0,257 [0,07 ; 0,86], test de Tukey ; p = 0,02).

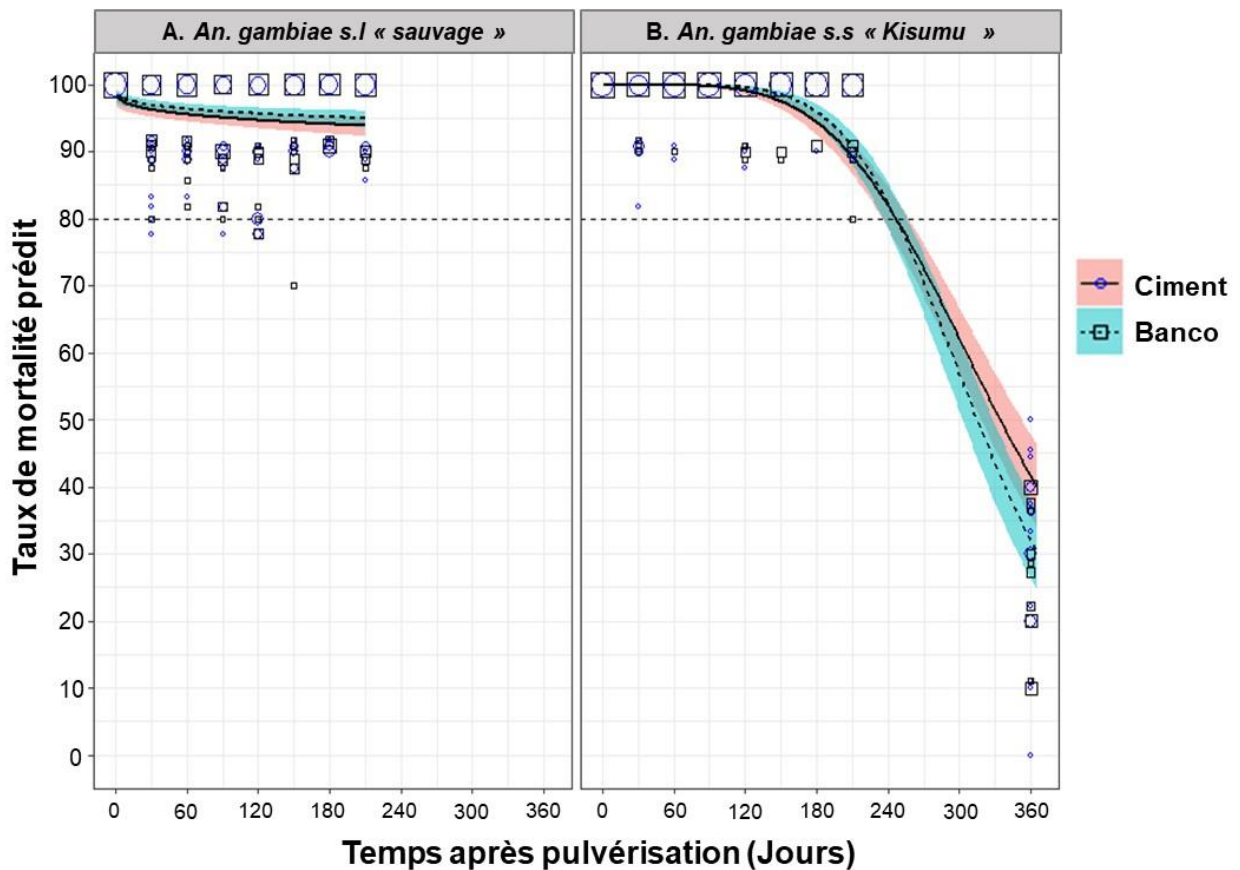


Figure 24 : Efficacité (taux de mortalité) du pirimiphos méthyl contre les populations de *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* » et de *An. gambiae s.l.* « *sauvage* » sur les murs en ciment et en banco dans le district sanitaire de Diébougou en 2017. Les taux de mortalité ont été prédits à partir d'un modèle à effet mixte à réponse binomiale. Le pirimiphos méthyl a été appliqué sur les murs en banco (lignes pointillées) et en ciment (lignes pleines) à une dose cible de 1000 mg m.a./m². Les zones en couleurs correspondent à un intervalle de confiance à 95% des moyennes prédites. Les valeurs de mortalité mesurées sur le terrain sont représentées par des cercles bleus (mur en ciment) et des carrés noirs (mur en banco) de taille proportionnelle au nombre de valeurs (max = 20). La ligne noire en pointillés montre la limite de seuil d'efficacité (la mortalité est inférieure à 80%).

1.3.3.2 Bioessai *in situ* (cônes OMS) dans la zone de Kongoussi

Les taux de mortalité prédits avec les populations sauvages de *An. gambiae s.l.* ont montré que l'efficacité du pirimiphos méthyl se maintenait significativement (mortalité > 80%) jusqu'au 120^{ème} jour (soit 4 mois) et 210^{ème} jour (environ 7 mois) sur les murs en ciment et en banco, respectivement (Figure 25). Les mortalités mesurées ont été statistiquement différentes entre les murs en banco et en ciment (OR = 0,29, [0,10 ; 0,87], test de Tukey ; p = 0,02).

Nos résultats ont montré que le pirimiphos méthyl appliqué reste efficace (efficacité résiduelle) contre *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* » jusqu'au 311^{ème} (soit 10 mois) et 330^{ème} (soit 11 mois) jours sur les murs en ciment et banco, respectivement (Figure 25). Nous n'avons pas trouvé de différence concernant l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl entre les murs en

ciment et en banco avec la souche sauvage de *An. gambiae* s.s. « *Kisumu* » (OR = 0,59, [0,33 ;1,06], test de Tukey ; p = 0,07).

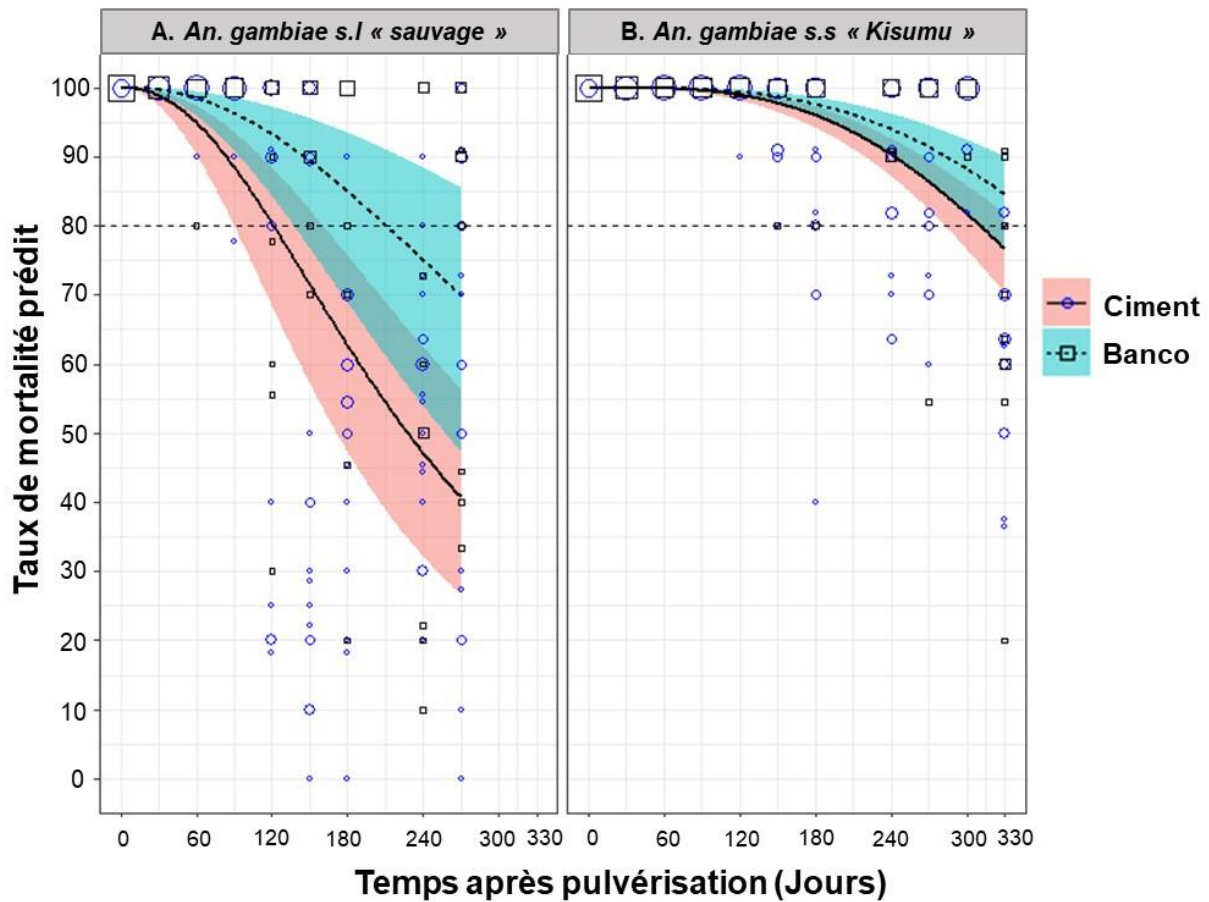


Figure 25 : Efficacité (taux de mortalité) du pirimiphos méthyl contre les populations de *An. gambiae* s.s. « *Kisumu* » et de *An. gambiae* s.l. « *sauvage* » sur les murs en ciment et en banco dans le district sanitaire de Kongoussi en 2018. Les taux de mortalité ont été prédits à partir d'un modèle à effet mixte à réponse binomiale. Le pirimiphos méthyl a été appliqué sur les murs en banco (lignes pointillées) et en ciment (lignes pleines) à une dose cible de 1000 mg m.a./m². Les zones en couleurs correspondent à un intervalle de confiance à 95% des moyennes prédites. Les valeurs de mortalité mesurées sur le terrain sont représentées par des cercles bleus (mur en ciment) et des carrés noirs (mur en banco) de taille proportionnelle au nombre de valeurs (max = 20). La ligne noire en pointillés montre la limite de seuil d'efficacité (la mortalité est inférieure à 80%).

1.4 Discussion

Aujourd'hui, la gestion de la résistance aux insecticides reste le principal défi à relever pour parvenir à une élimination efficace du paludisme (WHO, 2012a). Les efforts déployés au niveau national et régional par la rotation des insecticides et l'introduction de nouvelles familles d'insecticides afin de gérer la résistance aux insecticides dans les populations de vecteurs semblent être infructueux face à l'intensité et à la progression de la résistance aux pyréthrinoides

(Ranson et Lissenden, 2016). Les tests de sensibilité aux insecticides ont révélé que la population de *An. gambiae s.l.* de la zone rurale de Diébougou, au Sud-Ouest du Burkina-Faso, était résistante au DDT, aux trois pyréthriinoïdes testés (deltaméthrine, perméthrine et alphacyperméthrine) et au bendiocarb mais sensible aux organophosphorés testés (pirimiphos méthyl et chlorpyrifos-méthyl). Ces résultats concordent avec d'autres études précédentes menées dans la même région (Dabiré *et al.*, 2012; Namountougou *et al.*, 2019), qui ont mis en évidence l'intensité et la progression rapide de la résistance aux pyréthriinoïdes au Burkina Faso. De plus, le DDT et le bendiocarb ont induit des taux de mortalité inférieurs à 90%, indiquant une multi-résistance des populations locales de *An. gambiae s.l.* aux pyréthriinoïdes, aux organochlorés et aux carbamates.

De nombreux mécanismes pourraient être impliqués dans cette résistance multiple. En effet, les mutations *kdr* 1014F et 1014S qui confèrent une résistance croisée aux organochlorés et aux pyréthriinoïdes ont été enregistrées dans la région du Sud-Ouest (Dabiré *et al.*, 2009; Namountougou *et al.*, 2019; Soma *et al.*, 2020). Ces mêmes auteurs ont également signalé la présence de la mutation *ace-1* à faible fréquence, qui confère une résistance croisée à la fois aux carbamates et aux organophosphorés et ont mis en évidence la présence de mécanismes de résistance métabolique (estérase et GST) qui peuvent conférer une résistance à toutes les familles d'insecticides testées (Namountougou *et al.*, 2019). Ces mécanismes de résistance, en particulier ceux impliqués dans la résistance aux pyréthriinoïdes, pourraient avoir été sélectionnés par l'utilisation à grande échelle de MILDA dans tout le pays (Protopopoff *et al.*, 2008) mais aussi par l'utilisation intensive d'insecticides en agriculture comme cela a été montré précédemment (Diabate *et al.*, 2002; Yadouleton *et al.*, 2011; Hien *et al.*, 2017). Néanmoins, la population sauvage de *An. gambiae s.l.* dans le district sanitaire de Diébougou s'est avérée totalement sensible aux organophosphorés (chlorpyrifos-méthyl et pirimiphos méthyl). Ces données ont été renforcées par les résultats des tests en cônes OMS effectués à Diébougou avec du pirimiphos méthyl CS. En effet, les mortalités prédites ont montré que la performance du pirimiphos méthyl était supérieure à 7 mois contre les populations locales de *An. gambiae s.l.* Malheureusement, nous n'avons pas pu déterminer la durée précise de l'efficacité car aucun autre test n'a été effectué au-delà de 7 mois à Diébougou. Par contre dans le district sanitaire de Kongoussi, cette efficacité était variable en fonction des murs pulvérisés. Cette efficacité résiduelle a été de 4 et 7 mois sur les murs en ciment et en banco, respectivement contre les populations sauvages de *An. gambiae s.l.*

Les mortalités prédites ont montré que la performance du pirimiphos méthyl CS a duré 9 à 10 mois contre *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* ». Au Bénin, le pirimiphos méthyl appliqué dans

les cases expérimentales a montré une efficacité résiduelle de 9 à 12 mois et de 6 mois sur les murs en ciment et en banco contre *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* » sensible, respectivement (Rowland *et al.*, 2013). Cependant, cette rémanence était de 5 mois sur les murs dans des maisons du Nord du Bénin contre *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* » (Salako *et al.*, 2019). En Côte d'Ivoire, une efficacité résiduelle de 5 mois et de 7 mois a été trouvée respectivement sur les surfaces en banco et de ciment, avec *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* » (Tchicaya *et al.*, 2014). En Éthiopie, Yewhalaw *et al.* (2017) ont observé une efficacité résiduelle de 6 mois contre une souche sensible de *An. arabiensis* sur les murs en banco. En Tanzanie, le pirimiphos méthyl a montré une efficacité résiduelle de 3 à 6 mois selon le type de mur (Oxborough *et al.*, 2014). Dans une étude multicentrique, la durée de l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl CS variait de 2 à 9 mois (Dengela *et al.*, 2018). De nombreux facteurs tels que la qualité de la pulvérisation (Fuseini *et al.*, 2020), la saison, le climat (Parham et Hughes, 2015) et le type de mur pulvérisé (Opiyo et Paaijmans, 2020) peuvent expliquer les différences d'efficacité résiduelle observées entre les sites et les études.

Dans cette étude, aucune différence n'a été observée avec les populations sauvages de moustiques testées en ce qui concerne l'efficacité résiduelle entre les murs en ciment et en banco à Diébougou. Par contre, dans la région du Centre-Nord à Kongoussi, les mortalités mesurées avec les populations sauvages de *An. gambiae s.l.* étaient statistiquement différentes entre les murs en banco et ceux en ciment. De nombreuses études ont montré que les insecticides n'étaient pas très efficaces sur les murs en banco, car ces murs sont poreux et absorbent donc une certaine quantité de l'insecticide appliqué. De plus, certaines surfaces en banco peuvent altérer la structure chimique des insecticides (WHO, 2015a). Les résultats obtenus dans la région du Sud-Ouest peuvent indiquer que les murs en banco pourraient être moins poreux. Ces résultats sont encourageants parce qu'ils pourraient suggérer que la protection conférée par les PID dans cette région ne dépendrait pas du type de la surface du mur. En revanche, dans la région du Centre-Nord, les résultats peuvent être dus au type de matériau de construction mais aussi à la qualité de la pulvérisation. Cela met en évidence la nécessité de faire des analyses chimiques afin d'apprécier les quantités d'insecticides appliquées sur les deux types de mur.

L'analyse chimique a été réalisée uniquement dans la région du Sud-Ouest à Diébougou. L'analyse chimique des papiers filtres classiques a montré que le rapport entre la dose appliquée était de 1,43 [0,81 ; 2,05] sur les murs en ciment et de 1,57 [0,95 ; 2,19] sur les murs en banco, ce qui indique que la dose cible (1 000 mg/m²) a été dépassée. Ces résultats montrent que l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl CS serait réduite si la dose appliquée se situait dans la limite recommandée de $\pm 25\%$ de la dose cible.

Dans cette étude, nous avons testé deux papiers filtres : les papiers classiques et les papiers plastifiés. Les papiers plastifiés ont été testés afin de vérifier l'hypothèse émise par Moiroux *et al.* (2018) selon laquelle une certaine quantité de l'insecticide (alpha-cyperméthrine) appliqué sur les murs en banco pourrait migrer des papiers filtres vers les murs, diminuant ainsi la teneur en insecticide des papiers classiques sur ces surfaces. Par conséquent, ils suggéraient l'utilisation de papiers plastifiés (Moiroux *et al.*, 2018). Nos résultats n'ont pas confirmé cette hypothèse puisque aucune différence n'a été observée dans la concentration de pirimiphos méthyl entre les papiers classiques et plastifiés placés sur des surfaces des murs en banco ou en ciment. Il est néanmoins recommandé de poursuivre cette expérience, car l'insecticide utilisé dans notre étude est chimiquement différent de celui utilisé dans l'étude de Moiroux *et al.* (2018).

À ce jour, à l'exception du DDT qui est actuellement utilisé pour les PID dans très peu de pays en raison de la résistance des populations de vecteurs et de ses effets néfastes sur l'environnement et la santé animale (WHO, 2018b, 2018a), seules les formulations microencapsulées de pirimiphos méthyl et les nouvelles formulations de clothianidine (néonicotinoïde) (SumiShield® 50WG et Fludora Fusion® WP-SB) sont susceptibles d'être efficaces pendant plus de 6 mois (WHO, 2018b, 2018a). Dans notre étude, la sensibilité de la population de *An. gambiae s.l.* à la clothianidine n'a pas été évaluée dans la zone d'étude. Néanmoins, la résistance à cet insecticide est peu probable parce qu'il présente un nouveau mode d'action qui cible les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR). De plus, une enquête récente dans le Sud-Ouest et le Centre-Nord du Burkina Faso a confirmé la sensibilité à la clothianidine (Oxborough *et al.*, 2019). Par conséquent, le pirimiphos méthyl et la clothianidine utilisés en rotation ou en mosaïque pourraient constituer une stratégie efficace de gestion de la résistance aux insecticides dans la région du Sud-Ouest à Diébougou et aussi dans la région du Centre-Nord.

1.5 Conclusion partielle

La population de *An. gambiae s.l.* dans la zone rurale de Diébougou, au Sud-Ouest du Burkina Faso, a été trouvée résistante au DDT, aux pyréthriinoïdes et au bendiocarb. Toutefois, ces populations ont été sensibles aux deux organophosphorés testés (pirimiphos méthyl et chlorpyrimiphos méthyl). Ce résultat a été confirmé par l'étude de l'efficacité résiduelle du pirimiphos méthyl CS en PID qui a persisté plus de 7 mois sur des murs en banco et en ciment contre la souche *An. gambiae* « *Kisumu* » et la population sauvage de *An. gambiae s.l.* dans la zone rurale de Diébougou. Cependant, à Kongoussi dans la région du Centre-Nord, le pirimiphos méthyl a été efficace durant 4 mois sur les murs en ciment et 7 mois sur les murs en banco contre les populations sauvages de *An. gambiae s.l.* Dans le cadre de la gestion de la résistance des vecteurs aux insecticides, le pirimiphos méthyl CS pourrait être utilisé en rotation avec d'autres familles d'insecticides en PID qui se sont révélés efficaces contre les populations sauvages de vecteurs du paludisme.

Chapitre 4. Impact entomologique des combinaisons d'interventions de lutte (MILDA+PID et MILDA+IEC) sur la transmission de *Plasmodium spp* dans le district sanitaire de Diébougou, Burkina Faso

1.1 Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons montré que l'efficacité de la LAV pouvait être influencée par les comportements des vecteurs (chapitre 1), mais aussi par ceux des populations humaines (chapitre 2). La baisse de l'efficacité des outils de lutte a été signalée un peu partout en Afrique (WHO, 2018c). Cette situation pourrait être liée à l'émergence de la résistance des vecteurs aux insecticides (WHO, 2012a; Duvallat *et al.*, 2017). Cela souligne la nécessité de mettre en place des méthodes de lutte intégrée pour une lutte plus efficace contre le paludisme.

Dans le cadre de la gestion de la résistance aux insecticides, l'OMS recommande l'utilisation d'insecticides à modes d'action différents pour limiter la sélection des allèles de résistance due à la pression exercée par un seul type d'insecticide (WHO, 2012a). Cette méthode de gestion de la résistance permet de réduire le succès reproducteur (valeur sélective ou « *fitness* » en anglais) des populations résistantes lorsqu'un coût génétique¹⁸ est associé à la résistance. Par ailleurs, l'OMS préconise aussi la combinaison des stratégies de lutte qui pourraient avoir un impact important à long terme (efficacité, rapport coût-efficacité) (WHO, 2012a). Au Burkina Faso, dans le plan stratégique national de lutte contre le paludisme pour la période de 2016 à 2020, l'Information Éducation communication (IEC) occupe une place importante mais sa mise en œuvre souffre d'énormes difficultés. Toutefois, à notre connaissance, les données entomologiques et/ou épidémiologiques permettant de mesurer le bénéfice d'utiliser cette stratégie dans un contexte de couverture universelle qui n'existe pas au Burkina Faso. Le taux d'utilisation des MILDA est resté relativement faible (moins de 80%), malgré l'augmentation de la couverture en MILDA et des taux d'utilisation déclarés élevés (Krezanoski *et al.*, 2018; WHO, 2019d). Ainsi, la proportion de la population ayant dormi la veille sous une moustiquaire imprégnée au Burkina Faso était de 58,4% en 2017 (INSD, 2018). Il est donc nécessaire de chercher à optimiser cette stratégie pour maximiser l'efficacité de la couverture universelle en MILDA.

¹⁸ Les populations résistantes aux insecticides peuvent être moins compétitives que les populations sensibles en absence d'insecticide.

Quant à la PID, elle a été implémentée à Diébougou dans les années 2011 et 2012 mais les résultats ont montré une faible (2 à 3 mois) efficacité résiduelle avec du bendiocarb (carbamate) sur les populations de *An. gambiae s.l.* (article 7). Actuellement, d'autres classes d'insecticides, notamment les organophosphorés et les néonicotinoïdes, sont utilisées avec une efficacité de plus de 6 mois (WHO, 2019c). Dans le chapitre 2, nous avons montré que l'exposition résiduelle aux piqûres d'anophèles avait lieu majoritairement à l'intérieur des maisons (article 5). Ainsi, une combinaison de PID (qui ciblent les vecteurs qui se reposent à l'intérieur des maisons) avec les MILDA pourrait constituer une stratégie complémentaire de lutte dans le cadre de la gestion de la résistance.

C'est ainsi qu'un ERC a été mis en place dans 27 villages du district sanitaire de Diébougou (REACT) dont l'objectif général était d'évaluer l'impact additionnel du pirimiphos méthyl en PID et d'une stratégie renforcée de l'IEC sur la transmission du paludisme en complément des MILDA. Pour ce faire, nous avons effectué des enquêtes entomologiques pour comparer l'efficacité des combinaisons (MILDA+PID ou MILDA+IEC) à l'utilisation de MILDA seules.

1.2 Rappel méthodologique

Nous avons effectué quatre enquêtes entomologiques pour la collecte des moustiques par capture sur homme (CSH) en Novembre 2017, Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018, après la mise en place des interventions en septembre 2017. Ces enquêtes post-intervention ont permis d'évaluer l'efficacité additionnelle (aux MILDA) de la PID et de l'IEC sur la densité des vecteurs, l'indice sporozoitique des vecteurs, le taux de parturité, le taux d'inoculation entomologique et les fréquences alléliques des gènes de résistances.

La randomisation des villages dans les différents bras de traitements a été faite sur la base des données épidémiologiques (en ne tenant pas compte des données entomologiques). Pour pallier un éventuel risque de déséquilibre entre les bras de traitement, les paramètres entomologiques ont été ajustés avec les données collectées durant la période de pré-intervention (chapitre 1).

Les méthodes d'évaluation de l'impact des stratégies mises en place ont été décrites dans le § 1.4.2.8, pp. 76-77.

1.3 Résultats

1.3.1 Impact des combinaisons MILDA+PID et MILDA+IEC sur la densité des vecteurs du paludisme à Diébougou

Les densités ont été faibles pour chaque enquête. Au total, 882 moustiques appartenant à 4 genres (*Aedes spp*, *Anopheles spp*, *Culex spp* et *Mansonia spp*) ont été collectés au cours de la période post-intervention (Tableau VIII). La variation des densités agressives en fonction des enquêtes par traitement est présentée dans la figure 26. La densité aggressive moyenne des *Anopheles spp* a été de 0,81 ; 0,30 et 1,15 piqûres par homme par nuit ($p.h^{-1}.n^{-1}$) respectivement dans les villages MILDA, MILDA+PID et MILDA+IEC. Les densités anophéliennes n'ont pas été significativement différentes entre le bras MILDA+IEC (RRf « Risque Relatif » [95%IC] = 0,89, [0,28 ; 2,81], $p = 0,83$) et le bras MILDA seules. Cependant, on note une réduction des densités de 61% dans le bras MILDA+PID par rapport au bras MILDA seules (RRf = 0,39, [0,11 ; 1,39], $p = 0,09$).

Au cours de cette étude, 11 espèces anophéliennes ont été identifiées dans les 27 villages. Il s'agit de *An. gambiae s.s.*, *An. coluzzii*, *An. arabiensis*, *An. funestus s.s.*, *An. rivulorum*, *An. lesoni*, *An. nili*, *An. coustani*, *An. rufipes*, *An. pharoensis* et *An. flavicosta* (Tableau VIII ; Figure 27). *Anopheles gambiae s.s.* a été l'espèce majoritaire dans les villages MILDA seules (41,96%, $n = 81/193$) et MILDA+IEC (35,12%, $n = 72/205$) (Figure 27). En revanche, dans les villages MILDA+PID, *An. funestus s.s.* a été majoritaire (44,44%, $n = 20/45$) (Figure 27). Aucune différence n'a été observée dans la composition spécifique des anophèles dans les villages MILDA+IEC (Test exact de Fisher, $p = 0,06$) comparée à celle des villages MILDA. Nous avons observé une variation significative de la composition spécifique de la population anophélienne dans les villages MILDA+PID par rapport aux villages MILDA (Test exact de Fisher, $p = 0,01$).

Tableau VIII : Diversité culicidienne en fonction des traitements durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou

Espèces capturées	MILDA	MILDA+PID	MILDA+IEC
<i>Aedes aegypti</i>	5	1	10
<i>Aedes fowleri</i>	2	1	3
<i>Aedes luteocephalus</i>	3	2	3
<i>Aedes vexans</i>	25	5	6
<i>Anopheles coustani</i>	1	0	1
<i>Anopheles flavicosta</i>	0	0	1
<i>Groupe Anopheles funestus</i>	71	27	67
<i>Anopheles gambiae s.l.</i>	139	25	149
<i>Anopheles nili</i>	0	0	5
<i>Anopheles pharoensis</i>	0	1	0
<i>Anopheles rufipes</i>	0	2	0
<i>Culex cinereus</i>	37	4	1
<i>Culex decens</i>	11	0	1
<i>Culex quinquefasciatus</i>	63	12	14
<i>Culex univittatus</i>	0	1	0
<i>Mansonia africana</i>	11	16	61
<i>Mansonia uniformis</i>	26	21	48
Total	394	118	370

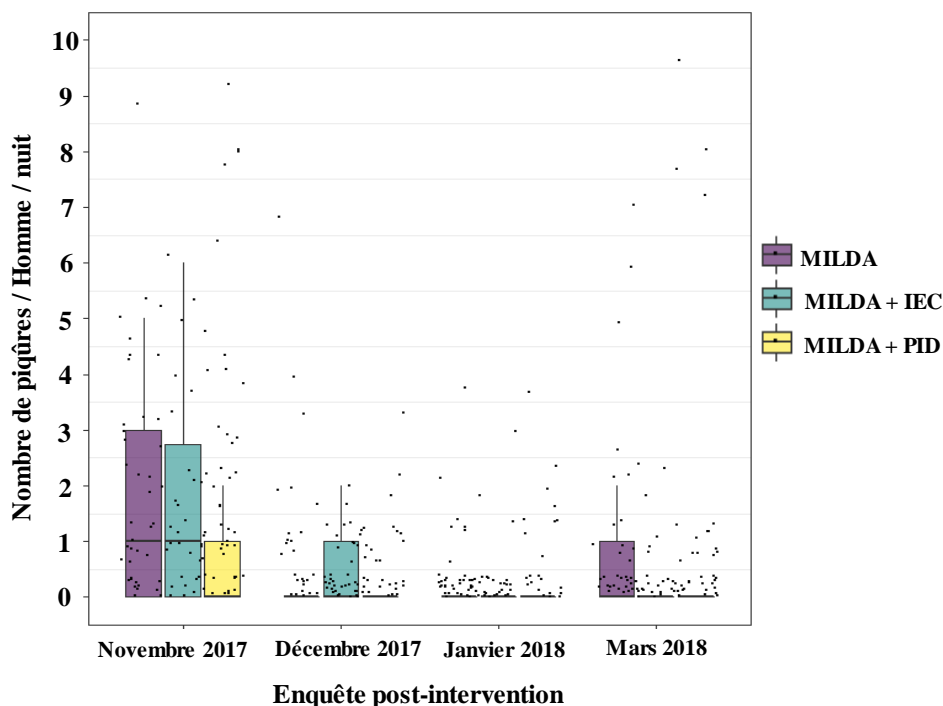


Figure 26 : Boîtes à moustache du nombre d’anophèles collectés selon l’intervention et la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou. Les boîtes indiquent en trait noir horizontal les 1er-3^{ème} quartiles et la médiane des densités agressives par traitement et par enquête ; les « barres » sont des moustaches qui représentent les percentiles 2,5-97,5 des densités agressives par traitement et par enquête. Les petits points noirs représentent les densités agressives enregistrées par traitement et à chaque enquête à l’échelle des villages.

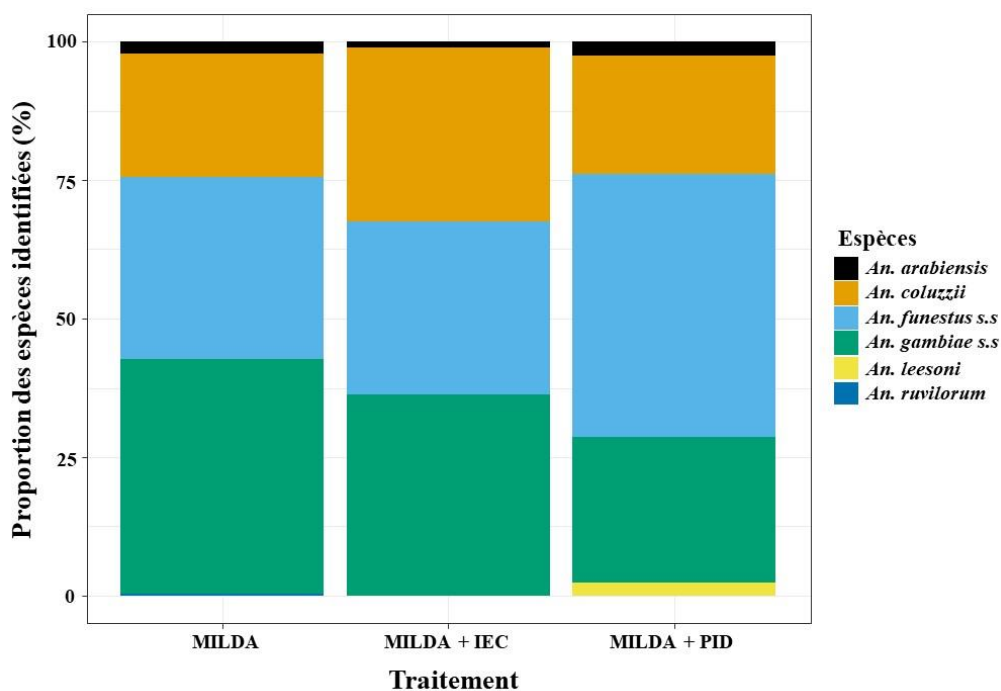


Figure 27 : Composition spécifique des populations d’anophèles selon les interventions durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou

1.3.2 Impact des combinaisons MILDA+PID et MILDA+IEC sur le comportement des populations des vecteurs du paludisme

1.3.2.1 Comportement trophique des vecteurs

Les proportions de vecteurs capturés à l'intérieur des habitations (*i.e.* taux d'endophagie) étaient de 64,76% [57,79 ; 71,15], 61,44% [49,83 ; 76,78] et 54,14% [47,31 ; 60,82] respectivement dans les villages MILDA, MILDA+PID et MILDA+IEC (Tableau IX). Le taux d'endophagie des vecteurs n'a pas été significativement différent dans les villages MILDA+PID (OR [95%IC] = 1,04 [0,49 ; 2,19], $p = 0,90$) et MILDA+IEC (OR [95%IC] = 0,64 [0,41 ; 1,00], $p = 0,053$) comparativement aux villages MILDA.

Tableau IX : Endophagie et exophagie des vecteurs selon les interventions durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou

Espèces	MILDA			MILDA+PID			MILDA+IEC		
	N ext	N int	TE (%) [95% IC]	N ext	N int	TE (%) [95% IC]	N ext	N int	TE (%) [95% IC]
<i>An. arabiensis</i>	1	3	75,00 [30;95]	-	1	-	1	1	50,00 [09;90]
<i>An. coluzzii</i>	16	27	62,79 [47;75]	3	6	66,66 [35;87]	27	35	56,45 [44;68]
<i>An. gambiae s.s.</i>	28	53	65,43 [54;74]	6	5	45,45 [21;71]	34	38	52,77 [41;63]
<i>An. funestus s.s.</i>	21	42	66,66 [54;77]	4	16	80,00 [58;91]	27	35	56,45 [44;68]
<i>An. lesoni</i>	0	0	-	1	0	-	0	0	-
<i>An. ruvolorum</i>	1	0	-	0	0	-	0	0	-
<i>An. coustani</i>	1	0	-	0	0	-	1	0	-
<i>An. flavicosta</i>	0	0	-	0	0	-	0	1	-
<i>An. nili</i>	0	0	-	0	0	-	4	1	20,00 [03 ;62]
<i>An. pharoensis</i>	0	0	-	1	0	-	0	0	-
<i>An. rufipes</i>	0	0	-	1	1	50,00 [09 ;90]	0	0	-
Total	68	125	64,76 [57 ;71]	16	29	64,44 [49 ;76]	94	111	54,14 [47 ;60]

TE [95% IC]: taux d'endophagie avec intervalle de confiance à 95%; N ext / N int: nombre d'anophèles capturés à l'extérieur / intérieur ; '-': non déterminé.

1.3.2.2 Cycle d'agressivité des vecteurs

Les vecteurs (*An. gambiae s.s.*, *An. funestus s.s.*, *An. coluzzii* et *An. arabiensis*) ont été plus actifs dans la deuxième moitié de la nuit (00h00 à 04h00) avec des heures médianes de piqûres se situant entre 01h00 et 03h00 (Figure 28). Nous avons observé un décalage de l'heure médiane de capture chez *An. funestus s.s.* dans les villages MILDA+PID par rapport aux villages MILDA (Figure 28). *An. funestus s.s.* a été plus actif entre 03h00 et 06h00 mais est resté actif jusqu'à 07h00 dans les villages MILDA+PID (Figure 28). Dans les villages MILDA+IEC, l'activité de piqûre de *An. funestus s.s.* a débuté à partir de 17h00 (Figure 28). Dans les villages MILDA+IEC et MILDA+PID, nous avons observé un décalage de l'heure médiane de capture chez *An. gambiae s.s.*, respectivement à 01h00 et à 02h00 comparativement aux villages MILDA (Figure 28). Chez *An. coluzzii*, le décalage de l'heure médiane de capture a été observé

à 02h00 et à 03h00, respectivement dans les villages MILDA+IEC et MILDA+PID comparativement aux villages MILDA (Figure 28). Malgré la faible densité de *An. arabiensis*, un décalage du temps médian de capture a été noté à 04h00 dans les villages MILDA+IEC et à 03h00 dans les villages MILDA+PID comparativement aux villages MILDA. Une différence significative du temps médian de capture a été observée pour les bras MILDA+PID ($\chi^2 = 32,13$, $df = 1$, $p = 0,0001$) et MILDA+IEC ($\chi^2 = 3,85$, $df = 1$, $p = 0,049$) lorsque comparés au bras MILDA.

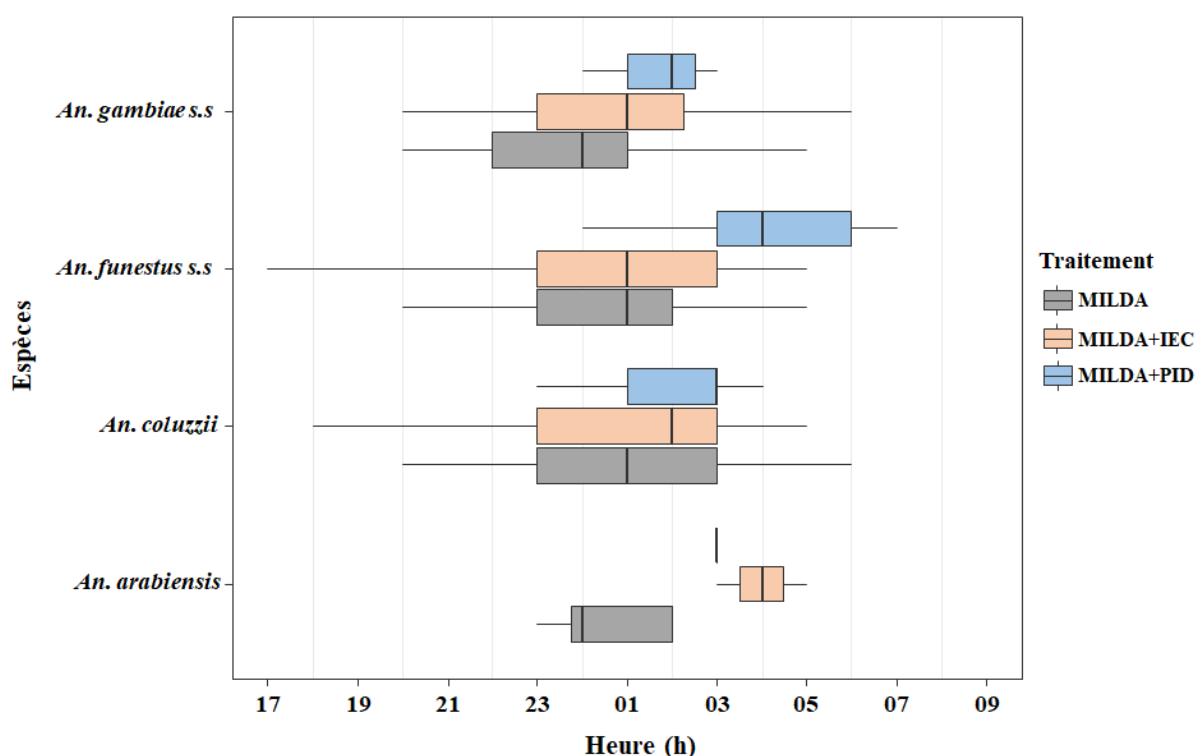


Figure 28 : Heure médiane de capture des vecteurs selon les interventions durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou. Les boîtes indiquent en trait vertical les 1er-3ème quartiles et l'heure médiane des activités de piqûre. Les moustaches représentent les percentiles 2,5-97,5. L'heure médiane de capture représente l'heure à laquelle 50% des vecteurs piquant durant la nuit de capture étaient collectés.

1.3.2.3 Impact des combinaisons MILDA+PID et MILDA+IEC sur la transmission du paludisme

1.3.2.3.1 Indice sporozoïtique de *Anopheles spp*

Au total, 430 anophèles ont été analysés pour la recherche de sporozoïtes de *P. falciparum* dont 191 provenaient des villages MILDA, 41 des MILDA+PID et 198 des MILDA+IEC (Tableau X). Les indices sporozoïtiques moyens ont été de 27,22% [20,47 ; 32,31], 21,95% [11,48 ; 33,63] et 24,74 [17,92 ; 28,93] dans les villages MILDA, MILDA+PID et

MILDA+IEC, respectivement. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence entre les indices sporozoïtiques des traitements MILDA+PID (OR [95% IC] = 0,94 [0,28 ;3,16], p = 0,99) et MILDA+IEC (OR [95% IC] = 1,15 [0,71 ;2,96], p = 0,29) par rapport aux villages MILDA.

Tableau X : Paramètres entomologiques de la transmission de *Plasmodium falciparum* dans les différents bras de l'intervention REACT durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou

Espèces	MILDA				MILDA+PID				MILDA+IEC			
	n	n infectés	IS (%) [95% IC]	TIE	n	n infectés	IS (%) [95% IC]	TIE	n	n infectés	IS (%) [95% IC]	TIE
<i>An. arabiensis</i>	4	0	-	-	1	0	-	-	2	0	-	-
<i>An. coluzzii</i>	43	9	20,93 [11,42;35,20]	0,14	9	1	11,11 [1,98;43,49]	0,025	62	9	14,51 [7,82;25,34]	0,18
<i>An. gambiae s.s.</i>	81	37	45,67 [35,27;56,47]	0,57	11	7	63,63 [35,38;84,83]	0,175	72	26	36,11 [25,98;47,64]	0,54
<i>An. funestus s.s.</i>	63	6	09,52 [04,43;19,26]	0,09	20	1	05,00 [0,88;23,61]	0,025	62	14	22,58 [13,95;34,40]	0,29
<i>Anopheles spp</i>	191	52	27,22 [20,47;32,31]	0,20	41	9	21,95 [11,48;33,63]	0,05	198	49	24,74 [17,92;28,93]	0,25

n : Effectifs testés ; *IS* : indice sporozoïtique ; *TIE* : taux d'inoculation entomologique ; *IC95%* : intervalle de confiance à 95% ; '-': non déterminé.

1.3.2.3.2 Taux d'inoculation entomologique

Les taux d'inoculation entomologique (TIE) ont été en moyenne de 0,16 ; 0,05 et 0,21 piqûres infectantes par homme par nuit ($\text{pi.h}^{-1}.\text{n}^{-1}$) respectivement dans les villages MILDA, MILDA+PID et MILDA+IEC (Tableau X). Le TIE a été réduit de 70% dans les villages MILDA+PID (RRf [95%IC] = 0,30 [0,09 ; 0,99], $p = 0,04$) par rapport aux villages MILDA. Par contre, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différences entre le TIE dans les villages MILDA+IEC (RRf [95%IC] = 1,01 [0,24 ; 4,23], $p = 0,97$) comparés aux villages MILDA.

1.3.2.3.3 Taux de parturité des vecteurs

Au total, 252 moustiques femelles à jeûn de *Anopheles spp.* ont été disséquées pour la détermination de l'âge physiologique (Tableau XI). Les taux de parturité ont été de 78,99% [70,82 ; 85,34], 87,50 [63,97 ; 96,50] et 82,05 [74,11 ; 87,95], respectivement dans les villages MILDA, MILDA+PID et MILDA+IEC (Tableau XI). Les taux de parturité n'ont pas varié significativement quel que soit le traitement et les périodes d'enquête (Test de Tukey, $p > 0,24$).

Tableau XI : Taux de parturité des vecteurs dans les différents bras de l'intervention REACT durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou

Période	MILDA			MILDA+PID			MILDA+IEC		
	n	P	TP (%) [IC95%]	n	P	TP (%) [IC95%]	n	P	TP (%) [IC95%]
Nov. 2017	68	55	80,88 [69,98;88,47]	6	6	100 [60,96;100]	53	48	95,90 [90,56;79,74]
Déc. 2017	17	12	70,58 [46,86;86,72]	8	6	75 [40,92;92,85]	14	10	71,42 [45,35;88,27]
Janvier 2018	18	16	88,88 [67,20;96,89]	1	1	100 [20,65;100]	5	5	100 [56,55;100]
Mars 2018	16	11	68,75 [44,40;85,83]	1	1	101 [20,65;100]	45	33	73,33 [58,96;84,03]
Total	119	94	78,99 [70,82;85,34]	16	14	87,5 [63,97;96,50]	117	96	82,05 [74,11;87,95]

Nov : Novembre 2017 ; Déc : Décembre 2017 ; n : nombre disséqué ; P : nombre de pares ; TP : Taux parturité ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

1.3.2.4 Dynamique de la résistance des populations de *Anopheles gambiae s.l.*

L'analyse de la fréquence des gènes de résistance a été réalisée en fonction des espèces de *An. gambiae s.l.* et du type d'intervention mise en place (MILDA, MILDA+PID et MILDA+IEC). Nous avons analysé les fréquences alléliques des trois mutations (*kdr-w*, *kdr-e* et *ace-1*) dans les populations de *An. gambiae s.l.* en utilisant un modèle permettant d'ajuster avec les variations de fréquences alléliques observées avant la mise en place des interventions. Le tableau XII présente les fréquences alléliques des mutations (*kdr-w*, *kdr-e* et *ace-1*) en fonction des bras de traitements chez les populations de *An. gambiae s.l.*

1.3.2.4.1 Fréquence allélique de la mutation *kdr* L1014F (*kdr-w*)

Les fréquences alléliques de la mutation *kdr-w* ont été comprises entre 0,25 à 0,50 ; 0,55 à 0,72 et 0,90 à 1 respectivement, chez *An. arabiensis*, *An. coluzzii* et *An. gambiae s.s.* Ces fréquences ont été plus faibles dans les villages MILDA+IEC comparées aux villages MILDA (test exact G ; $p = 0,03$) chez les populations de *An. gambiae s.s.* Par contre, chez les populations de *An. coluzzii* et de *An. arabiensis*, aucune différence n'a été observée quel que soit le traitement (test exact G ; $p > 0,13$). Les populations de *An. gambiae s.s.* n'ont pas été à l'équilibre de Hardy Weinberg (EHW) dans les villages MILDA+IEC du fait d'un déficit d'hétérozygotes (test exact HW ; $p < 0,0001$). La faible taille des échantillons de *An. arabiensis* n'a pas permis d'analyser de façon significative les populations à l'EHW entre les villages.

Tableau XII : Fréquences alléliques des mutations *kdr-ouest*, *kdr-est* et *ace-1* dans les populations de *Anopheles gambiae s.l.* durant la période de Novembre à Décembre 2017, Janvier 2018 et Mars 2018 à Diébougou

Espèces	Traitement	<i>kdr-ouest</i>				f(1014F)	p(HW)	<i>kdr-est</i>				f(1014S)	p(HW)	<i>ace-1</i>				f(119S)	p(HW)
		N	SS	RS	RR			N	SS	RS	RR			N	SS	RS	RR		
<i>An. arabiensis</i>	MILDA	4	1	2	1	0,5	1	4	3	1	0	0,12	-	4	4	0	0	0	-
	MILDA+PID	1	0	1	0	0,5	-	1	0	1	0	0,5	-	1	1	0	0	0	-
	MILDA+IEC	2	1	1	0	0,25	-	2	1	1	0	0,25	-	2	2	0	0	0	-
<i>An. coluzzii</i>	MILDA	42	6	16	20	0,66	0,4846	39	18	21	0	0,26	0,0376	42	39	3	0	0,03	1
	MILDA+PID	9	1	3	5	0,72	1	8	6	2	0	0,12	1	9	9	0	0	0	-
	MILDA+IEC	61	14	26	21	0,55	0,3051	59	35	24	0	0,2	0,0986	61	60	1	0	0,008	-
<i>An. gambiae s.s.</i>	MILDA	79	0	6	73	0,96	1	73	67	6	0	0,04	1	77	47	24	6	0,23	0,336
	MILDA+PID	11	0	0	11	1	-	8	8	0	0	-	-	11	8	3	0	0,13	1
	MILDA+IEC	70	6	2	62	0,9	0	60	49	11	0	0,09	1	71	43	25	3	0,21	1

N : nombre de moustiques ; *SS* : homozygote sensible ; *RS* : hétérozygote ; *RR* : homozygote résistant ; *f(1014F)* : fréquence de la mutation *kdr-ouest* ; *f(1014S)* : fréquence de la mutation *kdr-est* ; *f(119S)* : fréquence de la mutation *ace-1* ; *p(HW)* : test d'Hardy-Weinberg pour le rejet ou l'acceptation de l'hypothèse d'équilibre d'Hardy-Weinberg ; '-' : non déterminé.

1.3.2.4.2 Fréquence allélique de la mutation *kdr* L1014S (*kdr-e*)

Les fréquences alléliques de la mutation *kdr-e* ont été comprises entre 0,12 à 0,50 ; 0,1 à 0,26 et 0 à 0,09 chez *An. arabiensis*, *An. coluzzii* et *An. gambiae s.s.*, respectivement. La mutation *kdr-e* a été détectée dans les populations de *An. gambiae s.l.* uniquement à l'état hétérozygote. Les fréquences *kdr-e* n'ont pas varié de façon significative entre les traitements (test exact G ; $p > 0,13$). En outre, les populations de *An. gambiae s.s.* ont été à l'EHW (test exact HW ; $p > 0,09$), alors que les populations de *An. coluzzii* dans les villages MILDA ont présenté une déviation significative à l'EHW due à un excès d'hétérozygotes (test exact HW ; $p = 0,02$) dans la population. Au niveau des villages MILDA, aucun excès d'hétérozygotes n'a été observé (test exact HW test ; $p > 0,33$).

1.3.2.4.3 Fréquence allélique de la mutation *ace-1*

Les fréquences alléliques de la mutation *ace-1* ont été comprises entre 0 à 0,03 et 0,13 à 0,23 *An. coluzzii* et *An. gambiae s.s.*, respectivement. Aucune mutation *ace-1* n'a été détectée chez les populations de *An. arabiensis*. La fréquence de la mutation *ace-1* n'a pas été significativement différente en fonction des traitements (test exact G ; $p > 0,30$). Les populations de *An. coluzzii* et *An. gambiae s.s.* ont été à l'EHW (test exact HW ; $p > 0,33$).

1.4 Discussion

1.4.1 Bénéfices des combinaisons évaluées

1.4.1.1 La combinaison MILDA+PID

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'impact additionnel de la pulvérisation intradomiciliaire sur la transmission du paludisme dans le district sanitaire de Diébougou, au Burkina Faso.

Nos résultats ont montré qu'une stratégie combinée de MILDA avec le pirimiphos méthyl en PID a permis de réduire de 60% la densité agressive des vecteurs par rapport aux MILDA seules. Cette réduction pourrait être favorisée par l'effet létal du pirimiphos méthyl sur les vecteurs. Bien que l'indice sporozoïtique n'ait pas varié significativement entre les traitements, l'impact de la PID sur la densité agressive a permis de réduire significativement le TIE (proxy de l'intensité de la transmission de *Plasmodium spp*) de 70%. Ces résultats montrent la valeur ajoutée de la combinaison des MILDA à la PID dans un contexte de forte résistance des vecteurs aux insecticides.

La réduction du TIE dans la zone de Diébougou était cependant inférieure à celle observée au Bénin (> 87%) et au Sénégal (92%) avec l'utilisation du pirimiphos méthyl en PID (Aïkpon *et al.*, 2014; Akogbéto *et al.*, 2015; Sy *et al.*, 2018; Salako *et al.*, 2019). D'autres études ont apporté des preuves de l'efficacité de la combinaison des MILDA avec la PID dans la réduction de l'intensité de la transmission du paludisme. L'utilisation des MILDA en complément de la PID à base de bendiocarb et de pirimiphos méthyl a ainsi permis de réduire l'intensité du paludisme en Tanzanie de 59% et de 40%, respectivement (Protopopoff *et al.*, 2015, 2018). En outre, une étude récente menée en Éthiopie a montré que la combinaison de MILDA avec le propoxur en PID serait à l'origine d'une réduction de la densité des vecteurs par rapport aux MILDA seules (Kenea *et al.*, 2019).

Cependant, d'autres essais n'ont pas montré un avantage à utiliser une combinaison MILDA+PID pour réduire significativement la morbidité et la mortalité du paludisme en Afrique par rapport aux MILDA seules (Corbel *et al.*, 2012; Loha *et al.*, 2019). Dans cette thèse, nous ne nous sommes intéressés qu'à l'impact de la combinaison MILDA+PID sur les paramètres entomologiques de la transmission. L'efficacité additionnelle de cette stratégie sur la réduction de la morbidité et l'incidence palustre reste donc à être confirmée par les résultats épidémiologiques.

Par ailleurs, nos résultats indiquent que la combinaison MILDA+PID n'a pas impacté significativement sur le taux de parturité des moustiques. Ce résultat contradictoire peut être dû

à la faible taille des échantillons de moustiques collectés dans les villages traités. D'autres études réalisées en Afrique ont montré une diminution du taux de parturité dans les villages traités. La diminution de la longévité des vecteurs pourrait être induite par l'effet insecticide (Hamon *et al.*, 1963; Taye *et al.*, 2016; Sy *et al.*, 2018). Ceci est confirmé par des études antérieures qui ont fait état d'une réduction significative de la longévité de *An. gambiae s.l.* et de *An. funestus* dans plusieurs zones de PID au Burundi (Smits *et al.*, 1995).

De nos résultats, il ressort que *An. gambiae s.s.* a été majoritaire dans les villages MILDA seules tandis que *An. funestus s.s.* a été majoritaire dans les villages MILDA+PID. Une activité de piqûres tardive (jusqu'à 07h00 du matin) a été observée chez *An. funestus s.s.* dans les villages MILDA+PID. La combinaison de MILDA avec le pirimiphos méthyl en PID pourrait induire à un changement de comportement de piqûre de ce vecteur (Fornadel *et al.*, 2010; Moiroux *et al.*, 2012; Killeen, 2013b; Ojuka *et al.*, 2015). De plus, les vecteurs ont été plus actifs dans la deuxième moitié de la nuit dans les villages MILDA et MILDA+PID. Cela souligne la nécessité de renforcer la sensibilisation à l'utilisation correcte et régulière des MILDA auprès des populations, même dans les maisons pulvérisées. Les MILDA pourraient avoir un effet sur les moustiques qui ne réussissent pas à se poser sur les murs à cause de l'effet insecticide ou réplusif.

1.4.1.2 La combinaison MILDA+IEC

Cet essai est l'une des premières études à évaluer l'impact du renforcement de la stratégie d'IEC sur les indicateurs entomologiques du paludisme. Nos résultats n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de la transmission entomologique dans les villages ayant reçu une combinaison de MILDA avec une stratégie renforcée d'IEC par rapport aux MILDA seules. Nous pouvons émettre trois hypothèses pour expliquer cette situation : i) une transmission crépusculaire et matinale, avant que les populations ne pénètrent dans les maisons et/ou sous les moustiquaires, ii) une zoophagie accrue des vecteurs, iii) une augmentation de la pression de sélection de la résistance comportementale induit par l'utilisation des MILDA.

Nos résultats ont montré que l'augmentation de l'utilisation des MILDA par une stratégie renforcée d'IEC a entraîné un décalage horaire de piqûre (jusqu'à 5h00) des vecteurs. Ce décalage horaire de piqûre aux heures où les populations ne sont pas protégées peut être associé à un maintien de la transmission et à une augmentation du risque d'infection des populations.

Les MILDA sont plus efficaces lorsque les principaux vecteurs piquent principalement tard la nuit, après que les gens se sont couchés sous leur MILDA. Elles permettent de réduire ainsi le contact homme-vecteur si toutefois elles sont convenablement utilisées. La protection

personnelle que procure une MILDA contre les piqûres de moustique varie de 50% à plus de 80% en Afrique (Monroe *et al.*, 2019). Nous avons quantifié et caractérisé cette protection en analysant conjointement les données sur les comportements des populations vectrices et humaines avant la mise en place de l'IEC. Nos résultats sur la mesure de l'exposition aux piqûres des vecteurs à Diébougou ont montré une protection élevée grâce à l'utilisation des MILDA, variant de 78% et 88% en fonction de l'âge (Soma *et al.*, 2021b). Cette protection serait plus faible avec des vecteurs exophages comme *An. arabiensis*. Les vecteurs responsables de la transmission à Diébougou dominés par *An. coluzzii*, *An. gambiae s.s.* et *An. funestus s.s.* ont montré une tendance à l'endophagie (> 50%). Bien que nous n'ayons pas quantifié dans ce travail de thèse, la protection individuelle qu'offre la stratégie MILDA+IEC, il est fort probable qu'elle soit importante. Les comportements humains comme être à l'extérieur des maisons aux heures de piqûres des moustiques, pourraient influencer l'efficacité de cette stratégie. Il apparaît nécessaire de prendre en compte les données du comportement humain collectées après la mise en place des stratégies complémentaires dans les analyses finales du projet.

Dans cet essai, nous avons mesuré l'impact additionnel de la stratégie renforcée d'IEC avec des moustiquaires distribuées moins d'une année d'utilisation. Plusieurs auteurs ont montré que l'impact de la stratégie de l'IEC sur l'utilisation des MILDA est réduit si les moustiquaires sont usées (trouées ou déchirées), mal utilisées (si la moustiquaire ne reste pas soigneusement bordée ou si une partie du dormeur entre en contact avec la toile de la moustiquaire), mal lavées (nombre de lavages, type de séchage et type de détergent utilisé) (Darriet, 2007; Batisso *et al.*, 2012; Azondekon *et al.*, 2014). Ces facteurs contribueraient à limiter l'efficacité des MILDA. En outre, la concentration de l'insecticide sur la moustiquaire diminue en fonction du temps et favorise ainsi l'augmentation de l'intensité de la résistance aux pyréthrinoïdes (Ochomo *et al.*, 2013; Randriamaherijsaona *et al.*, 2015; Glunt *et al.*, 2018). Ces facteurs pourraient expliquer pourquoi l'impact additionnel de l'IEC sur la densité agressive n'a pas été observé au cours de cet essai. En outre, nos résultats n'ont pas pu mettre en évidence une réduction du taux d'infection des vecteurs dans la stratégie renforcée d'IEC comparativement aux MILDA seules. Cette situation pourrait être liée en partie i) à la présence d'une population anophélienne composée de femelles âgées avec un taux de parturité d'environ 80% et probablement capable de porter les formes infectieuses (sporozoïtes) du parasite et ii) par la résistance des vecteurs aux pyréthrinoïdes dans la zone d'étude.

D'autres études menées dans d'autres contextes entomologiques et épidémiologiques ont permis de confirmer l'efficacité additionnelle de la stratégie renforcée de l'IEC (Deribew *et al.*, 2012). Ainsi, dans le district sanitaire de Korogho en Côte d'Ivoire, la transmission de

Plasmodium spp. a été réduite par 6 en utilisant une combinaison de MILDA (< 1 an après distribution) avec une stratégie renforcée d'IEC par rapport à des MILDA seules (résultats non publiés). L'utilisation correcte et régulière des MILDA a été associée à une réduction importante de la densité agressive et de l'infectivité des vecteurs. Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces réductions comme la diminution de la longévité des vecteurs due à l'effet létal des MILDA (Saddler et Koella, 2015), l'augmentation de la zoophagie chez les vecteurs induite par l'utilisation accrue des MILDA (Lefèvre *et al.*, 2009).

L'analyse de l'impact additionnel de la stratégie d'IEC sur les paramètres épidémiologiques s'avère nécessaire pour mieux apprécier le bénéfice de la combinaison MILDA+IEC. Selon les données de l'OMS, 12 études ont été menées dans plusieurs pays d'Afrique dont le Burkina Faso. Ces études ont pu établir et confirmer une réduction de la morbidité et la mortalité liées au paludisme par une utilisation intensive des MILDA. Nous n'avons mesuré l'impact de la combinaison MILDA+IEC que sur les indicateurs entomologiques. L'analyse globale des résultats du projet REACT qui a été mis en œuvre dans deux contextes entomologiques et épidémiologiques différents permettra d'approfondir davantage la valeur ajoutée de cette combinaison dans la lutte contre le paludisme.

1.4.2 Les mécanismes de résistance aux insecticides

Nos résultats ont montré la présence de la mutation *kdr* L1014F à des fréquences très élevées variant de 0,25 à 1 (fixé) durant la période de l'intervention dans tous les bras de traitements. Les mutations *kdr* L1014S et *ace-1* ont été faibles, avec des fréquences variant de 0 à 0,26 chez les populations de *An. gambiae s.l.* Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avant la mise en place des interventions et dans d'autres études menées au Burkina Faso (Soma *et al.*, 2020). Cette fréquence forte du gène *kdr* L1014F observée notamment chez *An. coluzzii* et *An. gambiae s.s.* pourrait être due à la pression exercée par les insecticides utilisés en agriculture (culture des céréales et du coton) et en santé publique (lutte antivectorielle) (Chouaïbou *et al.*, 2016; Hien *et al.*, 2017). Il serait donc nécessaire d'associer les acteurs en charge de l'agriculture et de la santé dans l'élaboration des plans de gestion des pesticides.

1.5 Conclusion partielle

Nos résultats ont montré une réduction des densités anophéliennes et du taux d'inoculation entomologique en utilisant une combinaison de MILDA avec le pirimiphos méthyl en PID par rapport aux MILDA seules. De plus, un comportement de piqûres tardives a

été également observé chez les vecteurs avec les combinaisons MILDA+PID et MILDA+IEC par rapport aux MILDA seules. Cependant, nos résultats n'ont pas mis en évidence un impact en termes de réduction de la densité des vecteurs, ni de transmission entomologique dans les villages ayant reçu une combinaison de MILDA avec une stratégie renforcée d'IEC par rapport aux MILDA seules. Il s'avère nécessaire d'investiguer d'autres outils innovants visant à prévenir ou à retarder l'évolution de la résistance des vecteurs aux insecticides. L'une de ces stratégies est l'association d'insecticides de familles différentes en une seule formulation telle que présentée dans la peinture insecticide Inesfly[®]-5A IGR.

Chapitre 5. Evaluation de l'effet des enduits sur l'efficacité résiduelle de la formulation micro encapsulée de la peinture insecticide sur les murs en banco et en ciment à Diébougou

Les résultats de cette étude font l'objet d'un article en préparation (**article 10**).

1.1 Introduction

Comme nous l'avons expliqué dans les chapitres précédents, l'utilisation importante d'insecticides dans la LAV et en agriculture a eu pour conséquence l'augmentation de la résistance des vecteurs en raison de la pression sélective exercée sur les gènes de résistance. Ainsi face à cette situation, le GPIRM recommande au niveau de son pilier III : i) l'élaboration d'outils novateurs de lutte antivectorielle, ii) la recherche d'insecticides de remplacement ou de nouvelles formulations des insecticides existants (WHO, 2012c). L'une des stratégies prometteuses visant à prévenir ou à retarder l'évolution de la résistance des vecteurs aux insecticides est l'association d'insecticides de familles différentes en une seule formulation telle que présentée dans la peinture insecticide Inesfly[®]-5A IGR. La peinture insecticide Inesfly[®] 5A IGR est composée de deux organophosphorés (chlorpyrifos et diazinon) et d'un régulateur de croissance d'insecte (pyriproxyfène) en formulation micro-encapsulée incorporée dans une peinture blanche à base aqueuse (Dias et Jemmio, 2008). Les OP et le pyriproxyfène ont un mode d'action différent de celui des pyréthrinoïdes, ce qui permettrait de gérer les problèmes de la résistance des vecteurs aux pyréthrinoïdes observée au Burkina Faso (WHO, 2012c ; Diabate *et al.*, 2004; Toé *et al.*, 2014; Namountougou *et al.*, 2019).

Au Bénin, l'efficacité et l'activité résiduelle de la peinture Inesfly sur divers supports contre les souches locales de *An. gambiae s.l.* et de *Cx. quinquefasciatus* résistantes aux pyréthrinoïdes ont été d'au moins 6 mois en phase II dans des cases expérimentales (Mosqueira *et al.*, 2010b).

Au regard des résultats des phases I et II, nous avons évalué l'efficacité de la peinture insecticide Inesfly en association avec les MILDA en adoptant un protocole de phase II en conditions réelles (pré-phase III) au Burkina Faso (Mosqueira *et al.*, 2015). Cette étude pilote a été réalisée dans une zone (quartier n°1 de la Vallée du Kou) de forte résistance des vecteurs aux pyréthrinoïdes et a permis de fournir des informations utiles sur la méthode d'application sur les bâches en plastique à l'intérieur des maisons (Mosqueira *et al.*, 2015). Aussi, son efficacité entomologique en application sur les portes et fenêtres des maisons a été évaluée en combinaison avec les MILDA au quartier n°3 de la Vallée du Kou. La rémanence de la peinture

insecticide au cours de cette étude a été d'au moins 3 mois contre les populations naturelles de *An. gambiae s.l.* (Poda *et al.*, 2018).

Dans une perspective de vulgarisation de la peinture, nous avons utilisé des matériaux locaux (enduit traditionnel) et modernes (enduit Inesfly), pour l'adapter aux conditions locales d'utilisation. Cette méthode avait pour but de faciliter son utilisation opérationnelle. Ainsi, l'objectif de la présente étude a été d'évaluer la durabilité de la peinture insecticide sur diverses surfaces (banco et ciment), afin de comparer l'efficacité résiduelle de la peinture insecticide en combinaison avec différents enduits (traditionnels et/ou modernes) à Milkpo, un village situé à Diébougou dans la région du Sud-Ouest du Burkina Faso.

1.2 Rappel méthodologique

Un enduit est une préparation de consistance fluide ou pâteuse que l'on applique sur une surface (typiquement un mur) pour la lisser, la protéger, la décorer. Les enduits traditionnels et/ou modernes ont été utilisés au cours de cette étude dans 20 maisons sélectionnées de façon aléatoire pour recevoir 10 traitements (soit 2 maisons par traitement). Nous avons testé au total, 6 traitements de peinture insecticide réalisés en duplicata dont 4 sur des murs en banco et 2 sur des murs en ciment. Quatre (4) traitements sans peinture insecticide ont servi de contrôle. Le protocole expérimental a été décrit dans le § 1.4.4.2, p. 79. La peinture a été appliquée avec des rouleaux à l'intérieur des maisons à une concentration de 0,16 kg/m² sur des carrés en une seule couche. Le contrôle qualité des traitements a été effectué selon le protocole de l'OMS avec des tests en cônes OMS. Les détails des méthodes utilisées ont été décrits dans la partie méthodologie générale (Cf. § 1.4.4.3, p. 80).

1.3 Résultats

1.3.1 Effet résiduel de la peinture insecticide sur les murs en banco en conditions réelles d'utilisation

Les taux de mortalité prédits avec les populations de *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* » (mortalité supérieure à 80%) ont montré que l'efficacité des traitements peinture insecticide seule (P), peinture insecticide + enduit Inesfly (PI), peinture insecticide + enduit traditionnel (PT) et peinture insecticide + enduit Inesfly + enduit traditionnel (PIT) se maintenait respectivement jusqu'à 347 (soit 11 mois), 372 (soit 12 mois), 378 (soit 12 mois) et 385 (soit 12 mois) jours (Figure 29). L'efficacité résiduelle de la peinture insecticide avec la souche sensible *An. gambiae s.s.* « *Kisumu* » a été significativement réduite dans le traitement

« peinture insecticide seule » comparativement aux autres traitements peinture insecticide plus enduit (test de Tukey ; $p < 0,02$).

La peinture insecticide appliquée sur les murs en banco est restée efficace jusqu'à 326 (10 mois) jours (mortalité \geq de 80%) sur la souche de *An. coluzzii* « VK » (Figure 29). Cette efficacité se maintenait à un niveau supérieur à 80% de mortalité jusqu'à 363 (12 mois), 350 (11 mois) et 346 (11 mois) jours respectivement avec les traitements PI, PT et PIT (Figure 29). L'efficacité résiduelle de la peinture insecticide avec la souche de *An. coluzzii* « VK » a été réduite dans le traitement « peinture insecticide seule » par rapport au traitement PI (OR = 0,001 [0,00 ; 0,91] ; test de Tukey ; $p = 0,04$). Aucune différence n'a été observée en comparant le traitement « peinture insecticide seule » avec les traitements PT et PIT (test de Tukey ; p -values $> 0,66$).

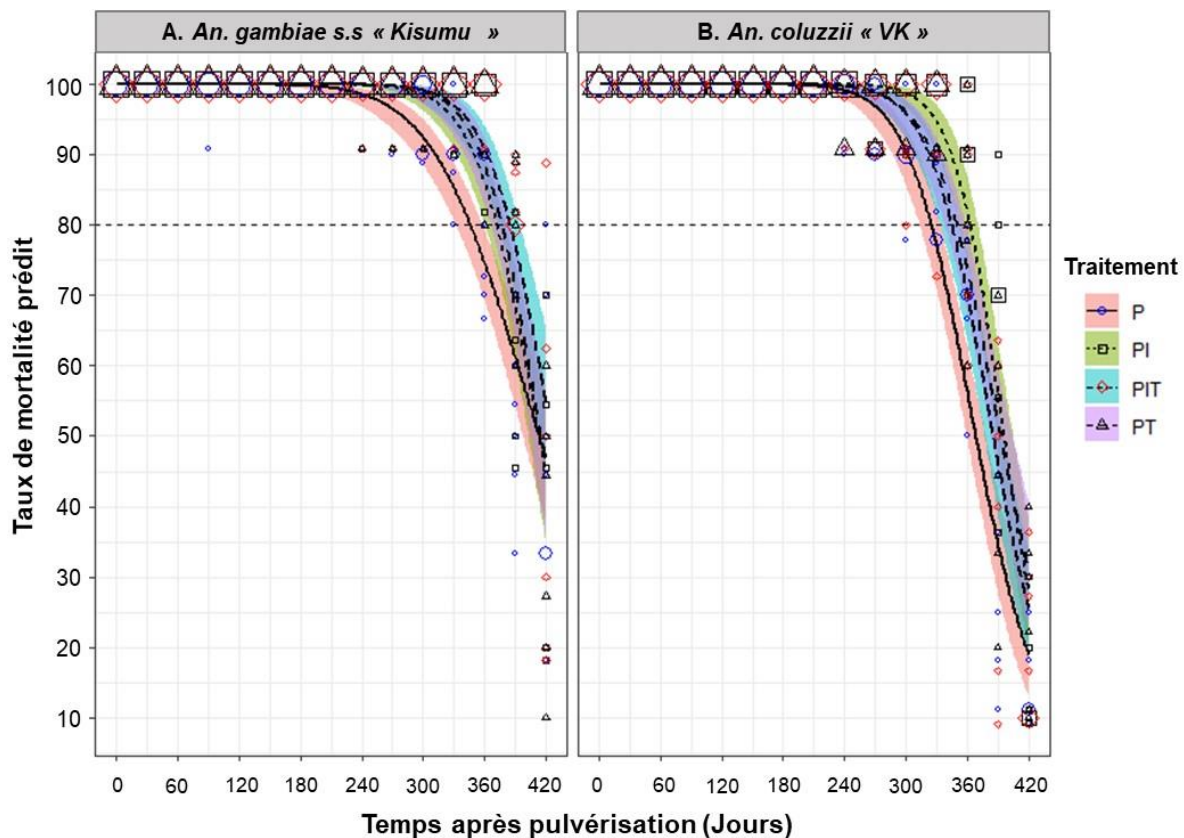


Figure 29 : Efficacité (taux de mortalité) de la peinture insecticide contre les populations de *An. gambiae s.s.* « Kisumu » et de *An. coluzzii* « VK » sur les murs en banco à Diébougou en 2018. Les taux de mortalité ont été prédits à partir d'un modèle à effet mixte à réponse binomiale. Les différents traitements de la peinture insecticide appliquée à une dose de 0,16 kg/m² ont été comparés. Les zones en couleurs correspondent à des intervalles de confiance à 95% des moyennes des mortalités prédites pour chaque traitement. Les valeurs de mortalité mesurées sur le terrain sont représentées par des cercles noirs de taille proportionnelle au nombre de valeurs (maximum = 6). P : peinture insecticide seule, PI : peinture insecticide + enduit Inesfly, PT : peinture insecticide + enduit traditionnel, PIT : Peinture insecticide + enduits Inesfly + enduit traditionnel. La ligne en pointillés montre la limite de seuil d'efficacité (mortalité inférieure à 80%).

1.3.2 Effet résiduel de la peinture insecticide sur les murs en ciment en conditions réelles d'utilisation

Les taux de mortalité prédits avec les populations de *An. gambiae* s.s. « *Kisumu* » ont montré que l'efficacité des traitements P et PI a été maintenue significativement jusqu'à 342 (11 mois) et 387 (13 mois) jours (taux de mortalité $\geq 80\%$) respectivement sur les murs en ciment (Figure 30). L'efficacité de la peinture insecticide seule appliquée sur les murs en ciment avec la souche sensible *An. gambiae* s.s. « *Kisumu* » a été plus courte par rapport au traitement PI (OR = 0,30 [0,19 ; 0,46], test de Tukey ; $p < 0,0001$).

Les résultats des mortalités prédites ont montré que l'efficacité des traitements P et PI se maintenait avec des mortalités supérieures à 80% jusqu'à 324 (10 mois) et 345 (11 mois) jours contre les populations de *An. coluzzii* « *VK* » sur les murs en ciment (Figure 30). L'efficacité résiduelle de la peinture avec la souche de *An. coluzzii* « *VK* » a été significativement réduite dans le traitement « peinture insecticide seule » par rapport au traitement PI (OR = 0,50 [0,34 ; 0,74] ; test de Tukey ; $p = 0,0005$).

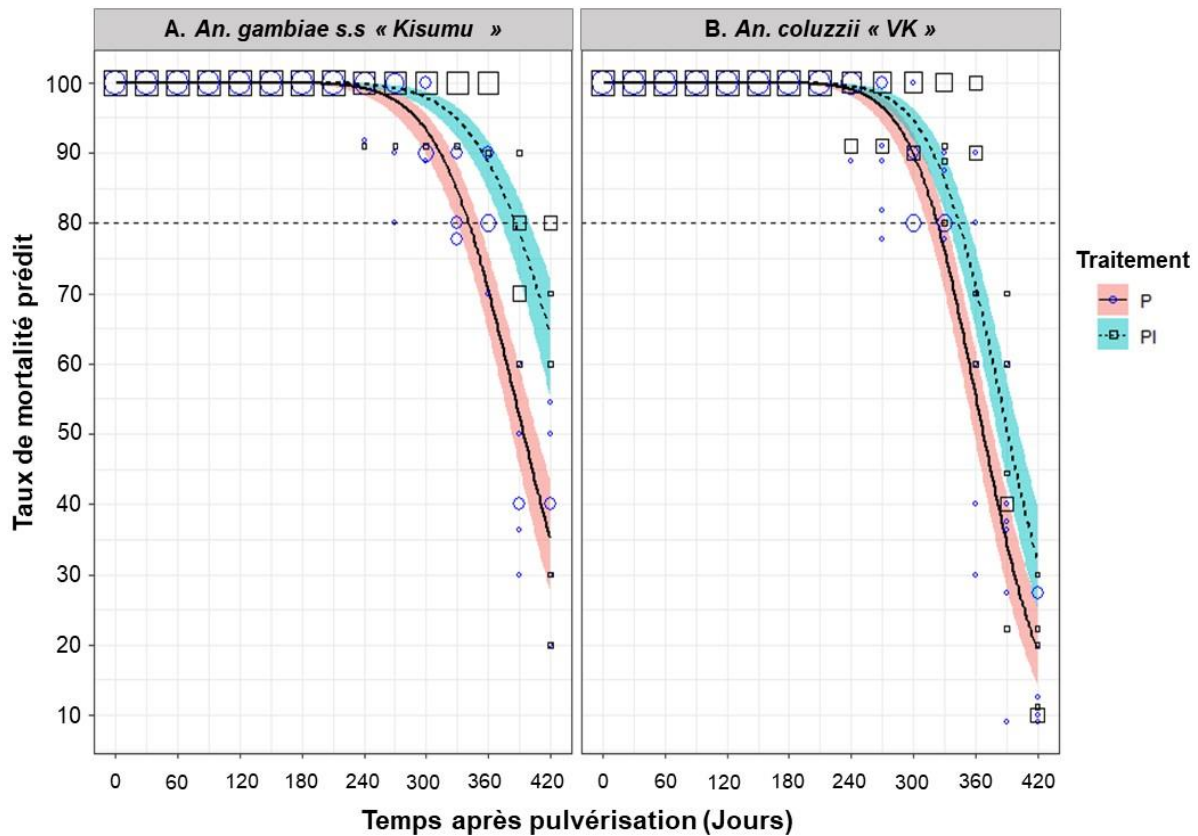


Figure 30 : Efficacité (taux de mortalité) de la peinture insecticide contre les populations de *An. gambiae s.s.* « Kisumu » et de *An. coluzzii* « VK » sur les murs en ciment à Diébougou en 2018. Les taux de mortalité ont été prédits à partir d'un modèle à effet mixte à réponse binomiale. Les différents traitements de la peinture insecticide appliquée à une dose de 0,16 kg/m² ont été comparés. Les zones en couleurs correspondent à des intervalles de confiance à 95% des moyennes des mortalités prédites pour chaque traitement. Les valeurs de mortalité mesurées sur le terrain sont représentées par des cercles noirs de taille proportionnelle au nombre de valeurs (maximum = 6). P : peinture insecticide seule, PI : peinture insecticide + enduit Inesfly. La ligne en pointillés montre la limite de seuil d'efficacité (la mortalité est inférieure à 80%).

1.4 Discussion

Les récentes avancées technologiques en matière de peinture ont permis le développement des formulations contenant des insecticides microencapsulés. Ces insecticides incorporés dans la matrice de la peinture sont progressivement libérés à la surface de la peinture séchée agissant ainsi sur les insectes qui se reposent sur les surfaces traitées. De la même manière que les PID, la peinture insecticide, si elle est bien appliquée, permet de protéger les populations contre une gamme variée de vecteurs intra domiciliaires tels que les moustiques, les phlébotomes et les triatomes (Mosqueira *et al.*, 2010b).

Les études pilotes réalisées en pré-phase III dans les zones rizicoles à forte densité de moustiques au Burkina Faso avec la peinture appliquée sur les murs et le toit à l'intérieur des

maisons ont montré une efficacité résiduelle de plus de 6 mois (Mosqueira *et al.*, 2015; Poda *et al.*, 2018). Aux regards de ces résultats, nous avons mené la présente étude pour évaluer l'efficacité de la peinture insecticide à Diébougou par l'utilisation d'enduits sur les murs en ciment et en banco. Nos résultats ont montré un avantage à utiliser les enduits avant l'application de la peinture. Une efficacité additionnelle d'au moins 1 mois a été observée en utilisant les enduits avant l'application de la peinture.

Au regard de sa facilité d'application sur le terrain et de son efficacité résiduelle relativement longue, la peinture insecticide Inesfly pourrait être utilisée comme outil complémentaire des MILDA dans un contexte de résistance des vecteurs aux PY. Dans le cadre de l'aménagement du cadre de vie, la peinture pourrait être appliquée à l'extérieur des maisons (garage, jardin, etc), dans les lieux de rassemblement (maquis, école, etc). Cette méthode d'application pourrait cibler les vecteurs exophiles et/ou exophages et aussi contribuer à réduire la nuisance culicidienne. L'association de la MILDA au traitement des maisons à la peinture insecticide reste à confirmer à travers des études à plus grande échelle en tenant compte de la dose, du type de matériau à traiter et de son acceptabilité par la population cible.

1.5 Conclusion partielle

Cette étude a montré une efficacité additionnelle d'au moins 1 mois en utilisant les enduits avant l'application de la peinture insecticide. Les résultats prometteurs obtenus lors de ces essais pilotes constituent des bases de données qui serviront pour des études futures de phase III. Il serait important de mener un essai randomisé contrôlé pour mesurer les paramètres entomologiques, épidémiologiques et toxicologiques pour évaluer la contribution de la peinture insecticide en combinaison avec les MILDA dans la lutte contre le paludisme. Cet ERC devrait inclure simultanément des enquêtes socio-anthropologiques et économiques pour évaluer la perception et l'acceptabilité de la stratégie par la population ainsi que le rapport coût-efficacité de l'intervention.

Aux regards de ces résultats, il est nécessaire d'évaluer d'autres stratégies qui ciblent les vecteurs exophages (qui piquent à l'extérieur des habitations) afin de maintenir l'efficacité et la durabilité des outils de la LAV. Parmi ces stratégies, l'administration d'ivermectine (IVM) aux animaux et aux humains dans un contexte *One Health* (une seule santé) pourrait contribuer à réduire l'incidence du paludisme.

Chapitre 6. Évaluation de l'efficacité de l'ivermectine pour le contrôle du paludisme en milieu rural à Diébougou, Burkina Faso par l'utilisation du biomarqueur salivaire d'exposition à *Anopheles spp* (peptide gSG6-P1)

Les résultats de cette étude à laquelle nous avons participé sur les aspects entomologiques et immunologiques ont été publiés dans la revue *The Lancet* (article 8).

1.1 Introduction

Dans les zones à forte endémicité palustre (cas du Burkina Faso), il a été démontré que la mise en place de façon massive d'outils de LAV tels que les moustiquaires imprégnées d'insecticides peut entraîner un changement de comportement des vecteurs du paludisme (Carrasco *et al.*, 2019; Monroe *et al.*, 2019). Ces changements de comportements se traduisent par un évitement des surfaces traitées par les anophèles grâce à une exophagie accrue, une zoophagie partielle ou opportuniste (Lefèvre *et al.*, 2009; Russell *et al.*, 2011; Moiroux *et al.*, 2012) et une activité précoce et tardive de piqûre (Durnez et Coosemans, 2013; Moiroux *et al.*, 2014; Thomsen, 2016). Ainsi, la transmission du paludisme persiste malgré l'intense utilisation d'outils de lutte pourtant efficaces. Pour une meilleure gestion de la résistance aux insecticides et du changement de comportement des vecteurs, les programmes de lutte doivent s'orienter vers des stratégies n'utilisant pas d'insecticides et qui ciblent les vecteurs exophages (qui piquent à l'extérieur des habitations) afin de maintenir l'efficacité et la durabilité des outils de la lutte contre le paludisme. L'une des stratégies en cours d'étude au Burkina Faso repose sur l'administration d'ivermectine (IVM) aux animaux et aux humains dans un contexte *One Health* (une seule santé). L'IVM est un médicament utilisé pour traiter de nombreux types d'infestations parasitaires. Il a également un effet létal sur les anophèles vecteurs du paludisme lorsque ces derniers se nourrissent sur des personnes traitées avec ce médicament (Bastiaens *et al.*, 2012). Un traitement de masse avec de l'ivermectine pourrait donc induire une interruption de la transmission du paludisme (Alout *et al.*, 2014).

C'est ainsi que l'essai clinique RIMDAMAL (*Repeat Ivermectin Mass Drug Administrations for control of MALaria*) a été mis en place dans la région du Sud-Ouest au Burkina Faso. L'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une administration répétée d'IVM dans la réduction du paludisme. Les résultats de ces travaux sont présentés en détails dans l'article 8. Nos travaux de thèse dans cet essai clinique, visaient à vérifier l'hypothèse selon laquelle la prise répétée d'ivermectine entraînerait une réduction de l'exposition aux piqûres des anophèles

chez les populations humaines en milieu rural. Pour ce faire, nous avons mesuré dans la population d'étude la réponse anticorps (Ac) dirigée contre le peptide salivaire gSG6-P1, validé comme un biomarqueur d'exposition aux piqûres des anophèles. Nous résumons dans ce chapitre les principaux résultats obtenus sur les dosages sérologiques (réponse IgG anti-peptide gSG6-P1).

1.2 Rappel méthodologique

L'essai clinique RIMDAMAL a été réalisé chez des populations rurales vivant dans 8 villages à proximité de Diébougou de Juillet à Novembre 2015. Le dispositif expérimental de l'essai a été décrit en détail dans la partie (Cf. § 1.4.1.1, pp. 59-60). Pour résumer, les habitants de 4 villages ont reçu l'intervention (administration d'IVM toutes les trois semaines) et 4 villages n'ont reçu l'intervention qu'une seule fois (au début de l'essai) et ont constitué le bras contrôle. Des prélèvements sanguins au bout du doigt ont été réalisés sur papier buvard en juillet 2015, (avant l'administration d'IVM, constituant l'enquête de base) et en novembre 2015 (après l'administration d'IVM) dans les deux bras de traitement (intervention et contrôle). Nous avons sélectionné de façon aléatoire 196 buvards en Juillet et 178 buvards en Novembre dans le bras contrôle et 205 buvards en Juillet 2015 et 186 buvards en Novembre 2015 dans le bras de l'intervention (Cf. § 1.4.1.2, p. 60). Ces échantillons ont servi à mesurer la réponse anticorps de l'hôte humain en réaction à la piqûre des moustiques *Anopheles ssp.* Cette analyse a été réalisée selon la procédure décrite par Sagna *et al.* (2013), dont les détails se trouvent dans l'annexe 1.

1.3 Résultats

1.3.1 Caractéristiques de la population d'étude

Nous avons effectué 765 prélèvements sanguins (dont 442 chez les enfants et 293 chez les adultes) au total dans les 8 villages (Tableau XIII). La prévalence du paludisme (nombre de gouttes épaisses positives sur le nombre total) a été plus élevée chez les enfants âgés de 0 à 17 ans (66,9%, 233/239) que chez les adultes (26,3%, 119/174) (Tableau XIII).

Tableau XIII: Caractéristiques de la population d'étude et prévalence du paludisme à Diébougou en 2015

Villages	Période	Enfants (0 -17 ans)			Adultes (≥ 18 ans)		
		N	Sexe Ratio (M/F)	Prévalence (%)	N	Sex Ratio (M/F)	Prévalence (%)
Contrôle	Juillet	122	1,14 (65/57)	62,3	74	0,72 (31/43)	12,2
	Nov	107	0,91 (51/56)	73,8	71	0,51 (24/47)	43,7
Total		229	1,02 (116/113)	67,7	145	0,61 (55/90)	27,6
Intervention	Juillet	126	0,90 (60/66)	64,3	79	0,71 (33/46)	15,2
	Nov	117	0,95 (57/60)	68,4	69	0,81 (31/38)	36,2
Total		243	0,92 (117/126)	66,3	148	0,76 (64/84)	25,0
TOTAL		472	0,97 (233/239)	66,9	293	0,68 (119/174)	26,3

Nov = Novembre ; N = nombre ; M = masculin, F = féminin ; Prévalence de Plasmodium ssp = nombre de gouttes épaisses positives sur le nombre total

1.3.2 Réponses IgG anti-gSG6-P1 avant et après administration d'ivermectine

Le niveau d'exposition des populations aux piqûres d'anophèles a été comparé entre le groupe de villages « contrôle » et le groupe de villages « intervention » avant (Figure 31A) et après (Figure 31B) administration d'IVM.

Le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 avant l'administration d'IVM était de 0,33 [0,31 ; 0,36] et de 0,37 [0,34 ; 0,40] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 31A). Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différences de la réponse IgG anti-gSG6-P1 entre individus des villages « intervention » et « contrôle » ($p = 0,078$, test Mann Whitney).

Après un traitement d'IVM, le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 était de 2,80 [0,26 ; 0,29] et 0,21 [0,20 ; 0,23] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 31B). Le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 du groupe de villages « intervention » a été significativement plus faible comparé à celui du groupe de villages « contrôle » ($p < 0,0001$, test Mann Whitney).

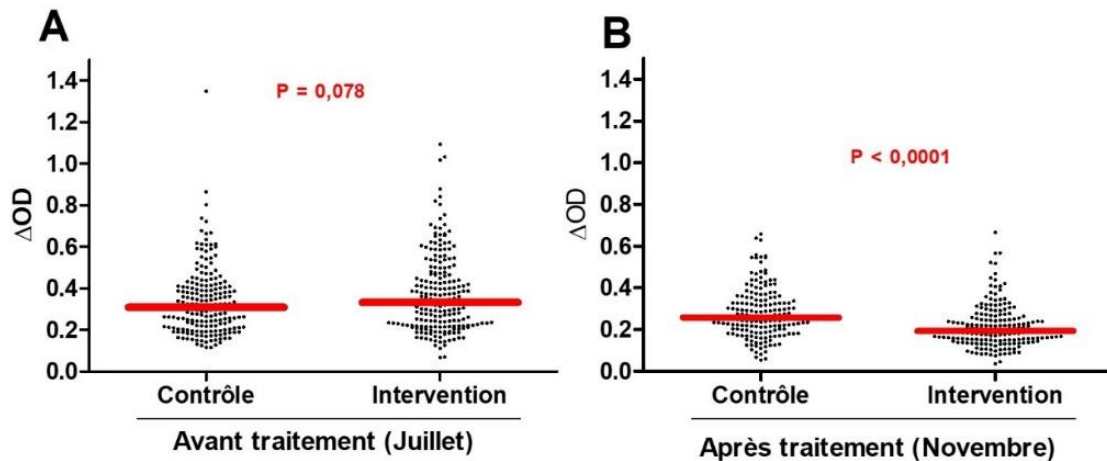


Figure 31 : Réponses IgG anti-gSG6-P1 entre groupe de villages « contrôle » et groupe de villages « intervention » avant (A) et après (B) administration d'ivermectine à Diébougou en 2015.

1.3.3 Réponses IgG anti-gSG6-P1 et sexe (hommes /femmes) avant et après administration d'ivermectine

Le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 chez les hommes avant l'administration d'IVM a été de 0,32 [0,29 ; 0,35] et de 0,35 [0,31 ; 0,39] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 32A). Chez les femmes, le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 a été de 0,34 [0,31 ; 0,38] et de 0,39 [0,35 ; 0,42] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 32A). Le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 du groupe de villages « intervention » a été significativement plus faible chez les hommes comparés à celui des femmes ($p = 0,031$, test Mann Whitney). Dans le groupe « contrôle », aucune différence n'a été observée en comparant le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 chez les hommes et les femmes ($p = 0,300$, test Mann Whitney).

Après l'administration d'IVM, le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 chez les hommes a été de 0,29 [0,27 ; 0,32] et de 0,21 [0,19 ; 0,23] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 32B). Chez les femmes, le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 était de 0,26 [0,24 ; 0,28] et de 0,21 [0,19 ; 0,23] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 32B). Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différences de réponses IgG anti-gSG6-P1 entre individus des deux sexes des villages « intervention » ($p = 0,804$, test Mann Whitney) et « contrôle » ($p = 0,079$, test Mann Whitney).

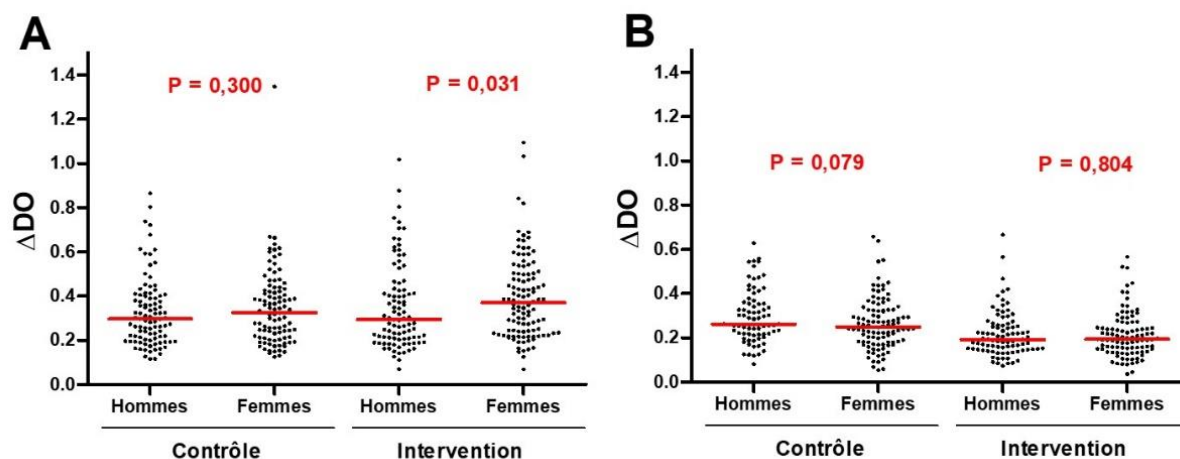


Figure 32 : Réponses IgG anti-gSG6-P1 en fonction du sexe entre groupe de villages « contrôle » et groupe de villages « intervention » avant (A) et après (B) administration d'ivermectine à Diébougou en 2015.

1.3.4 Réponses IgG anti-gSG6-P1 et âge (enfants /adultes) avant et après administration d'ivermectine

Le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 chez les adultes avant l'administration d'IVM a été de 0,29 [0,26 ; 0,32] et de 0,28 [0,26 ; 0,31] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 33A). Chez les enfants, le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 a été de 0,36 [0,33 ; 0,39] et de 0,42 [0,39 ; 0,46] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 33A).

Après l'administration d'IVM, le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 chez les adultes a été de 0,23 [0,21 ; 0,25] et de 0,18 [0,16 ; 0,20] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 33B). Chez les enfants, le niveau médian des réponses IgG anti-gSG6-P1 a été de 0,30 [0,28 ; 0,33] et de 0,23 [0,21 ; 0,25] dans le groupe de villages « contrôle » et « intervention », respectivement (Figure 33B).

L'analyse des réponses IgG anti-gSG6-P1 chez les enfants montre que, quelle que soit la période d'administration de l'IVM, les enfants sont significativement plus exposés aux piqûres de moustiques que les adultes ($p < 0,05$, Kruskal- Wallis test). Une tendance à la baisse de la réponse IgG spécifique est observée après l'administration de l'IVM chez tous les groupes d'âge.

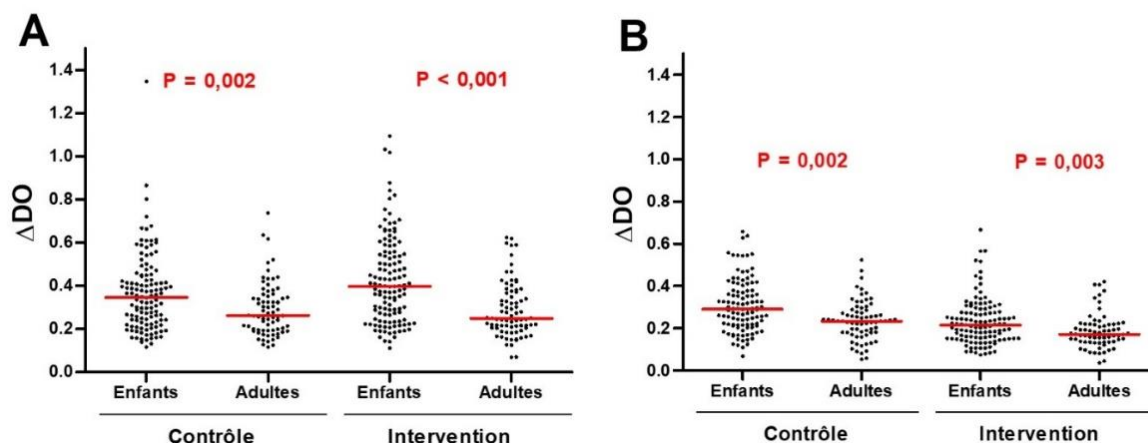


Figure 33 : Réponses IgG anti-gSG6-P1 en fonction de l'âge entre groupe de villages contrôles et groupe de villages d'interventions avant (A) et après (B) administration d'ivermectine à Diébougou en 2015.

1.4 Discussion

Nos résultats ont montré une diminution du contact homme-vecteur dans les villages d'intervention (dose répétée d'IVM) par rapport aux villages de contrôle (une dose d'IVM). En d'autres termes, les populations des villages d'intervention ont reçu moins de piqûres (infectantes et/ou non infectantes) d'anophèles durant la période de l'essai clinique par rapport aux villages de contrôle. Cette baisse des réponses IgG spécifiques au gSG6-P1 sous l'effet de l'utilisation d'IVM pourrait indiquer une réduction des densités de moustiques. Plusieurs études ont montré que des populations traitées par l'IVM auraient des concentrations d'IVM dans leur sang qui induiraient un effet létal sur les moustiques prenant un repas de sang sur ces personnes (Chaccour *et al.*, 2013; Alout *et al.*, 2014; Slater *et al.*, 2020). Cette situation expliquerait en partie cette baisse des réponses individuelles spécifiques au gSG6-P1, induite par une protection communautaire dans les villages d'intervention.

Pour évaluer l'effet du sexe et de l'âge des individus sur la réponse IgG anti-gSG6-P1, nous avons comparé l'évolution des niveaux médians chez les hommes et chez les femmes au cours de cette étude. Nous avons observé une différence significative de niveaux médians d'IgG spécifiques entre individus masculins et individus féminins dans les villages d'interventions au début l'essai. Par contre, aucune différence significative de niveaux médians d'IgG spécifiques n'a été observée entre individus masculins et individus féminins, après un traitement répété d'IVM. Ces résultats suggèrent que le sexe des individus n'affecte pas la réponse IgG anti-gSG6-P1 et que la baisse observée des niveaux d'IgG spécifiques dans les villages

d'intervention pourrait être similaire dans le groupe des « hommes » et dans celui des « femmes » (Drame *et al.*, 2010, 2013). Nos résultats montrent également que les enfants avaient un niveau médian d'IgG spécifiques plus élevé que celui des adultes avant comme après l'administration d'IVM. Une des hypothèses serait que les enfants sont plus exposés aux piqûres d'anophèles (membres souvent dénudés), ou qu'ils développent une réponse Ac spécifique plus importante après piqûres (Doucoure *et al.*, 2014). Aussi, nous avons observé une chute des niveaux de réponses IgG médians et individuels après l'administration d'IVM dans les villages « contrôle » et « intervention ». Ces données suggèrent la présence d'un effet « âge » sur la réponse IgG anti-gSG6-P1. Dans une étude menée en milieu urbain à Bobo-Dioulasso, nous avons mesuré l'exposition de l'homme aux piqûres d'anophèles en fonction de l'âge (Soma *et al.*, 2018). Les résultats avaient montré que la réponse IgG anti-gSG6-P1 n'était pas statistiquement différente entre les enfants et les adultes. Par contre, cette réponse a varié en fonction de la position géographique (sites périphériques et centraux de la ville). Ainsi, les facteurs environnementaux pourraient expliquer les niveaux variables d'exposition obtenus dans les différentes études (Soma *et al.*, 2018).

Nos résultats corroborent les résultats épidémiologiques de l'essai clinique. Ces résultats ont montré une réduction d'environ 20% des cas de paludisme chez les enfants ayant reçu de l'IVM par rapport aux contrôles (Foy *et al.*, 2019). Les résultats obtenus ont permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'administration massive et répétée d'IVM pourrait contribuer à réduire l'incidence du paludisme pendant 18 semaines au cours de la saison de forte transmission. Cette étude est l'une des premières ayant démontré que l'IVM pourrait être une stratégie complémentaire de lutte contre les vecteurs du paludisme.

Une étude menée en Papouasie-Nouvelle-Guinée en phase I et II a montré une mortalité de 100% des anophèles ayant pris un repas de sang sur des animaux traités avec l'IVM (Pasay *et al.*, 2019). Les effets létaux ont persisté jusqu'à 15 jours et ont réduit la fécondité des moustiques de 50% (Pasay *et al.*, 2019). Ces résultats montrent que l'IVM pourrait être efficace sur les vecteurs exophages et zoophages qui ne sont pas atteints par les outils de lutte tels que les MILDA et la PID. Cependant, il serait nécessaire de trouver de nouvelles formulations de longue durée d'action d'IVM, à libération lente afin d'optimiser et surtout de limiter les fréquences d'administration pour des raisons de coût/efficacité et d'acceptabilité.

La réduction des traitements de masse à l'IVM limiterait sa toxicité vis-à-vis de l'environnement et aussi ses effets nocifs sur les insectes non cibles comme les insectes coprophages (coléoptères bousiers) qui contribuent largement à la dégradation des bouses des

animaux et à la fertilisation des écosystèmes (Lumaret et Errouissi, 2002; Errouissi et Lumaret, 2010; Verdú *et al.*, 2015).

L'IVM pourrait être intégrée comme stratégie complémentaire avec les MILDA, les PID, les médicaments antipaludiques (chimio prophylaxie saisonnière chez les enfants), ou associée aux traitements vétérinaires (administration aux animaux) dans un contexte *One Health* afin de maintenir l'efficacité et la durabilité des outils antipaludiques actuels (Chaccour *et al.*, 2013; Pasay *et al.*, 2019; Slater *et al.*, 2020). Toutefois, il serait nécessaire de mener d'autres études afin de vérifier une probable émergence de sélection de la résistance à l'IVM chez les populations de vecteurs du paludisme, ainsi que chez les parasites notamment *Onchocerca volvulus*, nematode responsable de l'onchocercose et *Wuchereria bancrofti*, un autre nematode responsable de la filariose lymphatique.

1.5 Conclusion partielle

Nos résultats montrent une baisse des réponses IgG anti-gSG6-P1, donc du contact homme-vecteurs, dans le groupe de villages « intervention » comparativement aux villages « contrôle ». Les données parasitologiques et cliniques obtenues au cours de l'essai clinique RIMDAMAL confirment que l'IVM pourrait constituer une stratégie complémentaire de lutte contre le paludisme en association avec les outils existants de lutte antivectorielle.

Conclusion générale et perspectives

Les travaux de cette thèse se sont déroulés au sein de quatre (4) projets de recherche (Peinture, PMI, RIMDAMAL et REACT) dans un contexte visant à fournir des données permettant une meilleure gestion de la résistance aux insecticides des vecteurs du paludisme. Les objectifs de ces travaux ont été d'évaluer à l'échelle communautaire, l'efficacité de la peinture insecticide, de la PID, de l'IEC et de l'IVM en association avec les MILDA sur la transmission du paludisme au Burkina Faso, afin de générer des résultats qui pourraient permettre d'élargir l'arsenal d'outils mobilisables pour la lutte antivectorielle dans un contexte de résistance généralisée des anophèles aux insecticides. Nous nous sommes intéressés principalement aux volets entomologiques de ces projets. Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

Dans un premier temps, nous avons décrit la bionomie des vecteurs (**chapitre 1**) et caractériser l'exposition humaine aux piqûres de vecteurs de paludisme (**chapitre 2**). Ceci nous a permis d'actualiser le profil entomologique (espèces vectrices, mécanismes de résistance, intensité de la transmission) de la région Sud-Ouest du Burkina Faso. Ces résultats ont démontré la nécessité du suivi régulier de la résistance des moustiques tant sur le plan physiologique que comportemental pour une gestion efficace de la résistance aux insecticides dans une approche de lutte intégrée. De plus, nous avons observé des piqûres précoces (avant 20h00) et tardives (après 05h00) chez les principales espèces vectrices du paludisme. Ces comportements de piqûres pourraient favoriser le maintien de la transmission résiduelle dans cette zone, malgré le déploiement massif des outils de lutte antivectorielle actuels.

Dans un deuxième temps, nous avons mis en place les interventions de lutte complémentaires aux MILDA dans le district sanitaire de Diébougou. Nous avons évalué l'impact additionnel de la PID avec du pirimiphos méthyl et de la stratégie renforcée de l'IEC sur la réduction des indicateurs entomologiques du paludisme (densités, infection des anophèles et TIE) comparées aux MILDA seules (**chapitres 3 et 4**). De ces résultats, il ressort que la rémanence du pirimiphos méthyl CS en PID a été de plus de 7 mois sur des murs en banco et en ciment contre les populations de *An. gambiae s.l.* dans la région du Sud-Ouest (Diébougou). Cependant, dans la région du Centre-Nord (Kongoussi), le pirimiphos méthyl a été efficace durant 4 mois sur les murs en ciment et 5 mois sur les murs en banco contre les populations de *An. gambiae s.l.* Nous avons montré que la combinaison MILDA+PID avait permis de réduire la densité des vecteurs de 60% et l'intensité de la transmission de 70% par rapport aux MILDA seules. Toutefois, les résultats obtenus avec la combinaison MILDA+IEC n'ont pas permis de

montrer l'efficacité additionnelle de la stratégie renforcée de l'IEC. Cela pourrait être dû à la présence d'une transmission crépusculaire et matinale, avant que les populations ne pénètrent dans les maisons et/ou sous les moustiquaires. Néanmoins, une sensibilisation continue sur l'utilisation des MILDA permettrait d'améliorer l'efficacité de cette stratégie.

Dans un troisième temps, nous avons évalué l'efficacité résiduelle de la peinture insecticide (**chapitre 5**) en combinaison avec des enduits. Les résultats de ces tests sur le terrain ont montré une efficacité additionnelle d'au moins 1 mois en utilisant les enduits avant l'application de la peinture insecticide. Cette peinture pourrait être utilisée comme stratégie complémentaire aux MILDA et la PID dans le cadre de la gestion des résistances des vecteurs aux insecticides.

Enfin, nous avons mesuré le contact homme-vecteur en utilisant un biomarqueur salivaire d'exposition de l'homme aux piqûres des anophèles pour évaluer l'efficacité de l'IVM pour le contrôle du paludisme (**chapitre 6**). Au cours de cette étude, nous avons montré une réduction de l'exposition aux piqûres des anophèles chez les populations humaines ayant reçu des doses répétées d'IVM par rapport aux groupes « contrôle » ayant reçu une seule dose d'IVM. De plus, nos données suggèrent la présence d'un effet « âge » sur la réponse IgG anti-gSG6-P1 après l'administration répétée d'IVM dans une zone rurale. Par ailleurs, lors d'une précédente étude, les résultats ont montré l'absence d'un effet âge en zone urbaine, ce qui montre la nécessité de prendre en compte d'autres facteurs notamment environnementaux à l'image de ce qui a été démontré à Bobo-Dioulasso où on observe une transmission inégale dans la ville liée au degré d'urbanisation.

Les résultats obtenus durant cette thèse confirment le besoin réel de renforcer les outils actuels de lutte par des outils complémentaires aux MILDA au Burkina Faso. Les résultats épidémiologiques ainsi que l'analyse globale des résultats obtenus dans le cadre du projet REACT devraient fournir davantage d'informations sur l'impact additionnel des stratégies complémentaires de lutte (IVM, IEC et PID) sur la réduction de la prévalence et de l'incidence du paludisme. L'ensemble des données générées pourra servir de guide aux PNLP des pays de l'Afrique ainsi qu'à ceux d'autres continents pour l'élaboration de plans stratégiques de lutte plus efficaces contre le paludisme. Les programmes de lutte devraient prendre en compte les risques de résistance des vecteurs aux outils de lutte utilisés. Ils pourraient par exemple implémenter simultanément au moins deux stratégies de lutte complémentaires aux MILDA dans les zones de résistance des vecteurs, pour cibler les vecteurs endophages/endophiles (par exemple la PID) et exophages/exophiles (par exemple l'IVM et/ou la peinture insecticide).

Cette option permettrait de combler les insuffisances d'une stratégie par les atouts de l'autre. Actuellement, des moustiquaires bi-imprégnées de pyréthrianoïde et d'un autre ingrédient (PBO ou chlorphenapyr ou pyriproxyfène) ont été mises au point pour maintenir ou renforcer l'efficacité des outils de lutte antivectorielle. Bien que l'impact entomologique de ces moustiquaires bi-imprégnées puisse varier selon la biodisponibilité et la rétention de la matière active dans la moustiquaire, les études réalisées en conditions semi-naturelles ou naturelles ont montré une meilleure efficacité par rapport aux moustiquaires conventionnelles (pyréthrianoïdes seules). Au regard des résultats obtenus, les PNLV devrait envisager d'utiliser des moustiquaires bi-imprégnées dans les zones de résistance des vecteurs aux pyréthrianoïdes en association avec un renforcement de la stratégie d'IEC. Toutefois, des études toxicologiques, socio-anthropologiques et économiques s'avèrent nécessaires pour évaluer la sécurité, la perception et l'acceptabilité de toutes ces stratégies par la population ainsi que le rapport coût-efficacité avant leur intégration à l'arsenal de lutte contre le paludisme. Ces évaluations à petite échelle puis à grande échelle nécessitent des investissements financiers et techniques importants dans leur mise en œuvre. Cela implique que les programmes de lutte et les recherches doivent continuer à être soutenus par des financements nationaux et internationaux pour le contrôle et voire l'élimination du paludisme au Burkina Faso et plus largement en Afrique sub-saharienne.

Il ressort de cette étude que plusieurs facteurs sont à prendre en compte dans le cadre d'une lutte intégrée contre le paludisme. Toutefois, la recherche d'autres stratégies alternatives de LAV et de gestion de la résistance des vecteurs aux insecticides doit se poursuivre. Il serait ainsi intéressant de :

- i.** Évaluer l'efficacité des stratégies de lutte complémentaires aux MILDA à travers la mesure de la réponse IgG anti-protéines salivaires (indicateur d'efficacité des stratégies LAV) en collectant des buvards chez les populations humaines ;
- ii.** Étudier la transmission résiduelle après la mise en place des stratégies complémentaires de lutte pour caractériser l'exposition à la piqûre, particulièrement celle qui échappe aux outils de LAV ;
- iii.** Investiguer les facteurs socio-anthropologiques avant, pendant et après la mise en place des stratégies de LAV pour évaluer la perception et l'acceptabilité des populations. Cela permettra d'optimiser l'efficacité de ces outils et de comprendre le succès et/ou l'échec des interventions de lutte ;
- iv.** Elaborer un plan efficace de gestion de la résistance des vecteurs aux insecticides en prenant en compte le rôle des insecticides utilisés en LAV et en agriculture dans la

sélection de la résistance des vecteurs aux insecticides. Cela implique la nécessité d'une bonne collaboration entre les acteurs travaillant dans le domaine de la santé publique et en agriculture ;

- v.** Etudier la diversité et les variations génétiques au sein des gènes impliqués dans l'émergence des résistances à l'aide des nouveaux outils d'analyse génomique pour caractériser les haplotypes, le polymorphisme nucléotidique et leur implication dans l'intensification des résistances aux insecticides. En plus, cette investigation permettra de déterminer si les populations d'anophèles présentes dans les villages traités (PID ou IEC ou IVM) sont des populations ayant échappé aux traitements ou si ce sont des populations venant de villages MILDA seules ou environnantes ;
- vi.** Etudier l'implication réelle du microbiome des moustiques dans l'émergence de la résistance et les changements de comportement des vecteurs ;
- vii.** Maintenir les acquis obtenus par les outils actuels de lutte antivectorielle à savoir les MILDA, la PID et l'IEC et parallèlement intensifier la recherche d'outils complémentaires en vue d'atteindre rapidement l'élimination effective du paludisme.

Références bibliographiques

- Abduselam N., Zeynudin A., Berens-Riha N., Seyoum D., Pritsch M., Tibebe H., Eba K., Hoelscher M., Wieser A. and Yewhalaw D. (2016) 'Similar trends of susceptibility in *Anopheles arabiensis* and *Anopheles pharoensis* to *Plasmodium vivax* infection in Ethiopia', *Parasites & Vectors*, 9(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/s13071-016-1839-0.
- Abraham M., Massebo F. and Lindtjørn B. (2017) 'High entomological inoculation rate of malaria vectors in area of high coverage of interventions in southwest Ethiopia: Implication for residual malaria transmission', *Parasite Epidemiology and Control*, 2(2), pp. 61–69. doi: 10.1016/j.parepi.2017.04.003.
- Acapovi-Yao G., Kaba D., Allou K., Zoh D. D., Kohagne Tongué L. and N'Goran K. E. (2014) 'Assessment of the efficiency of insecticide paint and impregnated nets on tsetse populations: Preliminary study in forest relics of Abidjan, Côte d'Ivoire', *West African Journal of Applied Ecology*, 22(1), pp. 17–25. <https://www.ajol.info/index.php/wajae/article/view/107989>.
- Adamou A., Dao A., Timbine S., Kassogué Y., Yaro A. S., Diallo M., Traoré S. F., Huestis D. L. and Lehmann T. (2011) 'The contribution of aestivating mosquitoes to the persistence of *Anopheles gambiae* in the Sahel', *Malaria Journal*, 10(1), p. 151. doi: 10.1186/1475-2875-10-151.
- Adelman Z. N. (2015) 'Genetic Control of Malaria and Dengue', 1st Edition Elsevier, p. 486. doi: 10.1016/B978-0-12-800246-9.00021-1.
- Adja A. M., Goran E. K. N., Koudou B. G., Dia I. and Kengne P. (2011) 'Contribution of *Anopheles funestus*, *An. gambiae* and *An. nili* (Diptera: Culicidae) to the perennial malaria transmission in the southern and western forest areas of Côte d'Ivoire', *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 105(1), pp. 13–24. doi: 10.1179/136485910X12851868780388.
- Afrane Y. A., Bonizzoni M. and Guiyun Y. (2016) 'Secondary malaria vectors of Sub-Saharan Africa: Threat to malaria elimination on the continent?' in Current Topics in Malaria. *Intech Open Science*, pp. 473–490. doi: doi.org/10.5772/65359.
- Agossa F. R., Padonou G. G., Fassinou A. J. Y. H., Odjo E. M., Akuoko O. K., Salako A., Koukpo Z. C., Nwangwu U. C., Akinro B., Sezonlin M. and Akogbeto M. (2018) 'Small-scale field evaluation of the efficacy and residual effect of Fludora Fusion® (mixture of clothianidin and deltamethrin) against susceptible and resistant *Anopheles gambiae* populations from Benin, West Africa', *Malaria Journal*. doi: 10.1186/s12936-018-2633-6.
- Aïkpon R., Sèzonlin M., Tokponon F., Okè M., Oussou O., Oké-Agbo F., Beach R. and Akogbéto M. (2014) 'Good performances but short-lasting efficacy of Actellic 50 EC Indoor Residual Spraying (IRS) on malaria transmission in Benin, West Africa', *Parasites & Vectors*, 7(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/1756-3305-7-256.
- Akogbeto M. C., Noukpo R. and Djouaka H. (2005) 'Utilisation des insecticides agricoles au Bénin.', *Bulletin Société Pathologique et Exotique*, 5(98), pp. 400-405.

- Akogbéto M. C., Aïkpon R. Y., Azondékon R., Padonou G. G., Ossè R. A., Agossa F. R., Beach R. and Sèzonlin M. (2015) ‘Six years of experience in entomological surveillance of indoor residual spraying against malaria transmission in Benin: lessons learned, challenges and outlooks’, *Malaria Journal*, 14(1), pp. 1-12. doi: 10.1186/s12936-015-0757-5.
- Akono P. N., Tcheugoue G. R. J., Mbida J. A. and Lehman L. G. (2018) ‘Higher mosquito aggressiveness and malaria transmission following the distribution of Alpha-Cypermethrin impregnated mosquito nets in a district of Douala, Cameroon’, *African Entomology*, 26(2), pp. 429–436. doi.org/10.4001/003.026.0429
- Alarico A. G., Romero N., Hernández L., Catalá S. and Gorla D. (2010) ‘Residual effect of a micro-encapsulated formulation of organophosphates and piriproxifen on the mortality of deltamethrin resistant *Triatoma infestans* populations in rural houses of the Bolivian Chaco region’, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 105(6), pp. 752–756. doi: 10.1590/S0074-02762010000600004.
- Aldridge W. N. (1950) ‘Some properties of specific cholinesterase with particular reference to the mechanism of inhibition by Diethyl p-Nitrophenyl Thiophosphate (E 605) and Analogues’, *Biochemical Journal*, 46(4), pp. 451–460. doi: 10.1042/bj0460451.
- Alout H., Krajacich B. J., Meyers J. I., Grubaugh N. D., Brackney D. E., Kobylinski K. C., Diclaro J. W., Bolay F. K., Fakoli L. S., Diabaté A., Dabiré R. K., Bougma R. W. and Foy B. D. (2014) ‘Evaluation of ivermectin mass drug administration for malaria transmission control across different West African environments.’, *Malaria Journal*, 13(417), pp. 1-10. doi: 10.1186/1475-2875-13-417.
- Alphey L. (2014) ‘Genetic control of mosquitoes’, *Annual Review of Entomology*, 59(1), pp. 205–224. doi: 10.1146/annurev-ento-011613-162002.
- Amelotti I., Catalá S. S. and Gorla D. E. (2009) ‘Experimental evaluation of insecticidal paints against *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae), under natural climatic conditions.’ *Parasites & vectors*, 2(30), pp. 1-7. doi: 10.1186/1756-3305-2-30.
- ANOFEL. (2016) Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Université médicale virtuelle Francophone. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html>.
- Antinori S., Galimberti L., Milazzo L. and Corbellino M. (2012) ‘Biology of human malaria *Plasmodia* including *Plasmodium knowlesi*’, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 4(1), pp. 1-10. doi: 10.4084/mjhid.2012.013.
- Antonio-Nkondjio C., Awono-Ambene P., Toto J-C., Meunier J-Y., Zebaze-Kemleu S., Nyambam R., Wondji C. S., Tchuinkam T. and Fontenille D. (2002) ‘High malaria transmission intensity in a village close to Yaoundé, the Capital City of Cameroon’, *Journal of Medical Entomology*, 39(2), pp. 350–355. doi: 10.1603/0022-2585-39.2.350.
- Antonio-Nkondjio C., Kerah-hinzoumbe C. and Simard F. (2006) ‘Complexity of the malaria vectorial system in Cameroon: Contribution of secondary vectors to malaria transmission’, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 43(6), pp. 1215-1221. doi: 10.1603/0022-2585(2006)43.

- Antonio-Nkondjio C., Ndo C., Costantini C., Awono-Ambene P., Fontenille D. and Simard F. (2009) ‘Distribution and larval habitat characterization of *Anopheles moucheti*, *Anopheles nili*, and other malaria vectors in river networks of southern Cameroon’, *Acta Tropica*, 112(3), pp. 270–276. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.08.009.
- Asale A., Getachew Y., Hailesilassie W., Speybroeck N. and Duchateau L. (2014) ‘Evaluation of the efficacy of DDT indoor residual spraying and long-lasting insecticidal nets against insecticide resistant populations of *Anopheles arabiensis* Patton (*Diptera: Culicidae*) from Ethiopia using experimental huts’, *Parasites & Vectors*, 7(131), pp. 1–9. doi: 10.1186/1756-3305-7-131.
- Awolola T. S., Oduola O. A., Strode C., Koekemoer L. L., Brooke B. and Ranson H. (2009) ‘Evidence of multiple pyrethroid resistance mechanisms in the malaria vector *Anopheles gambiae sensu stricto* from Nigeria’, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(11), pp. 1139–1145. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.08.021.
- Azevedo R., Mendes A. M. and Prudêncio M. (2019) ‘Inhibition of *Plasmodium* sporogonic stages by ivermectin and other avermectins’, *Parasites & Vectors*, 12(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s13071-019-3805-0.
- Azondekon R., Gnanguenon V., Oke-Agbo F., Houevoessa S., Green M. and Akogbeto M. (2014) ‘A tracking tool for long-lasting insecticidal (mosquito) net intervention following a 2011 national distribution in Benin’, *Parasites & Vectors*, 7(1), pp. 1–14. doi: 10.1186/1756-3305-7-6.
- Balabanidou V., Kampouraki A., Maclean M., Blomquist G. J., Tittiger C., Juárez M. P., Mijailovsky S. J., Chalepakis G., Anthousi A., Lynd A., Sanou A., Hemingway J., Ranson H., Lycett G. J. and Vontas J. (2016) ‘Cytochrome P450 associated with insecticide resistance catalyzes cuticular hydrocarbon production in *Anopheles gambiae*’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(33), pp. 9268–9273. doi: 10.1073/pnas.1608295113.
- Baldet T., Diabaté A. and Guiguemde T. R. (2003) ‘[Malaria transmission in 1999 in the rice field area of the Kou Valley (Bama), (Burkina Faso)].’ *Cahiers Sante*, 13(1), pp. 1–6.
- Baldini F., Segata N., Pompon J., Marcenac P., Robert S. W., Dabiré R. K., Diabaté A., Levashina E. A. and Catteruccia F. (2014) ‘Evidence of natural *Wolbachia* infections in field populations of *Anopheles gambiae*.’, *Nature communications*, 5, pp. 1–6. doi: 10.1038/ncomms4985.
- Barillas-Mury C. and Kumar S. (2005) ‘*Plasmodium* mosquito interactions: a tale of dangerous liaisons’, *Cellular Microbiology*, 7(11), pp. 1539–1545. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00615.x.
- Barreaux A. M. G., Oumbouke W. A., Tia I. Z., Brou N’G., Koffi A. A., N’Guessan R. and Thomas M. B. (2019) ‘Semi-field evaluation of the cumulative effects of a “lethal House Lure” on malaria mosquito mortality’, *Malaria Journal*, 18(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12936-019-2936-2.
- Barrón M G., Paupy C., Rahola N., Akone-Ella O., Ngangue M. F., Wilson-Bahun T. A., Pombi M., Kengne P., Costantini C., Simard F., González J. and Ayala D. (2019) ‘A new species

- in the major malaria vector complex sheds light on reticulated species evolution', *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1–13. doi: 10.1038/s41598-019-49065-5.
- Bastiaens G. J. H., Gemert G-J V., Hooghof J., Lindsay S. W., Drakeley C., Churcher T. S., Verhave J. P., Kocken C. H. M., Sauerwein R. W. and Bousema T. (2012) 'Duration of the mosquitocidal effect of ivermectin', *MalariaWorld Journal*, 3(10), pp. 1–5.
- Batisso E., Habte T., Tesfaye G., Getachew D., Tekalegne A., Kilian A., Mpeka B. and Lynch C. (2012) 'A stitch in time: A cross-sectional survey looking at long lasting insecticide-treated bed net ownership, utilization and attrition in SNNPR, Ethiopia', *Malaria Journal*, 11(183), pp. 1-7. doi: 10.1186/1475-2875-11-183.
- Bayili K., Namountougou M., Sanou R., Ndo S., Ouattara A., Dabiré R. K., Malone D. and Diabaté A. (2015) 'The sterilizing effect of pyriproxyfen on the malaria vector *Anopheles gambiae*: physiological impact on ovaries development', *Malaria Journal*, 14(101), pp. 1-8. doi: 10.1186/s12936-015-0609-3.
- Bayili K., Severin N., Namountougou M., Sanou R., Ouattara A., Dabiré R. K., Ouédraogo A. G., Malone D. and Diabaté A. (2017) 'Evaluation of efficacy of - G2 , a long - lasting insecticide net coated with a mixture of chlorfenapyr and alpha - cypermethrin , against pyrethroid resistant *Anopheles gambiae s.l.* in Burkina Faso', *Malaria Journal*, 16(190), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12936-017-1846-4.
- Bayoh M. N., Mathias D. K., Odiere M. R., Mutuku F. M., Kamau L., Gimnig J. E., Vulule J. M., Hawley W. A., Hamel M. J. and Walker E. D. (2010) '*Anopheles gambiae* : historical population decline associated with regional distribution of insecticide-treated bed nets in western Nyanza Province , Kenya', *Malaria Journal*, 9(62), pp. 1–12. doi:10.1186/1475-2875-9-62.
- Beech C. J., Nagaraju J., Vasani S. S., Rose R. I., Othman R. Y., Pillai V. and Saraswathy T. S. (2009) 'Risk analysis of a hypothetical open field release of a self-limiting transgenic *Aedes aegypti* mosquito strain to combat dengue', *Asia-Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, 17(3), pp. 99–111. <http://repository.ias.ac.in/76677/>
- Beier J. C., Wilke A. B. and Benelli G. (2018) 'Newer approaches for malaria vector control and challenges of outdoor transmission', in *Intech open*, pp. 387–402. doi: 10.5772/32009.
- Benz G. W., Roncalli R. A. and Gross S. J. (1989) 'Use of ivermectin in Cattle, Sheep, Goats, and Swine', in Ivermectin and Abamectin. New York, NY: *Springer New York*, pp. 215–229. doi: 10.1007/978-1-4612-3626-9_15.
- Berhe B., Mardu F., Legese H. and Negash H. (2019) 'Seasonal distribution and seven year trend of malaria in North West Tigray : 2012 – 2018, Ethiopia ; 2019', *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*, 5(15), pp. 1–7. doi: 10.1186/s40794-019-0091-y.
- Bhatt S., Weiss D. J., Cameron E., Bisanzio D., Mappin B., Dalrymple U., Battle K. E., Moyes C. L., Henry A., Eckhoff P. A., Wenger E. A., Briët O., Penny M. A., Smith T. A., Bennett A., Yukich J., Eisele T. P., Griffin J. T., Fergus C. A., Lynch M., Lindgren F., Cohen J. M., Murray C. L. J., Smith D. L., Hay S.I., Cibulskis R. E. and Gething P. W. (2015a) 'The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015', *Nature*, 526(7572), pp. 207–211. doi: 10.1038/nature15535.

- Bhatt S., Weiss D. J., Mappin B., Dalrymple U., Cameron E., Bisanzio D., Smith D. L., Moyes C. L., Tatem A. J., Lynch M., Fergus C. A., Yukich J., Bennett A., Eisele T. P., Kolaczinski J., Cibulskis R. E., Hay S. I. and Gething P. W. (2015b) 'Coverage and system efficiencies of insecticide-treated nets in Africa from 2000 to 2017', *eLife*, 4(DECEMBER 2015), pp. 1–37. doi: 10.7554/eLife.09672.
- Bilgo E., Lovett B., Fang W., Bende N., King G. F., Diabate A. and Leger R. J. (2017) 'Improved efficacy of an arthropod toxin expressing *fungus* against insecticide-resistant malaria-vector mosquitoes', *Scientific Reports*, 7(3433), pp. 1-8. doi: 10.1038/s41598-017-03399-0.
- Bilgo E., Lovett B., Bayili K., Millogo A. S., Saré I., Dabiré R. K., Sanon A., Leger R. J. S. and Diabaté A. (2018a) 'Transgenic *Metarhizium pingshaense* synergistically ameliorates pyrethroid-resistance in wild-caught, malaria-vector mosquitoes', *PLoS ONE*, 13(9), pp. 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0203529.
- Bilgo E., Lovett B., Leger R. J., Sanon A., Dabiré R. K. and Diabaté A. (2018b) 'Native entomopathogenic *Metarhizium spp.* from Burkina Faso and their virulence against the malaria vector *Anopheles coluzzii* and non-target insects', *Parasites & Vectors*, 11(209), pp. 1-6. doi: 10.1186/s13071-018-2796-6.
- Bilgo E., Vantaux A., Sanon A., Ilboudo S., Dabiré R. K., Jacobs-Lorena M. and Diabate A. (2018c) 'Field assessment of potential sugar feeding stations for disseminating bacteria in a paratransgenic approach to control malaria', *Malaria Journal*, 17(367), pp. 1-12. doi: 10.1186/s12936-018-2516-x.
- Blanford J. I., Blanford S., Crane R. G., Mann M. E., Paaijmans K. P., Schreiber K. V. and Thomas M. B. (2013) 'Implications of temperature variation for malaria parasite development across Africa', *Scientific Reports*, 3(1300), pp. 1-11. doi: 10.1038/srep01300.
- Boissière A., Gimonneau G., Tchioffo M. T., Abate L., Bayibeki A., Awono-Ambéné P. H., Nsango S. E. and Morlais I. (2013) 'Application of a qPCR Assay in the Investigation of susceptibility to malaria infection of the M and S molecular forms of *An. gambiae s.s.* in Cameroon', *PLoS ONE*, 8(1), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0054820.
- Bourée P. and Paugam A. (2014) 'Paludisme à *Plasmodium knowlesi*: un nouveau danger pour l'homme', *La Lettre de l'infectiologue*, 29(4), pp. 145–147.
- Boussès P. and Granouillac B. (2011) 'Les anophèles de la région afro-tropicale', *IRD éditions*. ISBN 2-7099-1380-1. <http://vmpinarsarim-dev.mpl.ird.fr/xper2/web/index.html>.
- Bouyer J., Gentile L. and Chandre F. (2017) 'Chapitre 5- La lutte antivectorielle', in Entomologie médicale et vétérinaire *IRD éditions*. Marseille, pp. 89–120. doi: 10.4000/books.irdeditions.22031.
- Braack L., Hunt R., Koekemoer L. L., Gericke A., Munhenga G., Haddow A. D., Becker P., Okia M., Kimera I. and Coetzee M. (2015) 'Biting behaviour of African malaria vectors:1. Where do the main vector species bite on the human body?' *Parasites & Vectors*, 8(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s13071-015-0677-9.

- Brogdon W. G. and McAllister J. C. (1998) 'Insecticide resistance and vector control.' *Emerging infectious diseases*, 4(4), pp. 605–613. doi: 10.3201/eid0404.980410.
- Brooke B. D., Kloke G., Hunt R. H., Koekemoer L. L., Temu E. A., Taylor M. E., Small G., Hemingway J. and Coetzee M. (2001) 'Bioassay and biochemical analyses of insecticide resistance in southern African *Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae).', *Bulletin of entomological research*, 91(4), pp. 265–272. doi: 10.1079/ber2001108.
- Brosseau L., Drame P. M., Besnard P., Toto J. C., Foumane V., Le-Mire J., Mouchet F., Remoue F., Allan R., Fortes F., Carnevale P. and Manguin S. (2012) 'Human antibody response to *Anopheles* saliva for comparing the efficacy of three malaria vector control methods in Balombo, Angola', *PLoS ONE*, 7(9), pp. 1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0044189.
- Brown A. W. A. and Pal R. (1973) 'Resistance des arthropodes aux insecticides', *Médecine et Maladies Infectieuses*, 3(8–9), pp. 1-349. doi: 10.1016/s0399-077x(73)80129-5.
- Brun L. O. and Sales S. (1976) 'Evaluation of four organophosphorus insecticides: OMS-43, OMS-1155, OMS-1197 and OMS-1424 applied at 0.2 G/M² to cotton mosquito nets', *Who/Vbc*, 630, pp. 1–12.
- Camara S., Ahoua A. L. P., Koffi A. A., Clegban Y. C. M., Kabran J. P., Koffi F. M., Koffi K. and Penetier C. (2018) 'Efficacy of Interceptor[®] G2, a new long-lasting insecticidal net against wild pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* s.s. from Côte d'Ivoire: A semi-field trial', *Parasite*, 25(42), pp. 1–11. doi: 10.1051/parasite/2018042.
- Campbell W. C., Fisher M. H., Stapley E. O., Albers-Schönberg G. and Jacob T. A. (1983) 'Ivermectin: A potent new antiparasitic agent', *Science*, 221(4613), pp. 823–828. doi: 10.1126/science.6308762.
- Carnevale P., Robert V., Molez J-F. and Baudon D. (1984) 'Épidémiologie générale : faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique subsaharienne', *Études Médicales*, (3), pp. 123–133.
- Carnevale P. and Robert V. (2009). Les anophèles Biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle, *IRD éditions*.
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Les+anophèles+Biologie,+transmission+du+Plasmodium+et+lutte+antivectorielle#1>.
- Carolino A. T., Paula A. R., Silva C. P., Butt T. M. and Samuels R. I. (2014) 'Monitoring persistence of the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae* under simulated field conditions with the aim of controlling adult *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)', *Parasites & Vectors*, 7(198), pp. 1-7. doi: 10.1186/1756-3305-7-198.
- Carrasco D., Moiroux N. and Chandre F. (2019) 'Behavioural adaptations of mosquito vectors to insecticide control', *Current Opinion in Insect Science*. pp. 48–54. doi: 10.1016/j.cois.2019.03.005.
- Casida J. E. and Quistad G. B. (1998) 'Golden Age of Insecticide Research: Past, Present, or Future?' *Annual Review of Entomology*, 43(1), pp. 1–16. doi: 10.1146/annurev.ento.43.1.1.

- Casida J. E. and Durkin K. A. (2013) 'Neuroactive Insecticides: Targets, Selectivity, Resistance, and Secondary Effects', *Annual Review of Entomology*, 58(1), pp. 99–117. doi: 10.1146/annurev-ento-120811-153645.
- Catteruccia F., Nolan T., Loukeris T. G., Blass C., Savakis C., Kafatos F. C. and Crisanti A. (2000) 'Stable germline transformation of the malaria mosquito *Anopheles stephensi*', *Nature*, 405(6789), pp. 959–962. doi: 10.1038/35016096.
- Chaccour C., Lines J. and Whitty C. J. M. (2010) 'Effect of Ivermectin on *Anopheles gambiae* Mosquitoes Fed on Humans: The potential of oral insecticides in malaria control', *The Journal of Infectious Diseases*, 202(1), pp. 113–116. doi: 10.1086/653208.
- Chaccour C. J., Kobylinski K. C., Bassat Q., Bousema T., Drakeley C., Alonso P. and Foy B. D. (2013) 'Ivermectin to reduce malaria transmission: a research agenda for a promising new tool for elimination', *Malaria Journal*, 12(153), pp. 1-8. doi: 10.1186/1475-2875-12-153.
- Chaccour C., Barrio A., Royo A., Urbistondo D., Slater H., Hammann F. and Del-Pozo J. (2015) 'Screening for an ivermectin slow-release formulation suitable for malaria vector control', *Malaria Journal*, 14(102), pp. 1-9. doi: 10.1186/s12936-015-0618-2.
- Chandre F., Darrier L. M., Akogbeto M., Faye O., Mouchet J. and Guillet P. (1999) 'Situation de la résistance aux pyréthrinoïdes chez *Anopheles gambiae sensu lato*', *Bulletin of the World Health Organization*, 77(3), pp. 230–234.
- Charlwood J. D., Viji R. and Billingsley P. F. (2000) 'Dry season refugia of malaria-transmitting mosquitoes in a dry savannah zone of east Africa', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 62(6), pp. 726–732.
- Chippaux J-P., Boussinesq M. and Prod J. (1995) 'L'ivermectine dans le contrôle', *Cahiers Santé*, 5, pp. 149–158.
- Choi K. S., Coetzee M. and Koekemoer L. L. (2010) 'Simultaneous identification of the *Anopheles funestus* group and *Anopheles longipalpis* type C by PCR-RFLP', *Malaria Journal*, 9(1), pp. 1–5. doi: 10.1186/1475-2875-9-316.
- Chosidow O., Giraudeau B., Cottrell J., Izri A., Hofmann R., Mann S. G. and Burgess I. (2010) 'Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice', *New England Journal of Medicine*, 362(10), pp. 896–905. doi: 10.1056/NEJMoa0905471.
- Chouaïbou M. S., Fodjo B. K., Fokou G., Allassane O. F., Koudou B. G., David J-P., Antonio-Nkondjio C., Ranson H. and Bonfoh B. (2016) 'Influence of the agrochemicals used for rice and vegetable cultivation on insecticide resistance in malaria vectors in southern Côte d'Ivoire', *Malaria Journal*, 15(426), pp. 1–12. doi: 10.1186/s12936-016-1481-5.
- Churcher T. S., Sinden R. E., Edwards N. J., Poulton I. D., Rampling W., Brock P. M., Griffin J. T., Upton L. M., Zakutansky E., Sala K. A., Angrisano F., Hill A. V. S. and Blagborough M. (2017) 'Probability of transmission of malaria from mosquito to human is regulated by mosquito parasite density in naïve and vaccinated hosts', *PLoS Pathogens*, 13(1), pp. 1–18. doi: 10.1371/journal.ppat.1006108.
- CIDEIM. (2003) International center of training and medical investigations report: Toxicity studies on Inesfly 5A IGR. Colombia. <http://www.cideim.org.com>.

- Coene J. (1993) 'Malaria in urban and rural Kinshasa: the entomological input', *Medical and Veterinary Entomology*, 7(2), pp. 127–137. doi: 10.1111/j.1365-2915.1993.tb00665.x.
- Coetzee M. and Fontenille D. (2004) 'Advances in the study of *Anopheles funestus*, a major vector of malaria in Africa', in *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, pp. 599–605. doi: 10.1016/j.ibmb.2004.03.012.
- Coetzee M., Hunt R. H., Wilkerson R., Della T. A., Coulibaly M. B. and Besansky N. J. (2013) '*Anopheles coluzzii* and *Anopheles amharicus*, new members of the *Anopheles gambiae* complex', *Zootaxa*, 3619(3), pp. 246–274. doi: 10.11646/zootaxa.3619.3.2.
- Coffinet T., Rogier C. and Pages F. (2009) 'Evaluation de l'agressivité des anophèles et du risque de transmission du paludisme : méthodes utilisées dans les Armées françaises', *Medecine Tropicale*, 69, pp. 109–122.
- Cohuet A., Harris C., Robert V. and Fontenille D. (2010) 'Evolutionary forces on *Anopheles*: what makes a malaria vector?' *Trends in Parasitology*, 26(3), pp. 130–136. doi: 10.1016/j.pt.2009.12.001.
- Coluzzi M., Sabatini A., Petrarca V. and Di D. M. A. (1979) 'Chromosomal differentiation and adaptation to human the *Anopheles gambiae* complex', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(5), pp. 483–497.
- Coluzzi M., Petrarca V. and Di D. M. A. (1985) 'Chromosomal inversion intergradation and incipient speciation in *Anopheles gambiae*', *Bolletino di zoologia*, 52(1–2), pp. 45–63. doi: 10.1080/11250008509440343.
- Cooke M. K., Kahindi S. C., Oriango R. M., Owaga C., Ayoma E., Mabuka D., Nyangau D., Abel L., Atieno E., Awuor S., Drakeley C., Cox J. and Stevenson J. (2015) 'A bite before bed: exposure to malaria vectors outside the times of net use in the highlands of western Kenya', *Malaria Journal*, 14(259), pp. 1–15. doi: 10.1186/s12936-015-0766-4.
- Coombes C. A., Hill M. P., Moore S. D., Dames J. F. and Fullard T. (2013) 'Persistence and virulence of promising entomopathogenic fungal isolates for use in citrus orchards in South Africa', *Biocontrol Science and Technology*, 23(9), pp. 1053–1066. doi: 10.1080/09583157.2013.819489.
- Corbel V., Akogbeto M., Damien G. B., Djenontin A., Chandre F., Rogier C., Moiroux N., Chabi J., Banganna B., Padonou G. G. and Henry M-C. (2012) 'Combination of malaria vector control interventions in pyrethroid resistance area in Benin: a cluster randomised controlled trial', *The Lancet Infectious Diseases*, 12(8), pp. 617–626. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70081-6.
- Costantini C., Sagnon N'F., Ilboudo-Sanogo E., Coluzzi M. and Boccolini D. (1999) 'Chromosomal and bionomic heterogeneities suggest incipient speciation in *Anopheles funestus* from Burkina Faso', *Parassitologia*, 41(4), pp. 595–611.
- Costantini C., Ayala D., Guelbeogo W. M., Pombi M., Some C. Y., Bassole I. H. N., Ose K., Fotsing J.-M., Sagnon N'F., Fontenille D., Besansky N. J. and Simard F. (2009) 'Living at the edge: biogeographic patterns of habitat segregation conform to speciation by niche expansion in *Anopheles gambiae*', *BMC Ecology*, 9(16), pp. 1–27. doi: 10.1186/1472-6785-9-16.

- Coulibaly B., Kone R., Barry M. S., Emerson B., Coulibaly M. B., Niare O., Beavogui A. H., Traore S. F., Vernick K. D. and Riehle M. M. (2016) 'Malaria vector populations across ecological zones in Guinea Conakry and Mali, West Africa', *Malaria Journal*, 15(191), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12936-016-1242-5.
- Cox-singh J., Hiu J., Lucas S. B., Divis P. C., Zulkarnaen M., Chandran P., Wong K. T., Adem P., Zaki S. R., Singh B. and Krishna S. (2010) 'Severe malaria - a case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with post-mortem findings: a case report', *Malaria Journal*, 9(10), pp. 1–7. doi: 10.1186/1475-2875-9-10.
- Coz J., Davidson G., Chauvet G. and Hamon J. (1968) 'Résistance des anophèles aux insecticides en Afrique tropicale et Madagascar', *Cahiers ORSTOM Série Ent. Med.* Éditions de l'office de la recherche scientifique et technique outre-mer, 6(3–4), p. VI (3/4) 1963.
- Coz J., Hamon J., Vervent G. and Sales S. (1971) 'Contribution à l'étude du piège lumineux "CDC miniature light trap" comme moyen d'échantillonnage des populations anophéliennes dans le Sud-Ouest de la Haute-Volta', *Cahiers. ORSTOM Entomo Med parasitol*, IX(4), pp. 417–430.
- Cuamba N., Choi K. S. and Townson H. (2006) 'Malaria vectors in Angola: Distribution of species and molecular forms of the *Anopheles gambiae* complex, their pyrethroid insecticide knockdown resistance (*kdr*) status and *Plasmodium falciparum* sporozoite rates', *Malaria Journal*, 5(2), pp. 1–6. doi: 10.1186/1475-2875-5-2.
- Da D. F., Dixit S., Sattabonkot J., Mu J., Abate L., Ramineni B. and Ouedraogo J-B. (2013) 'Anti-Pfs25 human plasma reduces transmission of plasmodium falciparum isolates that have diverse genetic backgrounds', *American society for Microbiology*, 81(6), pp. 1984–1989. doi: 10.1128/IAI.00016-13.
- Dabiré K. R., Baldet T., Diabaté A., Dia I., Costantini C., Cohuet A., Guiguemdé T. R. and Fontenille D. (2007) '*Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae) in a humid savannah area of western Burkina Faso: bionomics, insecticide resistance status, and role in malaria transmission', *Journal of Medical Entomology*, 44(6), pp. 990–997. doi: 10.1603/0022-2585(2007)44[990:afdcia]2.0.co;2.
- Dabiré K. R., Diabaté A., Paré-Toé L., Rouamba J., Ouari A., Fontenille D. and Baldet T. (2008) 'Year to year and seasonal variations in vector bionomics and malaria transmission in a humid savannah village in west Burkina Faso.', *Journal of Vector Ecology*, 33(1), pp. 70–75. doi: 10.3376/1081-1710(2008)33[70:ytyasv]2.0.co;2.
- Dabiré R. K. (2008) Le paludisme dans les savanes africaines : bio-écologie, transmission et résistance des vecteurs aux insecticides au Burkina Faso (Afrique de l'Ouest), *Thèse Université Cheikh Anta Diop, Dakar*. pp.1-168.
- Dabiré K. R., Diabaté A., Namountougou M., Toé K. H., Ouari A., Kengne P., Bass C. and Baldet T. (2009) 'Distribution of pyrethroid and DDT resistance and the L1014F *kdr* mutation in *Anopheles gambiae s.l.* from Burkina Faso (West Africa)', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(11), pp. 1113–1120. doi: 10.1016/j.trstmh.2009.01.008.

- Dabiré K. R., Diabaté A., Namountougou M., Djogbenou L., Wondji C., Chandre F., Simard F., Ouédraogo J-B, Martin T., Weill M. and Baldet T. (2012) 'Trends in insecticide resistance in natural populations on malaria vectors in Burkina Faso, West Africa: 10 Years' surveys', *Insecticides - Pest Engineering*, (January 2016), pp. 479–502. doi: 10.5772/28749.
- Dabiré K. R., Sawadogo P. S., Hien D. F., Bimbilé-Somda N. S., Soma D. D., Millogo A., Baldet T., Gouagna L. C., Simard F., Lefèvre T., Diabaté A., Lees R. S. and Gilles J. (2014a) 'Occurrence of natural *Anopheles arabiensis* swarms in an urban area of Bobo-Dioulasso city, Burkina Faso, West Africa', *Acta Tropica*, 130(1), pp. 44–50. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.09.016.
- Dabiré K. R., Namountougou M., Diabaté A., Soma D. D., Bado J., Toé H. K., Bass C. and Combarry P. (2014b) 'Distribution and frequency of kdr mutations within *Anopheles gambiae s.l.* populations and first report of the Ace.1G119S mutation in *Anopheles arabiensis* from Burkina Faso (West Africa)', *PLoS ONE*, 9(7). doi: 10.1371/journal.pone.0101484.
- Dagg K., Irish S., Wiegand R. E., Shililu J., Yewhalaw D. and Messenger L. A. (2019) 'Evaluation of toxicity of clothianidin (neonicotinoid) and chlorfenapyr (pyrrole) insecticides and cross-resistance to other public health insecticides in *Anopheles arabiensis* from Ethiopia', *Malaria Journal*, 18(49), pp. 1-11. doi: 10.1186/s12936-019-2685-2.
- Dao A., Yaro A. S., Diallo M., Timbiné S., Huestis D. L., Kassogué Y., Traoré A. I., Sanogo Z. L., Samaké D. and Tovi L. (2014) 'Signatures of aestivation and migration in Sahelian malaria mosquito populations', *Nature*, 516(7531), pp. 387–390. doi: 10.1038/nbt.3121.ChIP-nexus.
- Darriet F., Robert V., Vien T. N. and Carnevale P. (1984) Évaluation de l'efficacité sur les vecteurs du paludisme de la perméthrine en imprégnation de moustiquaires intactes et trouées, *Document miméographié OMS*, WHO/VBC/84.899 et WHO/MAL/84.1008. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65913>.
- Darriet F. (2007) Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides. *IRD éditions. Paris*. pp. 1-115.
- Das S., Muleba M., Stevenson J. C., Pringle J. C. and Norris D. E. (2017) 'Beyond the entomological inoculation rate: characterizing multiple blood feeding behavior and *Plasmodium falciparum* multiplicity of infection in *Anopheles* mosquitoes in northern Zambia', *Parasites & Vectors*, 10(1), pp. 1-45. doi: 10.1186/s13071-017-1993-z.
- Dehghankar M., Maleki-Ravasan N., Tahghighi A., Karimian F. and Karami M. (2021) 'Bioactivities of rose-scented geranium nanoemulsions against the larvae of *Anopheles stephensi* and their gut bacteria' *PloS ONE*, 16(2), pp. 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0246470.
- De Meillon B. (1936) 'The control of malaria in South Africa by measures directed against the adult mosquitoes in habitations'. pp. 134-137. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19372901813>

- Dengela D., Seyoum A., Lucas B., Johns B., George K., Belemvire A., Caranci A., Norris L. C. and Fornadel C. M. (2018) 'Multi-country assessment of residual bio-efficacy of insecticides used for indoor residual spraying in malaria control on different surface types: Results from program monitoring in 17 PMI/USAID-supported IRS countries', *Parasites & Vectors*, 11(1), pp. 1–14. doi: 10.1186/s13071-017-2608-4.
- Deribew A., Birhanu Z., Sena L., Dejene T., Reda A. A., Sudhakar M., Alemseged F., Tessema F., Zeynudin A., Biadgilign S. and Deribe K. (2012) 'The effect of household heads training on long-lasting insecticide-treated bed nets utilization: A cluster randomized controlled trial in Ethiopia', *Malaria Journal*, 11(99), pp. 1–7. doi: 10.1186/1475-2875-11-99.
- Detinova T. S. (1962) 'Age-grouping methods in *Diptera* of medical importance with special reference to some vectors of malaria', *Monograph series. World Health Organization*, 47, pp. 13–191.
- della Torre A., Fanello C., Akogbeto M., Favia G., Petrarca V. and Coluzzi M. (2001) 'Molecular evidence of incipient speciation within *Anopheles gambiae* s.s. in West Africa', *Insect Molecular Biology*, 10(1), pp. 9–18. doi: 10.1046/j.1365-2583.2001.00235.x.
- della Torre A., Costantini C., Besansky N. J., Caccone A., Petrarca V., Powell J. R. and Coluzzi M. (2002) 'Speciation Within *Anopheles gambiae* — the Glass Is Half Full', *Science*, 298(5591), pp. 115–117. doi: 10.1126/science.1078170.
- Dhadialla T. S., Carlson G. R. and Le D. P. (1998) 'New insecticides with ecdysteroidal and juvenile hormone activity', *Annual Review of Entomology*, 43(1), pp. 545–569. doi: 10.1146/annurev.ento.43.1.545.
- Dia I., Boccolini D., Antonio-Nkondjio C., Costantini C. and Fontenille D. (2000) 'Chromosomal inversion polymorphism of *Anopheles funestus* from forest villages of South Cameroon', *Parassitologia*, 42(3–4), pp. 227–229. doi: fdi:010027799.
- Dia I., Konate L., Samb B., Sarr J-B. and Diop A. (2008) 'Bionomics of malaria vectors and relationship with malaria transmission and epidemiology in three physiographic zones in the Senegal River Basin', *Acta Tropica*, 105, pp. 145–153. doi: 10.1016/j.actatropica.2007.10.010.
- Diabate A., Baldet T., Chandre F., Akogbeto M., Guiguemde T. R., Darriet F., Brengues C., Guillet P., Hemingway J., Small G. J. and Hougard J. M. (2002) 'The role of agricultural use of insecticides in resistance to pyrethroids in *Anopheles gambiae* s.l. in Burkina Faso', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 67(6), pp. 617–622. doi: 10.4269/ajtmh.2002.67.617.
- Diabate A., Brengues C., Baldet T., Dabire K. R., Hougard J. M., Akogbeto M., Kengne P., Simard F., Guillet P., Hemingway J. and Chandre F. (2004) 'The spread of the Leu-Phe kdr mutation through *Anopheles gambiae* complex in Burkina Faso: genetic introgression and *de novo* phenomena', *Tropical Medicine and International Health*, 9(12), pp. 1267–1273. doi: 10.1111/j.1365-3156.2004.01336.x.
- Diabate A., Dabire R. K., Kim E. H., Dalton R., Millogo N., Baldet T., Simard F., Gimnig J. E., Hawley W. A. and Lehmann T. (2005) 'Larval development of the molecular forms of *Anopheles gambiae* (*Diptera: Culicidae*) in different habitats: a transplantation

- experiment', *Journal of Medical Entomology*, 42(4), pp. 548–553. doi: 10.1093/jmedent/42.4.548.
- Diabaté A., Dabiré R. K., Heidenberger K., Crawford J., Lamp W. O., Culler L. E. and Lehmann T. (2008) 'Evidence for divergent selection between the molecular forms of *Anopheles gambiae*: role of predation.', *BMC evolutionary biology*, 8(5), pp. 1-11. doi: 10.1186/1471-2148-8-5.
- Dias J. C. P. and Jemmio A. (2008) 'About an insecticidal paint for controlling *Triatoma infestans*, in Bolivia', *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41(1), pp. 79–81. doi: 10.1590/S0037-86822008000100016.
- Diédhiou S. M., Konaté L., Doucouré S., Samb B., Niang E. A., Sy O., Thiaw O., Konaté A., Wotodjo A. N., Diallo M., Gadiaga L., Sokhna C. and Faye O. (2017) 'Efficacité de trois larvicides d'origine biologique et d'un régulateur de croissance contre *Anopheles arabiensis* au Sénégal', *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 110(2), pp. 102–115. doi: 10.1007/s13149-016-0531-4.
- Dinno A. (2017) 'Dunn's Test of Multiple Comparisons Using Rank Sum', pp. 1–7. Source: alexis.dinno@pdx.edu
- Djamouko-Djonkam L., Mouchili-Ndam S., Kala-Chouakeu N., Nana-Ndjangwo S. M., Kopya E., Sonhafouo-Chiana N., Talipouo A., Ngadjeu C. S., Doumbe-Belisse P., Bamou R., Toto J. C., Tchuinkam T., Wondji C. S. and Antonio-Nkondjio C. (2019) 'Spatial distribution of *Anopheles gambiae sensu lato* larvae in the urban environment of Yaoundé, Cameroon', *Infectious Diseases of Poverty*, 8(84), pp.1-15. doi: 10.1186/s40249-019-0597-6.
- Djèntonin A., Aïmihouè O., Sèzonlin M., Damien G. B., Ossè R., Soukou B., Padonou G., Chandre F. and Akogbéto M. (2013) 'The residual life of bendiocarb on different substrates under laboratory and field conditions in Benin, Western Africa.', *BMC research notes*, 6(458), pp. 1-6. doi: 10.1186/1756-0500-6-458.
- Djogbéno L., Dabiré R., Diabaté A., Kengne P., Akogbéto M., Hougard J. M. and Chandre F. (2008a) 'Identification and geographic distribution of the ACE-1R mutation in the malaria vector *Anopheles gambiae* in South-Western Burkina Faso, West Africa', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(2), pp. 298–302. doi: 78/2/298 [pii].
- Djogbéno L., Chandre F., Berthomieu A., Dabiré R., Koffi A., Alout H. and Weill M. (2008b) 'Evidence of introgression of the ace-1R mutation and of the ace-1 duplication in West African *Anopheles gambiae s.s.*', *PLoS ONE*, 3(5), pp. 1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0002172.
- Djogbéno L., Labbé P., Chandre F., Pasteur N. and Weill M. (2009) 'Ace-1 duplication in *Anopheles gambiae*: A challenge for malaria control', *Malaria Journal*, 8(1), pp. 1–6. doi: 10.1186/1475-2875-8-70.
- Doucoure S., Mouchet F., Cornelie S., Drame P. M., D'Ortenzio E., Dehecq J. S. and Remoue F. (2014) 'Human antibody response to *Aedes albopictus* salivary proteins: A potential biomarker to evaluate the efficacy of vector control in an area of chikungunya and dengue

- virus transmission’, *BioMed Research International*, 2014(iii), pp. 1-8. doi: 10.1155/2014/746509.
- Douglas B., Martin M., Ben B. S. W. (2019) ‘Linear Mixed-Effects Models using “Eigen” and S4’. <https://github.com/lme4/lme4/>
- Drame P. M., Poinsignon A., Besnard P., Le Mire J., Dos-Santos M. A., Sow C. S., Cornélie S., Foumane V., Toto J. C., Sembene M., Boulanger D., Simondon F., Fortes F., Carnevale P. and Remoue F. (2010) ‘Human antibody response to *Anopheles gambiae* saliva: An immuno-epidemiological biomarker to evaluate the efficacy of insecticide-treated nets in malaria vector control’, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(1), pp. 115–121. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0684.
- Drame P. M., Machault V., Diallo A., Cornélie S., Poinsignon A., Lalou R., Sembène M., Dos S. S., Rogier C., Pagès F., Le Hesran J. Y. and Remoue F. (2012) ‘IgG responses to the gSG6-P1 salivary peptide for evaluating human exposure to *Anopheles* bites in urban areas of Dakar region, Senegal.’, *Malaria Journal*, 11(72), pp. 1-11. doi: 10.1186/1475-2875-11-72.
- Drame P. M., Diallo A., Poinsignon A., Boussari O., Dos S. S., Machault V., Lalou R., Cornélie S., Le Hesran J. Y. and Remoue F. (2013) ‘Evaluation of the effectiveness of malaria vector control measures in urban settings of Dakar by a specific *Anopheles* salivary biomarker’, *PLoS ONE*, 8(6), pp. 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0066354.
- Dreyer S. M., Morin K. J. and Vaughan J. A. (2018) ‘Differential susceptibilities of *Anopheles albimanus* and *Anopheles stephensi* mosquitoes to ivermectin’, *Malaria Journal*, 17(148), pp. 1-10. doi: 10.1186/s12936-018-2296-3.
- Druilhei P., Trape J. F., Leroy J. P., Godard C. and Gentilin M. (1980). ‘Deux cas d’infection humaine accidentelle par *Plasmodium cynomolgi bastianellii*: Etude clinique et sérologique’. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 60, pp. 349-354. ISSN 0365-6527.
- Durnez L. and Coosemans M. (2013) ‘Residual transmission of malaria: An Old Issue for New Approaches’, in *Anopheles* mosquitoes - New insights into malaria vectors. *Intech Open Science*, pp. 671–704. doi: 10.5772/55925.
- Duvallet G. and de-Gentile L. (2012) Protection personnelle antivectorielle, *IRD éditions*. doi: 10.4000/books.irdeditions.9371.
- Duvallet G., Fontenille D. and Robert V. (2017) Entomologie médicale et vétérinaire. *IRD éditions*. Edited by *Éditions Quae*. doi: 10.4000/books.irdeditions.22031.
- Elamathi N., Vaishali V., Poonam S., Sreehari U. and Raghavendra K. (2014) ‘Neonicotinoids in vector control: In silico approach’, *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 4(39), pp. 25–29. doi: 10.15272/ajbps.v4i39.632.
- Elissa N., Mouchet J., Riviere F., Meunier J. Y. and Yao K. (1993) ‘Resistance of *Anopheles gambiae* s.s. to pyrethroids in Côte d’Ivoire.’, *Annales de la Société belge de médecine tropicale*, 73(4), pp. 291–294.
- Emami S. N., Lisa R. C. and Ferguson H. M. (2017) ‘The transmission potential of malaria-infected mosquitoes (*An. gambiae*-Keele, *An. arabiensis*-Ifakara) is altered by the

- vertebrate blood type they consume during parasite development', *Scientific Reports*, 7(January), pp. 1–9. doi: 10.1038/srep40520.
- Epopa P. S., Collins C. M., North A., Millogo A. A., Benedict M. Q., Tripet F. and Diabate A. (2019) 'Seasonal malaria vector and transmission dynamics in western Burkina Faso', *Malaria Journal*, 18(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s12936-019-2747-5.
- Errouissi F. and Lumaret J. P. (2010) 'Field effects of faecal residues from ivermectin slow-release boluses on the attractiveness of cattle dung to dung beetles', *Medical and Veterinary Entomology*, 24(4), pp. 433–440. doi: 10.1111/j.1365-2915.2010.00891.x.
- Essandoh J., Yawson A. E. and Weetman D. (2013) 'Acetylcholinesterase (Ace-1) target site mutation 119S is strongly diagnostic of carbamate and organophosphate resistance in *Anopheles gambiae* s.s. and *Anopheles coluzzii* across southern Ghana', *Malaria Journal*, 12(404), pp. 1–10. doi: 10.1186/1475-2875-12-404.
- Failloux A., Mousson L. and Rodhain F. (1999) 'Contrôle génétique de la compétence vectorielle des moustiques du genre *Aedes*', in *Génétique et maladies infectieuses dans l'environnement tropical*. Journée SPE du 13 octobre 1999.
- Ferguson H. M., Dornhaus A., Beeche A., Borgemeister C., Gottlieb M., Mulla M. S., Gimnig J. E., Fish D. and Killeen G. F. (2010) 'Ecology : A prerequisite for malaria elimination and eradication', *PloS Medicine*, 7(8), pp. 1–7. doi: 10.1371/journal.pmed.1000303.
- Fernandes É. K. K., Keyser C. A., Rangel D. E. N., Foster R. N. and Roberts D. W. (2010) 'CTC medium: A novel dodine-free selective medium for isolating entomopathogenic fungi, especially *Metarhizium acridum*, from soil', *Biological Control*, 54(3), pp. 197–205. doi: 10.1016/j.biocontrol.2010.05.009.
- Fillinger U., Knols B. G. J. and Becker N. (2003) 'Efficacy and efficiency of new *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* and *Bacillus sphaericus* formulations against Afrotropical anophelines in Western Kenya', *Tropical Medicine and International Health*, 8(1), pp. 37–47. doi: 10.1046/j.1365-3156.2003.00979.x.
- Firth D. (1993) 'Amendments and Corrections: Bias reduction of maximum Likelihood Estimates', *Biometrika*, 80(1), pp. 27–38. doi: 10.2307/2337546.
- Foley D. H., Bryan J. H. and Lawrence G. W. (2000) 'The potential of ivermectin to control the malaria vector *Anopheles farauti*', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94(6), pp. 625–628. doi: 10.1016/S0035-9203(00)90211-6.
- Fontenille D. and Simard F. (2004) 'Unravelling complexities in human malaria transmission dynamics in Africa through a comprehensive knowledge of vector populations', *Comparative Immunology Microbiology & Infectious Diseases*, 27, pp. 357–375. doi: 10.1016/j.cimid.2004.03.005.
- Fornadel C. M., Norris L. C., Glass G. E. and Norris D. E. (2010) 'Analysis of *Anopheles arabiensis* blood feeding behavior in southern Zambia during the two years after introduction of insecticide-treated bed nets', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(4), pp. 848–853. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0242.
- Foy B. D., Alout H., Seaman J. A., Rao S., Magalhaes T., Wade M., Parikh S., Soma D. D., Sagna A. B., Fournet F., Slater H. C., Bougma R., Drabo F., Diabaté A., Couliadiaty A. G.

- V., Rouamba N. and Dabiré R. K. (2019) 'Efficacy and risk of harms of repeat ivermectin mass drug administrations for control of malaria (RIMDAMAL): a cluster-randomised trial', *The Lancet*, 6736(18), pp. 1–10. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32321-3.
- Fuseini G., Phiri W. P., Von F. M. E., Smith J. and Garcia G. A. (2019) 'Evaluation of the residual effectiveness of Fludora™ Fusion WP-SB, a combination of clothianidin and deltamethrin, for the control of pyrethroid-resistant malaria vectors on Bioko Island, Equatorial Guinea', *Acta Tropica*, 196, pp. 42–47. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.05.006.
- Fuseini G., Ismail H. M., Von F. M. E., Weppelmann T. A., Smith J., Ellis L. R. A., Oladepo F., Walker K. J., Phiri W. P., Paine M. J. I. and García G. A. (2020) 'Improving the performance of spray operators through monitoring and evaluation of insecticide concentrations of pirimiphos-methyl during indoor residual spraying for malaria control on Bioko Island', *Malaria Journal*, 19(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12936-020-3118-y.
- Gahan J. B. and Lindquist A. W. (1945) 'DDT Residual Sprays applied in Buildings to control *Anopheles quadrimaculatus*.' *Journal of Economic Entomology*, 38(2), pp. 223–230. doi: 10.1093/jee/38.2.223.
- Garrett-Jones C. and Grab B. (1964) 'The assessment of insecticidal impact on the malaria mosquito's vectorial capacity, from data on the proportion of parous females', *Bulletin of the World Health Organization*, 31, pp. 71–86.
- Garros C., Koekemoer L. L., Kamau L., Awolola T. S., Van-Bortel W., Coetzee M., Coosemans M. and Manguin S. (2004) 'Restriction fragment length polymorphism method for the identification of major African and Asian malaria vectors within the *Anopheles funestus* and *An. minimus* groups', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 70(3), pp. 260–265. doi: 10.4269/ajtmh.2004.70.260.
- Geissbühler Y., Chaki P., Emidi B., Govella N. J., Shirima R., Mayagaya V., Mtasiwa D., Mshinda H., Fillinger U., Lindsay S. W., Kannady K., de Castro M. C., Tanner M. and Killeen G. F. (2007) 'Interdependence of domestic malaria prevention measures and mosquito-human interactions in urban Dar es Salaam, Tanzania', *Malaria Journal*, 6(126), pp. 1-17. doi: 10.1186/1475-2875-6-126.
- Gething P. W., Patil A. P., Smith D. L., Guerra C. A., Elyazar I. R. F., Johnston G. L., Tatem A. J. and Hay S. I. (2011) 'A new world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2010', *Malaria Journal*, 10(378), pp. 1–16. doi: 10.1186/1475-2875-10-378.
- Gillies M. T. and Smith A. (1960) 'The effect of a residual house-spraying campaign in East Africa on species balance in the *Anopheles funestus* group. The replacement of *A. funestus* Giles by *A. rivulorum leeson*.' *Bulletin of entomological research*, 51(2), pp. 243–252. doi: 10.1017/S0007485300057953.
- Gillies M. T. and Furlong M. (1964) 'An investigation into the behaviour of *Anopheles parensis* Gillies at Malindi on the Kenya Coast', *Bulletin of entomological research*, 55(1962), pp. 1–16. doi: 10.1017/S0007485300049221.
- Gillies M. T. and Meillon D. (1968) 'The *Anophelinae* of Africa south of the Sahara (Ethiopian zoogeographical region)', *The Sahara Ethiopian Zoogeographical*, pp. 1-343

<http://mosquito-taxonomic-inventory.info/anophelinae-africa-south-sahara-ethiopian-zoogeographical-region>.

- Gillies M. T. and Coetzee M. (1987) 'A supplement to the *Anophelinae* of Africa South of the Sahara (Afrotropical Region)', *South African Institute for Medical Research*, (55), pp. 1-143. <http://mosquito-taxonomic-inventory.info/supplement-anophelinae-africa-south-sahara-afrotropical-region>.
- Gimonneau G., Bouyer J., Morand S., Besansky N. J., Diabate A. and Simard F. (2010) 'A behavioral mechanism underlying ecological divergence in the malaria mosquito *Anopheles gambiae*', *Behavioral Ecology*, 21(5), pp. 1087–1092. doi: 10.1093/beheco/arq114.
- Gimonneau G., Pombi M., Choisy M., Morand S., Dabiré R. K. and Simard F. (2012) 'Larval habitat segregation between the molecular forms of the mosquito *Anopheles gambiae* in a rice field area of Burkina Faso, West Africa', *Medical and Veterinary Entomology*, 26(1), pp. 9–17. doi: 10.1111/j.1365-2915.2011.00957.x.
- Glunt K. D., Coetzee M., Huijben S., Koffi A. A., Lynch P. A., N'Guessan R., Oumbouke W. A., Sternberg E. D. and Thomas M. B. (2018) 'Empirical and theoretical investigation into the potential impacts of insecticide resistance on the effectiveness of insecticide-treated bed nets', *Evolutionary Applications*, 11(4), pp. 431–441. doi: 10.1111/eva.12574.
- Gnankiné O. and Bassolé I. L. H. N. (2017) 'Essential Oils as an alternative to pyrethroids resistance against *Anopheles* Species Complex Giles (*Diptera: Culicidae*)' *Molecules*, 22(10), pp. 1–23. doi: 10.3390/molecules22101321.
- Goldberg L. J. and Margalit J. (1977) 'A bacterial spore demonstrating rapid larvicidal activity against *Anopheles segentii*, *Uranotaenia unguiculata*, *Culex univittatus*, *Aedes aegypti* and *Culex pipiens*', *Mosquito News*, 37(3), pp. 355–358. https://www.biodiversitylibrary.org/content/part/JAMCA/MN_V37_N3_P355-358.pdf.
- Gorla D. E., Vargas O. R. and Catalá S. S. (2015) 'Control of rural house infestation by *Triatoma infestans* in the Bolivian Chaco using a microencapsulated insecticide formulation', *Parasites & Vectors*, 8(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s13071-015-0762-0.
- Goudet J. and Raymond M. (1996) 'Testing Differentiation in Diploid Populations', *Genetics*, 144(4), pp. 1933–1940. doi: 10.1017/CBO9780511808999.
- Guelbeogo W. M., Grushko O., Boccolini D., Ouédraogo P. A., Besansky N. J., Sagnon N'F. and Costantini C. (2005) 'Chromosomal evidence of incipient speciation in the Afrotropical malaria mosquito *Anopheles funestus*', *Medical and Veterinary Entomology*, 19(4), pp. 458–469. doi: 10.1111/j.1365-2915.2005.00595.x.
- Guelbeogo W. M., Sagnon N'F., Grushko O., Yameogo M. A., Boccolini D., Besansky N. J. and Costantini C. (2009) 'Seasonal distribution of *Anopheles funestus* chromosomal forms from Burkina Faso', *Malaria Journal*, 8(239), pp. 1–7. doi: 10.1186/1475-2875-8-239.

- Guelbeogo W. M., Sagnon N’F., Liu F., Besansky N. J. and Costantini C. (2014) ‘Behavioural divergence of sympatric *Anopheles funestus* populations in Burkina Faso’, *Malaria Journal*, 13(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/1475-2875-13-65.
- Guillet P., Chandre F. and Mouchet J. (1997) ‘L’utilisation des insecticides en santé publique : état et perspectives’, *Médecine et maladies infectieuses*, 27, pp. 552–7.
- Guillet P., Alnwick D., Cham M. K., Neira M., Zaim M., Heymann D. and Mukelabai K. (2001) ‘Long-lasting treated mosquito nets: A breakthrough in malaria prevention’, *Bulletin of the World Health Organization*, 79(10), p. 998. doi: 10.1590/S0042-96862001001000017.
- Hamon J. and Mouchet J. (1961) ‘Les vecteurs secondaires du paludisme humaine en Afrique’, in *Études sur le paludisme en Afrique*. *Medecine Tropicale*, pp. 643–660. http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/divers17-12/28531.pdf.
- Hamon J. (1963) ‘Les moustiques anthropophiles de la région de Bobo-Dioulasso (République de Haute-Volta). Cycles d’agressivité et variations saisonnières.’, *Annales de la Société entomologique de France*, 132, pp. 1-61.
- Hamon J., Chauvet G. and Mouchet J. (1963) ‘Quelques aspects de l’écologie des vecteurs du paludisme humain en Afrique’, *Cahiers ORSTOM Série Ent. Med*, 1, pp. 5–12.
- Hamon J., Subra R., Sales S. and Coz J. (1968) ‘Présence dans le Sud-Ouest de la Haute-Volta de populations de *Anopheles gambiae* « A » résistantes au DDT’, *Medecine Tropicale. Geneva : Organisation mondiale de la Santé*, 28, pp. 524–528.
- Harbach R. E. (2004) ‘The classification of genus *Anopheles* (Diptera: Culicidae): a working hypothesis of phylogenetic relationships.’ *Bulletin of entomological research*, 94(6), pp. 537–553. doi: 10.1079/BER2004321.
- Harbach R. E. (2007) ‘The *Culicidae* (Diptera): A review of taxonomy, classification and phylogeny’, *Zootaxa*, 638(1668), pp. 591–638. doi: 10.11646/zootaxa.1668.1.28.
- Harbach R. E. (2015) ‘Mosquito Taxonomic Inventory. <http://mosquito-taxonomic-inventory.info/>.
- Harbach R. E. and Kitching I. J. (2016) ‘The phylogeny of Anophelinae revisited: Inferences about the origin and classification of *Anopheles* (Diptera: Culicidae)’, *Zoologica Scripta*, 45(1), pp. 34–47. doi: 10.1111/zsc.12137.
- Hardy J. L., Houk E. J., Kramer L. D. and Reeves W. C. (1983) ‘Intrinsic factors affecting vector competence of mosquitoes for arboviruses’, *Annual Review of Entomology*, 28(1), pp. 229–262. doi: 10.1146/annurev.en.28.010183.001305.
- Hartmeyer G. N., Stensvold C. R., Fabricius T., Marmolin E. S., Hoegh S. V., Nielsen H. V., Kemp M. and Vestergaard L. S. (2019). ‘*Plasmodium cynomolgi* as Cause of Malaria in Tourist to Southeast Asia, 2018.’ *Emerg Infect Dis*, 25(10), pp. 1936–1939. doi: 10.3201/eid2510.190448.
- Hemingway J. and Ranson H. (2000) ‘Insecticide resistance in insect vectors of human disease’, *Annual Review of Entomology*, 45, pp. 371–391. doi: 10.1146/annurev.ento.45.1.371.

- Hemingway J., Hilary R., Magill A., Kolaczinski J., Fornadel C., Gimnig J., Coetzee M., Simard F., Roch D. K., Keraf H. C., Pickett J., David S., Gething P., Hoppé M. and Hamon N. (2016) 'Averting a malaria disaster: will insecticide resistance derail malaria control?', *The Lancet*, 387(10029), pp. 1785–1788. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823da96d.Hydrogen.
- Hertig M. and Wolbach S. B. (1924) 'Studies on *Rickettsia-like* micro-organisms in insects.' *The Journal of medical research*, 44(3), pp. 329-374.7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19972605%0A>
- Hervy J-P. and Sales S. (1980) Évaluation de la rémanence de deux pyréthrinoïdes de synthèse - OMS-1821 et OMS-1998 - après imprégnation de différents tissus entrant dans la confection de moustiquaires. *Bobo-Dioulasso: OCCGE*, pp. 1- 10. doi: fdi:10000.
- Hervy J-P., Sales S., Barro B. and Dabre D. D. (1982) 'Evaluation au stade 4, dans la station expérimentale de Soumousso (Haute-Volta), de l'efficacité d'un insecticide, l'OMS-2002, sur les adultes d'anophèles, à deux concentrations (0,5g/m² et 0,25g/m²), et selon deux types d'aspersion intra-domiciliaire (totale et sélective). *Bobo-Dioulasso: OCCGE*, pp. 1-35. doi: fdi:02269.
- Hien S. A., Soma D. D., Hema O., Bayili B., Namountougou M., Gnankiné O., Baldet T., Diabaté A. and Dabiré K. R. (2017) 'Evidence that agricultural use of pesticides selects pyrethroid resistance within *Anopheles gambiae s.l.* populations from cotton growing areas in Burkina Faso, West Africa', *PLoS ONE*, 3(12), pp. 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0173098.
- Hien S. A., Soma D. D., Sawadogo P. S., Poda B. S., Namountougou M., Ouédraogo G. A., Diabaté A. and Dabiré K. R. (2020a) "Effect of bendiocarb based (Ficam® 80% WP) Indoor Residual Spraying on feeding patterns of malaria vectors in Burkina Faso, West Africa", *Advances in Entomology*, 8(4), pp. 158-178. <https://doi.org/10.4236/ae.2020.84012>
- Hien S. A., Soma D. D., Somé A. F., Namountougou M., Poda B. S., Ouédraogo G. A., Diabaté A. and Dabiré K. R. (2020b) "Short persistence and vector susceptibility to Ficam® 80% WP (bendiocarb active ingredient) during pilot application of Indoor Residual Spraying (IRS) in Burkina Faso, West Africa", *Journal of Medical Entomology*. XX(X), pp. 1–6. <https://doi.org/10.1093/jme/tjaa240>.
- Hopkins A. (2015) 'Traitement des MTN par la distribution de masse de médicaments', *Révue de santé oculaire communautaire*, 12(14), pp. 5–6. www.mectizan.org.
- Huho B., Briët O., Seyoum A., Sikaala C., Bayoh N., Gimnig J., Okumu F., Diallo D., Abdulla S., Smith T. and Killeen G. (2013) 'Consistently high estimates for the proportion of human exposure to malaria vector populations occurring indoors in rural Africa.', *International Journal of Epidemiology*, 42(1), pp. 235–47. doi: 10.1093/ije/dys214.
- INSD. (2007) Recensement général de la population et de l'habitation (RGPH) de 2006 du Burkina Faso, Rapport de synthèse d'analyse, Ouagadougou, Burkina Faso. *Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD)*. pp. 1-51.
- INSD. (2015) Tableau de bord économique et social 2014 de la région du Sud-Ouest. *Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD)*. pp. 1-64.

- INSD. (2016a) Annuaire statistique 2015. *Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD)*. pp. 1-397.
- INSD. (2016b) Annuaire statistique 2015 de la région du Sud-Ouest. *Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD)*. pp. 1-203.
- INSD. (2018) Enquête sur les indicateurs du paludisme (EIPBF) au Burkina Faso 2017-2018. *Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD)*. pp. 123-153.
- INSD (2020) Annuaire statistique 2019. *Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD)*. pp.1-367.
- Irish S. R., Kyalo D., Snow R. W. and Coetzee M. (2020) ‘Updated list of *Anopheles* species (*Diptera: Culicidae*) by country in the Afrotropical Region and associated islands’, *Zootaxa*, 4747(3), pp. 401–449. doi: 10.11646/zootaxa.4747.3.1.
- Jawara M., Pinder M., Drakeley C. J., Nwakanma D. C., Jallow E., Bogh C., Lindsay S. W. and Conway D. J. (2008) ‘Dry season ecology of *Anopheles gambiae* complex mosquitoes in The Gambia’, *Malaria Journal*, 7(1), pp. 156. doi: 10.1186/1475-2875-7-156.
- Jones J. W., Meisch M. V., Meek C. L. and Bivin W. S. (1992) ‘Lethal effects of ivermectin on *Anopheles quadrimaculatus*.’, *Journal of the American Mosquito Control Association*, 8(3), pp. 278-280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1402865/>.
- Kadjile E. (2010) ‘Les enduits traditionnels : techniques de fabrication, mise en oeuvre et durabilité’, *Master II Institut International d’Ingénierie de l’Eau et de l’Environnement*, pp. 1-63.
- Kamau A., Mwangangi J. M., Rono M. K., Mogeni P., Omedo I., Midega J., Scott J. A. G. and Bejon P. (2017) ‘Variation in the effectiveness of insecticide treated nets against malaria and outdoor biting by vectors in Kilifi, Kenya.’, *Wellcome open research*, 2(22), pp. 1-56. doi: 10.12688/wellcomeopenres.11073.4.
- Kenea O., Balkew M., Tekie H., Deressa W., Loha E., Lindtjørn B. and Overgaard H. J. (2019) ‘Impact of combining indoor residual spraying and long-lasting insecticidal nets on *Anopheles arabiensis* in Ethiopia: Results from a cluster randomized controlled trial’, *Malaria Journal*, 18(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/s12936-019-2811-1.
- Kilama M., Smith D. L., Hutchinson R., Kigozi R., Yeka A., Lavoy G., Kanya M. R., Staedke S. G., Donnelly M. J., Drakeley C., Greenhouse B., Dorsey G. and Lindsay S. W. (2014) ‘Estimating the annual entomological inoculation rate for *Plasmodium falciparum* transmitted by *Anopheles gambiae s.l.* using three sampling methods in three sites in Uganda’, *Malaria Journal*, 13(1), pp. 2-13. doi: 10.1186/1475-2875-13-111.
- Kilian A. (2013) Insecticide treated nets: the role of the commercial sector: Case study of three countries in sub-Saharan Africa, *Malaria consortium*, pp. 1-52. www.malariaconsortium.org.
- Killeen G. F., Kihonda J., Lyimo E., Oketch F. R., Kotas M. E., Mathenge E., Schellenberg J. A., Lengeler C., Smith T. A. and Drakeley C. J. (2006) ‘Quantifying behavioural interactions between humans and mosquitoes: Evaluating the protective efficacy of insecticidal nets against malaria transmission in rural Tanzania’, *BMC infectious diseases*, 6(161), pp. 1–10. doi: 10.1186/1471-2334-6-161.

- Killeen G. F., Seyoum A., Sikaala C., Zomboko A. S., Gimnig J. E., Govella N. J. and White M. T. (2013a) ‘Eliminating malaria vectors’, *Parasites & Vectors*, pp. 1–10. doi: 10.1186/1756-3305-6-172.
- Killeen G. F. (2013b) ‘A second chance to tackle African malaria vector mosquitoes that avoid houses and don’t take drugs’, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(5), pp. 809–816. doi: 10.4269/ajtmh.13-0065.
- Killeen G. F. (2014) ‘Characterizing, controlling and eliminating residual malaria transmission’, *Malaria Journal*, 13(1), pp. 1–22. doi: 10.1186/1475-2875-13-330.
- Killeen G. F., Tatarsky A., Diabate A., Chaccour C. J., Marshall J. M., Okumu F. O., Brunner S., Newby G., Williams Y. A., Malone D., Tusting L. S. and Gosling R. D. (2017) ‘Developing an expanded vector control toolbox for malaria elimination.’, *BMJ global health*, 2(2), pp. 1-9. doi: 10.1136/bmjgh-2016-000211.
- Knols B. G. J., Farenhorst M., Andriessen R., Snetselaar J., Suer R. A., Osinga A. J., Knols J. M. H., Deschietere J., Ng ’habi K. R., Lyimo I. N., Kessy S. T., Mayagaya V. S., Sperling S., Cordel M., Sternberg E. D., Hartmann P., Mnyone L. L., Rose A. and Thomas M. B. (2016) ‘Eave tubes for malaria control in Africa: an introduction’, *Malaria Journal*, 15(404), pp. 1–7. doi: 10.1186/s12936-016-1452-x.
- Kobylinski K. C., Sylla M., Chapman P. L., Sarr M. D. and Foy B. D. (2011) ‘Ivermectin mass drug administration to humans disrupts malaria parasite transmission in Senegalese villages’, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(1), pp. 3–5. doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0160.
- Kobylinski K. C., Alout H., Foy B. D., Clements A., Adisakwattana P., Swierczewski B. E. and Richardson J. H. (2014) ‘Rationale for the coadministration of albendazole and ivermectin to humans for malaria parasite transmission control’, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(4), pp. 655–662. doi: 10.4269/ajtmh.14-0187.
- Koekemoer L. L., Kamau L., Hunt R. H. and Coetzee M. (2002) ‘A cocktail polymerase chain reaction assay to identify members of the *Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae) group’, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 66(6), pp. 804–811. doi: 10.4269/ajtmh.2002.66.804.
- Koekemoer L. L., Kamau L., Garros C., Manguin S., Hunt R. H. and Coetzee M. (2006) ‘Impact of the Rift Valley on restriction fragment length polymorphism typing of the major African malaria vector *Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae)’, *Journal of Medical Entomology*, 43(6), pp. 1178–1184. doi: 10.1603/0022-2585(2006)43[1178:iotrvo]2.0.co;2.
- Kosmidis I. (2019) ‘Bias Reduction in Binomial-Response Generalized Linear Models’, pp. 1-24. <https://github.com/ikosmidis/brglm> BugReports.
- Koudou B. G., Malone D. and Hemingway J. (2014) ‘The use of motion detectors to estimate net usage by householders, in relation to mosquito density in central Cote d’Ivoire: Preliminary results’, *Parasites & Vectors*, 7(1), pp. 1-6. doi: 10.1186/1756-3305-7-96.

- Kreznoski P. J., Bangsberg D. R. and Tsai A. C. (2018) ‘Quantifying bias in measuring insecticide-treated bednet use: meta-analysis of self-reported vs objectively measured adherence.’ *Journal of global health*, 8(1), pp. 1-11. doi: 10.7189/jogh.08.010411.
- Kreznoski P. J., Santorino D., Agaba A., Dorsey G., Bangsberg D. R. and Carroll R. W. (2019) ‘How Are Insecticide-Treated Bednets Used in Ugandan Households? A Comprehensive Characterization of Bednet Adherence Using a Remote Monitor’, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(2), pp. 404–411. doi: 10.4269/ajtmh.19-0032.
- Lacey L. A. (2007) ‘*Bacillus thuringiensis* serovariety *Israelensis* and *Bacillus sphaericus* for mosquito control’, *Journal of the American Mosquito Control Association*, pp. 133–163. doi: 10.2987/8756-971x(2007)23[133:btsiab]2.0.co;2.
- Lapied B., Pennetier C., Apaire-Marchais V., Licznar P. and Corbel V. (2009) ‘Innovative applications for insect viruses: towards insecticide sensitization’, *Trends in Biotechnology*, 27(4), pp. 190–198. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.12.005.
- Lee K., Cox-singh J. and Singh B. (2009) ‘Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections’, *Malaria Journal*, 8(73), pp. 1–10. doi: 10.1186/1475-2875-8-73.
- Lefèvre T., Gouagna L. C., Dabiré K. R., Elguero E., Fontenille D., Renaud F., Costantini C. and Thomas F. (2009) ‘Beyond nature and nurture: Phenotypic plasticity in blood-feeding behavior of *Anopheles gambiae* s.s. when humans are not readily accessible’, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(6), pp. 1023–1029. doi: 10.4269/ajtmh.2009.09-0124.
- Le Goff G., Randimby F., Rajaonarivelo V., Laganier R., Pock L., Tsy J., Ceianu C., Duchemin J-B. and Robert V. (2003) ‘*Anopheles mascarensis* de Meillon 1947, vecteur de paludisme dans le Moyen-Ouest de Madagascar?’, *Recherche*, 69, pp. 57–62. https://www.academia.edu/19835839/de_Meillon_1947_vecteur_de_paludisme_dans_le_Moyen-Ouest_de_Madagascar
- Lehmann T., Dao A., Yaro A. S., Adamou A., Kassogue Y., Sékou T., Diallo M. and Coscaron-Arias C. (2010) ‘Aestivation of the African Malaria Mosquito, *Anopheles gambiae* in the Sahel’, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(3), pp. 601–606. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0779.
- Li X., Schuler M. A. and Berenbaum M. R. (2007) ‘Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics’, *Annual Review of Entomology*, 52(1), pp. 231–253. doi: 10.1146/annurev.ento.51.110104.151104.
- Livadas G. A. and Georgopoulos G. (1953) ‘Development of resistance to DDT by *Anopheles sacharovi* in Greece.’ *Bulletin of the World Health Organization*, 8(4), pp. 497–511.
- Lockwood J. A., Story R. N. and Sparks T. C. (1984) ‘Evolution of Insect Resistance to Insecticides: A Reevaluation of the Roles of Physiology and Behavior’, *Bulletin of the Entomological Society of America*, 30(4), pp. 41-51. doi: 10.1093/besa/30.4.41.
- Loha E., Deressa W., Gari T., Balkew M., Kenea O., Solomon T., Hailu A., Robberstad B., Assegid M., Overgaard H. J. and Lindtjörn B. (2019) ‘Long-lasting insecticidal nets and indoor residual spraying may not be sufficient to eliminate malaria in a low malaria

- incidence area: results from a cluster randomized controlled trial in Ethiopia', *Malaria Journal*, 18(141), pp. 1-15. doi: 10.1186/s12936-019-2775-1.
- Londono-Renteria B, Drame P. M., Weitzel T., Rosas R., Gripping C., Cardenas J. C., Alvares M., Wesson D. M., Poinsignon A., Remoue F. and Colpitts T. M. (2015) 'An. gambiae gSG6-P1 evaluation as a proxy for human-vector contact in the Americas: a pilot study.', *Parasites & vectors*, 8(533), pp. 1-8. doi: 10.1186/s13071-015-1160-3.
- Lovett B., Bilgo E., Diabate A. and Leger St. R. (2019) 'A review of progress toward field application of transgenic mosquitocidal entomopathogenic fungi', *Pest Management Science*, 75(9), pp. 2316–2324. doi: 10.1002/ps.5385.
- Lumaret J. P. and Errouissi F. (2002) 'Use of anthelmintics in herbivores and evaluation of risks for the non-target fauna of pastures', *Veterinary Research*, 33, pp. 547–562. doi: 10.1051/vetres:2002038.
- Lyimo I. N., Kessy S. T., Mbina K. F., Daraja A. A. and Mnyone L. L. (2017) 'Ivermectin-treated cattle reduces blood digestion, egg production and survival of a free-living population of *Anopheles arabiensis* under semi-field condition in South-Eastern Tanzania', *Malaria Journal*, 16(16), pp. 1–12. doi: 10.1186/s12936-017-1885-x.
- Manguin S., Fontenille D., Chandre F., Lochouarn L., Mouchet J., Kengne P. and Guillet P. (1999) 'Interactions génétiques entre populations vectrices parasitaires et humaines : l'exemple du paludisme à *Plasmodium falciparum*', *Bulletin de la Société de pathologie exotique* (1990), 92(4), pp. 229–235. doi : fdi:010019525.
- Marie A., Holzmuller P., Tchioffo M. T., Rossignol M., Demette E., Seveno M., Corbel V., Awono-Ambéné P., Morlais I., Remoue F. and Cornélie S. (2014) '*Anopheles gambiae* salivary protein expression modulated by wild *Plasmodium falciparum* infection: highlighting of new antigenic peptides as candidates of *An. gambiae* bites', *Parasites & Vectors*, 7(599), pp. 1-13. doi: 10.1186/s13071-014-0599-y.
- Marshall J. M. (2010) 'The Cartagena Protocol and genetically modified mosquitoes', *Nature Biotechnology*, 28(9), pp. 896–897. doi: 10.1038/nbt0910-896.
- Marshall J. M., White M. T., Ghani A. C., Schlein Y., Muller G. C. and Beier J. C. (2013) 'Quantifying the mosquito's sweet tooth: Modelling the effectiveness of attractive toxic sugar baits (ATSB) for malaria vector control', *Malaria Journal*, 12(291), pp. 1-13. doi: 10.1186/1475-2875-12-291.
- Marshall J. M. and Akbari O. S. (2015) 'Chapitre 9- Gene drive strategies for population replacement', in Genetic Control of Malaria and Dengue. *Academic Press*, pp. 169-200 doi: 10.1016/B978-0-12-800246-9.00009-0.
- Martinez-Torres D., Chandre F., Williamson M. S., Darriet F., Berge J. B., Devonshire A. L., Guillet P., Pasteur N. and Pauron D. (1998) 'Molecular characterization of pyrethroid knockdown resistance (kdr) in the major malaria vector *Anopheles gambiae s.s.*', *Insect Molecular Biology*, 7(2), pp. 179–184. doi: 10.1046/j.1365-2583.1998.72062.x.
- Mattingly P. F., Rageau J. and Des F. (1973) 'Contributions de la faune des moustiques du Sud-Est asiatique : 12. Clés illustrées des genres de moustiques', *Contributions of the American Entomological Institute*, 7(4), pp. 1-86. doi: fdi:06446.

- Mbare O., Lindsay S. W. and Fillinger U. (2014) 'Pyriproxyfen for mosquito control : female sterilization or horizontal transfer to oviposition substrates by *Anopheles gambiae sensu stricto* and *Culex quinquefasciatus*', *Parasites & Vectors*, 7(280), pp. 1–12. doi: 10.1186/1756-3305-7-280.
- McLean K. J. and Marcelo J-L. (2016) 'Genetic control of malaria mosquitoes', *Trends in Parasitology*, 32(3), pp. 174–176. doi: 10.1016/j.pt.2016.01.002.
- Mendes A. M., Albuquerque I. S., Machado M., Pissarra J., Meireles P. and Prudêncio M. (2017) 'Inhibition of *Plasmodium* liver infection by ivermectin', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(2), pp. 1–8. doi: 10.1128/AAC.02005-16.
- Ministère de la Santé. (2016) Rapport de revue de performances du programme national de lutte 2011-2015- Burkina Faso. Ouagadougou. *Ministère de la Santé*, pp. 1-61.
- Mnyone L. L., Kirby M. J., Lwetoijera D. W., Mpingwa M. W., Simfukwe E. T., Knols B. G. J., Takken W. and Russell T. L. (2010) 'Tools for delivering entomopathogenic fungi to malaria mosquitoes: effects of delivery surfaces on fungal efficacy and persistence', *Malaria journal*, 9(246), pp. 1-7. doi: 10.1186/1475-2875-9-246.
- Moiroux N., Gomez M. B., Pennetier C., Elanga E., Djènontin A., Chandre F., Djègbé I., Guis H. and Corbel V. (2012) 'Changes in *Anopheles funestus* biting behavior following universal coverage of long-lasting insecticidal nets in Benin', *Journal of Infectious Diseases*, 206(10), pp. 1622–1629. doi: 10.1093/infdis/jis565.
- Moiroux N., Damien G. B., Egrot M., Djenontin A., Chandre F., Corbel V., Killeen G. F. and Pennetier C. (2014) 'Human exposure to early morning *Anopheles funestus* biting behavior and personal protection provided by long-lasting insecticidal nets', *PLoS ONE*, 9(8), pp. 8–11. doi: 10.1371/journal.pone.0104967.
- Moiroux N., Djènontin A., Zogo B., Bouraima A., Sidick I. and Pigeon O. (2018) 'Small-scale field testing of alpha-cypermethrin water-dispersible granules in comparison with the recommended wettable powder formulation for indoor residual spraying against malaria vectors in Benin', *Parasites & Vectors*, 11(508), pp. 1–8. doi.org/10.1186/s13071-018-3071-6.
- Monroe A., Moore S., Koenker H., Lynch M. and Ricotta E. (2019) 'Measuring and characterizing night time human behaviour as it relates to residual malaria transmission in sub - Saharan Africa : a review of the published literature', *Malaria Journal*, 18(6), pp. 1–12. doi: 10.1186/s12936-019-2638-9.
- Moonen B., Cohen J. M., Snow R. W., Slutsker L., Drakeley C., Smith D. L., Abeyasinghe R. R., Rodriguez M. H., Maharaj R., Tanner M. and Targett G. (2010) 'Operational strategies to achieve and maintain malaria elimination', *The Lancet*, 376(9752), pp. 1592-603. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61269-X.
- Mosqueira B., Duchon S., Chandre F., Hougard J. M., Carnevale P. and Mas-Coma S. (2010a) 'Efficacy of an insecticide paint against insecticide-susceptible and resistant mosquitoes - Part 1: Laboratory evaluation', *Malaria Journal*, 9(340), pp. 1-6. doi: 10.1186/1475-2875-9-340.

- Mosqueira B, Chabi J., Chandre F., Akogbeto M., Hougard J. M., Carnevale P. and Mas-Coma S. (2010b) 'Efficacy of an insecticide paint against malaria vectors and nuisance in West Africa--part 2: field evaluation', *Malaria Journal*, 9(341), pp. 1-7. doi: 10.1186/1475-2875-9-341.
- Mosqueira B., Soma D. D., Namountougou M., Poda S., Diabaté A., Ouari A., Fournet F., Baldet T., Carnevale P., Dabiré R. K. and Mas-Coma S. (2015) 'Pilot study on the combination of an organophosphate-based insecticide paint and pyrethroid-treated long lasting nets against pyrethroid resistant malaria vectors in Burkina Faso', *Acta Tropica*, 148, pp. 162–169. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.04.010.
- Mouchet J. (1963) 'Les problèmes techniques de l'éradication du paludisme en Afrique', *Cahiers ORSTOM, Sér Ent Méd*, 33, pp. 39–48. https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/cahiers/entomo/18778.pdf.
- Mouchet J., Robert V., Carnevale P., Ravaonjanahary C., Coosemans M., Fontenille D. and Lochouarn L. (1991) 'Le défis de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale : place et limite de la lutte antivectorielle', *Cahiers santé*, 1(October), pp. 277–88. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Mouchet J., Carnevale P., Coosemans M., Fontenille D., Ravaonjanahary C., Richard A. and Robert V. (1993) 'Typologie du paludisme en Afrique', *Santé : Cahiers d'Etudes et de Recherches Francophones*, 3(4), pp. 220-230. doi : fdi:39002
- Müller G. C., Beier J. C., Traore S. F., Toure M. B., Traore M. M., Bah S., Doumbia S. and Schlein Y. (2010) '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*, 9(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/1475-2875-9-262.
- Müller P. (1955) DDT Das Insektizid Dichlordiphenyl-trichloräthan und seine Bedeutung, *Softcover Reprint of the Original, Springer Basel*, pp. 1-299.
- N'Guessan R., Boko P., Odjo A., Akogbéto M., Yates A. and Rowland M. (2007) 'Chlorfenapyr: A pyrrole insecticide for the control of pyrethroid or DDT resistant *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) mosquitoes', *Acta Tropica*, 102(1), pp. 69–78. doi: 10.1016/j.actatropica.2007.03.003.
- Namountougou M., Simard F., Baldet T., Diabate A., Ouedraogo J- B., Thibaud M. and Dabire R. K. (2012) 'Multiple Insecticide Resistance in *Anopheles gambiae* s.l. Populations from Burkina Faso, West Africa', *PLoS ONE*, 7(11), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0048412.
- Namountougou M., Diabaté A., Etang J., Bass C., Sawadogo S. P., Gnankinié O., Baldet T., Thibaud M., Chandre F., Simard F. and Dabiré R. K. (2013) 'First report of the L1014S kdr mutation in wild populations of *Anopheles gambiae* M and S molecular forms in Burkina Faso (West Africa)', *Acta Tropica*, 125(2), pp. 123–127. doi: 10.1016/j.actatropica.2012.10.012.
- Namountougou M., Soma D. D., Kientega M., Balboné M., Kaboré D. P. A., Drabo S. F., Coulibaly A. Y., Fournet F., Baldet T., Diabaté A., Dabiré R. K. and Gnankiné O. (2019) 'Insecticide resistance mechanisms in *Anopheles gambiae* complex populations from

- Burkina Faso, West Africa', *Acta Tropica*, 197(June), pp. 1-9. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105054.
- Nchinda T. C. (1998) 'Malaria: A reemerging disease in Africa', *Emerging Infectious Diseases*, 4(3), pp. 398–403. doi: 10.3201/eid0403.980313.
- Ndenga B. A., Simbauni J. A., Mbugi J. P., Githeko A. K. and Fillinger U. (2011) 'Productivity of malaria vectors from different habitat types in the western Kenya highlands', *PLoS ONE*, 6(4), pp. 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0019473.
- Ngufor C., Critchley J., Fagbohoun J., N'Guessan R., Tadjinou D. and Rowland M. (2016) 'Chlorfenapyr (A Pyrrole Insecticide) applied alone or as a mixture with alpha-cypermethrin for indoor residual Spraying against pyrethroid resistant *Anopheles gambiae s.l.*: An experimental hut study in Cove, Benin', *PLoS ONE*, 11(9), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0162210.
- Ngufor C., Fongnikin A., Rowland M. and N'Guessan R. (2017) 'Indoor residual spraying with a mixture of clothianidin (a neonicotinoid insecticide) and deltamethrin provides improved control and long residual activity against pyrethroid resistant *Anopheles gambiae s.l.* in Southern Benin', *PLoS ONE*, 12(12), pp. 1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0189575.
- Nguyen P. L., Vantaux A., Hien D. F. S., Dabiré K. R., Yameogo B. K., Gouagna L. C., Fontenille D., Renaud F., Simard F., Costantini C., Thomas F., Cohuet A. and Lefèvre T. (2017) 'No evidence for manipulation of *Anopheles gambiae*, *An. coluzzii* and *An. arabiensis* host preference by *Plasmodium falciparum*', *Scientific Reports*, 7(1), pp. 1–11. doi: 10.1038/s41598-017-09821-x.
- Ngwej L. M., Hattingh I., Mlambo G., Mashat E. M., Kashala J. C. K., Malonga F. K. and Bangs M. J. (2019) 'Indoor residual spray bio - efficacy and residual activity of a clothianidin - based long persistence on various wall surfaces for malaria control in the Democratic Republic of the Congo', *Malaria Journal*, 18(72), pp. 1–18. doi: 10.1186/s12936-019-2710-5.
- Nkya T. E., Akhouayri I., Kisinza W. and David J-P. (2013) 'Impact of environment on mosquito response to pyrethroid insecticides: Facts, evidences and prospects', *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 43(4), pp. 407–416. doi: 10.1016/j.ibmb.2012.10.006.
- Ochomo E. O., Bayoh N. M., Walker E. D., Abongo B. O., Ombok M. O., Ouma C., Githeko A. K., Vulule J., Yan G. and Gimnig J. E. (2013) 'The efficacy of long-lasting nets with declining physical integrity may be compromised in areas with high levels of pyrethroid resistance', *Malaria Journal*, 12(368), pp. 1-10. doi: 10.1186/1475-2875-12-368.
- Ojuka P., Boum Y., Denoed-Ndam L., Nabasumba C., Muller Y., Okia M., Mwangi-Amumpaire J., De Beaudrap P., Protopopoff N. and Etard J. F. (2015) 'Early biting and insecticide resistance in the malaria vector *Anopheles* might compromise the effectiveness of vector control intervention in Southwestern Uganda', *Malaria Journal*, 14(148), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12936-015-0653-z.
- Olapeju B., Choiriyah I., Lynch M., Acosta A., Blaufuss S., Filemyr E., Harig H., Monroe A., Selby R. A., Kilian A. and Koenker H. (2018) 'Age and gender trends in insecticide-

- treated net use in sub-Saharan Africa: a multi-country analysis', *Malaria Journal*, 17(423), pp. 1-12. doi: 10.1186/s12936-018-2575-z.
- Omer S. M. and Cloudsley-Thompson J. L. (1970) 'Survival of female *Anopheles gambiae* Giles through a 9-month dry season in Sudan', *Bulletin of the World Health Organization*, 42(2), pp. 319–330.
- OMS. (2014) Entomologie du paludisme et lutte antivectorielle. Genève, Organisation Mondiale de la Santé (OMS), pp. 1-200.
- OMS. (2018) Points clés et questions-réponses Situation et tendances de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme. Genève, Organisation Mondiale de la Santé (OMS), pp. 1-6.
- Ōmura S. (2002) Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice. Elsevier. pp. 1-655. <https://www.elsevier.com/books/macrolide-antibiotics/omura/978-0-12-526451-8>.
- Ōmura S. (2008) 'Ivermectin : 25 years and still going strong', *International Journal of Antimicrobial Agents*, 31(2), pp. 91–98. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.08.023.
- Opiyo M. A. and Paaijmans K. P. (2020) "We spray and walk away": Wall modifications decrease the impact of indoor residual spray campaigns through reductions in post-spray coverage', *Malaria Journal*, 19(30), pp. 1–6. doi: 10.1186/s12936-020-3102-6.
- Overgaard H. J. and Angstreich M. G. (2007) 'WHO promotes DDT?', *Lancet Infectious Diseases*, 7(10), pp. 632–633. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70216-5.
- Oxborough R. M., Kitau J., Jones R., Feston E., Matowo J., Mosha F. W. and Rowland M. W. (2014) 'Long-lasting control of *Anopheles arabiensis* by a single spray application of micro-encapsulated pirimiphos-methyl (Actellic® 300 CS)', *Malaria Journal*, 13(37), pp. 1–15. doi: 10.1186/1475-2875-13-37.
- Oxborough R. M., N'Guessan R., Jones R., Kitau J., Ngufor C., Malone D., Mosha F. W. and Rowland M. W. (2015) 'The activity of the pyrrole insecticide chlorfenapyr in mosquito bioassay: towards a more rational testing and screening of non-neurotoxic insecticides for malaria vector control', *Malaria Journal*, 14(124), pp. 1-11. doi: 10.1186/s12936-015-0639-x.
- Oxborough R. M. (2016) 'Trends in US President's Malaria Initiative-funded indoor residual spray coverage and insecticide choice in sub-Saharan Africa (2008–2015): urgent need for affordable, long-lasting insecticides', *Malaria Journal*, 15(146), pp. 1-9. doi: 10.1186/s12936-016-1201-1.
- Oxborough R. M., Seyoum A., Yihdego Y., Dabire R. K., Gnanguenon V., Wat'senga F., Agossa F. R., Yohannes G., Coleman S., Samdi L. M., Diop A., Faye O., Magesa S., Manjurano A., Okia M., Alyko E., Masendu H., Baber I., Sovi A., et al. (2019) 'Susceptibility testing of *Anopheles* malaria vectors with the neonicotinoid insecticide clothianidin; results from 16 African countries, in preparation for indoor residual spraying with new insecticide formulations', *Malaria Journal*, 18(264), pp. 1-11. doi: 10.1186/s12936-019-2888-6.
- Padley D., Moody A. H., Chiodini P. L. and Saldanha J. (2003) 'Use of a rapid, single-round, multiplex PCR to detect malarial parasites and identify the species present', *Annals of*

Tropical Medicine & Parasitology, 97(2), pp. 131-137. doi: 10.1179/000349803125002977.

- Pages F., Orlandi-pradines E. and Corbel V. (2007) 'Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle', *Médecine et maladies infectieuses*, 37, pp. 153–161. doi: 10.1016/j.medmal.2006.10.009.
- Palma L., Muñoz D., Berry C., Murillo J. and Caballero P. (2014) 'Bacillus thuringiensis Toxins: An Overview of Their Biocidal Activity', *Toxins*, 6(12), pp. 3296–3325. doi: 10.3390/toxins6123296.
- Pampiglione S., Majori G., Petrangeli G. and Romi R. (1985) 'Avermectins, MK-933 and MK-936, for mosquito control', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 79(6), pp. 797–799. doi: 10.1016/0035-9203(85)90121-X.
- Parham P. E. and Hughes D. A. (2015) 'Climate influences on the cost-effectiveness of vector-based interventions against malaria in elimination scenarios', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1665), pp. 1–15. doi: 10.1098/rstb.2013.0557.
- Pasay C. J., Yakob L., Meredith H. R., Stewart R., Mills P. C., Dekkers M. H., Ong O., Llewellyn S., Hugo R. Leon E., McCarthy J. S. and Devine G. J. (2019) 'Treatment of pigs with endectocides as a complementary tool for combating malaria transmission by *Anopheles farauti* (s.s.) in Papua New Guinea', *Parasites & Vectors*, 12(124), pp. 1–12. doi: 10.1186/s13071-019-3392-0.
- Patil P. B., Alam M. S., Ghimire P., Lacroix R., Kusumawathie P. H. D., Chowdhury R., Sunish I. P., Libo X., Vu P. T., Aung M. M., Burneebaatar B., Tanispong K., Dharamsingh D. V. and Khan S. A. (2010) Discussion on the proposed hypothetical risks in relation to open field release of a self-limiting transgenic *Aedes aegypti* mosquito strains to combat dengue, *Asia-Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, 18(2), pp. 241-246.
- Perera O. P., Harrell II R. A. and Handler A. M. (2002) 'Germ-line transformation of the South American malaria vector, *Anopheles albimanus*, with a piggyBac/EGFP transposon vector is routine and highly efficient', *Insect Molecular Biology*, 11(4), pp. 291–297. doi: 10.1046/j.1365-2583.2002.00336.x.
- Pizzurroa D. M., Daoa K. and Costa L. G. (2015) 'Astrocytes protect against diazinon- and diazoxon-induced inhibition of neurite outgrowth by regulating neuronal glutathione', *Toxicology*, 318, pp. 59–68. doi: 10.1016/j.tox.2014.01.010.Astrocytes.
- Platt N., Kwiatkowska R. M., Irving H., Diabaté A., Dabire R K. and Wondji C. S. (2015) 'Target-site resistance mutations (kdr and RDL), but not metabolic resistance, negatively impact male mating competitiveness in the malaria vector *Anopheles gambiae*', *Heredity*, (November 2014), pp. 1–10. doi: 10.1038/hdy.2015.33.
- Pluess B., Tanser F. C., Lengeler C. and Sharp B. L. (2010) 'Indoor residual spraying for preventing malaria.', Cochrane database of systematic reviews, *Issue 4. The Cochrane Library*, pp. 1-45. doi: 10.1002/14651858.CD006657.pub2.

- PNLP. (2014) Directives nationales pour la prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires du Burkina Faso. *Burkina Faso, Ministère de la Santé/Programme nationale de lutte contre le paludisme*. pp. 1-29.
- PNLP. (2017) Burkina : 4000 morts du paludisme dont 3000 enfants en 2016. *Burkina Faso, Ministère de la Santé/ Programme nationale de lutte contre le paludisme*. pp. 1-9.
- Poda S. B., Soma D. D., Hien A., Namountougou M., Gnankiné O., Diabaté A., Fournet F., Baldet T., Coma S. M., Mosqueira B. and Dabiré R. K. (2018) ‘Targeted application of an organophosphate - based paint applied on windows and doors against *Anopheles coluzzii* resistant to pyrethroids under real life conditions in Vallée du Kou, Burkina Faso (West Africa)’, *Malaria Journal*, 17(136), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12936-018-2273-x.
- Poinsignon A., Cornelie S., Ba F., Boulanger D., Sow C., Rossignol M., Sokhna C., Cisse B., Simondon F. and Remoue F. (2009) ‘Human IgG response to a salivary peptide, gSG6-P1, as a new immuno-epidemiological tool for evaluating low-level exposure to *Anopheles* bites.’, *Malaria Journal*, 8(198), pp. 1-8. doi: 10.1186/1475-2875-8-198.
- Poinsignon A., Samb B., Doucoure S., Drame P. M., Sarr J. B., Sow C., Cornelie S., Maiga S., Thiam C., Rogerie F., Guindo S., Hermann E., Simondon F., Dia I., Riveau G., Konate L. and Remoue F. (2010) ‘First attempt to validate the gSG6-P1 salivary peptide as an immuno-epidemiological tool for evaluating human exposure to *Anopheles funestus* bites’, *Tropical Medicine and International Health*, 15(10), pp. 1198–1203. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02611.x.
- Pooda H. S., Rayaisse J. B., Hien D. F. D. S., Lefèvre T., Yerbanga S. R., Bengaly Z., Dabiré R. K., Belem A. M. G., Sidibé I., Solano P. and Mouline K. (2015) ‘Administration of ivermectin to peridomestic cattle: A promising approach to target the residual transmission of human malaria’, *Malaria Journal*, 14(486), pp. 1–12. doi: 10.1186/s12936-015-1001-z.
- Poupardin R. (2011) ‘Interactions gènes-environnement chez les moustiques et leur impact sur la résistance aux insecticides’, *Thèse Université de Grenoble*, pp. 1-275.
- Poupardin R., Asam M., Jones C. M., Chandor-proust A., Reynaud S. and David J-P. (2012) ‘Do pollutants affect insecticide-driven gene selection in mosquitoes? Experimental evidence from transcriptomics’, *Aquatic Toxicology*, 114(115), pp. 49–57. doi: 10.1016/j.aquatox.2012.02.001.
- Protopopoff N., Verhaeghen K., Bortel W. V., Roelants P. and Marcotty T. (2008) ‘A significant increase in *kdr* in *Anopheles gambiae* is associated with an intensive vector control intervention in Burundi highlands’, 13(12), pp. 1479–1487. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02164.x.
- Protopopoff N., Wright A., West P. A., Tigererwa R., Mosha F. W., Kisinza W., Kleinschmidt I. and Rowland M. (2015) ‘Combination of insecticide treated nets and indoor residual spraying in northern Tanzania provides additional reduction in vector population density and malaria transmission rates compared to insecticide treated nets alone: A randomised control trial’, *PLoS ONE*, 10(11), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0142671.
- Protopopoff N., Mosha J. F., Lukole E., Charlwood J. D., Wright A., Mwalimu C. D., Manjurano A., Mosha F. W., Kisinza W., Kleinschmidt I. and Rowland M. (2018)

- ‘Effectiveness of a long-lasting piperonyl butoxide-treated insecticidal net and indoor residual spray interventions, separately and together, against malaria transmitted by pyrethroid-resistant mosquitoes: a cluster, randomised controlled, two-by-two fact’, *The Lancet*, 391(10130), pp. 1577–1588. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30427-6.
- Prugnolle F., Rougeron V., Becquart P., Berry A., Makanga B. and Rahola N. (2013) ‘Diversity, host switching and evolution of *Plasmodium vivax* infecting African great apes’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(20), pp. 8123–8128. doi: 10.1073/pnas.1306004110.
- Randriamaherijaona S., Briët O. J. T., Boyer S., Bouraima A., N’Guessan R., Rogier C. and Corbel V. (2015) ‘Do holes in long-lasting insecticidal nets compromise their efficacy against pyrethroid resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*? Results from a release-recapture study in experimental huts’, *Malaria Journal*, 14(332), pp. 1–22. doi: 10.1186/s12936-015-0836-7.
- Ranque P., Toure Y. T., Soula G., Du Le, Diallo Y., Traoré O., Duflo B. and Balique H. (1984) ‘Etude expérimentale sur l’utilisation de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine dans la lutte contre le paludisme’, *Parassitologia*, 26, pp. 261–268.
- Ranson H., Jensen B., Vulule J. M., Wang X., Hemingway J. and Collins F. H. (2000) ‘Identification of a point mutation in the voltage-gated sodium channel gene of Kenyan *Anopheles gambiae* associated with resistance to DDT and pyrethroids.’, *Insect Molecular Biology*, 9(5), pp. 491–7. doi: 10.1046/j.1365-2583.2000.00209.x.
- Ranson H. and Hemingway J. (2005) ‘Mosquito glutathione transferases’, *Methods in Enzymology*. Academic Press, pp. 226–241. doi: 10.1016/S0076-6879(05)01014-1.
- Ranson H., N’guessan R., Lines J., Moiroux N., Nkuni Z. and Corbel V. (2011) ‘Pyrethroid resistance in African anopheline mosquitoes: what are the implications for malaria control?’, *Trends in Parasitology*, 27(2), pp. 91–98. doi: 10.1016/j.pt.2010.08.004.
- Ranson H., Edi C. V. A., Koudou B. G., Jones C. M. and Weetman D. (2012) ‘Multiple-insecticide resistance in *Anopheles gambiae* mosquitoes, southern Côte d’Ivoire’, *Emerging Infectious Diseases*, 18(9), pp. 1508–1511. doi: org/10.3201/eid1809.120262.
- Ranson H. and Lissenden N. (2016) ‘Insecticide resistance in African *Anopheles* mosquitoes: a worsening situation that needs urgent action to maintain malaria control’, *Trends in Parasitology*, 32(3), pp. 187–196. doi: 10.1016/j.pt.2015.11.010.
- Ranson H. (2017) ‘Current and future prospects for preventing malaria transmission via the use of insecticides’, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(11), pp. 1–11. doi: 10.1101/cshperspect.a026823.
- Ravoahangimalala R. O., Rakotoarivony H. L., Le Goff G. and Fontenille D. (2003) ‘Ecoéthologie des vecteurs et transmission du paludisme dans la région rizicole de basse altitude de Mandritsara, Madagascar’, *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 96(4), pp. 323–328. doi : fdi:010032509.
- Regis L., Silva-Filha M. H., Nielsen-LeRoux C. and Charles J. F. (2001) ‘Bacteriological larvicides of dipteran disease vectors’, *Trends in parasitology*, 17(8), pp. 377–80. doi: 10.1016/S1471-4922(01)01953-5.

- Remoue F., Cisse B., Ba F., Sokhna C., Herve J-P., Boulanger D. and Simondon F. (2006) 'Evaluation of the antibody response to *Anopheles* salivary antigens as a potential marker of risk of malaria.' *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(4), pp. 363–370. doi: 10.1016/j.trstmh.2005.06.032.
- Riaz M. A., Chandor-Proust A., Dauphin-Villemant C., Poupardin R., Jones C. M., Strode C., Régent-Kloeckner M., David J-P. and Reynaud S. (2013) 'Molecular mechanisms associated with increased tolerance to the neonicotinoid insecticide imidacloprid in the dengue vector *Aedes aegypti*', *Aquatic Toxicology*, 126, pp. 326–337. doi: 10.1016/j.aquatox.2012.09.010.
- Ribeiro J. M (1987) 'Role of saliva in blood-feeding by arthropods', *Annual Review of Entomology*, 32(1), pp. 463–478. doi: 10.1146/annurev.ento.32.1.463.
- Ribeiro J. M. (1995) 'Blood-feeding arthropods: live syringes or invertebrate pharmacologists?', *Infectious Agents and Disease*, 4(3), pp. 143–152. <https://europepmc.org/article/med/8548192>.
- Ribeiro J. M. and Francischetti I. M. B. (2003) 'Role of arthropod saliva in blood feeding: sialome and post-sialome perspectives.' *Annual review of entomology*, 48, pp. 73–88. doi: 10.1146/annurev.ento.48.060402.102812.
- Rider M. A., Byrd B. D., Keating J., Wesson D. M. and Caillouet K. A. (2012) 'PCR detection of malaria parasites in desiccated *Anopheles* mosquitoes is uninhibited by storage time and temperature', *Malaria Journal*, 11(193), pp. 1-6. doi: 10.1186/1475-2875-11-193.
- Robert V. and Carnevale P. (1991) 'Influence of deltamethrin treatment of bed nets on malaria transmission in the Kou valley, Burkina Faso', *Bulletin of the World Health Organization*, 69(6), pp. 735–740. doi: 10.1002/elps.200600526.
- Robert V., Le Goff G., Andrianaivolambo L., Randimby F. M., Domarle O., Randrianarivojosia M., Raharimanga V., Raveloson A., Ravaonjanahary C. and Arieu F. (2006) 'Moderate transmission but high prevalence of malaria in Madagascar', *International Journal for Parasitology*, 36, pp. 1273-1281. doi: 10.1016/j.ijpara.2006.06.005.
- Robert V., Ayala D. and Simard F. (2017) 'Chapitre 10. Les anophèles (*Diptera* : *Culicidae* : *Anophelinae*)', in *Entomologie médicale et vétérinaire. IRD éditions. Marseille*, pp. 181–241. doi: 10.4000/books.irdeditions.22031.
- Rogan W. J. and Chen A. (2005) 'Health risks and benefits of bis (4-chlorophenyl) -1,1,1-trichloroethane (DDT)', *The Lancet*, 366, pp. 763–773. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67182-6.
- Rohrer S. P., Birzin E. T., Eary C. H., Schaeffer J. M. and Shoop W. L. (1994) 'Ivermectin binding sites in sensitive and resistant *Haemonchus contortus*', *The Journal of Parasitology*, 80(3), pp. 493-493. doi: 10.2307/3283426.
- Ross R. (1911). *The prevention of malaria. 2nd. London: Murray*, pp. 1-206.
- Rossi P., Belli A., Mancini L. and Sabatinelli G. (1986) 'Enquête entomologique longitudinale sur la transmission du paludisme à Ouagadougou (Burkina Faso)', *Parassitologia*, 28, pp. 1–15.

- Rousset F. (2017) 'Population Genetic Data Analysis Using Genepop', pp. 1–16. <http://kimura.univ-montp2.fr/~rousset/Genepop.htm>.
- Rowland M., Boko P., Odjo A., Asidi A., Akogbeto M. and N'Guessan R. (2013) 'A new long-lasting indoor residual formulation of the organophosphate insecticide pirimiphos-methyl for prolonged control of pyrethroid-resistant mosquitoes: an experimental hut trial in Benin', *PLoS ONE*, 8(7), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0069516.
- Rund S. S. C., O'Donnell A. J., Gentile J. E. and Reece S. E. (2016) 'Daily rhythms in mosquitoes and their consequences for malaria transmission', *Insects*, 7(2), pp. 1–20. doi: 10.3390/insects7020014.
- Russell T. L., Govella N. J., Azizi S., Drakeley C. J., Kachur S. P. and Killeen G. F. (2011) 'Increased proportions of outdoor feeding among residual malaria vector populations following increased use of insecticide-treated nets in rural Tanzania.', *Malaria Journal*, 10(80), pp. 1-10. doi: 10.1186/1475-2875-10-80.
- Russell T. L., Beebe N. W., Cooper R. D., Lobo N. F. and Burkot T. R. (2013) 'Successful malaria elimination strategies require interventions that target changing vector behaviours', *Malaria Journal*, 12(56), pp. 1-5. doi: 10.1186/1475-2875-12-56.
- Russell T. L., Henrik S., Love J., Buerkner P. and Herve M. (2019) 'Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means: Package "emmeans"', pp. 216–221. doi: 10.1080/00031305.1980.10483031>.License.
- Saddler A. and Koella J. C. (2015) 'Modelling the impact of declining insecticide resistance with mosquito age on malaria transmission', *MalariaWorld Journal*, 6(13), pp. 1–7. https://malariaworld.org/sites/default/files/mwjjournal/article/MWJ2015_6_13.pdf.
- Sagna A. B., Gaayeb L., Sarr J. B., Senghor S., Poinsignon A., Boutouaba-Combe S., Schacht A-M., Hermann E., Faye N., Remoue F. and Riveau G. (2013) 'Plasmodium falciparum infection during dry season: IgG responses to Anopheles gambiae salivary gSG6-P1 peptide as sensitive biomarker for malaria risk in Northern Senegal.', *Malaria Journal*, 12(301), pp. 1-9. doi: 10.1186/1475-2875-12-301.
- Salako A. S., Dagnon F., Sovi A., Padonou G. G., Aikpon R., Ahogni I., Syme T., Govoétchan R., Sagbohan H., Sominahouin A. A., Akinro B., Iyikirenga L., Agossa F. and Akogbeto M. C. (2019) 'Efficacy of Actellic 300 CS-based indoor residual spraying on key entomological indicators of malaria transmission in Alibori and Donga, two regions of northern Benin', *Parasites & Vectors*, 12(612), pp. 1–14. doi: 10.1186/s13071-019-3865-1.
- Sampaio V. S., Beltrán T. P., Kobylinski K. C., Melo G. C., Lima J. B. P., Silva S. G. M., Rodriguez Í. C., Silveira H., Guerra M. G. V. B., Bassat Q., Pimenta P. F. P., Lacerda M. V. G. and Monteiro W. M. (2016) 'Filling gaps on ivermectin knowledge : effects on the survival and reproduction of Anopheles aquasalis, a Latin American malaria vector', *Malaria Journal*, 15(491), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12936-016-1540-y.
- Sangare I., Michalakakis Y., Yameogo B., Dabire R., Morlais I. and Cohuet A. (2013) 'Studying fitness cost of Plasmodium falciparum infection in malaria vectors : validation of an appropriate negative control', *Malaria Journal*, 12(2), pp. 1–6. doi: 10.1186/1475-2875-12-2.

- Sangare I. (2014) Écologie des interactions *Anopheles gambiae s.l.* - *Plasmodium falciparum* et implications dans la transmission du paludisme. *Thèse Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso*, pp. 1-129.
- Santolamazza F., Mancini E., Simard F., Qi Y., Tu Z. and della T. A. (2008) 'Insertion polymorphisms of SINE200 retrotransposons within speciation islands of *Anopheles gambiae* molecular forms', *Malaria Journal*, 7(163), pp. 1-10. doi: 10.1186/1475-2875-7-163.
- Sarr J. B., Remoue F., Samb B., Dia I., Guindo S., Sow C., Maiga S., Tine S., Thiam C., Schacht A-M., Simondon F., Konate L. and Riveau G. (2007) 'Evaluation of antibody response to *Plasmodium falciparum* in children according to exposure of *Anopheles gambiae s.l.* or *Anopheles funestus* vectors', *Malaria Journal*, 6(117), pp. 1-9. doi: 10.1186/1475-2875-6-117.
- Scholte E-J., Knols B. G. J., Samson R. A. and Takken W. (2004) 'Entomopathogenic fungi for mosquito control: A review', *Journal of Insect Science*, 4(19), pp. 1-24. doi: 10.1673/031.004.1901.
- Sharp B., Wyk P. V., Sikasote J. B., Banda P. and Kleinschmidt I. (2002) 'Malaria control by residual insecticide spraying in Chingola and Chililabombwe, Copperbelt Province, Zambia', *Tropical Medicine & International Health*, 7(9), pp. 732–736. doi: 10.1046/j.1365-3156.2002.00928.x.
- Sherrard-Smith E., Skarp J. E., Beale A. D., Fornadel C., Norris L. C., Moore S. J., Mihreteab S., Charlwood J. D., Bhatt S., Winskill P., Griffin J. T. and Churcher T. S. (2019) 'Mosquito feeding behavior and how it influences residual malaria transmission across Africa.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(30), pp. 15086-15095. doi: 10.1073/pnas.1820646116.
- Sibanda M. M., Focke W. W., Labuschagne F. J. W. J., Moyo L., Nhlapo N. S., Maity A., Muiambo H., Jr Pedro M., Crowther N. A. S., Coetzee M. and Brindley G. W. A. (2011) 'Degradation of insecticides used for indoor spraying in malaria control and possible solutions', *Malaria Journal*, 10(307), p. 1-12. doi: 10.1186/1475-2875-10-307.
- Silver J. B. (2008) 'Sampling adults by animal bait catches and by animal-baited traps', in Dordrecht (ed.) In: *Mosquito Ecology Field Sampling Methods*. pp. 493–675. doi : 10.1007/978-1-4020-6666-5_6.
- Simard F., Nchoutpouen E., Toto J. C. and Fontenille D. (2005) 'Geographic Distribution and Breeding Site Preference of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Cameroon, Central Africa', *Journal of Medical Entomology*, 42(5), pp. 726–731. doi: 10.1093/jmedent/42.5.726.
- Sinden R. and Canning E. (1971) 'The ultrastructure of *Plasmodium berghei* ookinetes in the midgut wall of *Anopheles stephensi*', in Department of Zoology and Applied Entomology, *Imperial College of Science and Technology, London*, pp. 1-2.
- Sinden R. E. and Garnham P. C. C. (1973) 'A comparative study on the ultrastructure of *Plasmodium* sporozoites within the oocyst and salivary glands, with particular reference to the incidence of the micropore', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 67(5), pp. 631–634. doi: 10.1016/0035-9203(73)90031-X.

- Sinka M. E., Bangs M. J., Manguin S., Coetzee M., Mbogo C. M., Hemingway J., Patil A. P., Temperley W. H., Gething P. W., Kabaria C. W., Okara R. M., Van B. T., Godfray H. C. J., Harbach R. E. and Hay S. I. (2010) 'The dominant *Anopheles* vectors of human malaria in Africa, Europe and the Middle East: Occurrence data, distribution maps and bionomic précis', *Parasites & Vectors*, 3(117), pp. 1-34. doi: 10.1186/1756-3305-3-117.
- Sinka M. E., Bangs M. J., Manguin S., Rubio-Palis Y., Chareonviriyaphap T., Coetzee M., Mbogo C. M., Hemingway J., Patil A. P., Temperley W. H., Gething P. W., Kabaria C. W., Burkot T. R., Harbach R. E. and Hay S. I. (2012) 'A global map of dominant malaria vectors', *Parasites & Vectors*, 5(69), pp. 1-11. doi: 10.1186/1756-3305-5-69.
- Sinkins S. P. (2004) '*Wolbachia* and cytoplasmic incompatibility in mosquitoes', *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 34(7), pp. 723-729. doi: 10.1016/j.ibmb.2004.03.025.
- Skinner D. and Sikkema K. J. (2017) 'Field trials of genetically modified mosquitoes and public health ethics', *American journal of bioethics*, 20(1), pp. 48–55. doi: 10.1007/s10995-015-1800-4.
- Slater H. C., Walker P. G. T., Bousema T., Okell L. C. and Ghani A. C. (2014) 'The potential impact of adding ivermectin to a mass treatment intervention to reduce malaria transmission : A Modelling Study', *Journal of Infectious Diseases*, 210, pp. 1971–80. doi: 10.1093/infdis/jiu351.
- Slater H. C., Foy B. D., Kobylinski K., Chaccour C., Watson O. J., Hellewell J., Aljayyousi G. and Bousema T. (2020) 'Ivermectin as a novel complementary malaria control tool to reduce incidence and prevalence : a modelling study', *The Lancet Infectious Diseases*, 3099(19). pp. 1-11. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30633-4.
- SMHCA (1996) Report on the study of the toxicity and irritability of Inesfly 5A. *Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs*, Health Institute Carlos III Madrid.
- Smits A., Coosemans M., Van Bortel W., Barutwanayo M. and Delacollette C. (1995) 'Readjustment of the malaria vector control strategy in the Rusizi Valley, Burundi', *Bulletin of Entomological Research*, 85(4), pp. 541–548. doi: 10.1017/S0007485300033046.
- Snetselaar J., Njiru B. N., Gachie B., Owigo P., Andriessen R., Glunt K., Osinga A. J., Mutunga J., Farenhorst M. and Knols B. G. J. (2017) 'Eave tubes for malaria control in Africa: Prototyping and evaluation against *Anopheles gambiae* s.s. and *Anopheles arabiensis* under semi-field conditions in western Kenya Lucy Tusting, Jo Lines', *Malaria Journal*, 16(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/s12936-017-1926-5.
- Snow R. W., Rowan K. M. and Greenwood B. M. (1987) 'A trial of permethrin-treated bed nets in the prevention of malaria in Gambian children', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(4), pp. 563-567. doi: 10.1016/0035-9203(87)90408-1.
- Snow R. W., Guerra C. A., Noor A. M., Myint H. Y. and Simon I. (2005) 'The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria', *Nature*, 434(7030), pp. 214–217. doi: 10.1038/nature03342.The.

- Soma D. D., Kassié D., Sanou S., Karama F. B., Ouari A., Mamai W., Ouédraogo G. A., Salem G., Dabiré K. R. and Fournet F. (2018). “Uneven malaria transmission in geographically distinct districts of Bobo-Dioulasso”, *Parasites & Vectors*. 11(296), pp. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2857-x>
- Soma D. D., Zogo B. M., Somé A., Tchiekoi B. N’C., Hien D. F. de S., Pooda H. S., Coulibaly S., Gnambani J. E., Ouari A., Mouline K., Dahounto A., Ouédraogo G. A., Fournet F., Koffi A. A., Pennetier C., Moiroux N. and Dabiré R. K. (2020) ‘*Anopheles* bionomics, insecticide resistance and malaria transmission in southwest Burkina Faso: a pre-intervention study’, *Plos ONE*, 15(8), pp. 1–21. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0236920>.
- Soma D. D., Poda B. S., Hien S. A., Namountougou M., Sangaré I., Sawadogo J. M. E., Fournet F., Ouédraogo G. A., Diabaté A., Moiroux N. and Dabiré K. R. (2021a). “Malaria vectors diversity, insecticide resistance and transmission during the rainy season in peri-urban villages of South-western Burkina Faso”. *Malaria Journal*. 10(63), pp.1-11. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03554-5>.
- Soma D. D., Zogo B. M., Taconet P., Somé A., Coulibaly S., Baba-Moussa L., Ouédraogo G. A., Koffi A. A., Pennetier C., Dabiré R. K. and Moiroux N. (2021b) ‘Quantifying and characterizing hourly human exposure to malaria vectors bites to address residual malaria transmission during dry and rainy seasons in rural southwest Burkina Faso’, *BMC public health*, 21(251), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12889-021-10304-y.
- Sovi A., Azondékon R., Aikpon R. Y., Govoétchan R., Tokponnon F., Agossa F., Salako A. S., Oké-agbo F., Aholoukpè B., Okè M., Gbénou D., Massougbodji A. and Akogbéto M. (2013) ‘Impact of operational effectiveness of long-lasting insecticidal nets (LLINs) on malaria transmission in pyrethroid-resistant areas’, *Parasites & Vectors*, 6(319), pp. 1–13. doi: 10.1186/1756-3305-6-319.
- Stapleton H. D. (2004) ‘Lessons of History? Anti-malaria strategies of the international health board and the rockefeller foundation from the 1920s Era of DDT’, *Public Health Reports*, 119(1), pp. 206–215. doi: 10.1177/003335490612100115.
- Sternberg E. D., Ng’habi K. R., Lyimo I. N., Kessy S. T., Farenhorst M., Thomas M. B., Knols B. G. J. and Mnyone L. L. (2016) ‘Eave tubes for malaria control in Africa: initial development and semi-field evaluations in Tanzania’, *Malaria Journal*, 15(447), pp. 1–11. doi: 10.1186/s12936-016-1499-8.
- Sternberg E. D., Cook J., Alou L. P. A., Assi S. B., Koffi A. A., Doudou D. T., Aoura C. J., Wolie R. Z., Oumbouke W. A., Worrall E., Kleinschmidt I., N’Guessan R. and Thomas M. B. (2021) ‘Impact and cost-effectiveness of a lethal house lure against malaria transmission in central Côte d’Ivoire: a two-arm, cluster-randomised controlled trial’, *The Lancet*, 397(10276), pp. 805–815. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00250-6.
- Storeng K. T. and Palmer J. (2019) ‘Viewpoint When ethics and politics collide in donor-funded global health research’, *The Lancet*, 6736(19), pp. 1–3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30429-5.
- Suputtamongkol Y., Premasathian N., Bhumimuang K., Waywa D., Nilganuwong S., Karuphong E., Anekthananon T., Wanachiwanawin D. and Silpasakorn S. (2011)

- ‘Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic *Strongyloidiasis*’, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Edited by Afzal A. Siddiqui, 5(5), pp. 1-7. doi: 10.1371/journal.pntd.0001044.
- Sy O., Niang E. H. A., Ndiaye M., Konaté L., Diallo A., Ba E. C. C., Tairou F., Diouf E., Cissé B., Gaye O. and Faye O. (2018) ‘Entomological impact of indoor residual spraying with pirimiphos-methyl: A pilot study in an area of low malaria transmission in Senegal’, *Malaria Journal*, 17(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/s12936-018-2212-x.
- Sylla M., Gray M., Chapman P. L., Sarr M. D. and Rasgon J. L. (2010) ‘Mass drug administration of ivermectin in south-eastern Senegal reduces the survivorship of wild-caught, blood fed malaria vectors’, *Malaria Journal*, 9(365), pp. 1-10. doi: 10.1186/1475-2875-9-365.
- Tabue R. N., Awono-ambene P., Etang J., Atangana J., Toto J. C., Patchoke S., Leke R. G. F., Fondjo E., Mnzava A. P., Knox T. B., Tougordi A., Donnelly M. J. and Bigoga J. D. (2017) ‘Role of *Anopheles (Cellia) rufipes* (Gough, 1910) and other local anophelines in human malaria transmission in the northern savannah of Cameroon : a cross-sectional survey’, *Parasites & Vectors*, 10(22), pp. 1–11. doi: 10.1186/s13071-016-1933-3.
- Taye B., Lelisa K., Eman D., Asale A. and Yewhalaw D. (2016) ‘Seasonal dynamics, longevity, and biting activity of anopheline mosquitoes in southwestern Ethiopia’, *Journal of Insect Science*, 16(1), pp. 1–7. doi: 10.1093/jisesa/iev150.
- Taylor C. E., Toure Y. T., Coluzzi M. and Petrarca V. (1993) ‘Effective population size and persistence of *Anopheles arabiensis* during the dry season in West Africa’, *Medical and Veterinary Entomology*, 7(4), pp. 351–357. doi: 10.1111/j.1365-2915.1993.tb00704.x.
- Tchicaya E. S., Nsanzabana C., Smith T. A., Donzé J., de Hipsel M., Tano Y., Müller P., Briët O. J. T., Utzinger J. and Koudou B. G. (2014) ‘Micro-encapsulated pirimiphos-methyl shows high insecticidal efficacy and long residual activity against pyrethroid-resistant malaria vectors in central Côte d’Ivoire’, *Malaria Journal*, 13(332), pp. 1-13. doi: 10.1186/1475-2875-13-332.
- The PMI VectorLink Project. (2018) Annual Report: October 1, 2017- September 30, 2018. <https://www.pmi.gov/docs/default-source/default-document-library/implementing-partner-reports/pmi-vectorlink-project-annual-report-october-2017-september-2018.pdf?sfvrsn=4>.
- The R Development Core Team. (2008) ‘R: A Language and Environment for Statistical Computing’, pp. 1–2547. <http://www.gnu.org/copyleft/gpl.html>.
- Thomsen E. K., Koimbu G., Pulford J., Jamea-Maiasa S., Ura Y., Keven J. B., Siba P. M., Mueller I., Hetzel M. W. and Reimer L. J. (2016) ‘Mosquito behaviour change after distribution of bednets results in decreased protection against malaria exposure’, *Journal of Infectious Diseases*, (December 2016), pp. 1–34. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw024.
- Tia E., Kouadio L., Assi S. B., Ncho B. T. and Koffi V. (2016) ‘Etude de l’impact d’une distribution active des Moustiquaires imprégnées d’insecticides à longue durée d’action (MILDA) sur le taux d’utilisation et la transmission du paludisme en milieu rural au Sud de la Côte d’Ivoire’, *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 17(4), pp. 1251–1262.

- Toé K. H., Jones C. M., Sagnon N’F., Ismai H. M., Dabiré R. K. and Ranson H. (2014) ‘Increased pyrethroid resistance in malaria vectors and decreased bed net effectiveness Burkina Faso’, *Emerging Infectious Diseases*, 20(10), pp. 1691–1696. doi: 10.3201/eid2010.140619.
- Toé L. P., Skovmand O., Dabiré K. R., Diabaté A., Diallo Y., Guiguemdé T. R., Doannio J. M. C., Akogbeto M., Baldet T. and Gruénais M-E. (2009) ‘Decreased motivation in the use of insecticide-treated nets in a malaria endemic area in Burkina Faso.’, *Malaria journal*, 8(175), pp. 1-9. doi: 10.1186/1475-2875-8-175.
- Tomizawa M. and Casida J. E. (2005) ‘Neonicotinoid insecticide toxicology: Mechanisms of selective action’, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45(1), pp. 247–268. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095930.
- Traoré D. F., Sagna A. B., Adja A. M., Zoh D. D., Adou K. A., Lingué K. N., Coulibaly I., N’Cho B., Assi S. B., Poinsignon A., Dagnogo M. and Remoue F. (2019) ‘Exploring the heterogeneity of human exposure to malaria vectors in an urban setting, Bouaké, Côte d’Ivoire, using an immuno-epidemiological biomarker’, *Malaria Journal*, 18(68), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12936-019-2696-z.
- Traore M. M., Junnila A., Traore S. F., Doumbia S., Revay E. E., Kravchenko V. D., Schlein Y., Arheart K. L., Gergely P., Xue R. D., Hausmann A., Beck R., Prozorov A., Diarra R. A., Kone A. S., Majambere S., Bradley J., Vontas J., Beier J. C. and Müller G. C. (2020) ‘Large-scale field trial of attractive toxic sugar baits (ATSB) for the control of malaria vector mosquitoes in Mali, West Africa’, *Malaria Journal*, 19(72), pp. 1–16. doi: 10.1186/s12936-020-3132-0.
- Trape J. F. (2001) ‘Contre : Les limites des moustiquaires imprégnées dans la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale’, *Bulletin Société Pathologique et Exotique*, 94(2 bis), pp. 174–179.
- Trung H. D., Bortel W. V., Sochantha T., Kalouna K., Briet O. J. T. and Coosemans M. (2005) ‘Behavioural heterogeneity of *Anopheles* species in ecologically different localities in Southeast Asia : a challenge for vector control’, *Tropical Medicine & International Health*, 10(3), pp. 251–262. doi: 10.1111/j.1365-3156.2004.01378.x.
- Vavre F. (2002) ‘La bactérie *Wolbachia*: parasite féministe’, *Pour la science*, 297, pp. 34–39.
- Verdú J. R., Cortez V., Ortiz A. J., González-Rodríguez E., Martínez-Pinna J., Lumaret J. P., Lobo J. M., Numa C. and Sánchez-Piñero F. (2015) ‘Low doses of ivermectin cause sensory and locomotor disorders in dung beetles’, *Scientific Reports*, 5, pp. 1–10. doi: 10.1038/srep13912.
- Vlachou D., Schlegelmilch T., Christophides G. K. and Kafatos F. C. (2005) ‘Functional genomic analysis of midgut epithelial responses in *Anopheles* during *Plasmodium* Invasion’, *Current Biology*, 15(13), pp. 1185–1195. doi: 10.1016/j.cub.2005.06.044.
- Vulule J. M., Beach R. F., Atieli F. K., Roberts J. M., Mount R. D. L. and Mwangi W. (1994) ‘Reduced susceptibility of *Anopheles gambiae* to permethrin associated with the use of permethrin-impregnated bednets and curtains in Kenya’, *Medical Veterinary Entomology*, 8, pp. 71–75. doi: 10.1111/j.1365-2915.1994.tb00389.x.

- Vythilingam I. and Wong M. L. (2018) 'Current status of *Plasmodium knowlesi* vectors : a public health concern?', *Parasitology*, 145(1), pp. 32–40. doi: 10.1017/S0031182016000901.
- Weill M., Marquine M., Berthomieu A., Dubois M. P., Bernard C., Qiao C. L. and Raymond M. (2001) 'Identification and characterization of novel organophosphate detoxifying esterase alleles in the Guangzhou area of China', *Journal of the American Mosquito Control Association*, 17(4), pp. 238–244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11804460/>.
- Weill M., Malcolm C., Chandre F., Mogensen K., Berthomieu A., Marquine M. and Raymond M. (2004) 'The unique mutation in ace-1 giving high insecticide resistance is easily detectable in mosquito vectors', *Insect Molecular Biology*, 13(1), pp. 1–7. doi: 10.1111/j.1365-2583.2004.00452.x.
- Werren J. H. (1997) 'Biology of *Wolbachia*', *Annual Review Entomology*, 124(42), pp. 587–609. doi: 10.1146/annurev.ento.42.1.587.
- Werren J. H., Baldo L. and Clark M. E. (2008) '*Wolbachia*: Master manipulators of invertebrate biology', *Nature Reviews Microbiology*, 6, pp. 741–751. doi: 10.1038/nrmicro1969.
- West P. A., Protopopoff N., Wright A., Kivaju Z., Tigererwa R., Mosha F. W., Kisinza W., Rowland M. and Kleinschmidt I. (2014) 'Indoor residual spraying in combination with insecticide-treated nets compared to insecticide-treated nets alone for protection against malaria : A Cluster Randomised Trial in Tanzania', *PLoS Medicine*, 11(4), pp. 1–12. doi: 10.1371/journal.pmed.1001630.
- White G. (2006) 'Terminology of Insect Repellents', in *Insect Repellents*, pp. 31–46. doi: 10.1201/9781420006650.ch2.
- White N. J., Pukrittayakamee S., Hien T. T., Faiz M. A., Mokuolu O. and Dondorp A. M. (2014) 'Malaria.', *The Lancet*, 383(9918), pp. 723–35. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60024-0.
- WHO. (1956) 'Expert Committee on Malaria [meeting held in Athens from 20 to 28 June 1956]: sixth report'. Geneva: World Health Organization, pp. 1-80. doi: 10.4269/ajtmh.1949.s1-29.170.
- WHO. (1998) 'Test procedures for insecticide resistance monitoring in malaria vectors, Bioefficacy and persistence of insecticides on treated surfaces'. Geneva: World Health Organization, pp. 1-45.
- WHO. (2007) 'Manuel for Indoor Residual Spraying : Application of residual sprays for vector control', Third edition. Geneva: World Health Organization, pp. 1-53.
- WHO. (2011) 'The use of DDT in malaria vector control| WHO position statement'. Geneva: World Health Organization, pp. 1-9. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69945/WHO_HTM_GMP_2011_eng.pdf?sequence=1.
- WHO. (2012a) 'Global plan for insecticide resistance management in malaria vectors'. Geneva: World Health Organization, pp. 1-130. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44846/9789241564472_eng.pdf.

- WHO. (2012b) ‘Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020’. *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-34.
- WHO. (2012c) ‘Guidelines for testing the efficacy of insecticide products used in aircraft, Who/Htm/Ntd/Whopes/2012.1’. *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-19.
- WHO. (2015a) ‘Indoor Residual Spraying. An operational manual for indoor residual spraying (IRS) for malaria transmission control and elimination-2nd ed’. *World Health Organization*, pp. 1-111.
- WHO. (2015b) ‘World Malaria Report 2015’, *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-181. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015>.
- WHO. (2016a) ‘Test procedures for insecticide resistance monitoring in malaria vector mosquitoes. Second edition’. *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-48.
- WHO. (2016b) ‘World malaria report 2016’, *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-186. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016>.
- WHO. (2017) ‘Report of the twentieth WHOPES working group meeting: review of Interceptor G2LN, DawaPlus 3.0 LN, DawaPlus 4.0 LN, SumiLarv 2 MR, Chlorfenapyr 240 SC’. *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-118. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258921/1/WHO-HTMNTD-WHOPES-2017.04-eng.pdf?ua=1>.
- WHO. (2018a) ‘Fludora Fusion’. *Geneva: World Health Organization*. <https://www.who.int/pqvector-Control/prequalified>.
- WHO. (2018b) ‘SumiShield 50WG’. *Geneva: World Health Organization*. <https://www.who.int/pq-vector-control/prequalified>.
- WHO. (2018c) ‘World malaria report 2018’. *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-238. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018>.
- WHO. (2019a) ‘Guidelines for malaria vector control’. *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-90. <http://apps.who.int/bookorders>.
- WHO. (2019b) ‘List of Indoor Residual Sprays (IRS) that meet WHOPES specifications for use against malaria vector’. *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-5.
- WHO. (2019c) ‘List of WHO Prequalification vector control products’. *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-5. <https://www.who.int/pq-vector-control/prequalified-lists/LOPrequalifiedProducts20190411.pdf?ua=1>.
- WHO. (2019d) ‘World malaria report 2019’. *Geneva: World Health Organization*, pp. 1-185. www.who.int/malaria.
- WHOPES. (2016) ‘WHOPES-recommended compounds and formulations for control of mosquito larvae’. *Geneva: World Health Organization*, Updated 18 March 2016, p. 1.
- Wiebe A., Longbottom J., Gleave K., Shearer F. M., Sinka M. E., Massey N. C., Cameron E., Bhatt S., Gething P. W., Hemingway J., Smith D. L., Coleman M. and Moyes C. L. (2017) ‘Geographical distributions of African malaria vector sibling species and evidence for

- insecticide resistance’, *Malaria Journal*, 16(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12936-017-1734-y.
- Wondji C., Simard F. and Fontenille D. (2002) ‘Evidence for genetic differentiation between the molecular forms M and S within the Forest chromosomal form of *Anopheles gambiae* in an area of sympatry’, *Insect Molecular Biology*, 11(1), pp. 11–19. doi: 10.1046/j.0962-1075.2001.00306.x.
- Wood O. R., Hanrahan S., Coetzee M., Koekemoer L. L. and Brooke B. D. (2010) ‘Cuticle thickening associated with pyrethroid resistance in the major malaria vector *Anopheles funestus*’, *Parasites & Vectors*, 3(67), pp. 1–7. doi: 10.1186/1756-3305-3-67.
- Xi Z. and Joshi D. (2015) ‘Chapitre 14- Genetic control of malaria and dengue using *Wolbachia*’, in Genetic Control of Malaria and Dengue, *Academic Press*, pp. 305-333. doi: 10.1016/B978-0-12-800246-9.00014-4.
- Yadouleton A., Thibaud M., Padonou G., Chandre F., Asidi A., Djogbenou L., Dabiré R., Aïkpon R., Boko M., Glitho I. and Akogbeto M. (2011) ‘Cotton pest management practices and the selection of pyrethroid resistance in *Anopheles gambiae* population in Northern Benin’, *Parasites & Vectors*, 4(60), pp. 1-11. doi: 10.1186/1756-3305-4-60.
- Yadouleton A., Asidi A., Djouaka R. F., Braïma J., Agossou C. D. and Akogbeto M. C. (2009) ‘Development of vegetable farming : a cause of the emergence of insecticide resistance in populations of *Anopheles gambiae* in urban areas of Benin’, *Malaria Journal*, 8(103), pp. 1–8. doi: 10.1186/1475-2875-8-103.
- Yahouédo G. A., Chandre Fabrice, Rossignol Marie, Ginibre Carole, Balabanidou Vasileia, Mendez Natacha Garcia Albeniz, Pigeon Olivier, Vontas John and Cornélie Sylvie (2017) ‘Contributions of cuticle permeability and enzyme detoxification to pyrethroid resistance in the major malaria vector *Anopheles gambiae*’, *Scientific Reports*, 7(1), pp. 1–10. doi: 10.1038/s41598-017-11357-z.
- Yewhalaw D., Balkew M., Shililu J., Suleman S., Getachew A., Ashenbo G., Chibsa S., Dissanayake G., George K., Dengela D., Ye-Ebiyo Y. and Irish S. R. (2017) ‘Determination of the residual efficacy of carbamate and organophosphate insecticides used for indoor residual spraying for malaria control in Ethiopia’, *Malaria Journal*, 16(471), pp. 1-9. doi: 10.1186/s12936-017-2122-3.
- Zerba E. (1988) ‘Insecticidal activity of pyrethroids on insects of medical importance’, *Parasitology Today*, 4(7), pp. S3–S7. doi: 10.1016/0169-4758(88)90079-8.
- Zogo B., N’Cho T. B., Koffi A. A., Dahounto A., Alou L. P. A., Dabiré R. K., Baba-Moussa L., Moiroux N. and Penetier C. (2019a) ‘Impact of sunlight exposure on the residual efficacy of biolarvicides *Bacillus thuringiensis israelensis* and *Bacillus sphaericus* against the main malaria vector, *Anopheles gambiae*’, *Malaria Journal*, 18(55), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12936-019-2687-0.
- Zogo B., Soma D. D., N’Cho T. B., Somé A., Alou L. P. A., Koffi A. A., Fournet F., Dahounto A., Coulibaly B., Kandé S., Dabiré R. K., Baba-Moussa L., Moiroux N. and Penetier C. (2019b) ‘*Anopheles* bionomics, insecticide resistance mechanisms and malaria transmission in the Korhogo area, northern Côte d’Ivoire: a pre-intervention study’, *Parasite*, 26(40), pp. 1–11. doi: 10.1101/589556.

Annexes

Annexe 1 : Dosage du peptide salivaire de *An. gambiae s.l.* (gSG6-P1)

❖ **Élution des buvards**

L'élution des buvards se fait par les étapes successives suivantes :

1. Découper chaque cercle (ou découper pour avoir les mêmes dimensions pour chaque buvard) de buvard contenant une goutte de sang.
2. Mettre avec des pinces le cercle du papier buvard dans un tube Eppendorf de 1,5 ml étiqueté.
3. Ajouter 300 µl de tampon PBS-Tween 0,1% dans chaque tube Eppendorf
4. Laisser le tube au frigidaire à 4°C pendant 48h.
5. Après 24h, regarder si la goutte est bien éluee (milieu liquide rougeâtre alors qu'il ne reste que quelques traces de sang sur le papier)
6. Récupérer le liquide (éluats) et le transférer dans un autre tube Eppendorf préalablement identifié par le même numéro et le congeler à 20 °C jusqu'à utilisation.
7. Puis l'éluat de chaque goutte épaisse récupéré sera utilisé pour les dosages d'Ac par ELISA.

❖ **Technique sérologique ELISA**

✓ **Principe**

Ce test quantitatif est utilisé dans le but de détecter soit des antigènes ou des anticorps. Dans notre étude, l'antigène (peptides de gSG6 et autres protéines recombinantes) est fixé au fond du puits en plastique où sont ensuite déposés les éluats contenant potentiellement les anticorps spécifiques recherchés. La détection des Ac spécifiques est ensuite révélée par un système enzymatique.

✓ **Mode opératoire**

La technique de l'Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) indirect se déroule sur deux jours et consiste en la mise en œuvre des étapes suivantes :

Jour 1

1. Sensibilisation des puits d'une plaque ELISA avec 100 µl de peptide salivaire gSG6-P1 (solution à 1 mg/ml) dilué au 1/50^{ème} (20 µg/ml) dans un tampon Phosphate Buffered Saline (PBS; pH = 7,4 ± 0,2) et incubation à l'étuve 37°C pendant 2h30min. Chaque éluat a été testé en duplicate. Des puits sans Ag salivaire (puits Ag-) ont été réalisés comme contrôle pour chaque éluat. Cette étape est appelée « coating ».
2. Lavage (5 fois) avec le tampon de lavage (eau distillée + Tween 0,1%)
3. Saturation avec 200 µl/puits de Blocking Buffer qui, grâce à des protéines libres (Tris-Buffered Saline), se fixe sur les parties des puits de la plaque ELISA laissées libres par la non fixation de l'antigène gSG6-P1, puis incubation pendant 1h à température ambiante
4. Lavage (5 fois) avec le tampon de lavage
5. Dépôt de 100 µl/puits de l'éluat à tester, préalablement dilué au 1/20^{ème} dans un tampon (PBS + Tween 1%) et incubation au frigidaire à 4°C pendant une nuit. Cette étape est appelée « incubation des éluats »

Jour 2

6. Lavage (5 fois) avec le tampon de lavage
7. Dépôt de 100 µl/puits d'anticorps biotinylés de souris anti-IgG humains (nommés anticorps conjugués), dilués au 1/2000^{ème} dans un tampon de PBS + Tween 1%, puis incubation à l'étuve 37°C pendant 1h30 min.
8. Lavage (5 fois) avec le tampon de lavage
9. Dépôt de 100 µl/puits de Streptavidine Biotine Peroxydase diluée au 1/2000^{ème} dans un tampon de PBS + Tween 1%, puis incubation à l'étuve 37°C pendant 1h. C'est la phase d'amplification.
10. Lavage (8 fois) avec le tampon de lavage
11. Dépôt de 100 µl/puits du substrat de l'enzyme (peroxydase), l'ABTS (2,2'-azino-bis (3-ethylbenzthiazoline 6-sulfonic acid diammonium) dilué dans un tampon citrate (pH = 4). De l'eau oxygénée (H₂O₂) est ajoutée à la solution d'ABTS juste au moment du dépôt de celle-ci. Cette phase constitue la « révélation ».

✓ **Lecture**

L'intensité de la réaction colorée (verte) est lue au spectrophotomètre à la longueur d'onde de 405 nm, après une incubation de 2 heures. Celui-ci donnera, pour chaque puits, la valeur de la densité optique (DO) correspondante. Cette DO est proportionnelle à la quantité d'anticorps qui s'est spécifiquement fixée à l'antigène gSG6-P1.

Le niveau de réponse anticorps de chaque individu testé est exprimé en delta de DO (ΔDO_{ind}) et calculé suivant la formule : $\Delta DO_{ind} = DO_x - DO_n$

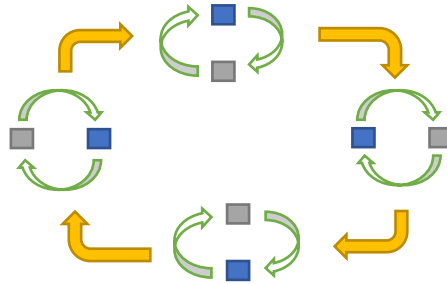
Où DO_x correspond à la moyenne des DO des 2 puits contenant l'antigène gSG6-P1 (puits Ag+) et DO_n , la valeur de la DO du puits sans antigène (puits Ag-) de l'individu testé.

Annexe 2 : Questionnaire sur le contrôle-qualité des captures de moustiques

✓ Objectif

Enregistrer à chaque heure l'identité des captureurs présents à chaque poste de capture et collecter des informations qualitatives sur le déroulement de la capture.

✓ Schéma de la rotation des captureurs/Contrôle du déroulement des captures.



✓ Application Tablette

Enquêtes

- Date
- Village
- Nom superviseur
- ID enregistreur pression

Poste de capture avec les indicateurs mesurés

- ID poste de capture (liste prédéfinie avec possibilité ajout)
 - Heure (liste : 17-18, 18-19.... 23-24, 24-01..., 08-09)
 - Heure_tab (enregistrement automatique de l'heure de la tablette, non visible)
 - ID captureur (liste prédéfinie avec possibilité ajout)
 - Respect du poste de capture (O/N)
 - Captureur à son poste (O/N)
 - Captureur éveillé (O/N)
 - Position captureur adéquate (O/N)
 - Habillement captureur adéquat (O/N)
 - Matériel de capture disponible (O/N)
 - Sacs heure précédente collectés (O/N)
 - ID enregistreur température (O/N)
 - Présence / placement adéquat enregistreur température (O/N)
 - ID enregistreur luminosité (O/N)
 - Présence / placements adéquats enregistreur luminosité (O/N)
 - Remarques (texte libre 250 caractères)
- Légende : O/N = Oui/Non

Annexe 3 : Protocoles détaillés des PCR et qPCR utilisés

Annexe 3.1 : Protocole d'extraction d'ADN au CTAB 2%

(D'après Myriam et Cécile, avril 2003)

1. Broyer chaque moustique dans 200 µl de CTAB 2% ;
2. Mettre au bain marie 65°C pendant 5 minutes ;
3. Ajouter 200 µl de chloroforme – Mélanger par inversion ;
4. Centrifuger 5 minutes à 12000 rpm, à température ambiante ;
5. Prélever la phase supérieure et la mettre dans un autre tube ;
6. Ajouter 200 µl d'Isopropanol sur ce surnageant – Bien mélanger par inversion ;
7. Centrifuger 15 minutes à 12000 rpm à température ambiante ;
8. Vider l'Isopropanol, bien égoutter et ajouter 200 µl d'Ethanol 70% ;
9. Centrifuger 5 minutes, 12000, température ambiante ;
10. Vider l'Ethanol et laisser au moins 20mn à température ambiante ;
11. Sécher le culot 10 minutes environ au speed-vac ;
12. Reprendre dans 20 µl d'H₂O – ne pas vortexer – Laisser suspendre sur la paillasse toute la nuit (ou une ½ journée).
13. Conserver l'ADN à -20°C pour les analyses PCR.

Préparation du CTAB 2%

Réactifs	Volume	Concentration finale
1 M Tris HCl pH 8.0	100 ml	100 mM
0,5 M EDTA	20 ml	10 mM
NaCl	81,8 g	1,4 M
CTAB*	20 g	2 %
Eau distillé	QSP 1 L	

*Cetyltrimethyl ammonium bromide

Mélanger sous agitateur magnétique.

Conserver à température ambiante.

Annexe 3.2 : Identification moléculaire des espèces du complexe *An. gambiae s.l.*

Référence : Federica Santolamazza, Emiliano Mancini, Frédéric Simard, Yumin Qi, Zhijian Tu and Alessandra della Torre. Insertion polymorphisms of SINE200 retrotransposons within speciation islands of *Anopheles gambiae* molecular forms, *Malaria journal* 2008.

Amorces:

S200X 6.1F: TCG-CCT-TAG-ACC-TTG-CGT-TA;

S200X 6.1R: CGC-TTC-AAG-AAT-TCG-AGA-TAC

Mélange réactionnel pour l'amplification (Master mix) pour un volume final de 15 µl

Réactifs	Concentration finale	Volume à prélever
Tampon (Buffer)	5 X	3 µl
MgCl ₂	25 mM	0,6 µl
dNTP	5 mM	0,6 µl
Primer F	20 µM	0,75 µl
Primer R	20 µM	0,75µl
H ₂ O		6,725 µl
Taq DNA polymérase	5 U/µl	0,075 µl
DNA template		2,5 µl

Étapes d'amplification : activation de la Taqpolymerase à 94° C pendant 10 minutes ; suivie d'une phase de dénaturation de l'ADN à 94° C pendant 30 secondes, une phase d'hybridation à 54° C pendant 30 secondes et une étape d'élongation à 72° C pendant 1 minute. Ce cycle est répété 35 fois et aboutie avec une élongation finale à 72° C pendant 10 minutes et une température de conservation à 4° C.

Taille des bandes attendues

An. coluzzii :

479bp (présence du gène Sine 200x 6.1)

An. gambiae, *An. melas*, *An. quadriannulatus*:

249bp (absence du gène Sine 200x 6.1)

An. arabiensis:

223bp (absence du gène Sine 200x 6.1)

Annexe 3.3 : Identification moléculaire des espèces du groupe *Anopheles funestus*

Référence : Koekemoer *et al.*, 2002 et modifié par Cohuet *et al.* (2002).

Les séquences des amorces spécifiques utilisées sont :

- A1 : 5'-TGT GAA CTG CAG GAC ACA T-3' (amorce universelle) ;
- A2: 5'-GCA TCG ATG GGT TAA TCA TG-3' (*An. funestus s.s.*) ;
- A3 : 5'-TGT CGA CTT GGT AGC CGA AC-3' (*An. vaneedeni*);
- A4: 5'-CAA GCC GTT CGA CCC TGA TT-3' (*An. rivulorum*);
- A5: 5'-TGC GGT CCC AAG CTA GGT TC-3' (*An. parensis*);
- A6: 5'-TAC ACG GGC GCC ATG TAG TT-3' (*An. lesoni*) ;
- A7: 5'-CCG CCT CCC GTG GAG TGG GGG-3' (*An. rivulorum-like*).

Mélange réactionnel pour l'amplification (Master mix) pour un volume final de 20 µl

Réactifs	Concentration finale	Volume à prélever
Tampon (Buffer)	10 X	1,25 µl
MgCl ₂	25 mM	1 µl
dNTP	0,2 mM	1 µl
A1	5 pmol	0,5 µl
A2	10 pmol	0,5µl
A3	10pmol	1 µl
A4	10 pmol	0,5µl
A5	10 pmol	0,5µl
A6	10 pmol	0,5µl
A7	10 pmol	0,5µl
H ₂ O		11,65 µl
Taq DNA polymérase	5 U/µl	0, 1 µl
DNA template		3 µl

Les cycles de PCR étaient les suivants : un cycle à 94° C pendant 2 minutes ; suivi de 30 cycles à 94° C pendant 30 secondes, 45° C pendant 30 secondes et 72° C pendant 40 secondes. Une augmentation automatique à 72° C pendant 5 minutes a été incluse pour un cycle à la fin.

La taille des bandes attendues pour chaque espèce était : 505bp (*An. funestus s.s.*) ; 587bp (*An. vaneedeni*) ; 411bp (*An. rivulorum*) ; 313bp (*An. rivulorum-like*) ; 252bp (*An. parensis*) ; 146bp (*An. lesoni*).

Annexe 3.4 : Diagnostic de la mutation kdr L1014F de l'Afrique de l'Ouest

Référence: Martinez-Torres D, Chandre F, Williamson MS, Darriet F, Berge JB, Devonshire AL, Guillet P, Pasteur N & Pauron D. Molecular characterization of pyrethroid *knockdown resistance (kdr)* in the major malaria vector *Anopheles gambiae s.s.* *Insect Mol Biol.* 1998, 7(2):179-84.

Amorces:

D1 : ATAGATTCCCCGACCATG ;
D2 : AGACAAGGATGATGAACC ;
D3 : AATTTGCATTACTTACGACA ;
D4 : CTGTAGTGATAGGAAATTTA.

Mélange réactionnel pour l'amplification (Master mix) pour un volume final de 15 µl

Réactifs	Concentration finale	Volume à prélever
Tampon (Buffer)	5 X	2,5 µl
MgCl ₂	25 mM	0,5 µl
dNTP	5 mM	0,5 µl
Primer D1	10 µM	0,3 µl
Primer D2	10 µM	0,3 µl
Primer D3	10 µM	1 µl
Primer D4	10 µM	1 µl
H ₂ O		6,35 µl
Taq DNA Polymérase	5 U/µl	0,05 µl
DNA Template		2,5 µl

Amplification : 3' [30'', 30'', 10''] 35c @ 55°C

Taille des bandes attendues

D1/D2 : 293 bp

D1/D3 : 195 bp Résistant

D2/D4 : 137 bp Sensible

Annexe 3.5 : Diagnostic de la mutation *kdr* de l’Afrique de l’Est

Référence: H. Ranson, B. Jensen, J. M. Vulule, X. Wang, J. Hemingway and F. H. Collins. Identification of a point mutation in the voltage-gated sodium channel gene of Kenyan *Anopheles gambiae* associated with resistance to DDT and pyrethroids, *Insect Molecular Biology* (2000) 9(5), 491–497

Amorces:

D1 ATAGATTCCCCGACCATG
D2 AGACAAGGATGATGAACC
D4 CTGTAGTGATAGGAAATTTA
D5 TTTGCATTACTTACGACTG

Mélange réactionnel pour l’amplification (Master mix) pour un volume final de 15 µl

Réactifs	Concentration finale	Volume à prélever
Tampon (Buffer)	5X	2,5 µl
MgCl ₂	25 mM	0,5 µl
dNTP	5 mM	0,5 µl
Primer D1	10 µM	0,3 µl
Primer D2	10 µM	0,3 µl
Primer D4	10 µM	1 µl
Primer D5	10 µM	1 µl
H ₂ O		6,35 µl
Taq DNA Polymérase	5 U/µl	0,05 µl
DNA template		2,5 µl

Taille attendue

D1/D2 : 293 bp

D1/D5 : 195 bp Résistant

D2/D4 : 137 bp Sensible

Annexe 3.6 : Détection des mutations des gènes *ace-1* chez *An. gambiae s.l.* par la technique de la qPCR

Référence: Essandoh *et al.*, 2013: Acetylcholinesterase (*ace-1*) target site mutation 119S is strongly diagnostic of carbamate and organophosphate resistance in *Anopheles gambiae s.s.* and *Anopheles coluzzii* across southern Ghana, *Malaria Journal* 2013, 12:404

Mélange réactionnel pour l'amplification (Master mix) pour un volume final de 10 μ l

Réactifs	Volume à prélever
H ₂ O	3,875 μ l
Sondes/amorces	0,125 μ l
Sensifast	5 μ l
ADN template	1 μ l

Programme d'amplification du gène *ace-1*

Étapes	Conditions	Températures (°C)	Temps	Cycles
1	Dénaturation initiale	95	10 mn	1
2	Dénaturation	95	1 s	55
3	Hybridation/Elongation	60	60 s	

Annexe 3.7 : Identification de *Plasmodium* chez *Anopheles* par la technique de la qPCR

Référence: Boissière *et al.*, 2013: Application of a qPCR Assay in the Investigation of Susceptibility to Malaria Infection of the M and S Molecular Forms of *An. gambiae* s.s. in Cameroon.

Mélange réactionnel pour l'amplification (Master mix) pour un volume final de 10 µl

Réactifs	Concentration initiales	Concentration finale	Volume à prélever
H ₂ O			4,6 µl
AB 18	5 µM	0,6 µM	1,2 µl
AB 19	5 µM	0,6 µM	1,2 µl
5x Hot Pol EvaGreen qPCR Mix Plus (ROX)	5x	1x	2 µl
DNA template			1 µl

Programme d'amplification

Etapes	Conditions	Températures (°C)	Temps	Cycles
1	Dénaturation initiale	95	15 mn	1
2	Dénaturation	95	15 s	40
3	Hybridation/Élongation	60	30 s	
4	Courbe de dissociation et réassociation de l'ADN	95	15 s	1
		60	30 s	
		95	15 s	
5	Cooling	37	30 s	1

Annexe 4 : Questionnaire sur les enquêtes de comportements humains et d'exposition aux piqûres des vecteurs

Nom et prénom du répondant I _____ I

1/ Combien d'adultes (18 ans et plus) vivent dans votre foyer ? I _____ I

2/ Combien d'enfants de 6 à 17 ans ? I _____ I

3/ Combien d'enfants de moins de 6 ans ? I _____ I

PERSONNES VIVANT DANS LE FOYER	SEXE		AGE	PRESENCE		HORAIRES INTERIEUR/EXTERIEUR/COUCHAGE - MOUSTIQUAIRE					
	Quel est son Sexe ?		Quel est son âge ?	A-t-il dormi ici la nuit dernière ?		Hier nuit, à quelle heure est-il (elle) rentré à l'intérieur de la maison ?	Hier nuit, à quelle heure s'est-il (elle) couché ?	La nuit dernière, a-t-il (elle) dormi sous une moustiquaire ?		Ce matin, à quelle heure s'est-il (elle) levé ?	Ce matin, à quelle heure est-il (elle) sorti de la maison ?
Dans une limite de trois personnes par classes d'âge.	M	F	En années	OUI	NON	format 24 heures	format 24 heures	OUI	NON	format 24 heures	format 24 heures
Répondant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__
Adulte n°2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__
Adulte n°3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__
Enfant 6-17 n°1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__
Enfant 6-17 n°2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__
Enfant 6-17 n°3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__
Enfant <6 n°1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__
Enfant <6 n°2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__
Enfant <6 n°3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__h__	__h__

Annexe 5 : Avis du comité d'éthique

Annexe 5.1 : Avis comité d'éthique projet RIMDAMAL

MINISTERE DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET DE L'INNOVATION

SECRETARIAT GENERAL

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE



COMITE D'ETHIQUE INSTITUTIONNEL
POUR LA RECHERCHE EN SCIENCES
DE LA SANTE

BURKINA FASO

Unité- Progrès-Justice

N/Réf. A03-2015/CEIRES

Bobo-Dioulasso, le 25 mai 2015

Avis d'examen d'un Projet de recherche

1. Numéro d'enregistrement du projet de recherche :
03-2015/CEIRES
2. Intitulé du Projet de recherche :
« Traitement à grande échelle par administration massive d'ivermectin pour la lutte contre le paludisme : une étude pilote de tolérance et d'efficacité ».
3. Investigateur Principal
Prof. DABIRE K. Roch
4. Avis du Comité d'Ethique
Avis favorable du Comité à l'exécution du projet de recherche
5. *Durée de validité :*
1 an à partir de la date d'approbation
6. Liste des membres présents :
 1. *Dr ROUAMBA Noël*
 2. *Pr BELEM M. G. Adrien*
 3. *Pr Ag. BEOGO Rasmané*
 4. *Dr SAGNA Tani*
 5. *Dr VALEA Célestine Diane*
 6. *Mr OUEDRAOGO Soumaïla*
 7. *Mr ZEBA Mohamadi*

NB: *Le Dr ROUAMBA Noël n'a pas pris part à la délibération*



Annexe 5.2 : Avis comité d'éthique projet REACT

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR,
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
ET DE L'INNOVATION

SECRETARIAT GENERAL

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE



COMITE D'ETHIQUE INSTITUTIONNEL POUR
LA RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTE

BURKINA FASO

Unité- Progrès-Justice

N/Réf. A06- 2016/CEIRES

Bobo-Dioulasso, le 22 avril 2016

Avis d'examen d'un Projet de recherche

1. **Numéro d'enregistrement du projet de recherche :**
06-2016/CEIRES
2. **Intitulé du Projet de recherche :**
« Gestion de la résistance aux insecticides au Burkina Faso et en Côte-d'Ivoire : recherche sur les stratégies de lutte anti-vectorielle »
3. **Investigateur Principal**
Prof DABIRE K. Roch
4. **Avis du Comité d'Ethique**
Avis favorable du Comité à l'exécution du projet de recherche
5. **Durée de validité**
Un (01) an à partir de la date d'approbation
6. **Liste des membres présents :**
 1. *Dr ROUAMBA Noël*
 2. *Dr PARE/TOE M. Léa*
 3. *Pr Ag. BEOGO Rasmané*
 4. *Mme BOCOUM YAYA Fadima*
 5. *Dr SAGNA Tani*
 6. *Dr VALEA Célestine Diane*
 7. *Mr OUEDRAOGO Soumaïla*
 8. *Mr ZEBA Mohamadi*

Le Président

Dr ROUAMBA Noël
Ingénieur de recherche

Annexe 5.3 : Avis comité d'éthique projet Peinture (amendement n°1)

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR,
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
ET DE L'INNOVATION

SECRETARIAT GENERAL

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE



COMITE D'ETHIQUE INSTITUTIONNEL POUR
LA RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTE

BURKINA FASO

Unité- Progrès-Justice

N° 2017-⁰⁰⁰⁰¹²/MESRSI/SG/CNRST/IRSS/CEIRES

Bobo-Dioulasso, le 08 décembre 2017

Le Président du CEIRES

à

Monsieur le Principal Investigateur
étude REACT 5%

Objet : de votre demande de renouvellement et
du changement du type d'insecticide

Monsieur le Principal Investigateur

Par la présente, le CEIRES vous notifie son accord pour l'extension de la validité de son approbation pour la mise en œuvre de votre étude REACT 5% pour une durée de douze (12) mois. Cette extension prend effet à compter de la date d'expiration de la notification n° 06/2016-CEIRES du 22 avril 2016.

Par ailleurs, le comité prend acte du changement du type d'insecticide utilisé ; cette modification sera indexée sous le titre de « Amendement n° 1 » au protocole REACT 5%.

Le comité vous réitère son entière disponibilité.

Le Président du CEIRES



Dr. Noël ROUAMBA, MD
Ingénieur de recherche

Annexe 5.4 : Avis comité d'éthique projet PMI

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR,
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
ET DE L'INNOVATION

BURKINA FASO

Unité- Progrès-Justice

SECRETARIAT GENERAL

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE



COMITE D'ETHIQUE INSTITUTIONNEL POUR
LA RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTE

N/Réf. A013- 2017/CEIRES

Bobo-Dioulasso, le 05 juillet 2017

Avis d'examen d'un Projet de recherche

1. Numéro d'enregistrement du dossier corrigé de recherche : N° 018 du 14 juin 2017
2. Intitulé du Projet de recherche : *«Etude de base des paramètres entomologiques de la transmission du paludisme dans les sites sentinelles et de contrôle avant la pulvérisation intra-domiciliaire à l'échelle nationale au Burkina Faso »*
Protocole version n° 3 du 06 juin 2017
3. Investigateur Principal : Pr. Roch K. DABIRE
4. Avis du Comité d'Ethique : *Avis favorable à la mise œuvre du protocole version soumis*
5. Validée : *12 mois à compter de la présente notification.*
6. Membres du CEIRES :
 - 1) *Dr Rouamba Noel*
 - 2) *Pr Belem Adrien*
 - 3) *Dr Valea Diane*
 - 4) *Mr Zéba Mahamadi*
 - 5) *Mr Ouédraogo Soumaila*
 - 6) *Dr Paré Léa*

Le Président du CEIRES



Dr Noël ROUAMBA, M.D.C.E.I.R.E.S.
Ingénieur de recherche

Annexe 6 : Formulaire de consentement éclairé

Annexe 6.1 : Formulaire de consentement éclairé des participants pour être inclus dans l'étude et accepter l'administration d'ivermectine

J'ai été invité à participer à une étude de recherche « Traitement à grande échelle par administration massive d'ivermectine pour la lutte contre le paludisme : une étude pilote de tolérance et d'efficacité »

Je suis d'accord en tant que membre de la communauté et après l'autorisation du chef de village d'être volontairement inclus à l'étude en acceptant le prélèvement de sang pour les TDR et GE, et l'administration de médicament ivermectine et ou d'albendazole. Cependant, j'ai le droit d'arrêter ma participation quand je le souhaite sans préjudice à moi et/ou à ma famille.

Qui contacter : malgré que j'aie lu le document d'information de ce consentement éclairé et que j'ai pu avoir des explications, si j'ai des questions à poser plus tard je peux contacter le **Pr. Dabiré K. Roch au 70 73 90 69** ou le **Dr Rouamba Noël au 71 81 96 27** (président du comité d'éthique) ou à tout membre de l'étude qui se rendra dans mon village.

Témoin

Si l'intéressé est illettré en présence d'un témoin sachant lire (si possible), ce témoin sera choisi par le participant : je reconnais avoir été témoin de la lecture précise du document d'information de ce consentement éclairé au participant qui a eu la possibilité poser des questions, et qui a eu des possibilités de poser des questions et qui a eu des réponses satisfaisantes à toute question posée. Je confirme que le participant a donné son consentement librement.

Nom du foyer et identifiant :			
	Nom	Signature ou empreinte du pouce	Date
Participant donnant son accord pour être inclus dans l'étude et accepter le prélèvement de sang pour les TDR, les GE et d'administration d'ivermectine / albendazole			
Témoin			
Membre de l'équipe présent pendant le consentement du participant			

**Un témoin est requis uniquement quand la personne ne sait pas lire*

NB. Votre signature ci-dessous signifie que vous vous êtes porté volontaire pour participer à cette étude

Annexe 6.2 : Formulaire d'autorisation du chef de village ou de la communauté

J'ai été invité à donner mon autorisation pour la participation de mon village ou de ma communauté à une étude de recherche intitulée « Gestion de la résistance aux insecticides au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire : Recherche sur les stratégies de lutte anti-vectorielle »

Les objectifs de l'étude contenus dans la fiche d'information m'ont été lus et expliqués et je marque mon accord pour que mon village ou ma communauté participe à cette étude de façon toute aussi libre et volontaire.

Je suis d'accord pour que des enquêtes ménages soient réalisées suivies d'inclusion de participants pour les prélèvements de sang afin de réaliser des gouttes épaisses et TDR.

Je donne aussi mon accord pour que des moustiques soient capturés dans mon village et à l'intérieur de certaines concessions.

Tout membre de mon village ou communauté peut aussi marquer volontairement et librement son accord pour participer à cette étude ou refuser d'y participer s'il le souhaite sans préjudice pour sa personne et/ou pour sa famille. Chaque participant, membre de ma communauté, indépendamment de mon accord, a le droit de poser certaines questions quand il le souhaite.

Qui contacter : malgré que j'aie lu le document d'information de ce consentement éclairé et que j'ai pu avoir des explications, si j'ai des questions à poser plus tard je peux contacter le **Pr. Dabiré K. Roch** au **70 73 90 69** ou le **Dr Rouamba Noël** au **71 81 96 27** (**président du comité d'éthique**) ou à tout membre de l'étude qui se rendra dans mon village.

Témoin

Si l'intéressé est illettré la présence d'un témoin sachant lire (si possible), choisi par le participant : je reconnais avoir été témoin de la lecture précise du document d'information de ce consentement éclairé au participant qui a eu la possibilité poser des questions, et qui a eu des possibilités de poser des questions et qui a eu des réponses satisfaisantes à toute question posée. Je confirme que le participant a donné son autorisation librement.

	Nom et identifiant du chef de famille	Signature ou empreinte du pouce	Date
Chef de village donnant son autorisation pour la participation de son village à l'étude			
Témoin*			
Membre de l'équipe de l'étude présent pendant le consentement du chef			

**Un témoin est requis uniquement quand la personne ne sait pas lire*

NB. Votre signature ci-dessous signifie que vous avez donné votre autorisation aux membres pour participer à cette étude.

Annexe 6.3 : Formulaire de consentement éclairé pour le traitement des maisons avec de l'insecticide « Actellic® »

J'ai été invité à participer à une étude de recherche intitulée « Gestion de la résistance aux insecticides au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire : Recherche sur les stratégies de lutte anti-vectorielle »

Je suis d'accord en tant que membre de la communauté et après l'autorisation du chef de village de participer volontairement à l'étude en acceptant que les murs de mon logement soient traités avec un insecticide. Cependant, j'ai le droit de refuser librement que tout ou partie des murs ne soient pas peints sans préjudice pour moi et/ou ma famille.

Qui contacter : malgré que j'aie lu le document d'information de ce consentement éclairé et que j'ai pu avoir des explications, si j'ai des questions à poser plus tard je peux contacter le **Pr. Dabiré K. Roch** au **70 73 90 69** ou le **Dr Rouamba Noël** au **71 81 96 27** (**président du comité d'éthique**) ou à tout membre de l'étude qui se rendra dans mon village.

Témoin

Si l'intéressé est illettré en présence d'un témoin sachant lire (si possible), ce témoin sera choisi par le participant : je reconnais avoir été témoin de la lecture précise du document d'information de ce consentement éclairé au participant qui a eu la possibilité poser des questions, et qui a eu des possibilités de poser des questions et qui a eu des réponses satisfaisantes à toute question posée. Je confirme que le participant a donné son consentement librement.

Nom du foyer et identifiant :			
	Nom	Signature ou empreinte du pouce	Date
Chef de ménage ayant donné son consentement pour que son foyer soit traité avec un insecticide.			
Témoin			
Membre de l'équipe présent pendant le consentement du participant			

**Un témoin est requis uniquement quand la personne ne sait pas lire*

NB. Votre signature ci-dessous signifie que vous vous êtes porté volontaire pour participer à cette étude

Annexe 6.4 : Formulaire de consentement éclairé des captureurs lors des séances de captures de moustiques sur Homme

J'ai été invité à participer à une étude de recherche « Gestion de la résistance aux insecticides au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire : Recherche sur les stratégies de lutte anti-vectorielle » dont je dispose de la fiche d'information que j'ai lue ou qui m'a été lue et expliquée en détails en présence d'un témoin.

Je suis d'accord en tant que captureur et après l'autorisation du chef de village pour collecter des moustiques dans mon village. Cependant, j'ai le droit de refuser librement de collecter quand je le souhaite sans préjudice pour moi et/ou ma famille.

Qui contacter : malgré que j'aie lu le document d'information de ce consentement éclairé et que j'ai pu avoir des explications, si j'ai des questions à poser plus tard je peux contacter le **Pr. Dabiré K. Roch** au **70 73 90 69** ou le **Dr Rouamba Noël** au **71 81 96 27** (président du comité d'éthique) ou à tout membre de l'étude qui se rendra dans mon village.

Témoin

Si l'intéressé est illettré en présence d'un témoin sachant lire (si possible), ce témoin sera choisi par le participant) : je reconnais avoir été témoin de la lecture précise du document d'information de ce consentement éclairé au participant qui a eu la possibilité poser des questions, et qui a eu des possibilités de poser des questions et qui a eu des réponses satisfaisantes à toute question posée. Je confirme que le participant a donné son consentement librement.

Nom du foyer et identifiant :			
	Nom	Signature ou empreinte du pouce	Date
Nom du captureur ayant donné son consentement pour collecter les moustiques			
Témoin			
Membre de l'équipe de l'étude présent pendant le consentement du participant			

**Un témoin est requis uniquement quand la personne ne sait pas lire*

NB. Votre signature ci-dessous signifie que vous vous êtes porté volontaire pour participer à cette étude

Annexe 6.5 : Formulaire de consentement éclairé pour le traitement des maisons avec la peinture insecticide

J'ai été invité à participer à une étude de recherche intitulée « Gestion de la résistance aux insecticides au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire : Recherche sur les stratégies de lutte anti-vectorielle »

Je suis d'accord en tant que membre de la communauté et après l'autorisation du chef de village de participer volontairement à l'étude en acceptant que les murs de mon logement soient peints avec une peinture insecticide. Cependant, j'ai le droit de refuser librement que tout ou partie des murs ne soient pas peints sans préjudice pour moi et/ou ma famille.

Qui contacter : malgré que j'aie lu le document d'information de ce consentement éclairé et que j'ai pu avoir des explications, si j'ai des questions à poser plus tard je peux contacter le **Pr. Dabiré K. Roch** au **70 73 90 69** ou le **Dr Rouamba Noël** au **71 81 96 27 (président du comité d'éthique)** ou à tout membre de l'étude qui se rendra dans mon village.

Témoin

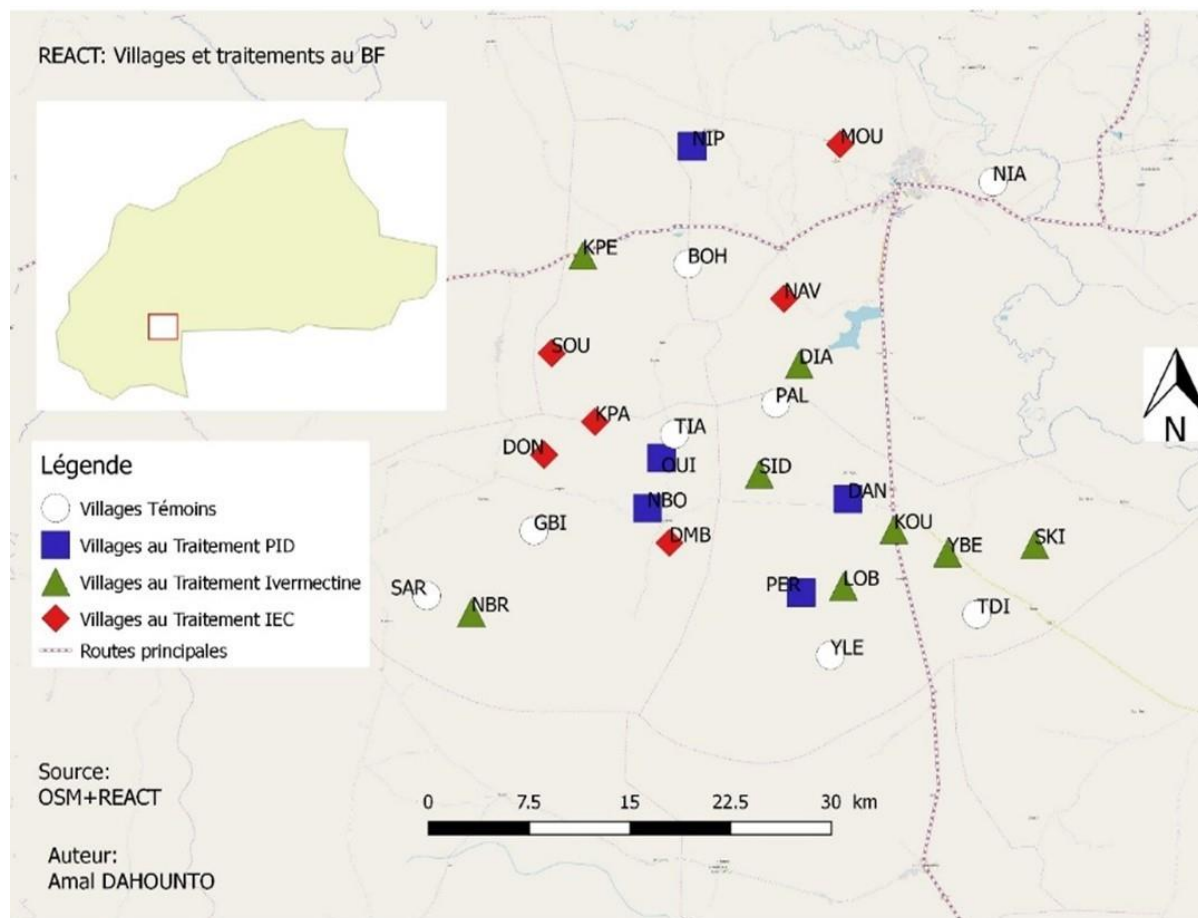
Si l'intéressé est illettré en présence d'un témoin sachant lire (si possible), ce témoin sera choisi par le participant : je reconnais avoir été témoin de la lecture précise du document d'information de ce consentement éclairé au participant qui a eu la possibilité poser des questions, et qui a eu des possibilités de poser des questions et qui a eu des réponses satisfaisantes à toute question posée. Je confirme que le participant a donné son consentement librement.

Nom du foyer et identifiant :			
	Nom	Signature ou empreinte du pouce	Date
Chef de ménage ayant donné son consentement pour que son foyer soit peint avec une peinture insecticide.			
Témoin			
Membre de l'équipe présent pendant le consentement du participant			

**Un témoin est requis uniquement quand la personne ne sait pas lire*

NB. Votre signature ci-dessous signifie que vous vous êtes porté volontaire pour participer à cette étude

Annexe 7 : Liste des 27 villages sélectionnés pour l'essai REACT 5% au Burkina Faso



N	ID Village	Nom village	CSPS
1	KPE	Kpédia	Bondigui
2	NIA	Niaba	Diébougou
3	SKI	Sinkiro	Diourao
4	TDI	Tlordiero	Diourao
5	NAV	Nouvelgane	Dolo
6	DMB	Doumbourou	Ilonioro
7	DON	Dontélo	Ilonioro
8	KPA	Kpalbalo	Ilonioro
9	NBO	Niombouna	Ilonioro
10	OUI	Ouidiario	Ilonioro
11	PER	Perbalembiro	Ilonioro
12	SID	Sidmoukar	Ilonioro
13	TIA	Tiarkiro	Ilonioro
14	NIP	Nipodja	Konsabla
15	MOU	Moulé	Loto
16	BOH	Bohéro	Nicéo
17	GBI	Gongombiro	Pokouro
18	NBR	Niombripo	Pokouro
19	SAR	Sarambour Pokouro	Pokouro
20	DIA	Diagno	Saptan
21	SOU	Soussoubro	Saptan
22	PAL	Palembéra	Tenguera
23	DAN	Dangbara	Tiankoura
24	KOU	Kouloh	Tiankoura
25	LOB	Lobignonao	Tiankoura
26	YBE	Yelbéla	Tiankoura
27	YLE	Yellela	Tioyo

RESEARCH ARTICLE

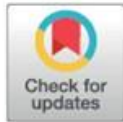
Anopheles bionomics, insecticide resistance and malaria transmission in southwest Burkina Faso: A pre-intervention study

Dieudonné Diloma Soma^{1,2,3*}, Barnabas Mahugnon Zogo^{3,4,5}, Anthony Somé^{1,3}, Bertin N'Cho Tchikoi^{3,4}, Domonbabele François de Sales Hien¹, Hermann Sié Pooda^{1,6}, Sanata Coulibaly¹, Jacques Edounou Gnambani¹, Ali Ouari¹, Karine Mouline^{1,3}, Amal Dahounto^{1,3}, Georges Anicet Ouédraogo², Florence Fournet³, Alphonsine Amanan Koffi⁴, Cédric Pennetier^{3,4}, Nicolas Moiroux^{1,3}, Roch Kounbobr Dabiré¹

1 Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, **2** Université Nazi Boni, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, **3** MIVEGEC, Université de Montpellier, CNRS, IRD, Montpellier, France, **4** Institut Pierre Richet (IPR), Bouaké, Côte d'Ivoire, **5** Université d'Abomey Calavi, Abomey-Calavi, Benin, **6** Université de Dédougou, Dédougou, Burkina Faso

* These authors contributed equally to this work.

* diesoma@yahoo.fr



OPEN ACCESS

Citation: Soma DD, Zogo BM, Somé A, Tchikoi BN, Hien DFdS, Pooda HS, et al. (2020) *Anopheles* bionomics, insecticide resistance and malaria transmission in southwest Burkina Faso: A pre-intervention study. PLoS ONE 15(8): e0236920. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236920>

Editor: Nakul Chitnis, Swiss Tropical and Public Health Institute, SWITZERLAND

Received: May 14, 2019

Accepted: July 17, 2020

Published: August 3, 2020

Copyright: © 2020 Soma et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files. The datasets used during this article are fully available without restriction.

Funding: This work was part of the REACT project, funded by the French Initiative 5 % Expertise France (N° 15SANIN213)

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Twenty-seven villages were selected in southwest Burkina Faso to implement new vector control strategies in addition to long lasting insecticidal nets (LLINs) through a Randomized Controlled Trial (RCT). We conducted entomological surveys in the villages during the dry cold season (January 2017), dry hot season (March 2017) and rainy season (June 2017) to describe malaria vectors bionomics, insecticide resistance and transmission prior to this trial.

Methods

We carried out hourly catches (from 17:00 to 09:00) inside and outside 4 houses in each village using the Human Landing Catch technique. Mosquitoes were identified using morphological taxonomic keys. Specimens belonging to the *Anopheles gambiae* complex and *Anopheles funestus* group were identified using molecular techniques as well as detection of *Plasmodium falciparum* infection and insecticide resistance target-site mutations.

Results



Eight *Anopheles* species were detected in the area. *Anopheles funestus* s.s was the main vector during the dry cold season. It was replaced by *Anopheles coluzzii* during the dry hot season whereas *An. coluzzii* and *An. gambiae* s.s. were the dominant species during the rainy season. Species composition of the *Anopheles* population varied significantly among seasons. All insecticide resistance mechanisms (*kdr-w*, *kdr-e* and *ace-1* target site mutations) investigated were found in each members of the *An. gambiae* complex but at different frequencies. We observed early and late biting phenotypes in the main malaria vector

RESEARCH

Open Access



Malaria vectors diversity, insecticide resistance and transmission during the rainy season in peri-urban villages of south-western Burkina Faso

Dieudonné Diloma Soma^{1,2*} , Serge Bèwadéyir Poda^{1,3}, Aristide Sawdetuo Hien^{1,2}, Moussa Namountougou^{1,2}, Ibrahim Sangaré^{1,2}, John Marie Emmanuel Sawadogo^{1^}, Florence Fournet⁴, Georges Anicet Ouédraogo², Abdoulaye Diabaté¹, Nicolas Moiroux^{1,4}  and Roch Kounbohr Dabiré^{1*}

Abstract

Background: This study reports an updated description on malaria vector diversity, behaviour, insecticide resistance and malaria transmission in the Diébougou and Dano peri-urban areas, Burkina Faso.

Methods: Mosquitoes were caught monthly using CDC light traps and pyrethrum spray catches. Mosquitoes were identified using morphological taxonomic keys. PCR techniques were used to identify the species of the *Anopheles gambiae* complex and insecticide resistance mechanisms in a subset of *Anopheles* vectors. The *Plasmodium* sporozoite infection status and origins of blood meals of female mosquitoes were determined by ELISA methods. Larvae were collected, breed in the insectary and tested for phenotypic resistance against four insecticides using WHO bioassays.

Results: This study contributed to update the entomological data in two peri-urban areas of Southwest Burkina Faso. *Anopheles* populations were mostly anthropophilic and endophilic in both areas and exhibit high susceptibility to an organophosphate insecticide. This offers an alternative for the control of these pyrethroid-resistant populations. These data might help the National Malaria Control Programme for decision-making about vector control planning and resistance management.

Conclusions: This study contributed to update the entomological data in two peri-urban areas of Southwest Burkina Faso. *Anopheles* populations were mostly anthropophilic and endophilic in both areas and exhibit high susceptibility to an organophosphate insecticide. This offers an alternative for the control of these pyrethroid-resistant populations. These data might help the National Malaria Control Programme for decision-making about vector control planning and resistance management.

Keywords: Vector, Bionomics, Resistance, Burkina Faso

Background

The World Health Organization (WHO) estimated to 229 million the number of cases of malaria and to 409,000 the number of death having occurred worldwide in 2019 [1]. The same year, 94% of all malaria deaths occurred in sub-Saharan African [1] countries,

*Correspondence: dieusoma@yahoo.fr; dabireroch@gmail.com

²John Marie Emmanuel Sawadogo—Deceased

¹Institut de Recherche en Sciences de la Santé/Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Anopheles bionomics, insecticide resistance mechanisms, and malaria transmission in the Korhogo area, northern Côte d'Ivoire: a pre-intervention study

Barnabas Zogo^{1,2,3,*}, Dieudonné Diloma Soma^{4,5}, Bertin N'Cho Tchiekoi¹, Anthony Somé⁴, Ludovic P. Ahoua Alou¹, Alphonsine A. Koffi¹, Florence Fournet², Amal Dahounto², Baba Coulibaly^{1,2}, Souleymane Kandé¹, Roch Kounbohr Dabiré⁴, Lamine Baba-Moussa³, Nicolas Moiroux^{2,4}, and Cédric Pennerier^{1,2}

¹ Institut Pierre Richet (IPR), Institut National de Santé Publique (INSP), BP 1500 Bouaké, Côte d'Ivoire

² Maladies Infectieuses et Vecteurs : Ecologie, Génétique, Evolution et Contrôle (MIVEGEC), Univ Montpellier, CNRS, IRD, BP 64501, Montpellier, France

³ Faculté des Sciences et Techniques (FAST), Université d'Abomey-Calavi, BP 1604, Cotonou, Bénin

⁴ Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), BP 545, Bobo Dioulasso, Burkina Faso

⁵ Institut Supérieur des Sciences de la Santé, Université Nazi Boni, BP 1091, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

Received 29 March 2019, Accepted 21 June 2019, Published online 12 July 2019

Abstract – A better understanding of malaria transmission at a local scale is essential for developing and implementing effective control strategies. In the framework of a randomized controlled trial (RCT), we aimed to provide an updated description of malaria transmission in the Korhogo area, northern Côte d'Ivoire, and to obtain baseline data for the trial. We performed human landing collections (HLCs) in 26 villages in the Korhogo area during the rainy season (September–October 2016, April–May 2017) and the dry season (November–December 2016, February–March 2017). We used PCR techniques to ascertain the species of the *Anopheles gambiae* complex, *Plasmodium falciparum* sporozoite infection, and insecticide resistance mechanisms in a subset of *Anopheles* vectors. *Anopheles gambiae s.l.* was the predominant malaria vector in the Korhogo area. Overall, more vectors were collected outdoors than indoors ($p < 0.001$). Of the 774 *An. gambiae s.l.* tested in the laboratory, 89.65% were *An. gambiae s.s.* and 10.35% were *An. coluzzii*. The frequencies of the *kdr* allele were very high in *An. gambiae s.s.* but the *ace-1* allele was found at moderate frequencies. An unprotected individual living in the Korhogo area received an average of 9.04, 0.63, 0.06 and 0.12 infected bites per night in September–October, November–December, February–March, and April–May, respectively. These results demonstrate that the intensity of malaria transmission is extremely high in the Korhogo area, especially during the rainy season. Malaria control in highly endemic areas such as Korhogo needs to be strengthened with complementary tools in order to reduce the burden of the disease.

Key words: Malaria, Vectors, Resistance, Intensity of transmission.

Résumé – Bionomie des Anophèles, mécanismes de résistance aux insecticides et transmission du paludisme dans la région de Korhogo, dans le nord de la Côte d'Ivoire : une étude pré-intervention. Une meilleure connaissance de la transmission du paludisme à l'échelle locale est essentielle pour élaborer et mettre en œuvre des stratégies de lutte efficaces. Dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé, nous avons pour objectifs de fournir une description actualisée de la transmission du paludisme dans la zone de Korhogo, au nord de la Côte d'Ivoire, et de collecter les données de base pour l'essai. Nous avons capturé les moustiques sur des volontaires humains dans 26 villages de la zone de Korhogo pendant la saison pluvieuse (septembre–octobre 2016, avril–mai 2017) et la saison sèche (novembre–décembre 2016, février–mars 2017). À l'aide des techniques de PCR, nous avons déterminé les espèces au sein du complexe *Anopheles gambiae*, les infections par *Plasmodium falciparum* au stade sporozoïte et les mécanismes de résistance aux insecticides dans un sous-échantillon d'anophèles vecteurs. *Anopheles gambiae s.l.* est de loin le vecteur majoritaire du paludisme dans la zone de Korhogo. Au total, plus de vecteurs ont été collectés à l'extérieur des habitations qu'à l'intérieur ($p < 0.001$). Des 774 *An. gambiae s.l.* analysés au laboratoire, 89,65 % étaient *An. gambiae s.s.* et 10,35 % *An. coluzzii*. Les fréquences alléliques du gène *kdr* étaient très élevées chez *An. gambiae s.s.* alors que les fréquences alléliques du gène *ace-1* étaient modérées. Une personne non protégée vivant à Korhogo reçoit chaque nuit en moyenne 9,04 piqûres infectantes (pi) en septembre–octobre, 0,63

*Corresponding author: barnabas.zogo@ird.fr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Quantifying and characterizing hourly human exposure to malaria vectors bites to address residual malaria transmission during dry and rainy seasons in rural Southwest Burkina Faso

D. D. Soma^{1,2,3††}, B. Zogo^{3,4,5†}, P. Taconet^{1,3}, A. Somé¹, S. Coulibaly¹, L. Baba-Moussa⁵, G. A. Ouédraogo², A. Koffi⁴, C. Penetier^{3,4}, K. R. Dabiré¹ and N. Moiroux^{1,3}

Abstract

Background: To sustain the efficacy of malaria vector control, the World Health Organization (WHO) recommends the combination of effective tools. Before designing and implementing additional strategies in any setting, it is critical to monitor or predict when and where transmission occurs. However, to date, very few studies have quantified the behavioural interactions between humans and *Anopheles* vectors in Africa. Here, we characterized residual transmission in a rural area of Burkina Faso where long lasting insecticidal nets (LLIN) are widely used.

Methods: We analysed data on both human and malaria vectors behaviours from 27 villages to measure hourly human exposure to vector bites in dry and rainy seasons using a mathematical model. We estimated the protective efficacy of LLINs and characterised where (indoors vs. outdoors) and when both LLIN users and non-users were exposed to vector bites.

Results: The percentage of the population who declared sleeping under a LLIN the previous night was very high regardless of the season, with an average LLIN use ranging from 92.43 to 99.89%. The use of LLIN provided > 80% protection against exposure to vector bites. The proportion of exposure for LLIN users was 29–57% after 05:00 and 0.05–12% before 20:00. More than 80% of exposure occurred indoors for LLIN users and the estimate reached 90% for children under 5 years old in the dry cold season.

Conclusions: LLINs are predicted to provide considerable protection against exposure to malaria vector bites in the rural area of Diébougou. Nevertheless, LLIN users are still exposed to vector bites which occurred mostly indoors in late morning. Therefore, complementary strategies targeting indoor biting vectors in combination with LLIN are expected to be the most efficient to control residual malaria transmission in this area.

Keywords: Diébougou, LLIN, *Anopheles*, Humans, Behaviours, Residual transmission

* Correspondence: dieusoma@yahoo.fr

†D. D. Soma and B. Zogo contributed equally to this work.

¹Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

²Université Nazi Boni (UNB), Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

Full list of author information is available at the end of the article





© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

RESEARCH

Open Access



Insecticide resistance status of malaria vectors *Anopheles gambiae* (s.l.) of southwest Burkina Faso and residual efficacy of indoor residual spraying with microencapsulated pirimiphos-methyl insecticide

Dieudonné Diloma Soma^{1,2,3†} , Barnabas Zogo^{3,4†}, Domonbabele François de Sales Hien¹, Aristide Sawdetuo Hien^{1,2}, Didier Alexandre Kaboré^{1,2}, Mahamadi Kientega^{1,2}, Anicet Georges Ouédraogo², Cédric Pennetier^{3,4}, Alphonsine Amanan Koffi⁴, Nicolas Moiroux^{1,3†}  and Roch Kounbohr Dabiré^{1†}

Abstract

Background: The rapid spread of insecticide resistance in malaria vectors and the rebound in malaria cases observed recently in some endemic areas underscore the urgent need to evaluate and deploy new effective control interventions. A randomized control trial (RCT) was conducted with the aim to investigate the benefit of deploying complementary strategies, including indoor residual spraying (IRS) with pirimiphos-methyl in addition to long-lasting insecticidal nets (LLINs) in Diébougou, southwest Burkina Faso.

Methods: We measured the susceptibility of the *Anopheles gambiae* (s.l.) population from Diébougou to conventional insecticides. We further monitored the efficacy and residual activity of pirimiphos-methyl on both cement and mud walls using a laboratory susceptible strain (Kisumu) and the local *An. gambiae* (s.l.) population.

Results: *An. gambiae* (s.l.) from Diébougou was resistant to DDT, pyrethroids (deltamethrin, permethrin and alpha-cypermethrin) and bendiocarb but showed susceptibility to organophosphates (pirimiphos-methyl and chlorpyrifos-methyl). A mixed-effect generalized linear model predicted that pirimiphos-methyl applied on cement or mud walls was effective for 210 days against the laboratory susceptible strain and 247 days against the local population. The residual efficacy of pirimiphos-methyl against the local population on walls made of mud was similar to that of cement (OR = 0.792, [0.55–1.12], Tukey's test p -value = 0.19).

Conclusions: If data on malaria transmission and malaria cases (as measured through the RCT) are consistent with data on residual activity of pirimiphos-methyl regardless of the type of wall, one round of IRS with pirimiphos-methyl would have the potential to control malaria in a context of multi-resistant *An. gambiae* (s.l.) for at least 7 months.

Keywords: Vector control, Resistance, Chemical analysis, Burkina Faso, IRS

*Correspondence: dieusoma@yahoo.fr

[†]Dieudonné Diloma Soma, Barnabas Zogo, Nicolas Moiroux and Roch Kounbohr Dabiré contributed equally to this work

¹Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Long Lasting Insecticidal mosquito Nets (LLINs) and indoor residual spraying (IRS) are major malaria vector control strategies [1]. Both strategies have had substantial impacts on the malaria burden over the



© The Author(s) 2021. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Effect of Bendiocarb (Ficam[®] 80% WP) on Entomological Indices of Malaria Transmission by Indoor Residual Spraying in Burkina Faso, West Africa

Aristide Sawdetuo Hien¹, Dieudonné Diloma Soma¹, Simon Pengwende Sawadogo¹, Serge Bèwadéyir Poda¹, Moussa Namountougou², Georges Anicet Ouédraogo², Abdoulaye Diabaté¹, Roch Kounbobr Dabiré^{1*}

¹Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Direction Regionale, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

²Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

Email: aristide.hien@yahoo.fr, dieusoma@yahoo.fr, sawsimp2005@yahoo.fr, sergopoda71@yahoo.fr, namountougou_d@yahoo.fr, ogeorgesanicet@yahoo.fr, npie@mail.com, *dabireroch@gmail.com

How to cite this paper: Hien, A.S., Soma, D.D., Sawadogo, S.P., Poda, S.B., Namountougou, M., Ouédraogo, G.A., Diabaté, A. and Dabiré, R.K. (2020) Effect of Bendiocarb (Ficam[®] 80% WP) on Entomological Indices of Malaria Transmission by Indoor Residual Spraying in Burkina Faso, West Africa. *Advances in Entomology*, 8, 158-178. <https://doi.org/10.4236/ae.2020.84012>

Received: July 9, 2020

Accepted: October 19, 2020

Published: October 22, 2020

Copyright © 2020 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Context: The vector control is essential in malaria prevention strategies in several endemic countries in Africa including Burkina Faso. The high transmission of malaria occurs during the period of high vector abundance (August to October) in Burkina Faso. Therefore, a vector control strategy based on the use of indoor residual spraying targeting this period should provide effective protection against malaria. This study aimed to evaluate the effect of bendiocarb applied in indoor residual spraying on entomological parameters of malaria transmission in a pyrethroid resistance area in southwestern, Burkina Faso. **Methods:** CDC light trap and early morning collections by pyrethrum spray catches were performed monthly to determine the change in entomological parameter within malaria vector in sprayed (Diebougou) and unsprayed sites (Dano). The female's malaria vectors collected by both methods were used to determine their blood feeding pattern, biting and sporozoites rates as well as the malaria transmission risk estimated by entomological inoculation rate. **Results:** A total of 26,276 mosquitoes (13,555 anopheline and 12,721 other culicines) were collected using both CDC light trap (9158 mosquitoes) and PSC collection methods (17,118 mosquitoes) from June to December 2012. *An. gambiae* complex was the predominant species collected. *An. gambiae* was the predominant species collected ($P = 0.0005$), comprising 88% of the total collected and the most infected species. Malaria vectors densities were significantly lower in sprayed villages ($n = 4303$) compared with unsprayed villages ($n = 12,569$) during post-spraying period ($P = 0.0012$). In

Short Persistence and Vector Susceptibility to Ficam 80WP (bendiocarb active ingredient) During Pilot Application of Indoor Residual Spraying in Burkina Faso, West Africa

Aristide Sawdetuo Hien,^{1,2} Dieudonné Diloma Soma,^{1,2} Fabrice Anyirekun Somé,¹ Moussa Namountougou,² Serge Bèwadéyir Poda,¹ Georges Anicet Ouédraogo,² Abdoulaye Diabaté,¹ and Roch Kounbo Dabiré^{1,3}

¹Biomedical and Public Health Department, Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Direction Regionale, 399, Avenue de la liberté, 01 BP 545, Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso, ²Department of Applied Biology, Université Nazi Boni, 01 BP 1091 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso, and ³Corresponding author, e-mail: dabireroch@gmail.com, aristide.hien@yahoo.fr

Subject Editor: Douglas Norris

Received 6 April 2020; Editorial decision 22 September 2020

Abstract

Indoor residual spraying (IRS) was applied in addition to the use of long-lasting insecticidal nets in the South West in Burkina Faso, where *Anopheles gambiae* s.l. the major malaria vector was resistant to pyrethroids. This study was designed to evaluate the efficacy and residual life of bendiocarb (active ingredient) used for spraying on different wall surfaces (mud and cement). Cone bioassays were done monthly with the susceptible *An. gambiae* 'Kisumu' strain and the local wild populations to determine the duration for which insecticide was effective in killing mosquitoes. Cone bioassay data showed low efficacy and short persistence of bendiocarb applied on mud and cement walls, lasting 2 mo with the susceptible insectary strain and less than 1 mo with *An. gambiae* wild populations. In addition, WHO tube assays confirmed resistance of *An. gambiae* wild populations to 0.1% bendiocarb with mortality rates less than 80% in both study sites (sprayed and unsprayed sites). The pilot study of IRS with bendiocarb showed that the residual efficacy of bendiocarb was very short, and resistance to bendiocarb was confirmed in wild populations of *An. gambiae* s.l. Therefore, Ficam 80 WP was not suitable for IRS in this area due to the short residual duration related mainly to vectors resistance to bendiocarb. While waiting for innovative malaria control tool, alternative insecticide (organophosphate or neonicotinoid classes) or combinations of insecticides have to be used for insecticide resistance management in Burkina Faso.

Key words: indoor residual spraying, bendiocarb, residual efficacy, Diebouyou, Dano, Burkina Faso

Vector-borne diseases, particularly malaria, continue to be a major health threat in most low-income countries (WHO 2017). Currently, two main methods used worldwide to control malaria vectors are indoor residual spraying (IRS) with residual insecticides and long-lasting insecticidal nets (LLINs) (WHO 2012a, 2014). Formerly, spraying houses with insecticides (IRS) to kill mosquitoes is one of the main methods that have been used to control malaria on a large scale (WHO 2012a). Since its introduction as a vector control tool in 1945, IRS has reduced the prevalence and incidence of malaria, reducing the level of transmission by killing or repelling malaria vectors (Sadasivaiah et al. 2007, Pluess et al. 2010). Thus, since 2006, many countries in sub-Saharan Africa have introduced, taken

over or extended the scope of IRS pyrethroid-based with financial and technical support mainly coming from the President's Malaria Initiative (PMI)/United States Agency for International Development (USAID) and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria as part of a renewed global commitment to control and ultimately eliminate malaria (N'Guessan et al. 2010). However, the cost associated with switching from pyrethroid-based insecticides to alternatives such as carbamates and/or organophosphates mainly due to emergence and spread of vector resistance to pyrethroids, DDT and, in some countries has resulted in a decrease in the proportion of people protected by IRS (WHO 2015). In addition, for a good effectiveness of IRS, national malaria control programs (NMPC) must

Efficacy and risk of harms of repeat ivermectin mass drug administrations for control of malaria (RIMDAMAL): a cluster-randomised trial



Brian D Foy, Haoues Alout, Jonathan A Seaman, Sangeeta Rao, Tereza Magalhaes, Martina Wade, Sunil Parikh, Dieudonné D Soma, André B Sagna, Florence Fournet, Hannah C Slater, Roland Bougma, François Drabo, Abdoulaye Diabaté, A Gafar V Coullidiaty, Noel Rouamba, Roch K Dabiré



Summary

Background Ivermectin is widely used in mass drug administrations for controlling neglected parasitic diseases, and can be lethal to malaria vectors that bite treated humans. Therefore, it could be a new tool to reduce plasmodium transmission. We tested the hypothesis that frequently repeated mass administrations of ivermectin to village residents would reduce clinical malaria episodes in children and would be well tolerated with minimal harms.

Methods We invited villages (clusters) in Burkina Faso to participate in a single-blind (outcomes assessor), parallel-assignment, two-arm, cluster-randomised trial over the 2015 rainy season. Villages were assigned (1:1) by random draw to either the intervention group or the control group. In both groups, all eligible participants who consented to the treatment and were at least 90 cm in height received single oral doses of ivermectin (150–200 µg/kg) and albendazole (400 mg), and those in the intervention group received five further doses of ivermectin alone at 3-week intervals thereafter over the 18-week treatment phase. The primary outcome was cumulative incidence of uncomplicated malaria episodes over 18 weeks (analysed on a cluster intention-to-treat basis) in an active case detection cohort of children aged 5 years or younger living in the study villages. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02509481.

Findings Eight villages agreed to participate, and four were randomly assigned to each group. 2712 participants (1333 [49%] males and 1379 [51%] females; median age 15 years [IQR 6–34]), including 590 children aged 5 years or younger, provided consent and were enrolled between May 22 and July 20, 2015 (except for 77 participants enrolled after these dates because of unavailability before the first mass drug administration, travel into the village during the trial, or birth), with 1447 enrolled into the intervention group and 1265 into the control group. 330 (23%) participants in the intervention group and 233 (18%) in the control group met the exclusion criteria for mass drug administration. Most children in the active case detection cohort were not treated because of height restrictions. 14 (4%) children in the intervention group and 10 (4%) in the control group were lost to follow-up. Cumulative malaria incidence was reduced in the intervention group (648 episodes among 327 children; estimated mean 2.00 episodes per child) compared with the control group (647 episodes among 263 children; 2.49 episodes per child; risk difference -0.49 [95% CI -0.79 to -0.21], $p=0.0009$, adjusted for sex and clustering). The risk of adverse events among all participants did not differ between groups (45 events [3%] among 1447 participants in the intervention group vs 24 events [2%] among 1265 in the control group; risk ratio 1.63 [1.01 to 2.67]; risk difference 1.21 [0.04 to 2.38], $p=0.060$), and no adverse reactions were reported.

Interpretation Frequently repeated mass administrations of ivermectin during the malaria transmission season can reduce malaria episodes among children without significantly increasing harms in the populace.

Funding Bill & Melinda Gates Foundation.

Copyright © 2019 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

Introduction

Current malaria control efforts primarily consist of symptomatic and preventive treatment with antimalarials, including artemisinin-based combination therapies, as well as vector control with long-lasting insecticidal mosquito nets and indoor residual spraying of insecticides. Although mortality caused by malaria has dropped an estimated 48% since 2000 and there are now fewer malaria-endemic regions,¹ gains are stalling.² Artemisinin-resistant plasmodium parasites threaten to spread around the globe,³ and resistance among anopheles vectors to currently approved malaria-vector-control insecticides is

widespread, including in Burkina Faso.⁴ Residual transmission of malaria parasite prevents the elimination of malaria in many countries with use of current tools, and is due, in part, to mosquitoes' phenotypic and behavioural plasticity, which can help these vectors to avoid indoor control tools (eg, by biting outdoors and resting outdoors more frequently).^{5,7} Novel ways to prevent the transmission of malaria parasites are needed, especially interventions that can target residual transmission and can be integrated with current interventions—such as distribution of long-lasting insecticidal mosquito nets and intermittent preventive treatment with artemisinin-based combination

Published Online

March 13, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32321-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32321-3)

See Online Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32613-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32613-8)

Arthropod-borne and Infectious Diseases Laboratory, Department of Microbiology, Immunology, and Pathology (Prof B D Foy PhD, H Alout PhD, JA Seaman BSc, T Magalhães PhD), and

Department of Clinical Sciences (S Rao PhD), Colorado State University, Fort Collins, CO, USA; Department of Epidemiology of Microbial Diseases, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA (M Wade BSc, S Parikh MD); Institute of Research in Health Sciences, Western Regional Direction, National Center for Scientific and Technological Research, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso (D D Soma MS, A Diabaté PhD, N Rouamba MD, Prof R K Dabiré PhD);

International Mixed Laboratory on Vector Diseases, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso (D D Soma, A B Sagna PhD, F Fournet PhD, A Diabaté, Prof R K Dabiré); Research Institute for Development, Infectious Diseases, and Vectors: Ecology, Genetics, Evolution and Control,

National Centre for Scientific Research, University of Montpellier, Montpellier, France (A B Sagna, F Fournet); MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London, London, UK (H C Slater PhD); National Program for the Fight against Neglected Tropical Diseases, Department of Disease Control, Ministry of Health, Ouagadougou, Burkina Faso (R Bougma MS, F Drabo MD); and Department

RESEARCH

Open Access



Targeted application of an organophosphate-based paint applied on windows and doors against *Anopheles coluzzii* resistant to pyrethroids under real life conditions in Vallée du Kou, Burkina Faso (West Africa)

Serge B. Poda^{1,2}, Dieudonné D. Soma^{1,3}, Aristide Hien¹, Moussa Namountougou^{1,3}, Olivier Gnankiné², Abdoulaye Diabaté¹, Florence Fournet⁴, Thierry Baldet⁵, Santiago Mas-Coma⁶, Beatriz Mosqueira⁶ and Roch K. Dabiré^{1*}

Abstract

Background: A novel strategy applying an organophosphate-based insecticide paint on doors and windows in combination with long-lasting insecticide-treated nets (LLINs) was tested for the control of pyrethroid-resistant malaria vectors in a village setting in Vallée du Kou, a rice-growing area west of Burkina Faso.

Methods: Insecticide Paint Inesfly 5A IGR™, comprised of two organophosphates and an insect growth regulator, was applied to doors and windows and tested in combination with pyrethroid-treated LLINs. The killing effect was monitored for 5 months by early morning collections of anophelines and other culicids. The residual efficacy was evaluated monthly by WHO bioassays using *Anopheles gambiae* 'Kisumu' and local populations of *Anopheles coluzzii* resistant to pyrethroids. The spatial mortality efficacy (SME) at distances of 1 m was also assessed against pyrethroid-susceptible and -resistant malaria vectors. The frequency of L1014F *kdr* and *Ace-1^R* G119S mutations was, respectively, reported throughout the study. The Insecticide Paint Inesfly 5A IGR had been tested in past studies yielding a long-term mortality rate of 80% over 12 months against *An. coluzzii*, the local pyrethroid-resistant malaria vector. The purpose of the present study is to test if treating smaller, targeted surfaces (e.g. doors and windows) was also efficient in killing malaria vectors.

Results: Treating windows and doors alone yielded a killing efficacy of 100% for 1 month against *An. coluzzii* resistant to pyrethroids, but efficacy reduced quickly afterwards. Likewise, WHO cone bioassays yielded mortalities of 80–100% for 2 months but declined to 90 and 40% 2 and 3 months after treatment, respectively. Mosquitoes exposed to insecticide paint-treated surfaces at distances of 1 m, yielded mortality rates of about 90–80% against local pyrethroids-resistant *An. coluzzii* during the first 2 months, but decreased to 30% afterwards. *Anopheles coluzzii* was reported to be exclusively the local malaria vector and resistant to pyrethroids with high L1014 *kdr* frequency.

*Correspondence: dabireroch@gmail.com

¹ Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS)/Centre Muraz, 01 BP 545, Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso

Full list of author information is available at the end of the article.



© The Author(s) 2018. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.