

Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides



Frédéric Darriet

DI ACTIQUES

✓ support papier
support cédérom

Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides



La collection « Didactiques » propose des ouvrages pratiques ou pédagogiques. Ouverte à toutes les thématiques, sans frontières disciplinaires, elle offre à un public élargi des outils éducatifs ou des mises au point méthodologiques qui favorisent l'application des résultats de la recherche menée dans les pays du Sud.

Elle s'adresse aux chercheurs, enseignants et étudiants mais aussi aux praticiens, décideurs et acteurs du développement.

JEAN-PHILIPPE CHIPPAUX

Directeur de la collection

chippaux@ird.fr

Parus dans la collection ▷▷ACTIQUES

Venins de serpent et envenimations

Jean-Philippe Chippaux

Les procaryotes. Taxonomie et description des genres (cédérom)

Jean-Louis Garcia, Pierre Roger

Photothèque d'entomologie médicale (cédérom)

Jean-Pierre Hervy, Philippe Bousès, Jacques Brunhes

Lutte contre la maladie du sommeil

et soins de santé primaire

Claude Laveissière, André Garcia, Bocar Sané

Outils d'enquête alimentaire par entretien

Élaboration au Sénégal

Marie-Claude Dop et al.

Awna Parikwaki

Introduction à la langue palikur de Guyane et de l'Amapá

Michel Launey

Grammaire du nengee

Introduction aux langues aluku, ndyuka et pamaka

Laurence Goury, Bettina Migge

Pratique des essais cliniques en Afrique

Jean-Philippe Chippaux

Manuel de lutte contre la maladie du sommeil

Claude Laveissière, Laurent Penchenier

Cassava-Mealybug Interactions

Paul-André Calatayud, Bruno Le Rü

Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides

Frédéric

Darriet

IRD Éditions
INSTITUT DE RECHERCHE
POUR LE DÉVELOPPEMENT

Collection  **ACTIQUES**

Paris, 2007

Préparation éditoriale, coordination, fabrication
Corinne Lavagne

Mise en page
Bill Production

Maquette intérieure
Pierre Lopez

Maquette de couverture
Michelle Saint-Léger

Photo de couverture : IRD/F. Darriet – Moustiquaire imprégnée utilisée
par une famille du village de Kétonou (sud du Bénin).

Photo p. 4 de couverture : IRD/R. Vincent (en haut), IRD/J.-J. Lemasson (en bas).

Sauf mention contraire, toutes les photographies sont de l'auteur.

La loi du 1^{er} juillet 1992 (code de la propriété intellectuelle, première partie) n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article L. 122-5, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon passible des peines prévues au titre III de la loi précitée.

© **IRD, 2007**

ISBN : 978-2-7099-1624-0

ISSN : 1142-2580

Sommaire

AVANT-PROPOS (J.-P. CHIPPAUX, V. ROBERT)	7
INTRODUCTION	23
1 – Modes d'action des principaux insecticides dans la lutte contre les moustiques	27
2 – Effet protecteur des moustiquaires non traitées et des moustiquaires imprégnées	37
3 - La résistance des moustiques aux insecticides	51
4 - Pour une gestion de la résistance de <i>Anopheles gambiae</i> aux insecticides	71
5 - Conclusion et perspectives	95
ANNEXE	101
BIBLIOGRAPHIE	105
TABLE DES ENCADRÉS	112
TABLE DES FIGURES	113
TABLE DES MATIÈRES	115

Avant-Propos

Jean-Philippe Chippaux
Vincent Robert

Connu depuis l'Antiquité – les premières mentions de fièvres attribuables au paludisme remontent à plus de 5 000 ans – le paludisme a considérablement influé sur l'histoire de l'humanité. Au même titre que le bacille pesteux ou le vibrion cholérique, mais peut-être davantage que la bactérie de la tuberculose, le tréponème de la syphilis ou le virus de la variole, les protozoaires du paludisme ont accompagné l'homme dans ses conquêtes, marqué sa culture et laissé leur empreinte au plus profond de ses habitudes. Pourtant, à la différence de la plupart de ces maladies, ni les manifestations cliniques, ni les circonstances de survenue ne sont spectaculaires. Avatar de la vie quotidienne en région d'endémie, l'accès palustre finit par être considéré comme presque banal, malgré sa gravité latente. Incidemment, on lui attribue la mort d'Alexandre le Grand à Babylone en 323 av. J.-C., de Dante Alighieri en 1321 à Ravenne, de Charles Quint à Yuste en 1558, du Caravage à Porto Ercole en 1610, d'Oliver Cromwell à Londres en 1658, de Lord Byron à Missolonghi en 1824 ou de Fausto Coppi à Tortona en 1960, quelque temps après qu'il ait participé à une course cycliste en Haute-Volta. Le paludisme était endémique dans toute l'Europe, y compris en Europe du Nord comme à Saint-Pétersbourg et en Grande-Bretagne, depuis le ^v^e siècle av. J.-C. jusqu'au ^{xix}^e siècle. La chute de l'Empire romain doit autant aux « pestilences », dont la principale était le paludisme, qu'aux invasions barbares. D'ailleurs, la maladie a accompagné les Romains dans leurs conquêtes et elle s'est probablement répandue dans le Nouveau Monde avec les conquistadors... Elle a, en revanche, retardé la colonisation de l'Afrique. En effet, le paludisme à *Plasmodium falciparum* endémique en Afrique plus meurtrier que celui dû aux trois autres espèces infectant l'homme a longtemps dissuadé les militaires et les missionnaires européens – avec la fièvre jaune, il est vrai – de s'aventurer au-delà des régions côtières, longtemps réputées plus salubres grâce aux alizés, à l'air marin ou aux eaux saumâtres des lagunes. On découvrira plus tard que les anophèles côtiers sont souvent moins bons vecteurs que les espèces d'eau douce... Il faudra attendre le ^{xix}^e siècle pour que la quinine et la moustiquaire rendent enfin possible la conquête coloniale des terres africaines. Le scandale de Panama – corruption des journalistes et politiciens par Ferdinand de Lesseps pour camoufler les retards du percement du

canal sur fond de campagne antisémite – a opportunément fait oublier les milliers de morts d'ouvriers dues à la malaria et à la fièvre jaune entre 1881 et 1887, qui étaient pourtant à l'origine de cet ajournement. Les Américains surent empêcher le renouvellement de cette hécatombe grâce à Gorgas, nouveau responsable du chantier qui imposa le drainage et la généralisation de la moustiquaire de lit sur le chantier.

La première description clinique de la fièvre palustre est due à Susruta, médecin brahmane du VI^e siècle av. J.-C. Les fièvres sont identifiées, répertoriées et systématisées par Hippocrate, qui mentionne la splénomégalie palustre au V^e siècle av. J.-C. Les fièvres intermittentes, en particulier tierces ou quartes se manifestant donc les 1^{er} et 3^e ou 4^e jours, et phricodes, c'est-à-dire accompagnées de frissons, dont font partie les fièvres d'origine palustre, sont alors considérées comme « salutaires » car résultant du combat de la vie pour prévenir la mort. Cette typologie persiste jusqu'au XVIII^e siècle durant lequel la découverte des étiologies propres aux différentes fièvres conduira à une nosologie plus explicative que descriptive ou incantatoire.

La maladie a disparu des régions tempérées, autant grâce aux travaux d'assainissement et à l'amélioration de l'habitat qu'à la fragilité de l'anophèle, dépendant à la fois de l'eau et de la chaleur pour se reproduire et se développer. L'extension de l'élevage, en détournant les anophèles de l'homme, pourrait également avoir joué un rôle non négligeable. En revanche, l'endémie s'est maintenue dans la plupart des pays tropicaux, à cause d'un environnement écologique et économique particulièrement propice. Près de 40 % de la population mondiale est exposée au risque de transmission du paludisme, qui est présent dans 101 pays et représente un problème de santé publique dans 90 d'entre eux. Avec une incidence annuelle de 500 millions de cas et 2 millions de morts, des enfants pour la plupart, le paludisme demeure la première maladie mondiale à l'échelle de la planète et le principal problème de santé publique – en ce qui concerne les maladies infectieuses – même s'il est désormais concurrencé par le sida.

Le paludisme pourrait d'ailleurs revenir en Europe ou en Amérique du Nord, à la faveur des transports aériens : le confort, tout relatif mais suffisant pour les moustiques, et la rapidité de nos avions permettent aux vecteurs infectés d'Afrique équatoriale de venir contaminer les personnes vivant à proximité des aéroports. Cela reste contingent, bien sûr, par rapport à l'endémie mondiale, mais inquiète néanmoins nos autorités sanitaires, sans doute davantage que les risques de contamination des touristes qui, de plus en plus nombreux, vont découvrir les plaisirs des tropiques... Cependant, le risque d'importation du paludisme semble limité, en raison du nom-

bre réduit de vecteurs capables de prendre le relais des anophèles africains et de leur faible capacité de transmission.

Très tôt, l'attention des médecins et des naturalistes a été attirée par le lien décelable entre les malades et la proximité de lieux insalubres, ainsi que par le caractère saisonnier de l'affection. Cette relation avec les « miasmes », sortes d'esprits ou d'effluves s'élevant des eaux stagnantes, persistera jusqu'à l'époque moderne malgré quelques « précurseurs » qui proposent des explications plus conformes à notre vision actuelle : insectes des marais selon Susruta à Bénarès au VI^e siècle av. J.-C., ou « bestioles » du Nil, accusées au II^e siècle par Varron, un Romain d'Égypte, de transporter des « substances pernicieuses ». Hippocrate considérait que la cause de ces fièvres récurrentes, saisonnières, était la consommation des eaux stagnantes.

Quelle qu'en soit l'origine, maladie du « mal air », d'où le nom de malaria, ou des marais (*palus* en latin qui a donné paludisme), ces fièvres étaient traitées empiriquement par des plantes. Les plus célèbres et les plus efficaces, encore de nos jours, sont le quinquina (quinine) qui vient d'Amérique équatoriale andine et le Qinghaosu (artémisine) originaire de Chine. La première a été introduite dans la pharmacopée européenne par Sydenham au XVII^e siècle ; la seconde l'a été beaucoup plus récemment, à la fin du XX^e siècle, pour faire face à l'apparition des résistances aux antipaludiques. Il est à souligner que le plus ancien et le plus récent des médicaments antimalariques actuels sont extraits de plantes issues de la pharmacopée traditionnelle des zones dont elles sont originaires. L'Afrique produit également des plantes réputées efficaces. Mais l'absence d'études expérimentales et cliniques interdit encore leur adoption par les pharmacopées modernes.

Cela explique, sans doute, que le paludisme soit un sujet fortement médiatique avec de nombreux effets d'annonce scientifiques, économiques ou politiques. Paradoxalement, les moyens mis en œuvre pour contrôler la transmission et la maladie sont dérisoires par rapport au coût humain et même économique de la maladie. On estime à plus de 10 milliards d'euros par an le coût social et économique du paludisme. Les besoins pour financer les investissements et assurer la promotion de la lutte contre le paludisme s'élèveraient à environ la moitié, ce qui pourrait constituer une justification suffisante pour rassembler les fonds nécessaires. Or on peine aujourd'hui, malgré une coordination énergique, à réunir quelque 2 milliards d'euros pour parer au plus pressé. Cela tient, peut-être, à ce que les efforts considérables mis en œuvre après la Seconde Guerre mondiale n'ont pas rencontré le succès escompté ou que, la maladie touchant des populations peu solvables, on ne peut espérer de retour sur investissement.

La découverte du parasite, un hématozoaire microscopique, par Laveran (1880) puis du rôle de l'anophèle qui le transmet par Ross (1898) a brusquement ouvert des perspectives sur la possibilité d'un contrôle de la maladie. Si le clinicien fait porter ses efforts sur le traitement des accès palustres et s'efforce de placer le sujet exposé sous protection préventive ou curative constante, l'hygiéniste caresse l'espoir d'une destruction définitive de l'anophèle, synonyme d'éradication du paludisme. Les deux écoles ont cohabité durant quelques décennies et ont laissé des traces dans l'esprit des tropicalistes d'aujourd'hui. Se fondant sur le cycle du parasite, successivement chez l'homme puis chez le vecteur, avant de revenir au premier, deux théories se sont développées, voire se sont opposées.

Selon la première, empêcher le développement de la maladie chez l'homme était l'objectif prioritaire. Il en découlait le paradigme de prophylaxie, dont le but est de limiter les ravages de l'infection et les complications mortelles de la maladie. En se limitant à cette approche, on reconnaissait *a priori* être incapable d'empêcher l'infection et de juguler la transmission. La principale méthode proposée, outre le traitement des malades, était la prise quotidienne et permanente d'un antipaludique, défense chimique ou chimioprophylaxie, qui visait à réduire la densité de parasites dans le sang et ses conséquences morbides. Cette vision pragmatique devait se heurter à de sérieux écueils. La contrainte d'une prise quotidienne de médicaments qui n'étaient pas toujours exempts d'effets indésirables pouvait, à la rigueur, être acceptée par une population encore docile. Mais l'apparition de résistances aux différentes molécules utilisées imposa le recours à des médicaments de plus en plus toxiques et coûteux. Les recherches sur le vaccin constituent une voie alternative qui pourrait, peut-être, empêcher l'infection ou, avec un outil différent de l'antipaludique chimique, parvenir au même résultat de contrôle de la parasitémie et des complications pathologiques. Le vaccin antigamétoocyte – dit « altruiste » parce qu'il n'empêche ni l'infection, ni l'accès palustre – vise à bloquer le développement du parasite chez le vecteur et à interrompre ainsi la transmission.

La seconde option était de s'attaquer à l'anophèle, responsable de la transmission du parasite. La lutte contre les moustiques correspondait à une pratique ancestrale, même si la relation entre ces derniers et les fièvres palustres n'était pas établie. La lutte contre les populations de vecteurs a été au cœur de l'activité de nombreux acteurs de la santé depuis le début du XX^e siècle. Indiscutablement liée à la découverte de la transmission vectorielle, qui confère au concept ses fondements, mais également au développement de moyens appropriés, la lutte antivectorielle a connu son heure de gloire après la

Seconde Guerre mondiale. Une première approche a consisté à assécher des marécages, source principale des moustiques en général et des anophèles en particulier. D'autant mieux acceptés qu'ils s'opposaient au paradigme classique de la fièvre des marais, les travaux d'assainissement que l'Europe a connus jusqu'à la Seconde Guerre mondiale ont permis d'en éliminer le paludisme. Par la suite, une stratégie plus offensive n'envisageait rien moins que de détruire les anophèles responsables de la transmission en s'attaquant aux larves aquatiques ou aux adultes aériens, en fonction de l'écologie des anophèles. Elle a été rendue possible grâce au développement de la chimie et à la découverte d'insecticides puissants, rémanents et faciles à manipuler. L'utilisation à une large échelle du DDT, découvert à la fin du XIX^e siècle mais dont les propriétés insecticides n'ont été décrites qu'à la fin des années 1930, a commencé à partir de 1946. Des campagnes d'épandage ont été entreprises dans plusieurs pays d'Europe et d'Amérique avant d'être coordonnées par l'OMS, dès 1955, au sein d'un programme mondial d'éradication du paludisme. Ce fut l'époque de traitements fumigènes à partir de camions ou d'appareils transportés à dos d'homme pour traquer les moustiques jusque dans leurs lieux de repos et qui ont rythmé la vie quotidienne de tous les lieux habités, du moins dans les pays tropicaux. Cette guerre sans merci fut abandonnée en 1972 – moins de vingt ans plus tard – à cause des résultats mitigés, du coût devenu soudain inacceptable pour les promoteurs et du désastre écologique annoncé par les spécialistes de l'environnement. Certes, l'impact des insecticides sur l'environnement est un problème complexe, à l'évidence réel, mais qui n'a sans doute pas fait l'objet de suffisamment de recherches pertinentes pour pouvoir être résolu. La résistance des anophèles aux insecticides, d'ailleurs apparue en 1953 avant même le lancement du programme mondial d'éradication, est la principale cause de l'échec de cette stratégie. La découverte d'insecticides biologiques pourtant prometteurs ou l'utilisation de prédateurs naturels soigneusement sélectionnés comme certaines espèces de poissons n'ont pas vraiment apporté de solution à ce problème.

Le coup d'arrêt du programme relève, en fait, d'une option politique qui privilégiait les soins de santé primaire, plus proches des populations et moins coûteux. Ce qui subsiste aujourd'hui de cette expérience, ce sont des aspersion intradomiciliaires de DDT, encore autorisé dans certains pays à faible revenu, ou de pyrèthrinoides – dérivés de synthèse du pyrèthre – qui l'ont remplacé, le plus souvent en réponse à une situation ponctuelle comme une épidémie dans une région de paludisme instable.

Une troisième voie, malheureusement peu explorée, pourrait venir de l'observation des activités humaines influant ou non sur la transmission.

Les anophèles piquent à certaines heures de la nuit, qui peuvent correspondre à des activités humaines particulières. Le changement de mode de vie ou d'habitudes que connaissent les régions rurales des pays en développement peut augmenter artificiellement le contact homme/vecteur. On a ainsi mentionné l'arrivée de la télévision par satellite dans les villages, qui se traduit par une exposition aux piqûres d'anophèles prolongée, plus tardive et moins facilement évitable.

L'habitat ou certains comportements peuvent faciliter le développement des gîtes. Le développement du maraîchage urbain, sous la forme de petits jardins nécessitant un stockage de l'eau ou le forage de puits peu profonds ou de céanes, favorise la multiplication des anophèles dans des lieux qui en sont habituellement dépourvus en raison de la pollution ou d'infrastructures défavorables.

Les animaux de compagnie ou l'élevage du bétail, ressource et mode d'épargne traditionnels renforcés par la crise économique actuelle, peuvent attirer les vecteurs ou au contraire les détourner de leur cible humaine.

Il est possible de faciliter la prise en charge des patients, notamment au sein de la communauté ou de la famille, et de l'adapter au contexte épidémiologique ou socio-économique. Ainsi, il a été montré que l'information des mères et leur accès à des médicaments appropriés permettent le traitement précoce des fièvres de l'enfant avant qu'elles ne s'aggravent. La réduction de mortalité observée est spectaculaire, d'autant plus qu'elle améliore l'offre médicale et le recours aux soins pour d'autres affections.

Enfin, les moyens de lutte ancestraux développés pour répondre aux nuisances des insectes peuvent être étudiés pour renforcer notre arsenal d'insecticides. De même, l'utilisation de ces méthodes et la maîtrise de leur représentation au sein des populations concernées peuvent conduire à améliorer sensiblement les stratégies qui leur sont proposées.

Le moustique transgénique est une option récente, particulièrement innovante, mais qui n'est pas sans poser de nombreuses questions. L'ambition serait de créer un OGM résistant à l'infection par la plasmodie et donc incapable d'en assurer la transmission. Le degré d'efficacité à l'égard des différentes espèces de *Plasmodium* (il en existe quatre parasitant l'homme, mais bien plus si l'on considère l'ensemble des vertébrés), voire de souches, est une première difficulté non résolue et apparemment plus complexe qu'il n'y paraissait. Le deuxième écueil pourrait être la survie et la reproduction de ce moustique, capable de transmettre ses propriétés génétiquement modifiées à sa des-

cendance, dans le milieu extérieur, c'est-à-dire sans le secours des chercheurs et de leur laboratoire. Enfin, la gageure sera d'intégrer ce moustique « de cirque » aux autres programmes de lutte antipaludique : quelles seront ses relations, en particulier compétitives, avec les moustiques de la même espèce et avec les moustiques des autres espèces vectrices, quelles seront les réactions que la nature ne manquera pas de lui imposer ? Plus ironiquement encore, comment lui éviter les pièges que l'on s'ingénie à tendre à l'ensemble des moustiques qui nous agressent ?

Le paludisme, toujours vainqueur, continue de défier l'intelligence humaine. L'OMS, revenue depuis les années 1990 à une stratégie plus réaliste, recommande aujourd'hui d'associer les diverses méthodes de lutte au sein d'un nouveau programme mondial, *Roll Back Malaria* : « Faire reculer le paludisme ». Son slogan est désormais « Réduire la morbidité – Prévenir la mortalité ». La stratégie, dite de lutte intégrée, repose donc désormais sur un trépied. En premier lieu, le traitement précoce des cas suppose un diagnostic et un recours rapide à des soins appropriés, notamment en utilisant des médicaments efficaces et bien tolérés. Dans les pays de forte endémie, la disponibilité des médicaments dits de « première ligne » au niveau des ménages favorise un traitement rapide des fièvres avant leur aggravation. Ensuite, une chimioprophylaxie ciblée est proposée aux populations à haut risque ou vulnérables comme les nourrissons, les femmes enceintes et les migrants. Enfin, la lutte antivectorielle doit rester accessible aux populations victimes du paludisme, dont on a déjà dit qu'elles étaient pauvres. Ces trois méthodes, en principe indissociables, sont modulées et adaptées en fonction de l'épidémiologie du paludisme et du contexte local, notamment de l'accès aux soins. Dans les régions tropicales humides, la transmission est élevée et souvent permanente, ce qui se traduit par un paludisme holoendémique. Les mesures de lutte, notamment la prise en charge des patients, seront pérennes avec des algorithmes de traitement appropriés : on considère généralement que la fréquence de fièvres attribuables au paludisme oscille entre 30 % en saison sèche et 60 % en saison des pluies. Les enfants sont les principales victimes et acquièrent des capacités de défense qui leur permettent à l'âge adulte d'être moins fréquemment malades, mais surtout avec une sévérité moindre. En région de savane, la transmission est intermittente, c'est-à-dire irrégulière. Absent ou négligeable pendant les mois de saison sèche, le paludisme réapparaît chaque année avec les pluies et concerne toute la population, enfants comme adultes. Les régions désertiques ou montagneuses, où le paludisme est instable, connaissent des épidémies récurrentes, meurtrières, qui atteignent la totalité de la population sans distinction d'âge.

La protection individuelle ou collective contre le vecteur connaît donc un regain, mais à une échelle plus raisonnable afin de répartir les coûts et de réduire, autant que faire se peut, les nuisances engendrées par l'utilisation des insecticides. Dans ce contexte, le retour à la moustiquaire est devenu incontournable. Indiscutablement, elle protège efficacement des piqûres de moustique ; accessoirement, la réduction de nuisance qu'elle entraîne est particulièrement appréciée par ses utilisateurs et constitue en soi un argument majeur.

Le mot n'est apparu qu'au XIX^e siècle, mais la moustiquaire est d'un usage très ancien. Elle était déjà connue des Égyptiens qui la fabriquaient à partir de filet de pêche et se protégeaient, grâce à elle des « mouches » ; cela peut paraître surprenant lorsque l'on sait qu'elles devaient leur efficacité davantage à l'odeur de poisson qu'à la taille de leurs mailles. Sans doute préfiguraient-elles les moustiquaires imprégnées d'aujourd'hui, du moins dans leur composante « répulsive »... Cléopâtre, dit-on, dormait et sans doute même voyageait sous moustiquaire. Des récits chinois attestent de son utilisation régulière, du moins chez les riches, sous la dynastie Jin au III^e siècle apr. J.-C. Curieusement, cette moustiquaire devait connaître une destinée romantique. Appelée « *cônôpeon* » chez les Grecs (de « *ônôps* », moustique), elle devint *conopeum* chez les romains. Elle fut également le conopé, voile recouvrant le Tabernacle, pour symboliser la tente utilisée par les juifs lors de l'Exode. Au Moyen Âge, le conopée, véritable rideau entourant le lit, protégeait davantage des regards indiscrets que des insectes. Au siècle des Lumières, il devint le « canapé », alcôve feutrée où Cunégonde s'abandonna dans les bras de Candide, avant d'être le canapé de nos salons... En Afrique, probablement importée par les Arabes au XI^e siècle, elle semble également utilisée depuis longtemps, au moins par une élite. Dans le rituel songhaï du XVI^e siècle, l'intronisation du roi, qui durait huit jours, se déroulait sous une moustiquaire. Le cœur de ce royaume se situait dans le Delta intérieur du Niger, justement réputé pour l'agressivité de ses insectes.

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

C'est à la fin des années 1970 que l'OMS, sous l'impulsion de deux chercheurs de l'Orstom, Jacques Hamon et Guy Quélenec, qui y étaient en poste, recommanda de remplacer le DDT par un pyréthrianoïde de synthèse, groupe de substances nou-

vement découvertes comme insecticide utilisable en santé publique. À l'inverse du DDT, les pyréthrinoides présentent l'avantage d'être peu toxiques pour les mammi-fères, ce qui favorise leur emploi à l'intérieur des maisons tout en conservant une grande efficacité contre les arthropodes et une bonne rémanence. Dès 1975, des essais expérimentaux d'imprégnation de tissus entrant dans la confection des moustiquaires ont été effectués, d'abord avec des organophosphorés et un carbamate puis avec des pyréthrinoides. Avec l'appui financier de l'OMS, plusieurs essais de terrain ont été réalisés en Afrique, en Amérique latine et en Asie. Les tout premiers résultats entomologiques après imprégnation par trempage de moustiquaires intactes et trouées, d'emblée probants, furent obtenus dans une station expérimentale du Centre Muraz OCCGE (Organisation de coopération et de coordination pour la lutte contre les grandes endémies en Afrique de l'Ouest) en 1983 en Haute-Volta – le Burkina Faso actuel – par une équipe de l'Orstom à laquelle appartenait Frédéric Darriet, dirigée par Pierre Carnevale dont le nom reste incontestablement lié à la découverte de l'efficacité des moustiquaires imprégnées. Simultanément, des résultats cliniques positifs ont été obtenus au Mali. Les premiers résultats parasitologiques positifs ont été obtenus peu après en Gambie, Chine, Tanzanie, au Burkina Faso...

On peut s'interroger aujourd'hui sur l'absence de prise de brevet à aucun niveau de ces procédés, concernant une invention dont le chiffre d'affaires annuel s'élève environ à un demi-milliard d'euros. Les chercheurs d'alors, plus encore que ceux d'aujourd'hui, estimaient sans doute qu'un tel outil de santé publique ne saurait appartenir dès le début qu'au domaine public.

La moustiquaire est une protection mécanique simple, limitant de façon très efficace le contact homme-vecteur, donc la transmission au moment où elle est maximale au cours du nyctémère, c'est-à-dire la nuit. Malgré le désagrément qu'elle peut représenter dans des régions chaudes et humides, son efficacité est reconnue depuis longtemps, même si elle n'empêche pas tout contact entre le moustique et le dormeur, notamment en cas de mauvaise utilisation ou de déchirure. Cependant, une moustiquaire intacte oblige le moustique à aller chercher son repas sanguin ailleurs, le plus souvent hors de la maison et parfois sur un hôte différent.

Les nombreuses études de terrain effectuées depuis la fin des années 1980 ont permis de comprendre l'apport décisif de l'imprégnation des moustiquaires par un pyréthrin-oidé. Elles ont clairement montré une double action, individuelle et collective, encore appelé « effet de masse ». La première action est facilement mise en évidence et permet de repousser les limites naturelles de l'efficacité des moustiquaires : déchirures

fréquentes et inévitables ou bordage insuffisant, qui permettent la pénétration du moustique, et contact du dormeur avec le tulle, qui favorise une piqûre à travers la moustiquaire... En outre, le changement de comportement des moustiques observé avec une moustiquaire non imprégnée intacte est décuplé par l'imprégnation. Celle-ci entraîne un effet à la fois répulsif, qui éloigne les moustiques, et un effet choc, ou « knock down », qui les tue immédiatement lorsqu'ils se posent sur le tissu ; cela restreint les contraintes d'utilisation et augmente la protection. L'impact collectif a été découvert lors de l'installation de multiples moustiquaires, soit dans la même pièce, soit plus largement au sein d'une communauté. Il se produit une synergie entre les moustiquaires voisines, en fonction de leur proximité mais surtout de la plus grande proportion de la communauté dormant sous moustiquaires et les effets de l'insecticide paraissent à la fois significativement augmentés et intéresser un espace élargi.

Ces premiers résultats ne pouvaient que diviser la communauté scientifique : comment accepter qu'un outil aussi sommaire et ancestral – même imprégné par un produit issu de la synthèse chimique – aboutisse là où des technologies spectaculaires, modernes et coûteuses qui plus est avaient échoué ? Beaucoup des critiques qui furent présentées étaient fondées. Elles ont donc été fécondes, ne serait-ce que pour orienter les recherches et améliorer les programmes de lutte contre le paludisme.

L'hypothèque du risque pour les utilisateurs comme pour l'environnement a été assez rapidement levée, bien qu'il soit prudent de maintenir une vigilance à cet égard, surtout lorsque l'on introduit de nouveaux produits, formulations ou dosages.

Sans parler de la réduction du nombre de piqûres, directement appréciée par la population, l'efficacité des moustiquaires imprégnées a surtout été mesurée grâce à des critères épidémiologiques. La réduction de la mortalité – de l'ordre de 20 % toutes causes confondues lorsque les moustiquaires sont installées correctement et à une large échelle – ainsi que la baisse de la morbidité palustre – de moitié, y compris pour les formes cliniques sévères – ont été observées dans la plupart des études menées dans le monde, notamment en Afrique subsaharienne. Ces résultats doivent, toutefois, être nuancés. De nombreux facteurs interviennent, à commencer par les méthodes de mesure elles-mêmes : il est difficile d'évaluer la mortalité ou la morbidité palustre, *a fortiori* une différence qui peut être liée à divers biais ou facteurs de confusion, comme les mesures d'accompagnement nécessairement associées à ces études. D'ailleurs, les opposants aux moustiquaires imprégnées soulignent que ces résultats ont été obtenus au cours d'études de courte durée, et que l'on manque singulièrement de recul pour apprécier leur efficacité à long terme.

À cet égard, la baisse de la transmission, parce qu'elle est durable, représente un objectif très intéressant. Le nombre de piqûres infectées, c'est-à-dire celles qui transmettent le parasite, est abaissé de 75 % à 90 % selon les endroits, voire davantage. À tout le moins, la suppression des pics saisonniers de transmission est régulièrement confirmée par les études menées en Afrique. Cependant, les adversaires des moustiquaires imprégnées avancent qu'il n'y a pas de relation proportionnelle entre le niveau de transmission entomologique et la morbidité, et que, au-delà d'un certain seuil d'ailleurs très bas, la réduction de la transmission ne saurait avoir d'impact significatif sur le nombre d'accès palustres, ni sur la mortalité. Mais ils ne tiennent pas compte de la répartition de ces accès en fonction de l'âge et des saisons, ni par conséquent des effets cumulatifs d'une répétition rapprochée d'épisodes infectieux, et encore moins des autres possibilités d'intervention qui sont offertes lorsque la pression morbide s'allège : avec moins d'épisodes fébriles, le recours aux soins semble plus systématique et l'accès aux médicaments plus facile. En pratique, il a bien été constaté qu'une utilisation bien contrôlée des moustiquaires imprégnées entraînait une baisse de transmission qui elle-même s'accompagnait d'une réduction significative du nombre d'accès palustres chez les sujets à risque et très probablement avec une sévérité moindre de chacun d'entre eux. Une fois de plus persiste la critique de l'absence de confirmation à long terme d'un résultat considéré par les sceptiques comme temporaire ou, au pire, illusoire.

Les effets pervers entraînés par l'utilisation des moustiquaires imprégnées ne sont pas toujours bien évalués. L'effet irritant, répulsif des pyréthrianoïdes utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires peut conduire à des changements de comportements du moustique, qui piquera plus volontiers à l'extérieur des habitations et éventuellement à d'autres heures. Plusieurs auteurs ont attiré l'attention sur les possibilités de résultats effectivement satisfaisants quant à la réduction du contact homme-vecteur, mais sujets à discussion parce que soumis à des facteurs de confusion. Ainsi, la chute brutale de densité d'anophèles agressifs, interprétée *a priori* comme une réduction de la taille de la population de vecteurs, peut être en rapport avec un détournement massif des espèces habituellement endophiles et anthropophiles qui iraient à l'extérieur des habitations et/ou vers d'autres hôtes ; dans ce cas, la transmission peut être déplacée dans l'espace ou le temps, rendant moins pertinent l'usage des moustiquaires imprégnées. En outre, la baisse du taux d'infection des moustiques peut être due non pas à une durée de vie plus courte, qui constitue le but visé, mais à des repas sanguins pris en dehors des habitations et/ou sur des hôtes non humains, donc non

infectés, ce qui n'a aucun impact sur la longévité des anophèles qui risquent de revenir. Plus grave, ces moustiques peuvent être porteurs de gènes de résistance aux insecticides qui se dissémineraient ainsi rapidement. En revanche, on a constaté que la réduction de transmission ne semble pas avoir d'influence sur les parasites quant à l'évolution de la résistance aux antipaludiques, éventuellement sélectionnée par les anophèles. Ce résultat n'était pas évident dans la mesure où le flux de parasites entre les sujets infectés et/ou malades, modifié lors d'une quelconque intervention, peut entraîner des recombinaisons génotypiques.

Puisque l'on a constaté la grande efficacité de la moustiquaire imprégnée sur le court terme, il faut la rendre pérenne. La protection conférée par les moustiquaires imprégnées est largement dépendante de leur entretien et de l'absence de résistance aux insecticides utilisés.

Les détracteurs rappellent, d'une part, que les risques de défaillance sont élevés, compte tenu des contraintes ressenties au quotidien par l'utilisateur. D'autre part, ils prédisent, soit par baisse de l'immunité acquise en cas de réduction de la transmission, soit en raison de piqûres infectées reçues en dehors de la moustiquaire, le maintien au niveau d'endémie antérieur à l'intervention ou le retour, après une éventuelle baisse transitoire, à ce même niveau. Ce pessimisme n'a jusqu'à présent pas été confirmé par les faits. Mais il souligne l'importance d'accorder une attention toute particulière aux deux principaux facteurs qui pourraient effectivement être cause d'échec : le coût encore dissuasif des moustiquaires et l'emploi d'insecticides adaptés dont il faut vérifier l'efficacité, garantir l'absence de nocivité pour l'homme et assurer l'accessibilité. La réimprégnation, dont il fallait scrupuleusement respecter la périodicité, ne pose plus de réel problème grâce aux techniques d'incorporation de l'insecticide dans la matière même du tissu lors de sa fabrication : la rémanence est ainsi repoussée à au moins 2 ou 3 ans, soit la durée de vie de la moustiquaire elle-même. En revanche, le coût de la moustiquaire demeure un facteur limitant, moins en raison de son prix que de la mobilisation des fonds nécessaire pour la mettre à disposition des populations. La prise en charge de la distribution par l'utilisateur, l'État, les collectivités locales, des ONG, divers donateurs privés, ou partagée entre tous en fonction d'une péréquation difficile à définir, donne lieu à un débat qui est loin d'être résolu.

Malgré tous ses avantages, la moustiquaire imprégnée ne constitue pas une méthode parfaitement efficace ; elle doit s'intégrer dans une stratégie plus large, associant une offre de soins appropriée, ce qui n'est pas toujours le cas.

La pérennisation de la moustiquaire imprégnée doit faire appel à une vigilance particulière, s'exerçant à trois niveaux :

- les recherches fondamentales doivent être poursuivies pour étudier les mécanismes de résistance aux insecticides, identifier de nouvelles molécules et étudier les associations pertinentes, comme cela est fait pour les médicaments antipaludiques ;
- les recherches appliquées permettront la surveillance des populations locales de moustiques pour évaluer leur sensibilité aux insecticides recommandés, signaler l'émergence d'une éventuelle résistance et son impact sur les populations de vecteurs, sur leur comportement et sur la transmission du paludisme ;
- enfin, les recherches opérationnelles sur les matériaux permettant de faciliter l'incorporation des insecticides au cours de la fabrication du tissu, la distribution des moustiquaires, la mise en place de financements appropriés, les messages à destination des autorités sanitaires ou de la population favoriseront la promotion et l'expansion des moustiquaires imprégnées.

Dès sa création, l'Orstom a été en première ligne dans la lutte contre le paludisme. En Afrique subsaharienne tout particulièrement, où l'on observe plus des trois quarts des cas de paludisme déclarés dans le monde, les équipes de l'Orstom ont étudié la systématique et l'écologie des anophèles, l'épidémiologie du paludisme et, depuis une trentaine d'années, les stratégies de contrôle de la maladie.

Dans cet ouvrage, Frédéric Darriet rassemble les principaux résultats des recherches qu'il a menées sur les insecticides servant à une lutte antivectorielle à l'échelle communautaire. Prévention au sens strict, avec l'ambition d'empêcher l'infection et non pas seulement d'en prévenir les conséquences, elle doit tenir compte de multiples facteurs tels que l'écologie du moustique, qui varie avec les conditions environnementales, le développement inéluctable des résistances, les habitudes sociales ou les contraintes économiques. Ces travaux, commencés dans les années 1980, avaient pour objectif de vérifier l'efficacité et l'applicabilité des moustiquaires imprégnées d'insecticide comme principal moyen de protection individuelle. L'ensemble des études a montré l'efficacité de ce moyen de lutte contre le paludisme à l'échelle communautaire. Rapidement, l'extension des résistances – aussi bien aux médicaments qu'aux insecticides – et les contraintes de la crise économique qui conduisent à privilégier une approche plus pragmatique et abordable ont nécessité une réorientation des recherches sur les insecticides à même d'anticiper leur inefficacité prévisible. Cette démarche incorpore les fondamentaux liés à l'emploi des insecticides et aux facteurs qui doivent en faciliter l'usage dans le contexte africain.

RÉFÉRENCES

- BOËTE C., 2006** –
Des moustiques transgéniques peuvent-ils vaincre le paludisme ? *Le Monde Diplomatique*, juillet : 20-21.
- CARTWRIGHT F. F., BIDDIS M. D., 1972** –
Disease and history. Dorset Press ed, New York, 248 p.
- COOSEMANS M., D'ALESSANDRO U., 2001** –
Plaidoyer pour les moustiquaires imprégnées dans les programmes de lutte contre le paludisme. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 94 : 169-173.
- CORBELLINI G., 2004** –
«Paludisme». In Lecourt D. : *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF éd, coll. Quadrige : 833-837.
- COT M., 2005** –
Quel avenir pour la recherche clinique sur le paludisme ? *Rev. Epidémiol. Santé Publique*, 53 : 291-297.
- DARRIET F., ROBERT V., VIEN N. T., CARNEVALE P., 1984** –
Évaluation de l'efficacité sur les vecteurs du paludisme de la perméthrine en imprégnation sur des moustiquaires intactes ou trouées. Doc OMS, Genève, WHO/VBC/84.899 et WHO/MAL/84.1008.
- DODIN A., RODHAIN F., DODIN F., sd** –
Mal Air. Malaria. Paludisme. Tropical Pathology Society éd., Londres, 128 p.
- HARPER P. A., LISANSKY E. T., SASSE B. E., 1947** –
Malaria and other insect-borne diseases in the South Pacific campaign 1942-45. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 27 (suppl. 1).
- HERVY J. P., 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 des moustiquaires. Document Technique OCCGE,, Doc. Tech. OCCGE n° 7353, 14 p.
- LINDSAY S. W., GIBSON M. E., 1988** –
Bednets revisited : old idea, new angle. *Parasitology Today*, 4 : 270-272.
- MOUCHET J., CARNEVALE P., COOSEMANS M., JULVEZ J., MANGUIN S., RICHARD-LENOBLE D., SIRCOULON J., 2004** –
Biodiversité du paludisme dans le monde. Paris, John Libbey Eurotext, 428 p.
- Orstom, 1994** –
«Paludisme». In : *Sciences au Sud. Dictionnaire de 50 années de recherche pour le développement*. Paris, Orstom : 102-103.

- RANQUE P., TOURÉ Y. T., SOULA G., LE DU, DIALLO Y., TRAORÉ O., DUFLO B., BALIQUE H., 1984** –
Étude expérimentale sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine dans la lutte contre le paludisme. *Parassitologia*, 26 : 261-268.
- ROBERT V., CARNEVALE P., 1991** –
Influence of deltamethrin treatment of bednets on malaria transmission in the Kou Valley, Burkina Faso. *Bull. WHO*, 69 : 735-740.
- TAKKEN W., 2002** –
Do insecticide-treated bednets have an effect on malaria vectors ? *Trop. Med. Intern. Health*, 7 : 1022-1030.
- TRAPE J. F., 2001** –
Les limites des moustiquaires imprégnées dans la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 94 : 174-179.
- TUBIANA M., 1995** –
Histoire de la pensée médicale. Paris, Flammarion, coll. Champs, 714 p.
- VILLEY R., MANDONNET C., CAMPBELL P., 1976** –
Histoire du diagnostic médical. Paris, Masson, 219 p.

Introduction

Qu'elles soient bactériennes, parasitaires ou virales, les maladies ont toujours eu un impact négatif sur les activités économiques d'une région. Un homme ou une femme malade ne peut plus cultiver son champ ou se rendre sur son lieu de travail. Cette souffrance humaine se répercute sur le revenu familial, qui lui-même conditionne la ration alimentaire, l'hygiène et la qualité de vie de tous les jours. Cette situation, lorsqu'elle se prolonge, entraîne un affaiblissement de la cellule familiale ou de la communauté villageoise toute entière. C'est pourquoi, sans remèdes, les sociétés affectées s'affaiblissent en devenant toujours plus sensibles au fléau qui les agresse.

Dans la Haute Antiquité, les Égyptiens avaient remarqué la relation étroite qui existait entre les épidémies de fièvres et la saison pluvieuse, propice à la prolifération des moustiques. En l'an 450 av. J.-C., le médecin grec Hippocrate recommandait aux urbanistes de construire les villes loin des marécages. Mais l'eau a toujours attiré l'homme car, sans eau, il ne peut y avoir de vie organisée. Or, en s'installant près des rives et des rivages, les sociétés humaines se sont rapprochées des moustiques dont les stades larvaires se déroulent dans les milieux aquatiques. Les moustiques ont découvert en l'homme une source de nourriture en même temps que les parasites et les virus y ont trouvé de concert un nouvel hôte. Nous voici donc en présence du trio moustique/agent pathogène/homme, qui cause bien du souci à l'humanité. Un moustique sain se gorge du sang d'un homme porteur de l'agent infectieux. Le parasite ingéré se transforme dans son estomac puis gagne, sous une forme différente, le thorax de l'insecte. Ces parasites, qu'ils soient hématozoaires, virus ou filaires, sont ensuite réinoculés par le moustique à un homme sain. La boucle est bouclée et le cycle se perpétue naturellement.

De toutes les maladies parasitaires transmises par les moustiques, le paludisme est la plus meurtrière. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), deux milliards de personnes vivent dans des zones de forte endémie. Cette parasitose engendre de 300 à 500 millions de cas cliniques chaque année dont plus de 90 % sont recensés dans les pays situés en Afrique subsaharienne. Plus grave encore, le paludisme provoque tous les ans de un à trois millions de décès, dont les trois quarts

touchent des enfants de moins de cinq ans. Le fardeau économique est d'autant plus lourd que les pays victimes de cette maladie comptent parmi les plus pauvres de la planète. De plus, la déforestation, l'urbanisation croissante, les guerres et la dégradation des systèmes de santé rendent la situation encore plus préoccupante. Les moustiques du genre *Anopheles* sont les seuls à transmettre les espèces de *Plasmodium* responsables des paludismes humains. En Afrique subsaharienne, deux complexes d'espèces assurent la presque totalité de la transmission : *Anopheles gambiae* s.l. Giles, 1902 et *Anopheles funestus* s.l. Giles, 1900.

Depuis longtemps, les hommes ont mené une lutte acharnée contre les anophèles, la plus spectaculaire ayant été dirigée par le programme mondial d'éradication des paludismes. En 1955, les experts ont proposé un programme en trois phases. La première phase, dite d'attaque, consistait en des traitements de masse au DDT pour interrompre la transmission. Au cours de la deuxième phase, dite de surveillance, les malades étaient soignés et les derniers foyers résiduels traités avec du DDT. Enfin la troisième phase, dite de consolidation, prévenait la réintroduction des vecteurs et des parasites. Il y eut certes, dans certaines régions du monde, des succès remplis de promesses, mais des échecs aussi qui ont enseigné les erreurs à ne plus commettre. La non-sélectivité du DDT, son accumulation dans les milieux naturels ainsi que les graves déséquilibres biologiques découverts au sein des zones traitées ont rapidement mené à son interdiction dans la plupart des pays du monde. De même, les insecticides qui ne présentaient pas de sélectivité vis-à-vis de la faune non cible ont été éliminés des programmes de lutte antivectorielle. Aujourd'hui, et contrairement au passé, le caractère dégradable d'une substance doit être sa propriété essentielle. Cette stratégie fondée sur le respect de l'environnement évite ainsi une trop grande accumulation de toxiques dans les milieux.

Dans les années 1970, l'arsenal des insecticides utilisables en santé publique s'est enrichi d'une famille chimique nouvelle : les pyréthrinoides. Ces composés sont utilisés pour le traitement des maisons mais aussi et surtout pour les imprégnations de moustiquaires. Les politiques de santé publique de nombreux pays africains incluent les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides dans les programmes nationaux de lutte contre le paludisme. Dans le même élan, le programme *Roll Back Malaria* de l'OMS vise, au cours des cinq années à venir, à multiplier par 30 le nombre de personnes possédant une moustiquaire imprégnée. Une analyse détaillée de 65 évaluations menées dans différents pays (LENGELER, 1998) montre que 336 000 décès pourraient être évités annuellement si chaque enfant de moins de cinq ans se trouvait protégé par une

moustiquaire imprégnée. Or, la découverte en Afrique de nombreuses populations de *A. gambiae* s.l. résistantes aux pyréthrinoïdes a remis en cause l'efficacité de cet outil de lutte. Les questions sont nombreuses sur ce sujet et les réponses attendues avec une attention soutenue de la part de la communauté internationale.

Cet ouvrage expose dans le premier chapitre les progrès réalisés dans la lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme depuis l'avènement des insecticides de synthèse jusqu'à nos jours. Les chapitres suivants traitent des moustiquaires imprégnées d'insecticides et de leur impact dans la lutte contre le paludisme. Les diverses actions de recherches décrites dans ce livre, qu'elles aient été menées sur les anophèles sensibles ou bien résistants aux pyréthrinoïdes, sont présentées à la manière d'une enquête scientifique où les questions qui trouvent une réponse appellent sans cesse de nouvelles problématiques. Cette démarche scientifique est génératrice de recherches qu'il est du devoir du chercheur de mettre en avant, afin que les moustiquaires imprégnées demeurent le pivot des actions de lutte de demain.

Modes d'action des principaux insecticides dans la lutte contre les moustiques

La découverte de composés possédant une action insecticide remonte à l'Antiquité. Elle ne concernait à l'origine que des substances naturelles, d'origine minérale et végétale. C'est ainsi que l'arsenic, les huiles minérales, le pyrèthre, la roténone et la nicotine furent utilisés pendant des siècles pour détruire les insectes. Les méthodes de lutte, plutôt empiriques, faisaient appel à des poudres et à des huiles minérales ainsi qu'à des décoctions, des broyats ou bien encore à des infusions de plantes. Ce n'est qu'au milieu du XX^e siècle, grâce aux progrès de la chimie organique, qu'il a été possible de synthétiser les premiers insecticides chimiques. Ce sont pour la plupart des molécules beaucoup plus actives et stables que les composés naturels, mais aussi plus toxiques pour l'homme et son environnement. Les insecticides les plus utilisés tant en agriculture qu'en santé publique appartiennent aux familles chimiques des organochlorés, des pyréthrinoïdes, des carbamates et des organophosphorés.

MODE D'ACTION DES INSECTICIDES ORGANOCHLORÉS ET PYRÉTHRINOÏDES

Les insecticides organochlorés se divisent en trois groupes selon la structure chimique de leurs composés : le DDT, le lindane et les cyclodiènes (dieldrine). Le DDT fut synthétisé en 1873 par Othmar Zeidler mais ce n'est qu'en 1939 que le chimiste Paul Hermann Müller lui découvrit des propriétés insecticides puissantes. Ce composé a été largement utilisé en agriculture mais aussi en santé publique et il devint, dans les années 1950, le pivot du programme mondial d'éradication du paludisme. Le DDT contribua à sauver des millions de vies humaines, mais sa trop grande persistance dans les milieux naturels a entraîné son interdiction dans la plupart des pays. Le DDT fut le précurseur de la famille des organochlorés avec, à sa suite, la synthèse de la dieldrine et du lindane, pour ne citer que les plus connus.

Les pyréthrinoïdes ont été conçus à partir des « ancestrales » pyrétrines naturelles extraites des capitules de fleurs de pyrèthre (*Chrysanthemum cinerariaefolium*). En bordure de la mer Méditerranée, des hommes dans la Haute Antiquité utilisaient déjà des préparations de ces fleurs pour lutter contre les « nuisances domestiques ». De nos jours encore, au Kenya et en Tanzanie, de vastes champs de chrysanthèmes sont cultivés afin d'en extraire l'insecticide naturel.

Les pyréthrinoïdes se divisent en deux groupes. Le premier se compose de produits à base d'alcool phénoxybenzyl. Ces pyréthrinoïdes, qui regroupent essentiellement la perméthrine et la bifenthrine, se caractérisent par des toxicités faibles vis-à-vis des mammifères et par une action rapide sur les insectes (effet knock-down = KD). Les chimistes ont par la suite greffé un radical cyano sur la position alpha de l'alcool, donnant ainsi naissance aux pyréthrinoïdes alpha-cyanés, dits de groupe 2. Cette catégorie de produits qui comprend entre autres la deltaméthrine, la lambda-cyhalothrine et l'alpha-cyperméthrine se révèle à la fois plus stable et plus active que les composés du groupe 1. En revanche, les alpha-cyanés se montrent 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.

Les pyréthrinoïdes agissent sur le canal sodium (Na^+) en augmentant la fréquence des décharges nerveuses (type I) ou le temps d'ouverture des canaux (type II) (SALGADO *et al.*, 1983). Cette action neurotoxique provoque une transmission répétée ou continue de l'influx nerveux, qui aboutit à des convulsions puis à la tétanie de l'insecte (effet KD). L'action de ces insecticides se manifeste également par une perturbation des échanges en ions calcium (Ca^{++}) et magnésium (Mg^{++}) qui, normalement, circulent au travers des membranes cellulaires (encadré 1). L'atteinte de la circulation de ces ions entraîne la libération massive de neurohormones qui déséquilibrent l'organisme tout entier. L'insecte physiologiquement désorienté passe par des phases d'incoordination, de convulsion et de tétanisation. La mort survient plus ou moins rapidement suivant la dose et la puissance de l'insecticide.

L'effet neurotoxique de la plupart des organochlorés est lié à une action sur le canal sodium qui est maintenu en position ouverte. Toutefois la dieldrine, bien qu'appartenant à cette même famille d'insecticides, possède un mécanisme d'action bien particulier qui affecte le bon fonctionnement des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). L'insecticide se fixe sur les sites GABA en inhibant la dynamique du canal chlore qui reste alors en position ouverte. Ce dysfonctionnement entraîne une inactivation de la membrane nerveuse qui, lorsqu'elle se prolonge, se traduit par une paralysie du système nerveux.

Encadré 1
Les pompes échangeuses d'ions des neurones

Alors que le cerveau des animaux supérieurs représente la masse nerveuse centrale de l'organisme, chez les insectes, les fonctions sont réparties sur les nombreux ganglions disséminés le long du corps. De la sorte, le système nerveux de l'insecte s'apparente à une chaîne qui part de la tête pour se terminer à la pointe de l'abdomen. Le système nerveux est constitué de neurones qui se composent d'un corps cellulaire contenant le noyau et de deux types de prolongement : les dendrites et l'axone. Les extrémités neuronales se connectent entre elles par l'intermédiaire des synapses, ou bien avec les muscles et les glandes par le biais des jonctions neuromusculaires et neuroglandulaires. À l'instar des autres cellules, les neurones génèrent des différences de concentrations en ions sodium (Na^+) et potassium (K^+) à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. La paroi cellulaire de l'axone, composée entre autres de protéines transmembranaires (canaux ioniques), laisse sortir les ions Na^+ tout en laissant entrer les ions K^+ . Les ions Na^+ se concentrent à l'extérieur de l'axone alors que les ions K^+ se retrouvent à l'intérieur de la cellule. C'est cette différence de potentiel qui génère l'activité électrique du système nerveux. Cette dynamique des ions entraîne aussi la dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine diphosphate (ADP), processus biologique dont l'énergie libérée est récupérée pour le fonctionnement de nombreuses autres réactions chimiques. De façon similaire, les ions calcium (Ca^{++}) s'en vont concentrer les fluides à l'extérieur de la cellule. Pour chaque type d'ions, il existe donc un gradient de densité de part et d'autre de la membrane cellulaire, l'une des deux faces de la paroi étant toujours plus concentrée que l'autre.

Le site GABA, lui aussi localisé dans la membrane de l'axone, change légèrement de forme sous l'action de la molécule GABA qui s'y fixe et permet ainsi à certains ions de passer à travers son canal central. Ce dernier laisse surtout entrer dans le neurone les ions chlore (Cl^-) qui ont pour effet de diminuer l'excitabilité de la cellule nerveuse. Le GABA joue donc un rôle de neurotransmetteur inhibiteur, contrairement à un neurotransmetteur excitateur comme le glutamate qui augmente l'influx nerveux dans le neurone.

MODE D'ACTION DES INSECTICIDES CARBAMATES ET ORGANOPHOSPHORÉS

Dans les années 1960 sont apparus des insecticides dérivés de l'acide carbamique. Tous les sels de cet acide sont regroupés dans la famille chimique des carbamates. Ce groupe comprend un grand nombre de produits, parmi lesquels les plus utilisés en

santé publique ont été le propoxur et le bendiocarb. Compte tenu de leur coût élevé de fabrication et de leur forte toxicité sur les mammifères, ces composés ne sont plus – ou sont peu – utilisés dans la lutte contre les moustiques.

Les organophosphorés sont des dérivés de l'acide phosphorique. C'est en 1942 que le chimiste allemand Gérard Shrader crée, avec la synthèse du tétraéthylpyrophosphate ou TEPP, cette famille d'insecticides. Viennent par la suite le parathion, le malathion, le diazinon et le déméthon ; ce dernier est capable de pénétrer à l'intérieur d'une plante pour y être véhiculé par la sève (effet systémique). Ces vingt dernières années, le quart des insecticides homologués en France appartiennent à la famille des organophosphorés.

Les organophosphorés et les carbamates prennent la place de l'acétylcholine en se fixant sur son site d'interaction avec l'acétylcholinestérase (encadré 2). Il en résulte un blocage des sites d'action, suivi d'un accroissement rapide de l'acétylcholine qui peut s'accumuler jusqu'à 260 % de la normale (CHAMPS, 1985). La propagation de l'influx nerveux est bloquée, et l'insecte meurt de paralysie.

Encadré 2
Le complexe acétylcholine – acétylcholinestérase

L'activité électrochimique du système nerveux est contrôlée par une multitude de neurotransmetteurs dont le plus important est l'acétylcholine. L'acétylcholinestérase de son côté est l'enzyme régulatrice de la transmission nerveuse : son rôle est d'interrompre l'action du médiateur acétylcholine en le dissociant en ses deux éléments constitutifs que sont l'acétyl et la choline. La réassociation ultérieure de la choline et du radical acétyl dans l'axone présynaptique permet la réutilisation de l'acétylcholine au niveau des synapses.

LES CAMPAGNES DE LUTTE CONTRE LES LARVES ET LES ADULTES D'ANOPHÈLES

La lutte antivectorielle consiste en des traitements à grande échelle allant du village à la ville, voire au pays tout entier. Plus les opérations de lutte s'étendent sur de grandes surfaces, meilleur sera l'impact des traitements insecticides sur le moustique vecteur et la maladie qu'il transmet.

Les campagnes de lutte contre les anophèles peuvent s'exercer sur la larve aussi bien que sur le moustique adulte. Il va de soi que les deux méthodes, radicalement différentes l'une de l'autre, font appel à des insecticides différents, tant au niveau de leur mode d'action que de la façon dont ils seront appliqués sur les surfaces à traiter.

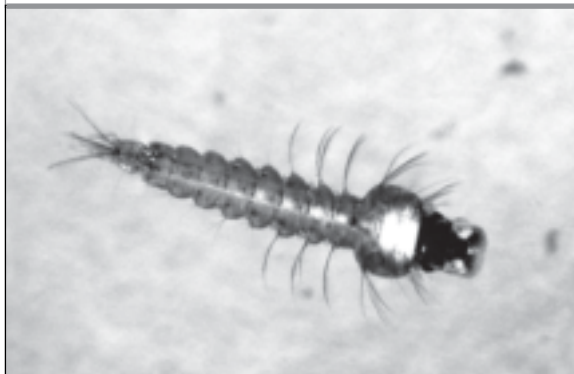
La lutte contre les larves d'anophèles

La grande difficulté présentée par la lutte contre les larves d'anophèles est qu'il faut traiter la totalité des gîtes avec une efficacité proche de 100%. Or, l'extrême diversité, la dissémination et la multiplicité des gîtes larvaires à *A. gambiae* rendent de telles opérations de lutte anti-larvaire difficilement envisageables (encadré 3). Seuls certains contextes bien particuliers, tels que les plans d'eaux marécageux, les étangs, les rizières et les milieux insulaires peuvent faire l'objet de ce genre de traitement. Encore faut-il utiliser des larvicides biodégradables peu ou pas toxiques sur la faune non cible, car les chaînes trophiques plus longues dans les écosystèmes aquatiques entraînent des phénomènes de persistance toujours plus importants que dans les milieux terrestres.

Durant les années 1950, le Programme mondial d'éradication du paludisme avait, dans beaucoup de pays, orienté ses campagnes de lutte sur le traitement de tous les gîtes larvaires avec du DDT. Plus tard, quand il fut montré que cette méthode n'apportait pas d'amélioration perceptible, les professionnels de la santé en arrivèrent à la conclusion qu'il leur fallait plutôt concentrer leurs efforts sur des traitements effectués à l'intérieur des habitations (aspersions intradomiciliaires).

De nos jours, les programmes de lutte menés sur les larves d'anophèles se déroulent principalement dans les milieux insulaires. Sur l'île de la Réunion par exemple, les gîtes larvaires à *A. arabiensis* ont été traités pendant de très nombreuses années avec du téméphos. Or, depuis 2006, cet insecticide n'est plus utilisé dans la lutte contre les larves de moustiques en France et ne pourra l'être que jusqu'en 2009 dans les DOM-TOM (encadré 4). L'arsenal des produits disponibles possédant une activité larvicide intéressante ne regroupe que quelques composés seulement, tous de toxicités différentes et dotés de mécanismes d'actions qui ne sont pas toujours adaptés à la biologie des larves d'anophèles. De plus, dans un monde où la sauvegarde de l'environnement revêt une importance accrue, l'efficacité seule d'un larvicide n'est plus un critère suffisant pour décider ou non de la réussite d'une campagne de lutte. Il faut que le composé utilisé ne soit pas toxique sur la faune non cible, que ce soit les insectes entomophages, les poissons, les batraciens, les reptiles, les oiseaux, les mammifères...

Encadré 3 La bioécologie des larves d'anophèles



Larve de *Anopheles gambiae*.

Au cours d'une ponte, une femelle d'anophèle dépose en moyenne 150 œufs. Les œufs ovalaires de 0,5 mm de long à coque gaufrée et pourvus de deux flotteurs latéraux sont déposés séparément à la surface de l'eau. À une température de 25 °C, la croissance de la larve s'échelonne sur 10 à 20 jours selon les espèces et la quantité de nourriture disponible. La larve détrit-

vore se nourrit en surface, sa croissance passe par quatre stades larvaires puis par un stade nymphal au terme duquel émerge la moustique adulte (imago).

En Afrique subsaharienne, de nombreuses espèces d'anophèles sont directement impliquées dans la transmission des paludismes, mais deux grands complexes d'espèces assurent à eux seuls la presque totalité de cette transmission : *Anopheles gambiae* s.l. Giles, 1902 et *Anopheles funestus* s.l. Giles, 1900. Les sept espèces du complexe *A. gambiae* (*A. gambiae* s.s. = *A. gambiae*, *A. arabiensis*, *A. melas*, *A. merus*, *A. bwambae* et *A. quadriannulatus* espèces A et B) sévisent dans la plupart des zones de savane, de forêt et du littoral africain. Le complexe *A. funestus* comporte 10 espèces : *A. funestus* s.s. = *A. funestus*, la plus importante en tant qu'espèce vectrice, mais aussi *A. parensis*, *A. aruni*, *A. vaneedini*, *A. rivolurum*, *A. bucei*, *A. confusus*, *A. fuscivenosus*, *A. lesoni* et enfin *A. fluviatilis*. L'espèce *A. funestus* est répandue dans toute l'Afrique au sud du Sahara, à la fois dans les plaines et les montagnes.

Pour *A. gambiae* et *A. arabiensis*, les gîtes de prédilection sont des collections d'eau calmes, non polluées, peu profondes et bien ensoleillées telles que les petites mares, les trous de prélèvement de terre, les rizières, les flaques, les empreintes d'hommes et d'animaux. Les larves de *A. melas* et de *A. merus* vivent dans les eaux saumâtres du littoral atlantique et de l'océan Indien en Afrique. Les larves de *A. bwambae* ont été trouvées dans les marécages aux eaux minéralisées d'origine géothermale de la forêt de Semliki à la frontière de l'Ouganda et de la République démocratique du Congo (ex-Zaïre).

Les larves de *A. funestus* affectionnent les collections d'eau profondes, claires, permanentes ou semi-permanentes sur lesquelles le couvert végétal assure des zones d'ombre importantes. Ce type de gîtes est essentiellement représenté par les grandes mares, les marécages, les rizières, les bas-fonds inondés et les lacs.

Encadré 4 Grandeur et fin du téméphos

Le téméphos est l'insecticide organophosphoré le moins toxique parmi les composés qui appartiennent à cette famille (DL₅₀ pour le rat par ingestion de 4 204 à 10 000 mg/kg). Du fait de sa faible toxicité pour les poissons, les oiseaux, les mammifères et l'homme, le téméphos représente dans bien des cas l'insecticide de choix pour lutter contre les larves de moustiques. À la concentration de 1 mg/l, ce larvicide ne pose pas de problème dans le traitement des citernes et des jarres de stockage des eaux de boisson. Le téméphos est commercialisé sous la forme de granulés à 1 % qui, une fois qu'ils sont introduits dans les gîtes, libèrent lentement la matière active durant 4 à 6 semaines. Or depuis quelques années, les populations sauvages de *A. gambiae* et de *A. aegypti* résistantes aux organophosphorés se font de plus en plus nombreuses. À ce problème de résistance se sont ajoutées des contraintes liées à l'homologation de l'insecticide. L'industriel qui fabrique le téméphos n'ayant pas réitéré sa notification dans le cadre des directives européennes « biocide 98/8 », il ne peut donc plus être utilisé par les services de démoustication en France. En revanche, dans les DOM, le téméphos a obtenu une prolongation d'usage jusqu'en 2009.

Cette spécificité d'action exclut d'emblée la plupart des larvicides chimiques conventionnels. L'attention des expérimentateurs s'est alors portée vers les biolarvicides (composés d'origine naturelle) et les inhibiteurs du développement des insectes : deux classes de composés qui, outre leurs mécanismes d'action originaux sur les insectes, se caractérisent par des toxicités faibles sur les mammifères. Si, de manière générale, les biolarvicides agissent rapidement sur les larves de moustiques, il n'en est pas de même des inhibiteurs du développement des insectes, dont les effets létaux ne se font sentir que plusieurs jours après le traitement. C'est pourquoi les recherches s'orientent désormais vers des combinaisons de composés possédant des actions différentes. Par exemple, un mélange constitué de spinosad (insecticide de la classe des naturalytes, d'origine bactérienne) et de pyriproxyfen (inhibiteur de développement des insectes) allie l'efficacité du premier sur les larves de moustiques avec celle du deuxième, plus spécifiquement dirigé sur les nymphes et les adultes (DARRIET *et al.*, 2006). Une complémentarité des actions qui fait que le mélange agit sur l'ensemble des stades pré-imaginaux des moustiques. L'action rapide du spinosad sur les larves fait disparaître les désavantages liés à l'utilisation des inhibiteurs seuls, à savoir la persistance des larves et des nymphes dans les milieux traités. Ce mélange pourrait de surcroît constituer un nouvel outil de lutte contre les moustiques, notamment dans les zones où ces derniers se caractérisent par des niveaux de résistances élevés aux insecticides chimiques.

La lutte contre les adultes d'anophèles

Les aspersions intradomiciliaires consistent à traiter l'intérieur des maisons à l'aide d'insecticides rémanents afin d'éliminer les anophèles adultes. Les femelles viennent piquer la nuit dans les maisons pour se nourrir du sang des hommes. Elles se posent ensuite sur les murs et les plafonds pour y digérer leur repas sanguin (encadré 5).

Si l'intérieur de l'habitation a fait l'objet d'un traitement insecticide, la plupart des anophèles seront tués. De la sorte, le vecteur ne pourra plus transmettre la maladie (dans le cas d'un moustique déjà infecté) ni même pondre les œufs que ce repas de

Encadré 5 Le comportement des anophèles adultes



Adulte femelle de *Anopheles gambiae* prenant son repas de sang sur un homme.

Les moustiques mâles et femelles se nourrissent en aspirant diverses substances sucrées d'origine végétale. Cependant, les femelles doivent ingérer du sang (insecte hématophage) pour assurer le développement de leurs œufs (cycle gonotrophique). Les moustiques qui piquent préférentiellement les hommes sont dits anthropophiles et ceux qui piquent les animaux, zoophiles.

Dans le complexe *Anopheles gambiae*, seul *A. quadriannulatus* est zoophile, les autres espèces du complexe et *A. funestus* présentant un comportement anthropophile. Le pic d'agressivité de *A. gambiae* et de *A. funestus* s'étend durant toute la deuxième partie de la nuit. Si le repas de sang est pris à l'intérieur de la maison, le moustique est dit endophage ; si, au contraire, l'anophèle pique à l'extérieur des habitations, l'insecte est dit exophage. Aussitôt après le repas de sang, certains anophèles restent à l'intérieur des maisons pour assurer la maturité de leurs œufs. Ces anophèles ont un comportement endophile. D'autres espèces au contraire préfèrent quitter les habitations et se réfugier dans les abris divers disséminés dans la nature, ceux-ci sont exophiles.

A. gambiae et *A. funestus* sont des anophèles naturellement endophages et endophiles qui, 48 à 72 heures après le repas de sang, sortent des habitations pour pondre leurs œufs.

sang lui aurait permis de mener à maturation. Si les traitements sont appliqués à l'ensemble d'une ville ou d'un village, la transmission du parasite sera interrompue et la maladie régressera rapidement.

Plusieurs insecticides ont été utilisés pour mener à bien les campagnes de lutte contre les vecteurs du paludisme. Le DDT pulvérisé à la dose de 2 g/m^2 est resté pendant longtemps le produit de référence partout où les anophèles n'avaient pas acquis de résistance à son encontre. Son temps d'activité étant de six mois, le DDT était appliqué de une à deux fois par année, selon que les modes de transmission dans les zones traitées étaient pérennes ou saisonniers. Le malathion a également été utilisé à la dose de 2 g/m^2 ; or, à dosage égal avec le DDT, son efficacité ne dépassait pas trois mois. En fait, ce composé n'a été utilisé qu'en début de saison des pluies dans les zones à transmission saisonnière afin de protéger les populations humaines durant les trois mois suivants, propices au développement de *A. gambiae*. D'autres organophosphorés ont été appliqués à l'intérieur des maisons, comme le fénitrothion et le fenthion, tous deux employés à la dose de 2 g/m^2 . Dans le groupe des carbamates, le propoxur et le bendiocarb ont été épandus dans de nombreux pays, mais leur forte toxicité sur les mammifères exigeait – et demande encore de nos jours – des précautions d'emploi extrêmement rigoureuses.

Les recommandations issues des expériences menées aux quatre coins du monde ont orienté la lutte antivectorielle vers des actions de lutte chaque fois plus raisonnées. Dans le même temps, dans le courant des années 1970, les pyréthrinoïdes sont apparus sur le marché des pesticides pour devenir très vite les insecticides les plus utilisés en santé publique. Cette famille de composés peu toxiques sur les mammifères se caractérise par des produits qui agissent pendant six mois au moins à des doses de traitement beaucoup plus faibles que la plupart des autres insecticides. De surcroît, leurs propriétés excito-répulsives éloignent les moustiques des maisons traitées, ce qui limite le contact entre l'homme et le vecteur de la maladie (HERVY *et al.*, 1982 ; DARRIET, 1991).

Dans les régions de fortes endémies palustres, les conditions climatiques sont favorables à l'entretien d'une population anophélienne qui explose à chaque saison des pluies. Ces régions riches en eaux de surface sont le siège d'activités agricoles qui favorisent l'installation de villages densément peuplés. Une lutte contre les anophèles par le biais des aspersion intradomiciliaires nécessite une planification rigoureuse générant des coûts de personnels prohibitifs, des déplacements de véhicules, des insecticides et des équipements divers. Il est évident qu'aucune communauté villageoise ne

peut se lancer dans de telles opérations sans aides extérieures. De toute façon, rares sont les pays en Afrique qui recourent aux aspersions intradomiciliaires, si ce n'est dans les régions de paludisme instable où la maladie s'exprime sous la forme d'épidémies meurtrières. Avec l'arrivée des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes s'est développée une alternative durable aux aspersions intradomiciliaires, à la fois plus simple à mettre en œuvre, plus économique et beaucoup moins astreignante, aussi bien pour les services de santé que pour les populations qui habitent dans les régions impaludées.

Effet protecteur des moustiquaires non traitées et des moustiquaires imprégnées

L'usage des moustiquaires de lit remonte à des temps très anciens. Il en est fait mention dans la Bible et dans certains écrits de l'époque romaine. Lors de ses voyages, Marco Polo rapporte l'utilisation des moustiquaires par les riches familles de l'Inde. Au XIX^e siècle, époque des grandes expéditions, les explorateurs qui découvraient les voies de l'Afrique firent de la moustiquaire leur arme de prédilection contre les insectes piqueurs. Si les moustiquaires sont utilisées depuis des temps immémoriaux, ce n'est que depuis un quart de siècle seulement que cette mesure de protection est reconnue comme un véritable moyen de lutte contre les moustiques.

L'EFFET PROTECTEUR DES MOUSTIQUAIRES NON IMPRÉGNÉES

Les méthodes modernes de lutte antivectorielle préconisent l'usage de la moustiquaire imprégnée d'insecticide. Or, une moustiquaire non traitée en bon état représente en elle-même une barrière physique normalement infranchissable. Cette constatation toute simple entraîne la question suivante : quel est le comportement de *A. gambiae* à l'intérieur des maisons, selon que l'habitat est dépourvu de moustiquaire ou, au contraire, pourvu d'une moustiquaire non traitée, intacte ou détériorée ? Afin de répondre à cette question, nous avons évalué ces trois types de situations dans les cases-pièges (fig. 1) de Yaokoffikro et de la vallée du M'bé en Côte d'Ivoire (encadré 6).

Afin de simuler les conditions de terrain, où les moustiquaires sont souvent déchirées, les moustiquaires trouées ont été percées de 225 trous carrés de deux centimètres de côté (0,8 % de la surface totale).

Le simple fait d'utiliser une moustiquaire intacte diminue de 75 % à 80 % le taux de gorgement de *A. gambiae* par rapport aux deux autres situations expérimentales, ce qui induit une plus forte exophilie des femelles (32 %) toujours à la recherche de leur

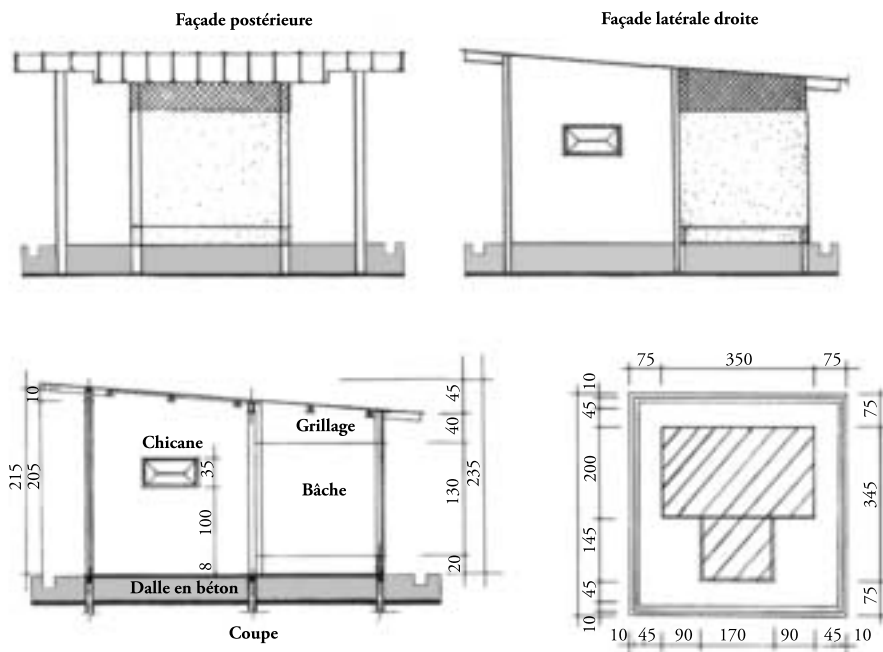


Figure 1
Plan d'une case-piège pour l'évaluation en phase II
de l'efficacité des insecticides sur les moustiques.



Moustiquaire trouée qui simule l'usage sur le terrain
de moustiquaires usagées et souvent déchirées.

Encadré 6
Les évaluations en cases-pièges



Cases-pièges de la station expérimentale de Yaokoffikro (Côte d'Ivoire).

Avec l'apparition des premières résistances de *Anopheles gambiae* aux pyréthrinoides, des stations expérimentales ont été construites à Yaokoffikro et dans la vallée du M'bé, en Côte d'Ivoire, ainsi qu'à Malanville, au Bénin. Les cases-pièges ont pour dimensions 3,50 m de longueur sur 2 m de largeur et 2 m de hauteur. Elles sont constituées d'une pièce d'habitation

dont les murs sont en parpaings crépis de ciment, le sol en ciment, la charpente en bois et le toit en tôles ondulées. Une bâche en plastique est tendue en dessous des tôles pour faciliter la récolte des moustiques sur le plafond. Les matériaux employés sont ceux habituellement utilisés pour la construction des maisons dans la région. Les cases-pièges sont équipées de quatre ouvertures contrôlées (chicanes en bois) qui permettent l'entrée des moustiques dans la case, mais contrarient leur sortie, et d'une véranda-piège en moustiquaire rigide, équivalente à une porte de sortie pour les moustiques.

Avant de mener une expérimentation en phase II (cf. encadré 8), l'étude doit être agréée par le comité d'éthique des autorités nationales du pays. Au niveau du personnel de la station, il faut informer les dormeurs/captureurs de la nature du travail et des mesures à prendre en cas d'irritation de l'épiderme, des muqueuses ou de tout autre incident lié à la présence de l'insecticide. Enfin, avant l'évaluation proprement dite, il est nécessaire de réaliser de dix à quinze captures préliminaires pour estimer l'attractivité intrinsèque de chaque habitation. Lors de la première capture, les dormeurs sont tirés au sort pour leur emplacement dans les maisons, puis ils procèdent à une permutation circulaire à chaque séance, pour éviter l'attraction particulière que certains pourraient présenter.

Le dormeur/captureur s'installe dans la case-piège et y demeure de 20 heures à 06 heures. Les captures de moustiques sont réalisées à 06 heures et 08 heures dans chaque maison. Les moustiques sont récoltés individuellement dans des tubes puis identifiés et triés en différents lots (morts/vivants ; à jeun/gorgés) et étiquetés en fonction de l'heure et du lieu de la capture : à l'intérieur et à l'extérieur de la moustiquaire, sur les murs et le plafond de la case, et dans la véranda-piège.

Encadré 6 – suite
Les évaluations en cases-pièges



Cases-pièges de la station expérimentale de la Vallée du M'bé (Côte d'Ivoire).

Quatre indicateurs entomologiques sont utilisés pour évaluer l'action des insecticides :

– l'effet dissuasif = réduction des taux d'entrée (**Diss**), obtenu en comparant les nombres de moustiques capturés dans les cases traitées et dans les cases témoins ;

– l'effet d'expulsion = augmentation des taux de sortie (**Exp**), obtenu en relevant le nombre de femelles récol-

tées dans les vérandas-pièges et dans les maisons elles-mêmes, ce qui permet de chiffrer l'exophilie naturelle (cases témoins) et l'exophilie induite par la présence d'un insecticide ;

– l'effet d'inhibition = réduction des taux de gorgement, obtenu en comparant le nombre de femelles gorgées avec le total des spécimens capturés, ce qui permet d'évaluer les taux de gorgement (**Gorg**) dans les cases témoins et celles traitées ;

– l'effet létal = augmentation des taux de mortalité (**MG**). Les femelles récoltées mortes [mortalité immédiate = (**I**)] sont identifiées et comptées juste après leur capture. Les femelles prises vivantes sont mises en observation pendant 24 heures au laboratoire, dans des gobelets en plastique pourvus d'un tampon d'eau miellée. Les moustiques morts après une journée d'observation constituent la mortalité différée (**D**). La mortalité globale est obtenue par le cumul des mortalités immédiate et différée. Le rapport (**I/D**) mesure la rapidité d'action de l'insecticide sur les moustiques qui entrent dans les habitations traitées.

repas de sang. La mortalité globale de *A. gambiae* de 9,6 % est significativement supérieure à celles relevées dans la case sans moustiquaire (5,1 %) et dans les cases pourvues de moustiquaires trouées (4,3 %). Cependant, une moustiquaire intacte ne confère pas une protection totale, puisque 17 % des femelles sont retrouvées gorgées, sans qu'aucune d'entre elles n'ait été capturée sous la moustiquaire. Durant son sommeil, la personne qui dort peut avoir une partie du corps en contact avec la moustiquaire, permettant ainsi aux femelles de *A. gambiae* de piquer à travers le tulle. Une moustiquaire intacte représente donc une barrière physique efficace, mais pas totale contre les piqûres de moustiques.

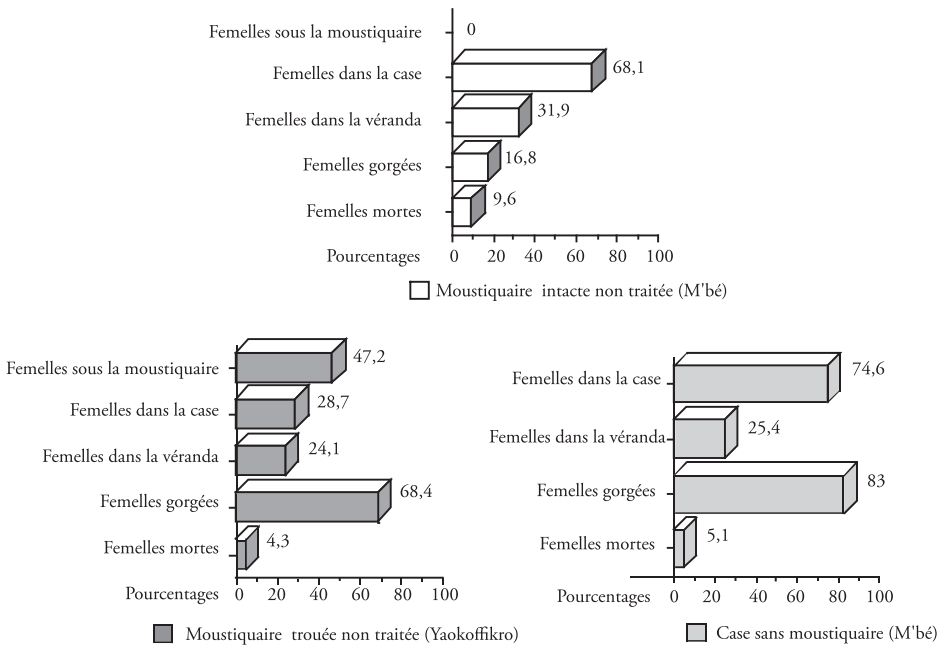


Figure 2
Évaluation en cases-pièges de l'effet protecteur de moustiquaires non traitées vis-à-vis des populations naturelles de *Anopheles gambiae*.

Avec les moustiquaires trouées, le taux de gorgement est légèrement réduit par rapport à la case sans moustiquaire (respectivement 68 % et 83 %) mais ni l'exophilie, ni la mortalité ne sont significativement différentes.

L'utilisation d'une moustiquaire intacte modifie le comportement et le taux de survie des populations anophéliennes, en ce sens que la limitation du contact homme/vecteur induit une mortalité plus importante ainsi qu'un comportement de migration des femelles à jeun vers l'extérieur de la maison. Avec les moustiquaires trouées, les femelles peuvent piquer le dormeur et conserver leur comportement endophile habituel. Cette étude en cases-pièges montre donc les limites d'efficacité des moustiquaires non traitées (DARRIET *et al.*, 2000), limites « entomologiques » bien traduites sur le plan épidémiologique (encadré 7) par le faible impact des moustiquaires non imprégnées d'insecticide sur la mortalité palustre (SNOW *et al.*, 1988 a).

Encadré 7
L'évaluation de la transmission du paludisme

L'évaluation de la transmission du paludisme est basée sur la capture des anophèles au moyen de diverses méthodes : les moustiquaires-pièges, les captures de la faune matinale résiduelle (captures à l'intérieur des maisons) ou bien encore la récolte des moustiques sur les jambes de captureurs expérimentés (captures sur hommes).

Les moustiques récoltés sont dénombrés, identifiés puis disséqués. Les sporozoïtes (le stade du parasite qui est transmis à l'homme durant la piqûre) sont recherchés dans les glandes salivaires. L'âge physiologique, c'est-à-dire l'état de parturité (femelle qui a déjà pondu des œufs) ou de nulliparturité (femelle qui n'a jamais pondu) est déterminé après dissection des ovaires et observation des trachéoles ovariennes.

L'indice sporozoïtique moyen (s) est obtenu par le rapport du nombre de femelles porteuses de sporozoïtes sur le nombre de femelles disséquées et le taux de parturité (TP), par le nombre de femelles pares sur la somme des femelles à la fois pares et nullipares.

Enfin le taux annuel d'inoculation du parasite (h_c) est calculé en multipliant l'indice sporozoïtique moyen (s) par le nombre annuel de piqûres d'anophèles que subit un individu (ma).

La lutte antivectorielle dirigée sur les adultes a pour objectif d'interrompre la transmission de la maladie. Nombreux sont les insecticides qui par leur effet excito-répusif réduisent le contact entre l'homme et le moustique. Quant à l'action létale des insecticides, elle agit sur la longévité des vecteurs en diminuant leur probabilité de survie jusqu'à un âge épidémiologiquement dangereux.

LE MODE D'ACTION ET L'EFFICACITÉ DES MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES DE PYRÉTHRINOÏDE

C'est durant la Seconde Guerre mondiale que les services de santé des armées ont commencé à traiter les vêtements et les moustiquaires des soldats pour les protéger des maladies à transmission vectorielle. Beaucoup plus tard, en 1975, quatre insecticides (le fénitrothion, le chlorpyrifos-méthyl, le chlorphoxim et le pirimiphos-méthyl) appartenant à la famille des organophosphorés ont été étudiés en imprégnation de moustiquaires (BRUN et SALES, 1976). Le chlorphoxim utilisé à la dose de $0,2 \text{ g/m}^2$ a donné des résultats encourageants avec une mortalité des anophèles de 88 % pendant 3 mois. Les trois autres insecticides ont montré une efficacité plutôt médiocre, avec des temps d'activité ne dépassant pas deux mois.

Les moustiquaires traitées n'ont pris un réel essor qu'au début des années 1980, lorsque leur imprégnation fut réalisée avec des insecticides de la famille des pyréthri-noïdes. Les rémanences de la deltaméthrine et de la perméthrine ont été suivies sur différents tissus entrant dans la confection des moustiquaires (HERVY et SALES, 1980). Aux doses de 8 mg/m² de deltaméthrine et de 80 mg/m² de perméthrine, l'efficacité des deux composés s'est révélée satisfaisante pendant six mois, avec des mortalités des lots de *A. aegypti* de l'ordre de 90 % à 100 %.

Par la suite, la première évaluation de phase II (encadré 8) de moustiquaires imprégnées de perméthrine (DARRIET *et al.*, 1984) a été menée sur le terrain au Burkina Faso et a démontré de façon spectaculaire l'efficacité du procédé. De même au Mali, une évaluation de moustiquaires imprégnées avec de la deltaméthrine a montré que cette méthode de prévention contre les piqûres d'anophèles assurait un rôle protecteur vis-à-vis de la maladie (RANQUE *et al.*, 1984). Depuis, le nombre d'études réalisées sur le sujet est si élevé qu'il serait difficile d'en rendre compte de manière exhaustive.

Encadré 8

Les évaluations insecticides en phases I, II et III

Une évaluation insecticide en phase I

La phase I regroupe toutes les évaluations menées en laboratoire, que ce soit sur les larves ou les adultes de moustiques. Les institutions en charge de ces activités (centres collaborateurs de l'OMS) y réalisent des tests d'efficacité, de rémanence et de résistance des moustiques aux insecticides.

Une évaluation insecticide en phase II

Une phase II est une évaluation conduite dans des conditions naturelles, à échelle réduite, sur des populations naturelles du ou des vecteur(s) présent(s) localement. Les recherches sont réalisées avec des composés formulés, fournis par l'industrie. L'action de ces produits sur la faune non cible peut être évaluée si nécessaire. Des observations sur l'effet des insecticides sur les utilisateurs peuvent être menées. Les centres collaborateurs de l'OMS sont retenus dans la mesure du possible pour la prise en charge de ces activités.

Une évaluation insecticide en phase III

Il s'agit d'une évaluation à moyenne échelle associant d'ordinaire l'OMS, l'industrie et une ou plusieurs institutions de recherche et de santé publique. L'objectif de la phase III est d'évaluer sur les plans entomologique, parasito-clinique et épidémiologique l'efficacité d'un insecticide sur un vecteur donné, à l'échelle d'un ou de plusieurs villages. Les effets sur la faune non cible, les caractéristiques physiques des insecticides, les précautions d'emploi ou encore les facilités d'application sont également précisés au cours de cette phase.

Rappelons simplement qu'une moustiquaire imprégnée avec un insecticide rémanent protège l'utilisateur d'une barrière chimique qui renforce la barrière physique, bien souvent altérée par des trous et des déchirures. Les différents pyréthri-noïdes utilisés pour les imprégnations de moustiquaires induisent une dynamique nouvelle des populations de moustiques au pourtour et à l'intérieur des maisons (DARRIET, 1998). Les taux de mortalité importants, la diminution des taux de gorgement ainsi que les effets de dissuasion et d'expulsion occasionnés par les moustiquaires traitées sont autant d'effets directs et indirects qui retiennent l'attention des responsables de santé. Les effets secondaires de la dissuasion (réduction des taux d'entrée dans les maisons) et d'expulsion (exophilie induite par les insecticides) entraînent de profondes modifications du comportement des moustiques. À cause de l'effet dissuasif des pyréthri-noïdes, beaucoup de moustiques ne franchissent pas le seuil des habitations, ce qui diminue le contact entre l'homme et le vecteur. Le facteur expulsion écourte quant à lui le temps de contact entre le moustique et le substrat traité. Il existe toutefois des pyréthri-noïdes à fort effet choc (effet KD), comme la deltaméthrine et la lambda-cyhalothrine, qui tuent le moustique avant qu'il ne pique et cela en dépit de leur action insectifuge (DARRIET *et al.*, 2000 ; DARRIET *et al.*, 2002).

L'efficacité de la moustiquaire imprégnée se limite à une protection individuelle lorsque son effet se fait sentir au niveau de la personne ou de la cellule familiale. Lorsque les moustiquaires traitées sont distribuées dans un ou plusieurs villages avec un taux de couverture supérieur à 80 %, les effets de l'insecticide agissent à l'intérieur de toutes les habitations. La limitation du contact homme/vecteur, bien souvent renforcée par la mortalité rapide des anophèles, réduit le taux de survie des vecteurs, ce qui se traduit par une protection communautaire exprimée par une diminution parfois très nette de la transmission du paludisme. Non seulement une moustiquaire imprégnée protège des piqûres de moustiques mais, en plus, elle tue le moustique agressif. Ces effets sont particulièrement intéressants pour les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans, principales victimes du paludisme dans le monde.

La moustiquaire imprégnée avec un pyréthri-noïde à fort effet choc représente à l'heure actuelle le meilleur moyen de lutte contre les vecteurs du paludisme mais demeure pour beaucoup de gens résidant dans les zones rurales inaccessible, car encore trop onéreuse. Dans les villes en revanche, où les revenus sont supérieurs, l'usage de la moustiquaire imprégnée pourrait être généralisé, afin de mieux protéger les populations urbaines contre les moustiques nuisants et vecteurs de maladies.

L'EFFICACITÉ DES MOUSTIQUAIRES PRÉIMPRÉGNÉES INDUSTRIELLEMENT

Si, de façon générale, l'efficacité des moustiquaires imprégnées n'est plus contestée, les problèmes opérationnels se posent en termes de faisabilité et de durabilité de la méthode. L'imprégnation des moustiquaires se pratique dans la phase initiale des programmes dont la mise en œuvre est généralement bien adoptée par les agents de santé. En revanche, les problèmes limitant la durabilité des actions se situent au niveau de la réimprégnation des moustiquaires, interrompue le plus souvent faute de financement, de disponibilité de l'insecticide et/ou de compétence technique. La durée d'efficacité d'un pyréthrianoïde sur une moustiquaire imprégnée selon la méthode du trempage est d'environ six mois, ce qui, pour une durée d'utilisation de cinq ans, représente un total de dix traitements. Moins de 10 % des moustiquaires utilisées en Afrique sont réimprégnées régulièrement. La commercialisation de matériaux directement traités à l'usine présenterait alors des avantages évidents.

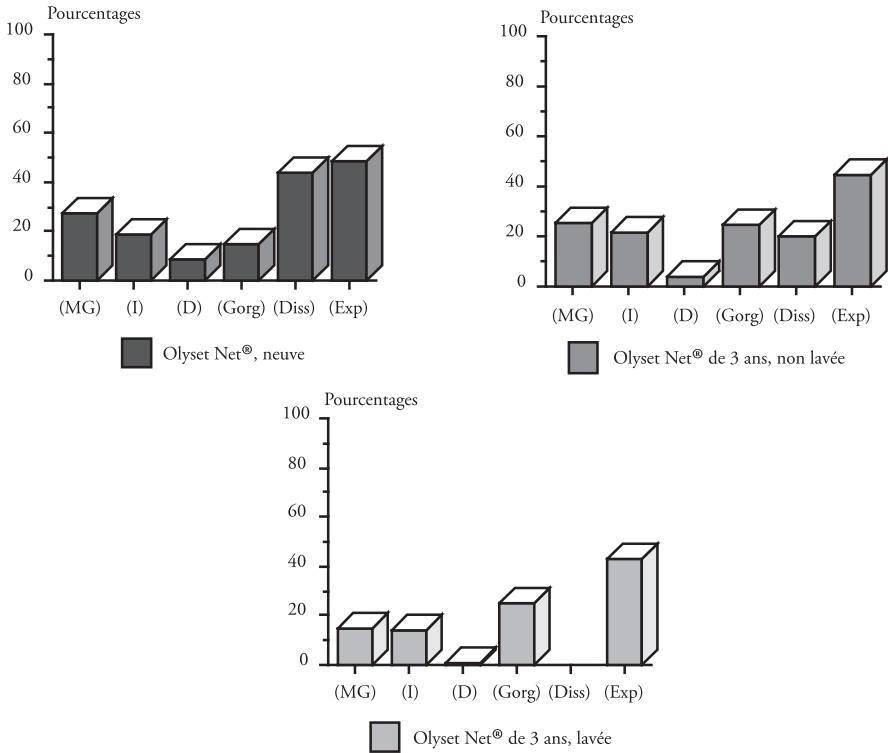
Les recherches semblent avoir abouti, avec la mise sur le marché d'une gamme de produits performants. À titre d'exemple, Olyset Net® est un type nouveau de moustiquaire développée par Sumitomo Chemical Co Ltd (Japon), dans laquelle l'insecticide (perméthrine utilisée à la concentration de 2 % poids/poids, soit environ 900 mg/m²) est incorporé par fusion dans une fibre composée de résine polyéthylène. Par rapport à une imprégnation par trempage où le produit est simplement déposé sur les fibres, le processus de fabrication des Olyset Net® intègre l'insecticide dans le support au moment de sa polymérisation. Comme l'incorporation de l'insecticide dans le substrat est réalisée à de fortes températures, seule la perméthrine – parmi tous les composés pyréthrianoïdes actuels – supporte un tel procédé sans que sa molécule en soit altérée. Selon le fabricant, ces moustiquaires auraient une durée d'efficacité de trois ans. C'est d'ailleurs pour mieux cerner l'efficacité des Olyset Net® sur les vecteurs du paludisme qu'une évaluation de ces moustiquaires a été réalisée en phase II dans les cases-pièges de la station expérimentale de Yaokoffikro (N'GUESSAN *et al.*, 2001).

Les moustiquaires testées étaient toutes intactes (pas de trou dans le tulle) et répondaient aux caractéristiques suivantes :

- une moustiquaire en tulle polyester non traitée ;
- une moustiquaire Olyset Net® neuve ;

- une moustiquaire Olyset Net® de 3 ans, non lavée ;
- une moustiquaire Olyset Net® de 3 ans, lavée.

Les deux moustiquaires Olyset Net® de 3 ans provenaient du village de Kafiné en Côte d’Ivoire où elles avaient été utilisées quotidiennement par leur propriétaire (fig. 3).



(MG) : % de la mortalité globale
 (I) et (D) : % des mortalités immédiate et différée
 (Gorg) : % de gorgement des moustiques
 (Diss) et (Exp) : effets dissuasif (réduction des taux d’entrée en %) et d’expulsion (irritabilité en %) des insecticides

Figure 3
 Évaluation en cases-pièges de l’efficacité de moustiquaires préimprégnées industriellement à la perméthrine Olyset Net® vis-à-vis des populations naturelles de *Anopheles gambiae*.

Avec la moustiquaire Olyset Net® neuve, le taux d'entrée de *A. gambiae* dans la case est diminué de 44 % par rapport à la moustiquaire non traitée. Lorsque l'Olyset Net® est âgée de trois ans, l'effet dissuasif est réduit de moitié (20 %) et cet effet n'existe plus lorsque celle-ci est lavée. Une moustiquaire qui a subi un lavage perd donc une partie de son insecticide, ce qui se traduit par une limitation moins grande du contact entre l'homme et le vecteur. Pour ce qui est de l'exophilie induite par la perméthrine, 40 % à 50 % des anophèles sont retrouvés dans la véranda-piège, et les taux de gorgement n'ont pas été significativement réduits par rapport à la moustiquaire non traitée. Cette non-significativité des pourcentages de moustiques gorgés n'est en rien étonnante, car nous avons déjà montré qu'une moustiquaire intacte non traitée entraînait une baisse de 70 % des taux de gorgement de *A. gambiae*. Concernant la mortalité globale, l'Olyset Net® neuve est la plus efficace, avec 27,5 % des femelles trouvées mortes dans la case-piège. Toutefois, la moustiquaire âgée de trois ans et lavée engendre une mortalité immédiate plus importante ($P = 0,019$) que la moustiquaire Olyset Net® neuve. Les rapports (I/D) de respectivement 20,3 et 2,2 (cf. tabl. 1 en annexe) attestent que l'efficacité de la perméthrine est d'autant plus rapide que sa quantité sur la moustiquaire est faible. Cette observation s'explique principalement par l'altération de son pouvoir insectifuge, qui fait que les moustiques restent en contact plus longtemps avec les matériaux traités. La baisse de l'effet irritant du pyrèthri-noïde entraîne donc directement une action létale plus immédiate.

Lors d'une évaluation en phase III dans le village de Kafiné, en Côte d'Ivoire, la protection assurée par les Olyset Net® s'est traduite chez les villageois par une réduction des fortes infestations à *Plasmodium falciparum* (fixées arbitrairement à 5 000 000 de parasites par ml de sang) et une réduction de la fréquence des accès palustres (HENRY *et al.*, 1999). Ainsi, que ce soit en phase II ou en phase III, les Olyset Net® ont montré une efficacité de longue durée sur le terrain et ont été les premières moustiquaires préimprégnées à être recommandées par l'OMS. Une autre moustiquaire connue sous le nom de PermaNet® est également conseillée par l'OMS. PermaNet® est une moustiquaire dans laquelle l'insecticide, en l'occurrence de la deltaméthrine dosée à 50 mg/m², est mélangée à une résine qui enrobe les fibres en polyester. Le pyrèthri-noïde ainsi fixé sur le support est progressivement relâché par la résine, de sorte que la moustiquaire conserve son efficacité, même après plusieurs lavages. Des essais en laboratoire réalisés sur *A. gambiae* avec des cônes OMS (encadré 9) ont montré qu'après 20 lavages, un contact de trois minutes des moustiques avec les tulles traités induisait toujours 100 % d'effet knock-down (KD), alors qu'une moustiquaire imprégnée avec le même insecticide selon la méthode du trempage ne possédait plus

aucune action de KD. Au niveau des mortalités, une PermaNet® lavée 20 fois tuait encore 50 % des lots d'anophèles, alors que la moustiquaire traitée par trempage ne possédait plus qu'une efficacité inférieure à 10 % (DUCHON *et al.*, 2003).

Encadré 9
Les tests sur les adultes en cônes OMS



Cônes OMS utilisés pour mesurer l'efficacité d'un insecticide en imprégnation de moustiquaire (temps de contact des moustiques avec le tulle moustiquaire : 3 minutes).

met d'établir une droite de régression log (temps)-probit (mortalités) qui détermine les Kdt_{50} et les Kdt_{95} . Les valeurs de ces deux paramètres (Kdt = knock-down time) correspondent au temps au bout duquel respectivement 50 % et 95 % des moustiques sont assommés.

Les femelles de moustiques à jeun, âgées de 3 à 5 jours, sont introduites par lot de 5 dans des cônes en polyéthylène. Le temps de contact des moustiques avec les tulles moustiquaires traités ou non est de 3 minutes. Le polyéthylène étant une matière sur laquelle le moustique s'accroche très difficilement, celui-ci n'aura pas d'autre choix que de rester en vol ou bien de se poser sur le substrat. De 20 à 30 répliques de 5 moustiques sont réalisées pour chaque condition traitée et témoin. L'efficacité des insecticides est mesurée d'après leur effet Knock-Down (KD) et les mortalités qu'ils engendrent après 24 heures d'observation. L'effet KD est observé pendant une heure à des intervalles de temps réguliers qui varient de 5 à 10 minutes. L'analyse statistique des résultats permet

Comparées aux moustiquaires imprégnées par trempage, les moustiquaires préimprégnées présentent donc des avantages évidents, à savoir une imprégnation unique et définitive en usine, pas de réimprégnation sur le terrain, et enfin une durée d'efficacité de 3 ans au moins, qui correspond à la durée de vie de la moustiquaire. L'action prolongée de ce type de moustiquaire pourrait d'ailleurs jouer en faveur d'une meilleure acceptabilité auprès des communautés urbaines et villageoises. Les programmes de lutte fondés sur l'emploi des moustiquaires préimprégnées devront cependant poursuivre l'évaluation de la sensibilité des populations d'anophèles, afin de sélectionner les insecticides les plus actifs nécessaires au maintien de l'efficacité de cette nouvelle génération de moustiquaire.

La résistance des moustiques aux insecticides

Parallèlement à l'usage intensif des insecticides sont apparues chez les moustiques de nombreuses résistances à ces composés. En 1957, l'Organisation mondiale de la santé a donné de la résistance la définition suivante : « La résistance d'une souche ou (race) d'un insecte vis-à-vis d'un insecticide correspond au développement d'une capacité de tolérer des doses de toxiques qui seraient létales pour la majorité des individus d'une population normale de la même espèce » (OMS, 1957).

Des études récentes ont apporté des réponses plus précises sur la nature et la localisation des mutations impliquées, ainsi que sur les réactions biochimiques responsables des processus de détoxification des insecticides.

LA RÉSISTANCE DES MOUSTIQUES AUX INSECTICIDES : UNE MÊME CAUSE, DES EFFETS DIFFÉRENTS

Presque tous les insecticides chimiques sont des neurotoxiques. Ils perturbent le système nerveux de l'insecte en entraînant sa paralysie puis sa mort. Mais, pour agir, le poison doit pénétrer puis circuler dans l'organisme pour atteindre les cellules cibles. Les insecticides agissent sur le déroulement des mécanismes qui régulent l'influx nerveux, et toute action qui en bloque les effets conduit inévitablement à une résistance. Les résistances sont contrôlées par un ou plusieurs gènes qui permettent à l'insecte d'éviter le contact avec le composé toxique, de diminuer sa pénétration, d'augmenter son excrétion ou encore sa détoxification, et même de modifier la structure des cibles, de sorte que l'affinité avec l'insecticide est diminuée. Depuis une cinquantaine d'années, le nombre des insectes résistants s'est considérablement accru. On en compte actuellement plus de 500 espèces, dont le quart serait des moustiques (ROBERTS et ANDRE, 1994).

La résistance aux organochlorés et pyréthrinoïdes

Chez un insecte génétiquement résistant aux organochlorés et aux pyréthrinoïdes (gène *Kdr*), des mutations ponctuelles au niveau des gènes codants fabriquent des acides aminés différents, qui génèrent des protéines elles-mêmes différentes de celles normalement synthétisées par un individu sensible. Cette résistance se caractérise par une diminution de l'affinité entre les protéines membranaires des neurones et les insecticides, ce qui au niveau moléculaire se traduit par une mutation du gène codant le domaine IIS4-IIS6 du canal sodique. La mutation *Kdr* la plus fréquente consiste en une substitution de la leucine par la phénylalanine (leu-phé). Cette mutation, fréquente sur les populations de *A. gambiae* d'Afrique occidentale, confère un niveau de résistance élevé à la perméthrine et au DDT, ainsi qu'une résistance croisée à tous les pyréthrinoïdes (MARTINEZ-TORRES *et al.*, 1998).

En Afrique orientale, une mutation différente a été trouvée sur *A. gambiae* avec, cette fois, une substitution de la leucine par la sérine (leu-sér). Cette nouvelle combinaison confère une moindre résistance à la perméthrine, mais en revanche une plus forte résistance au DDT. Pour *C. quinquefasciatus*, les deux mutations ont été observées également ; la substitution leucine – phénylalanine est communément rencontrée sur les populations originaires d'Amérique du Nord et d'Afrique et la substitution leucine – sérine plus fréquemment exprimée en Asie.

La nature du gène *Kdr* chez *A. aegypti* est à la fois plus complexe et plus diversifiée que pour les genres *Anopheles* et *Culex* avec l'existence de cinq mutations, toutes différentes des substitutions leucine – phénylalanine et leucine – sérine. À titre d'exemple, une population de *A. aegypti* de l'île de la Martinique a présenté une sensibilité 34 fois et 169 fois plus faible à la perméthrine et au DDT par rapport à une souche de *A. aegypti* sensible aux insecticides. La séquence du gène codant pour le canal sodium de cette population résistante a montré l'existence d'une mutation Valine – Isoleucine (BRENGUES *et al.*, 2003). Cette résistance aux pyréthrinoïdes reste un phénomène dont l'ampleur est trop souvent sous-évaluée.

La résistance aux organophosphorés et carbamates

Dans le cas d'une résistance croisée aux carbamates et aux organophosphorés, la mutation de l'acétylcholinestérase (mutation *Ace. I^R*) affecte la structure de l'enzyme,

de telle sorte que le site catalytique est moins accessible à l'insecticide. La mutation *Ace.1^R* (acétylcholinestérase insensible) provient d'une substitution de la glycine par la leucine en position 119 du gène *Ace.1*. Sur *C. pipiens*, il a été observé que de fortes concentrations d'insecticides organophosphorés ou carbamates, concentrations avoisinant d'ailleurs la limite de la solubilité, n'avaient plus aucun effet sur l'acétylcholinestérase mutée de ce moustique (RAYMOND *et al.*, 1985). Des tests biochimiques réalisés sur deux populations de *A. gambiae* de Côte d'Ivoire trouvées résistantes au carbusulfan ont montré également la présence d'une acétylcholinestérase insensible (N'GUESSAN *et al.*, 2003).

Quelques autres mécanismes de résistance

La résistance aux insecticides qui affectent la structure des récepteurs GABA mise à part, les autres mécanismes de résistance rencontrés chez les insectes sont essentiellement générés par trois groupes d'enzymes : les glutathion-S-transférases, les estérases et les oxydases.

■ Les récepteurs GABA mutés se caractérisent par une moindre affinité de leurs sites à l'encontre de la dieldrine et du lindane (organochlorés halogénés). Ce type de résistance est d'autant plus important à considérer que des molécules nouvelles comme le fipronil (phénylpyrazoles) agissent sur ces sites et ne montrent déjà plus la moindre efficacité sur les populations de moustiques GABA résistantes (résistance croisée dieldrine/fipronil).

■ Les enzymes de type glutathion-S-transférase (GST) sont synthétisées par l'insecte et favorisent une conjugaison enzyme-insecticide qui fabrique des métabolites moins toxiques. L'enzyme la plus importante (DDT-ase) de ce groupe intervient dans la dégradation du DDT en DDE. Il existe également des GST qui dégradent certains insecticides organophosphorés.

■ Les estérases ou hydrolases dégradent les groupements esters en alcools et en acides. Les pyréthriinoïdes, les carbamates et les organophosphorés possédant des esters, les estérases jouent un rôle prépondérant dans leur dégradation. Ces enzymes sont surproduites et peuvent représenter jusqu'à 12 % des protéines totales de l'insecte. Leur surproduction est associée soit à une augmentation du nombre de copies du gène (amplification génique), soit à un mécanisme de régulation de l'expression du gène (MOUCHES *et al.*, 1986).

■ Les oxydases ou mono oxygénases induisent des réactions d'oxydation qui conduisent à la détoxification des insecticides. Bien qu'ayant une affinité toute particulière à l'égard des pyréthriinoïdes, ces enzymes dégradent pratiquement toutes les familles chimiques.

Ces trois derniers mécanismes de résistances métaboliques mettent en jeu des réactions enzymatiques complexes qui, au travers des différentes phases d'un empoisonnement, détruisent l'insecticide par toute une série de dégradations moléculaires. Les résidus sont habituellement des molécules inactives plus facilement excrétables par l'insecte.

ÉTAT DE LA RÉSISTANCE DES MOUSTIQUES SUR LE TERRAIN

Pendant que les physiologistes et les généticiens essayent de comprendre les mécanismes de résistance aux insecticides, les entomologistes multiplient sur le terrain les tests de sensibilité pour dresser la liste des espèces culicidiennes devenues résistantes, ainsi que leur localisation géographique.

Chez les *Culicinae*, la résistance au DDT et à la dieldrine est apparue chez 17 espèces (OMS, 1963). À Douala, au Cameroun, il est observé depuis le début des années 1960 une résistance de *C. quinquefasciatus* aux organochlorés et aux organophosphorés. En 1986, une collecte de larves de ce même moustique dans les puisards de la ville de Bouaké, dans le centre de la Côte d'Ivoire, a permis de mettre en évidence une résistance croisée aux organochlorés et aux pyréthrinoides, ainsi qu'aux carbamates et aux organophosphorés (MAGNIN *et al.*, 1988). Des études plus récentes ont confirmé les forts taux de résistance de *C. quinquefasciatus* à ces quatre mêmes familles d'insecticides, dans 25 villes de Côte d'Ivoire et du Burkina Faso (CHANDRE *et al.*, 1997 ; 1998).

Chez les *Aedinae*, des souches de *A. aegypti* résistantes au DDT ont été recensées dans 11 régions des Caraïbes, dans le sud du Viêtnam et en Floride. En Amérique du Sud et dans les Caraïbes à nouveau, ce moustique est résistant au DDT, à la dieldrine et aux organophosphorés. Plus récemment, des souches de *A. aegypti* en provenance d'Asie, d'Afrique, d'Amérique du Sud et de Polynésie française ont été trouvées résistantes à la perméthrine et au DDT (BRENGUES *et al.*, 2003).

En 1963, le 13^e rapport du comité OMS d'experts sur la résistance aux insecticides annonçait que la famille des *Anophelinae* regroupait, à elle seule, 32 espèces résistantes au DDT et à la dieldrine, dont *A. gambiae* s.l., le principal vecteur du paludisme en Afrique subsaharienne. Durant les années 1950 à 1960, les campagnes de lutte contre les vecteurs du paludisme employaient du DDT, mais cet organochloré fut rapidement remplacé par un cyclodiène moins répulsif : la dieldrine. En 1960, lorsque les aspersions

intradomiciliaires avec le DDT furent arrêtées dans la zone pilote de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso), il n'existait encore pas de résistance de *A. gambiae* s.l. à cet insecticide, mais les résistances à la dieldrine commençaient à apparaître (HAMON *et al.*, 1957). De 1965 à 1970, la culture du coton prit un essor considérable en Afrique de l'Ouest, en s'étendant à de vastes régions soudano-guinéennes. Ces cultures nécessitaient l'emploi de DDT et les traitements insecticides, plus ou moins intensifs selon la densité des ravageurs, ont entraîné l'apparition de populations de *A. gambiae* résistantes, dont les larves et les adultes proliféraient à l'intérieur et à proximité des périmètres cotonniers.

Au cours des années 1980, les organochlorés furent remplacés par les pyréthrinoïdes, plus efficaces mais aussi plus sélectifs à l'égard de la faune non cible. De nouveau, les grandes quantités de pyréthrinoïdes déversées sur le coton ont grandement participé à l'apparition de souches de *A. gambiae* s.l. résistantes à ces composés. Alors que la mutation *Kdr* se disséminait rapidement dans toute l'Afrique, le premier cas de résistance de *A. gambiae* aux insecticides carbamates a été décrit dans la région de Bouaké en Côte d'Ivoire (ELISSA *et al.*, 1994). Quelques années plus tard, au cours d'une étude menée dans les mêmes secteurs de Bouaké, les analyses biochimiques ont révélé la présence d'une acétylcholinestérase insensible chez deux populations de *A. gambiae*, l'une provenant de la vallée du M'bé (site rizicole), et l'autre du village de Yaokoffikro (N'GUESSAN *et al.*, 2003).

Depuis plus de vingt ans, les pyréthrinoïdes sont utilisés pour les imprégnations de moustiquaires, compte tenu de leur rapidité d'action, de leur pouvoir répulsif et irritant pour les moustiques ainsi que de leur faible toxicité pour l'homme. La résistance de *A. gambiae* à la perméthrine a été, pour la première fois, mise en évidence dans la ville de Bouaké en Côte d'Ivoire (ELISSA *et al.*, 1993). Cette résistance pose de nombreuses questions fondamentales et opérationnelles, notamment celle de savoir dans quelle mesure le comportement des moustiques est modifié et si cette résistance aux pyréthrinoïdes s'accompagne ou non d'une diminution significative de l'efficacité de ces produits.

LA SÉLECTION D'UNE SOUCHE DE *ANOPHELES GAMBIAE* RÉSISTANTE À LA PERMÉTHRINE (PYRÉTHRINOÏDE)

Dans le cadre d'un programme de recherche initié en 1995 sur la résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides, une population de *A. gambiae* résistante à la

perméthrine, à la deltaméthrine et au DDT a été découverte dans le périmètre rizicole de la vallée du Kou, situé à une trentaine de kilomètres à l'est de Bobo-Dioulasso au Burkina Faso. Une étude en laboratoire a été menée sur cette souche sauvage (Kou F_0 = génération zéro, les fondateurs de la lignée), pour savoir s'il était possible par le biais de sélections à la perméthrine d'accroître son niveau de résistance à cet insecticide, mais aussi au DDT et à la deltaméthrine. Nous avons également cherché à savoir si l'impact de ces seules sélections à la perméthrine favorisait l'apparition d'une résistance à deux autres pyréthrinoides que sont la lambda-cyhalothrine et la cyfluthrine ainsi qu'à un pseudo-pyréthrinoides, l'étofenprox (DARRIET *et al.*, 1997).

Les femelles de moustiques sont nourries sur un cobaye 48 et 24 heures avant la sélection. Cette dernière, opérée sur les adultes mâles et femelles, consiste à leur faire subir pendant une heure un contact forcé avec des papiers imprégnés de perméthrine (encadré 10). Les adultes qui survivent à la sélection sont ensuite remis en élevage.

Encadré 10
La préparation des papiers imprégnés d'insecticide

Les papiers imprégnés d'insecticide sont préparés selon un protocole standardisé. L'acétone est le solvant le plus utilisé pour la solubilisation de l'insecticide, qui se présente sous sa forme de matière technique. Cependant, comme ce produit s'évapore rapidement, il laisse sur le papier un dépôt constitué de gros cristaux. Pour retarder l'évaporation de l'acétone et afin d'obtenir une répartition plus fine de l'insecticide sur le support, il est nécessaire d'ajouter au diluant un produit non volatil comme l'huile de silicone. L'imprégnation de papiers à la dose de 0,25 % de perméthrine par exemple nécessite la préparation d'une solution acétonique à 1246 mg de matière active par litre. Pour un volume de 13 ml d'acétone, il faut solubiliser 16,2 mg de perméthrine technique plus 7 ml de silicone fluide Dow Corning 556. Des rectangles de papiers filtre Watmann 90 g/m² de 180 cm² (12 cm x 15 cm) sont imprégnés à l'aide de 2 ml du mélange perméthrine/acétone/silicone. Le pipetage de 2 ml de la solution insecticide permet d'imprégner le papier à la dose de 0,25 %, soit 91 mg de perméthrine/m². Après 24 heures de séchage à l'air libre, les papiers sont emballés individuellement dans du papier aluminium puis conservés au réfrigérateur. Pour l'imprégnation de papiers à des doses différentes de 0,25 %, la concentration en matière active par litre d'acétone est calculée en fonction de la dose à déposer sur le papier.

Pour suivre l'évolution de la résistance au fur et à mesure des sélections, la sensibilité des générations filiales suivantes : F_8 , F_{13} , F_{16} et F_{32} est comparée à celle des fondateurs de la lignée (F_0), mais aussi à celle de la souche de référence sensible Kisumu, originaire du Kenya. Les tests sur les adultes sont effectués dans des cylindres-tests OMS (encadré 11).

Encadré 11
Les tests sur les adultes en cylindres-tests OMS



Cylindres-tests OMS utilisés pour la sélection de la souche Kou et pour mesurer la sensibilité des moustiques aux insecticides.

Pour les témoins et chaque insecticide évalué, cinq cylindres-tests OMS comprenant chacun 20 femelles de moustiques à jeun, âgées de 3 à 5 jours sont utilisés. Les spécimens d'épreuve restent en contact avec les papiers imprégnés pendant une heure. Comme pour les essais réalisés dans les cônes OMS (cf. encadré 9), les cylindres-tests OMS permettent de déterminer les Kdt_{50} et les Kdt_{95} (Kdt = knock-down time) ainsi que les pourcentages de mortalité observés après 24 heures d'observation.

Les cylindres-tests sont pourvus de papiers imprégnés aux doses diagnostiques de plusieurs insecticides pyréthrinoïdes :

- perméthrine à 0,25 % (91 mg/m²) ;
- deltaméthrine à 0,025 % (9,1 mg/m²) ;
- lambda-cyhalothrine à 0,1 % (36,4 mg/m²) ;
- cyfluthrine à 0,05 % (18,2 mg/m²) ;
- étoufenprox à 0,25 % (91 mg/m²) ;
- DDT 4 % (1 456 mg/m²).

La dose diagnostique d'un insecticide est égale à deux fois la dose létale 100 % (DL₁₀₀) observée sur la souche sensible (OMS, 1992). Lorsque la mortalité observée est inférieure à 95 %, la population de *A. gambiae* est déclarée résistante à l'insecticide utilisé. Nous avons également effectué des tests avec les larves (encadré 12) de la souche sélectionnée, afin de déterminer les niveaux de résistances par rapport à la souche de *A. gambiae* sensible (fig. 4).

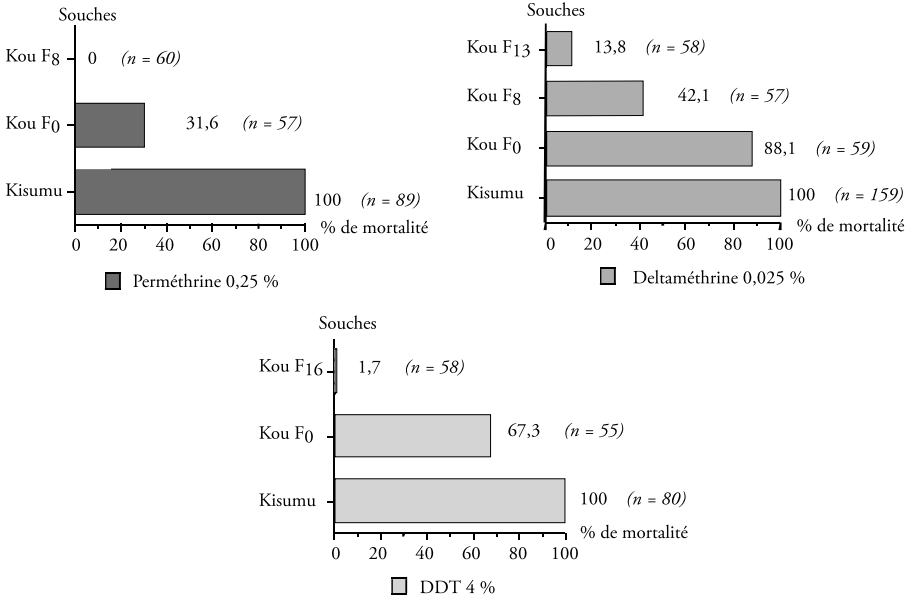


Figure 4
Pourcentages de mortalité de *Anopheles gambiae*
souches Kisumu sensible, Kou sauvage F₀ et Kou sélectionné F_n
enregistrés avec la perméthrine, la deltaméthrine et le DDT. ⁿ
(n) : nombre de femelles testées.

Encadré 12
Les tests sur les larves de moustiques

Les essais sur les larves sont réalisés avec le produit technique de l'insecticide solubilisé dans de l'éthanol à 99,8 %. Dans chaque gobelet, des lots de 25 larves de stade 3 sont placés dans 99 ml d'eau distillée auxquels est ajouté le volume adéquat de la solution insecticide. Afin de totaliser 1 ml d'éthanol par gobelet, il est ajouté au volume de la solution insecticide déjà versé dans le gobelet la différence en éthanol pur. Chaque concentration totalise quatre gobelets (100 larves) et à raison de 5 à 6 concentrations par test, un total de trois répliques est réalisé pour chaque larvicide. Le décompte des larves mortes et survivantes est effectué après un contact de 24 heures avec l'insecticide. Les concentrations létales 50 et 95 (CL₅₀ et CL₉₅) sont calculées à l'aide d'un logiciel log (doses) – probit (mortalités). Les valeurs de ces deux paramètres donnent les concentrations pour lesquelles respectivement 50 % et 95 % des larves de moustiques sont mortes.

Les tests réalisés sur les adultes avec la perméthrine, la deltaméthrine et le DDT montrent que la souche sauvage Kou F₀ est nettement plus résistante que la souche de référence Kisumu sensible.

Sur les anophèles sélectionnés, il est observé une totale inefficacité de la perméthrine dès la F₈ et du DDT à partir de la F₁₆. Avec la deltaméthrine, la mortalité devient inférieure à 15 % à la F₁₃.

Les tests de sensibilité réalisés sur la F₃₂ montrent un spectre de résistance croisée qui affecte l'ensemble de la famille des pyréthriinoïdes (fig. 5).

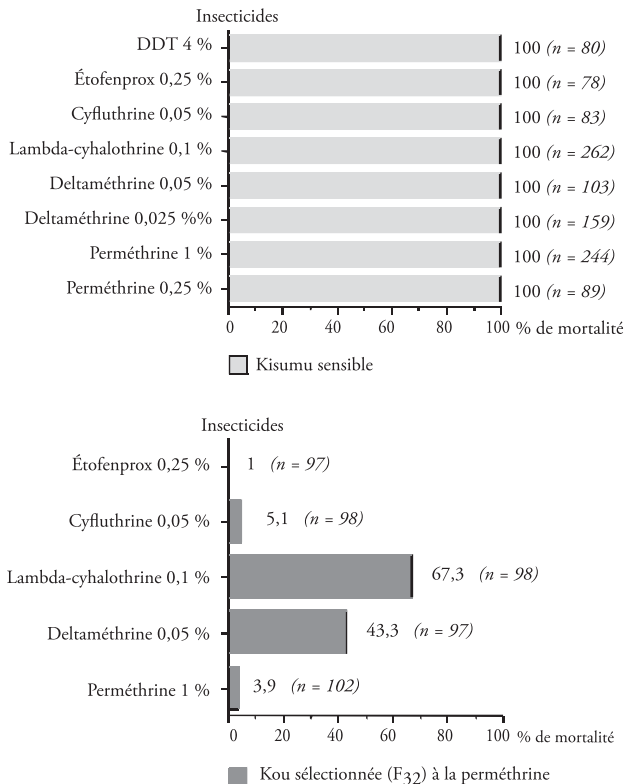


Figure 5
Pourcentages de mortalité de *Anopheles gambiae* souches Kisumu sensible et Kou sélectionnée F₃₂ enregistrés avec la perméthrine, la deltaméthrine, la lambda-cyhalothrine, la cyfluthrine et l'étofenprox. (n =) : nombre de femelles testées.

Au niveau des larves, la perméthrine est également moins active sur la souche sélectionnée. La concentration létale 95 % (CL₉₅) de la F₃₂ sélectionnée est 31 fois supérieure à sa souche d'origine (Kou F₀) et 315 fois supérieure à la CL₉₅ de Kisumu sensible (tabl. 2 en annexe). À force de sélections avec la perméthrine, cette souche de *A. gambiae* baptisée VKPR (Vallée Kou Pyrethroids Resistant) se caractérise par une fréquence du gène *Kdr* de 100 % (homozygote résistante). Ces anophèles dont la production de masse est assurée dans quelques insectariums (encadré 13) sont utilisés dans des programmes de recherche visant à comparer l'action des pyréthrinoïdes sur des moustiques sensibles et résistants.

Encadré 13
L'élevage des anophèles en insectarium

Le maintien en élevage de souches de *Anopheles gambiae* sensibles et résistantes aux insecticides est essentiel pour le bon déroulement de nombreux programmes de recherche. Les évaluations de nouveaux insecticides, qu'ils soient larvicides ou adulticides, comparent l'efficacité de ces composés sur la souche de référence sensible aux insecticides (Kisumu) à la souche homozygote résistante aux pyréthrinoïdes (VKPR). Ces deux souches de *A. gambiae* font l'objet d'un élevage de masse dans quelques insectariums à travers le monde, notamment celui du Laboratoire de lutte contre les insectes nuisibles (LIN/IRD) de Montpellier, France.

Un insectarium est constitué d'un ensemble de salles qui doivent être maintenues à des températures comprises entre 25 et 27 °C et à une hygrométrie de 80 %.

L'élevage des larves de *A. gambiae* se fait dans des récipients en plastique ou émaillés contenant un litre d'eau. De 300 à 500 larves de stade 1 sont placées dans chaque cuvette puis nourries jusqu'à l'apparition des premières nymphes. Un excès de nourriture entraîne la formation d'un voile bactérien qui cause une mortalité importante des larves. Inversement, une nourriture insuffisante occasionne un fort ralentissement de la croissance des larves et donne des adultes de petite taille. Lorsque les premières nymphes apparaissent, un voile en tulle moustiquaire est placé au-dessus de la cuvette pour éviter la fuite des adultes après l'émergence.

Les adultes sont récupérés par aspiration puis placés dans des cages de contention. Un jus sucré composé de miel dilué à 10 % dans de l'eau assure la survie des mâles et des femelles. Alors qu'une partie des adultes femelles est utilisée pour la réalisation des tests insecticides, l'autre partie est gorgée sur lapin pour l'obtention de nouveaux œufs indispensables à la continuité de l'élevage.

La résistance croisée affectant l'efficacité du DDT et des pyréthrinoïdes dans leur ensemble peut donc être accrue par des sélections en laboratoire. Mais qu'en est-il

dans la nature ? Les populations sauvages de *A. gambiae* peuvent-elles développer les mêmes niveaux de résistances que la souche Kou artificiellement sélectionnée ? Pour répondre à cette question, nous avons mené en Côte d'Ivoire un échantillonnage de populations de *A. gambiae* dans le sud, l'ouest, le centre et le nord du pays.

LA RÉSISTANCE DE *ANOPHELES* *GAMBIAE* DE CÔTE D'IVOIRE AUX PYRÉTHRINOÏDES

Les tests de sensibilité réalisés sur six populations de *A. gambiae* sauvages de Côte d'Ivoire ont permis de mieux connaître les niveaux de sensibilité de ce vecteur aux trois pyréthrinoïdes les plus utilisés en santé publique : la perméthrine, la deltaméthrine et la lambda-cyhalothrine. L'efficacité de ces composés a été comparée à celle du DDT, pour déceler l'existence ou non d'une résistance croisée entre les deux familles chimiques (CHANDRE *et al.*, 1999 a ; KOFFI *et al.*, 1999).

Les larves de *A. gambiae* ont été récoltées dans les localités d'Abidjan au sud, de Zaïpobly à l'ouest, de Yaokoffikro, de M'bé, de Kafiné au centre et de Korhogo au nord. Outre la dispersion des sites sur l'ensemble du territoire ivoirien, chacune de ces situations se caractérise par des systèmes agricoles qui décident ou pas de l'utilisation intensive des insecticides (encadré 14).

Les six populations de *A. gambiae* étudiées sont prélevées dans les rizières et mises en élevage à l'insectarium, selon les mêmes modalités que la souche de référence sensible. Les tests de sensibilité sont réalisés dans des cylindres-tests OMS avec les femelles émergentes des larves récoltées sur le terrain (F_0).

En prenant comme critère d'appréciation de la résistance une mortalité des anophèles inférieure à 95 %, les tests montrent que les souches Abidjan, Yaokoffikro, Kafiné et Korhogo sont résistantes aux trois pyréthrinoïdes ainsi qu'au DDT. La souche Zaïpobly révèle une légère résistance à la perméthrine, mais conserve une parfaite sensibilité à la deltaméthrine et à la lambda-cyhalothrine. La souche M'bé enfin est sensible à la lambda-cyhalothrine et au DDT, faiblement résistante à la deltaméthrine et résistante à la perméthrine (fig. 6).

Encadré 14

Le choix des villes de Côte d'Ivoire pour la récolte des larves de *Anopheles gambiae*

Abidjan – Cette ville qui est la capitale économique de la Côte d'Ivoire est située sur le littoral atlantique, où les cultures d'ananas et de bananes sont intensives. Pôle urbain le plus important du pays (2,5 millions d'habitants), Abidjan est entourée d'une forêt dégradée parcourue de rivières dont les berges fertiles sont propices à la culture du riz.

Zaïpobly – Ce village est adossé à la réserve naturelle de la forêt de Taï, classée « patrimoine mondial de l'humanité ». Les cultures qui prédominent dans cette région sont le café et le cacao mais les bas-fonds souvent inondés sont occupés par des casiers rizicoles.

Yaokoffikro – Village périurbain qui se situe à cinq kilomètres à l'ouest de Bouaké, dans une zone de savane guinéenne caractéristique du « V baoulé ». Cette zone d'étude est un ancien périmètre cotonnier. La rivière qui coule à proximité du village permet l'entretien de quelques casiers rizicoles en saison des pluies et des cultures maraîchères en saison sèche.

M'bé – La vallée du M'bé qui se situe à 40 km au nord de Bouaké est le site où s'est implantée l'Association pour le développement de la riziculture en Afrique de l'Ouest (Adrao). L'intégralité de cette vallée est occupée par des parcelles de riz. La présence d'une retenue d'eau permet deux récoltes par an, la première en décembre-janvier pendant la saison sèche et la deuxième en juin-juillet, au cœur de la saison des pluies.

Kafiné – Ce village se trouve près d'un barrage construit en 1991 sur la rivière Nabyon, l'un des affluents du fleuve Bandama. Cette retenue d'eau a permis l'aménagement de 70 hectares de riz irrigué.

Korhogo – Cette ville est le chef-lieu de la partie nord de la Côte d'Ivoire. C'est la première région productrice en coton du pays. La ville est riche en bas-fonds propices aux cultures maraîchères et rizicoles.

Il ressort de cette étude que les six populations testées sont résistantes à la perméthrine et que la deltaméthrine et la lambda-cyhalothrine ne demeurent véritablement efficaces que sur les souches de Zaïpobly et de M'bé. Les populations de *A. gambiae* à la fois résistantes aux pyréthrinoides et au DDT (Abidjan, Yaokoffikro, Kafiné et Korhogo) sont celles qui se développent dans des régions où l'agriculture est intensive. Des cultures comme les bananiers et les ananas au sud, ainsi que le coton au centre et au nord, nécessitent d'importants traitements phytosanitaires à base de pyréthrinoides qui favorisent l'émergence de populations de *A. gambiae* résistantes à ces insecticides. Les pyréthrinoides utilisés en agriculture sont donc responsables d'une pression de sélection de plein champ, intense et soutenue, qui affecte le niveau de sensibilité des moustiques. Ce constat pose évidemment la question de savoir si la

résistance de *A. gambiae* aux pyréthrinoides s'accompagne d'une diminution significative de l'efficacité des moustiquaires imprégnées.

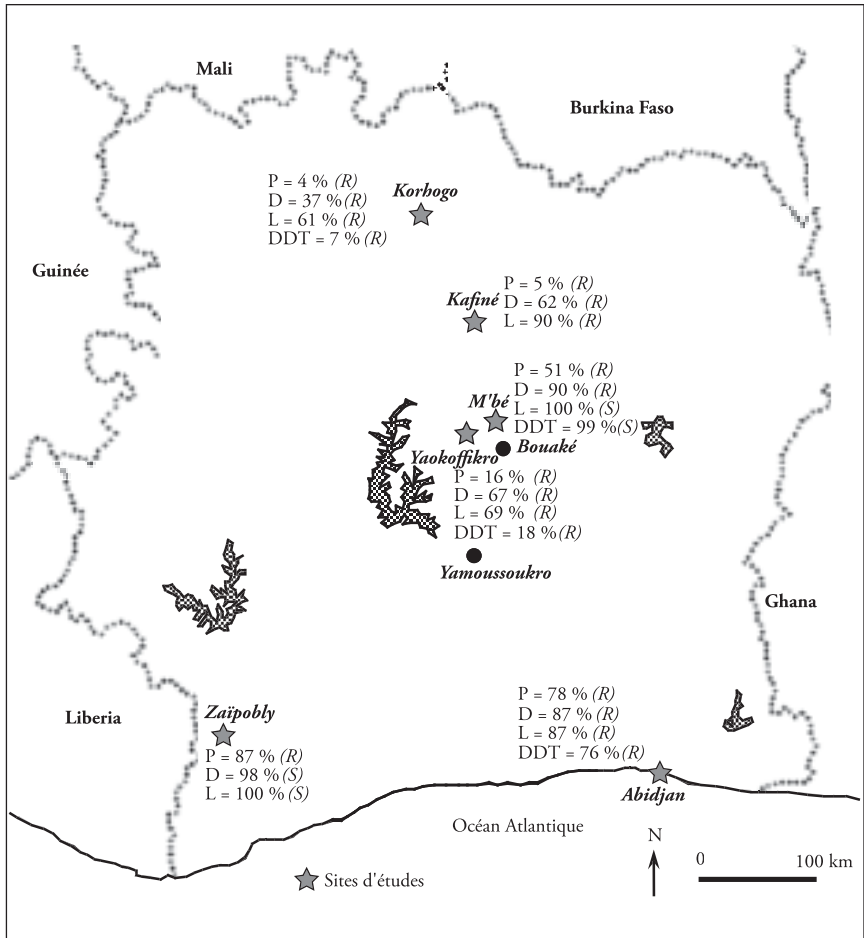


Figure 6
 Sites d'études où des populations de *Anopheles gambiae* ont été testées avec la perméthrine à 0,25 % (P), la deltaméthrine à 0,025 % (D), la lambda-cyhalothrine à 0,1 % (L) et le DDT à 4 %. Statut : (S) = sensible ; (R) = résistant.

L'EFFICACITÉ DES MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES SUR *ANOPHELES* *GAMBIAE* RÉSISTANT AUX PYRÉTHRINOÏDES

Le problème auquel se heurte désormais l'efficacité des moustiquaires imprégnées en Afrique s'avère l'existence de nombreuses populations de *A. gambiae* résistantes aux pyréthri-noïdes. Les tests de sensibilité effectués sur six souches différentes de *A. gam-biae* de Côte d'Ivoire nous ont permis de sélectionner la zone de Yaokoffikro, où *A. gambiae* est résistant aux pyréthri-noïdes et au DDT, et celle de la vallée du M'bé, où *A. gambiae* s'est révélé sensible au DDT et à la plupart des pyréthri-noïdes, excepté à la perméthrine.

Le gène *Kdr* responsable de la résistance croisée entre les pyréthri-noïdes et le DDT s'exprime avec une fréquence allélique de 95 % sur la population de Yaokoffikro, et de seulement 4 % sur celle de la vallée du M'bé (CHANDRE *et al.*, 1999 b).

Dans un premier temps, une étude sur l'impact de la résistance de *A. gambiae* aux pyréthri-noïdes sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées de perméthrine et de deltaméthrine a été conduite à la station expérimentale de Yaokoffikro (DARRIET *et al.*, 1998). Les résultats obtenus avec les moustiquaires imprégnées de perméthrine peuvent être comparés à ceux de l'évaluation de 1983 menée à la station expérimentale de Soumouso (DARRIET *et al.*, 1984). Les données recueillies avec la deltaméthrine ont été comparées à une autre étude conduite dans les cases-pièges de la vallée du M'bé, où les populations de *A. gambiae* étaient encore relativement sensibles à cet insecticide (DARRIET *et al.*, 2000). Les deux stations construites dans les environs de Bouaké en Côte d'Ivoire se composaient d'une génération nouvelle de cases-pièges puisque, contrairement à Soumouso où les maisons étaient des types traditionnels Bobo et Mossi construites avec les produits de la savane environnante (banco, paille, bois), les habitations de Yaokoffikro et de M'bé ont été édifiées avec des matériaux modernes de construction.

Insecticides	Formulations	Doses d'imprégnation	Stations expérimentales
deltaméthrine	SC* à 2,5 %	25 mg/m ²	Yaokoffikro et M'bé (1998)
perméthrine	CE* à 10 %	500 mg/m ²	Yaokoffikro (1998)
perméthrine	CE* à 20 %	80 mg/m ²	Soumouso (1983)

SC* : suspension concentrée. CE* : concentré émulsifiable.

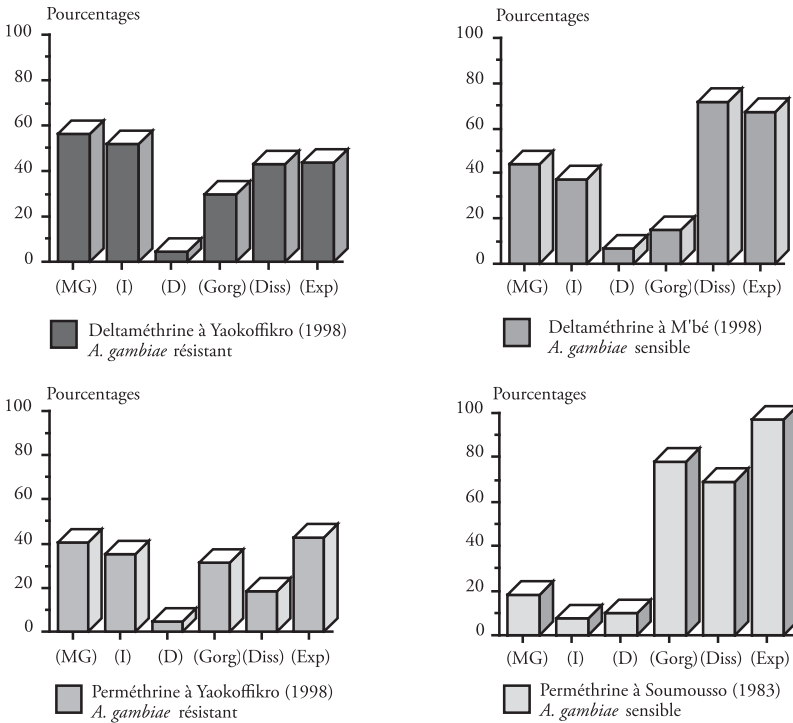


Case-piège traditionnelle de type Bobo à la station expérimentale de Soumouso (Burkina Faso).



Case-piège traditionnelle de type Mossi à la station expérimentale de Soumouso (Burkina Faso).

À Yaokoffikro comme à M'bé, les moustiquaires imprégnées de deltaméthrine ont entraîné une diminution des taux d'entrée de *A. gambiae* dans les cases, avec des réductions de 72 % en zone sensible et de 43 % en zone de résistance, indiquant le maintien mais aussi une perte de l'effet «dissuasif» de la deltaméthrine vis-à-vis des populations de *A. gambiae* résistantes. Dans les deux stations, l'exophilie a été doublée grâce aux moustiquaires traitées. Cette observation confirme que la deltaméthrine exerce toujours un effet excito-répulsif, même sur des moustiques résistants, bien qu'à un moindre niveau (fig. 7).



(MG) : % de la mortalité globale
(I) et (D) : % des mortalités immédiate et différée
(Gorg) : % de gorgement des moustiques
(Diss) et (Exp) : effets dissuasif (réduction des taux d'entrée en %) et d'expulsion (irritabilité en %) des insecticides

Figure 7
Efficacités de la deltaméthrine et de la perméthrine en imprégnation de moustiquaires installées dans les cases-pièges de Yaokoffikro, de M'bé (Côte d'Ivoire) et de Soumouso (Burkina Faso).

Par rapport à leurs témoins respectifs, les taux de gorgement de *A. gambiae* ont été réduits de 55 % à Yaokoffikro ; en revanche à M'bé, la différence n'a pas été significative ($P = 0,3$). Pour la mortalité globale, elle a été plus élevée en zone de résistance qu'en zone sensible, avec respectivement, 56 % et 44 % ($P < 0,05$). Pour expliquer ces deux observations apparemment paradoxales, il faut indiquer que les moustiquaires utilisées à Yaokoffikro avaient été trouées, alors que celles de M'bé étaient intactes. Dans les cases pourvues de moustiquaires trouées, les moustiques passent plus facilement à l'intérieur et une partie d'entre eux se retrouve « piégés » dans un environnement traité. Dans les cases pourvues de moustiquaires intactes – traitées ou non –, peu de moustiques arrivent à franchir la barrière physique du tulle, les femelles se réfugiant alors sur les murs de la case et dans la véranda-piège où les substrats sont dépourvus d'insecticide. De surcroît, des études de laboratoire ont montré que les moustiques résistants étaient moins irrités par les pyréthrinoïdes que les souches sensibles et, de fait, restaient plus longtemps en contact avec les supports traités (CHANDRE *et al.*, 2000). Bien qu'elles soient capables de tolérer des quantités plus grandes d'insecticides, les populations résistantes de *A. gambiae* absorberaient plus de toxique par contact tarsal. Ce comportement nouveau du moustique vis-à-vis des substrats traités expliquerait pourquoi la mortalité immédiate enregistrée en zone de résistance (92 %) est significativement plus importante que la mortalité immédiate relevée dans la zone sensible (85 %) ($P < 0,05$) (cf. tabl. 3 en annexe).

Pour la perméthrine, l'étude réalisée à Yaokoffikro peut être comparée à l'évaluation faite sur la population de *A. gambiae* sensible de Soumouso (DARRIET *et al.*, 1984). Bien qu'imprégnées à une dose six fois moins importante que les moustiquaires de Yaokoffikro, les moustiquaires testées à Soumouso ont induit un effet dissuasif (réduction des taux d'entrée) et d'expulsion (irritabilité) plus important. Ces résultats révèlent la perte d'une partie de l'effet insectifuge de la perméthrine sur les anophèles résistants. La mortalité plus importante enregistrée à Yaokoffikro est due, tout simplement, à une dose d'imprégnation des moustiquaires de 500 mg/m², alors que celles de Soumouso avaient été traitées à 80 mg/m².

À Yaokoffikro, pour suivre l'évolution des activités insecticides, des bio-essais en cônes OMS ont été réalisés avec des femelles de *A. gambiae* sensibles aux pyréthrinoïdes, et avec la population locale de la zone d'étude résistante aux pyréthrinoïdes (fig. 8).

Avec la souche sensible Kisumu, les moustiquaires traitées à la perméthrine ont induit des pourcentages de mortalité de 90 % à 100 % jusqu'à la 14^e semaine (= 3,5 mois) après les imprégnations. Avec la deltaméthrine, ces taux de mortalité ont été de 100 % tout au long de l'évaluation (21 semaines = 5 mois).

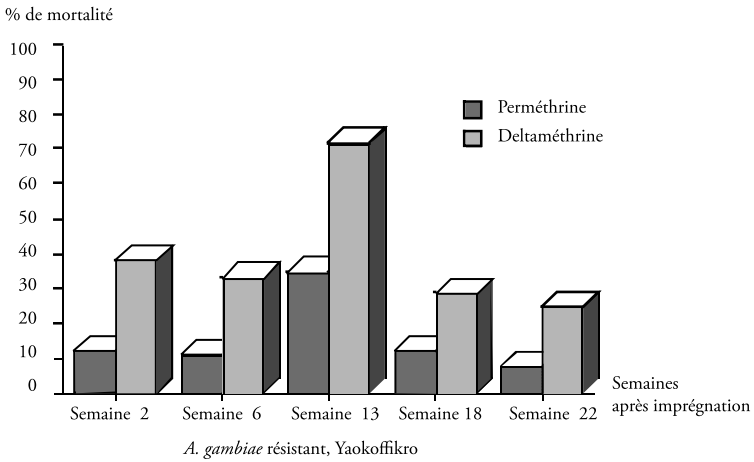
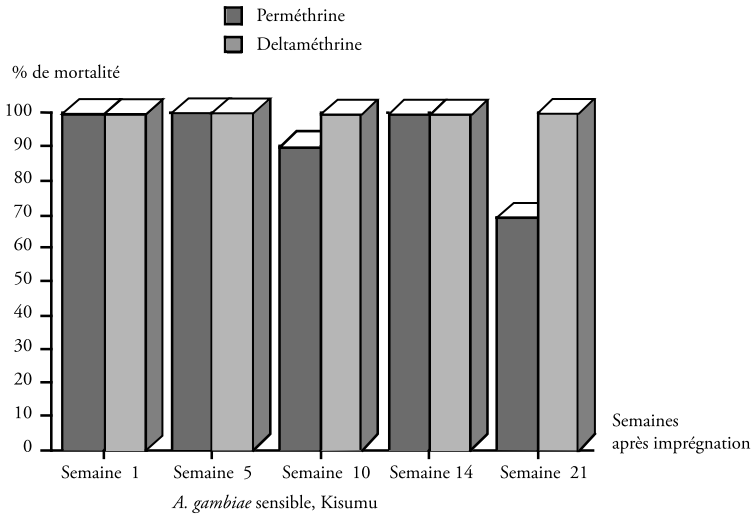


Figure 8
Tests de bio-essais. Pourcentages de moustiques morts après 3 minutes de contact et 24 heures d'observation des souches de *Anopheles gambiae* Kisumu sensible et Yaokoffikro résistante aux pyréthrinoides.

Avec les anophèles résistants de Yaokoffikro, les mortalités ont été faibles les six premières semaines de l'étude, avec 11 % pour la perméthrine et 40 % pour la deltaméthrine. L'augmentation des nombres de moustiques morts observée à la semaine 13

pourrait être attribuée à une diminution de l'effet irritant des deux insecticides. Par la suite, les bio-essais ont montré qu'aux semaines 18 et 22, les mortalités sont devenues inférieures à 15 % pour la perméthrine et à 30 % pour la deltaméthrine. Il faut préciser que les tests en cônes s'avèrent la méthode d'évaluation des insecticides la plus sévère, dans la mesure où le temps de contact des moustiques avec le substrat traité ne dure que trois minutes. Avec la population de *A. gambiae* de Yaokoffikro, les tests en cônes OMS montrent une mortalité moyenne sur 5 mois de 15 % avec la perméthrine et de 39 % avec la deltaméthrine. Dans le même temps, ces mêmes moustiquaires testées selon le protocole classique des captures en cases-pièges révèlent une mortalité des anophèles de 40 % et 56 % respectivement. Ces niveaux de mortalité, qui diffèrent selon la méthode d'évaluation, montrent que le temps de contact nécessaire pour que la perméthrine et la deltaméthrine induisent un effet létal d'au moins 50 % sur une souche de *A. gambiae* résistante aux pyréthriinoïdes est largement supérieur à 3 minutes. La comparaison de ces deux méthodes d'évaluation montre surtout que les populations de *A. gambiae* résistantes sont moins irritées par l'insecticide et restent en contact plus longtemps avec les matériaux traités.

Ces observations ont été confirmées par une étude en phase III menée avec des moustiquaires imprégnées de lambda-cyhalothrine (15 mg/m²), dans des villages proches de la ville de Korhogo, située dans le nord de la Côte d'Ivoire. Dans cette région de savane soudanienne, les populations de *A. gambiae* se caractérisent par une prévalence du gène *Kdr* de 80 % (CHANDRE *et al.*, 1999 b). L'étude a été menée durant deux années (1999-2000) sur un total de huit villages, dont quatre avaient reçu des moustiquaires imprégnées, les quatre autres villages n'ayant rien reçu faisant office de groupe témoin. Les moustiquaires ont été lavées puis réimprégnées à la même dose de lambda-cyhalothrine six mois après leur mise en service. Leur efficacité a été mesurée par des enquêtes régulières, tant sur le plan entomologique que sur le plan parasitologique. Le suivi entomologique a montré que le taux de gorgement de *A. gambiae* diminuait de 70 % dans les villages traités, ce qui a induit une baisse de 75 % du nombre de piqûres infectantes par homme et par an (DOSSOU-YOVO *et al.*, 2002). Cette chute des taux d'inoculation du parasite a entraîné chez les enfants âgés de 0 à 3 ans une forte réduction des charges parasitaires dues à *Plasmodium falciparum*. Cette relation de cause à effet a fait que les moustiquaires imprégnées d'insecticide ont assuré un rôle protecteur sur la maladie de l'ordre de 56 % (HENRY *et al.*, 2005).

La protection individuelle procurée par les moustiquaires imprégnées est, depuis vingt ans, considérée comme un fait acquis en Afrique. Cependant, c'est la première

fois qu'une étude à grande échelle confirme le rôle que jouent les moustiquaires imprégnées en terme de protection individuelle, dans une région où *A. gambiae* est génétiquement résistant aux pyréthrinoïdes. Cette information est capitale, dans la mesure où de nombreux pays en Afrique ont fondé leurs programmes de lutte contre le paludisme sur l'utilisation massive de moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Les chercheurs de leur côté tentent d'accroître l'efficacité des moustiquaires imprégnées en évaluant des combinaisons de deux insecticides possédant des modes d'action différents. Une approche novatrice en matière de lutte contre les vecteurs de maladies dont la finalité est de mieux gérer la résistance de *A. gambiae* aux pyréthrinoïdes.



Panneau publicitaire à Malanville (extrême-nord du Bénin) qui vante les bienfaits des moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Pour une gestion de la résistance de *Anopheles gambiae* aux insecticides

La recherche d'insecticides de remplacement qui présentent des performances au moins équivalentes aux pyréthrinoïdes devient une priorité. C'est d'ailleurs dans cette optique qu'ont été évalués en cases-pièges plusieurs composés appartenant aux familles chimiques des carbamates et des organophosphorés. En imprégnation de moustiquaires, ces insecticides se sont révélés efficaces pour réduire la densité des moustiques à l'intérieur des habitations (KOLACZINSKY *et al.*, 2000 ; GUILLET *et al.*, 2001). Cependant, ces produits agissent à des doses élevées. Ils sont également moins rémanents et plus toxiques pour l'homme. C'est pourquoi les recherches s'orientent désormais vers l'association, sur une même moustiquaire, d'un pyréthrinoïde et d'un non-pyréthrinoïde. Cette stratégie s'avère d'autant plus intéressante à explorer que l'existence d'interactions positives (effet de synergie) a été mise en évidence en agriculture entre les pyréthrinoïdes et les organophosphorés (ASHER *et al.*, 1986). En santé publique, un effet de synergie a été observé avec un mélange de bifenthrine (pyréthrinoïde) et de carbosulfan (carbamate) (CORBEL *et al.*, 2002). Or le carbosulfan se transforme en carbofuran, un composé hautement toxique qui ne peut être toléré sur un support aussi proche de l'homme que le sont les moustiquaires imprégnées (OMS, 1986). La recherche sur les effets de synergie entre insecticides s'est donc poursuivie en laboratoire et sur le terrain, impliquant des populations de *A. gambiae* sensibles et résistantes aux pyréthrinoïdes. Encore faudrait-il auparavant cerner l'efficacité de quelques insecticides non pyréthrinoïdes, afin de sélectionner celui ou ceux qui présentent la meilleure activité sur les vecteurs du paludisme.

L'EFFICACITÉ DES NON-PYRÉTHRINOÏDES SUR *ANOPHELES GAMBIAE*

La sensibilité des populations naturelles de Yaokoffikro et de la vallée du M'bé à quatre insecticides non pyréthrinoïdes a été comparée à celle de la souche de référence

sensible Kisumu. Rappelons que la souche de Yaokoffikro s'était révélée résistante aux pyréthrinoïdes et au DDT, alors que celle de la vallée du M'bé affichait seulement une forte résistance à la perméthrine.

Les tests ont été effectués dans des cylindres-tests OMS avec des papiers imprégnés aux doses diagnostiques des quatre insecticides suivants :

- **organochlorés** : dieldrine à 0,4 % (146 mg/m²) ;
- **phénylpyrazoles** : fipronil à 0,25 % (91 mg/m²) ;
- **carbamates** : carbosulfan à 0,4 % (146 mg/m²) ;
- **organophosphorés** : chlorpyrifos-méthyl à 0,4 % (146 mg/m²).

La souche Kisumu s'est révélée sensible aux doses diagnostiques de tous les insecticides évalués avec des pourcentages de mortalité compris entre 96 % et 100 % (fig. 9).

Les populations naturelles de Yaokoffikro et de la vallée du M'bé restent sensibles au chlorpyrifos-méthyl (organophosphorés) mais, en revanche, elles présentent de fortes résistances aux autres insecticides (organochlorés, phénylpyrazoles et carbamates). La résistance au couple dieldrine/fipronil est commune chez les moustiques. Le fipronil est un insecticide qui bloque le transport des ions Cl⁻ au niveau du système nerveux central en agissant sur les mêmes sites que la dieldrine, ce qui explique la résistance croisée entre les deux composés. Étant donné la résistance généralisée des moustiques à la dieldrine, les organochlorés cyclodiènes et les phénylpyrazoles offrent peu de perspectives en santé publique (DARRIET *et al.*, 2002).

Un point particulier reste à débattre pour ce qui concerne les carbamates et les organophosphorés. Des titrages biochimiques ont révélé que les deux souches de *A. gambiae* étudiées étaient pourvues d'une acétylcholinestérase insensible (mutation *Ace.I^R*), responsable de la résistance croisée entre les carbamates et les organophosphorés. La fréquence allélique de cette mutation était de 19 % pour la vallée du M'bé et de 40 % pour Yaokoffikro (N'GUESSAN *et al.*, 2003). De fait, il est établi que la résistance d'un insecte à un composé de la famille des carbamates entraîne une résistance croisée avec les insecticides organophosphorés. Ce postulat n'est apparemment pas toujours confirmé, puisque les populations sauvages de Yaokoffikro et de M'bé, bien que résistantes au carbosulfan (carbamate), restent parfaitement sensibles au chlorpyrifos-méthyl (organophosphoré).

Les oxydases sont naturellement présentes chez les moustiques, mais leur activité s'avère d'autant plus importante que le niveau de résistance des moustiques aux insecticides est élevé. Le chlorpyrifos-méthyl est un thiophosphate, ce qui signifie que dans sa

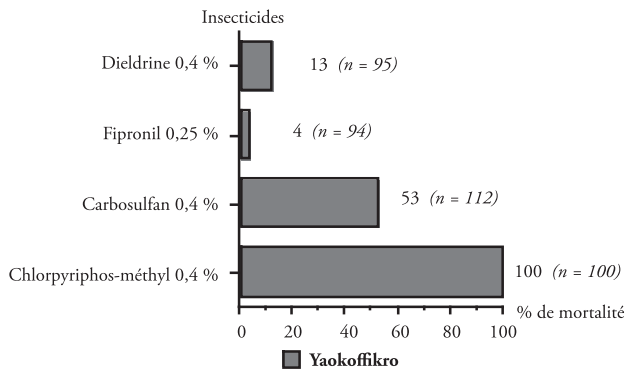
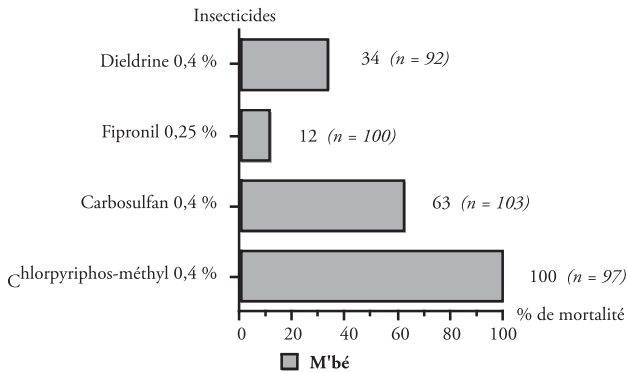
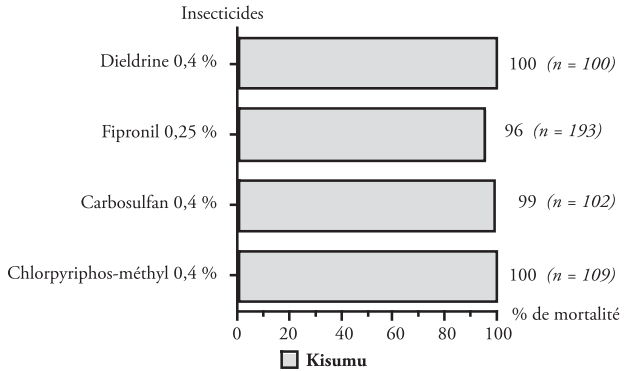


Figure 9
Sensibilité de *Anopheles gambiae* souches Kisumu sensible, Yaokoffikro et Vallée du M'bé aux doses diagnostiques d'un organochloré (dieldrine), d'un phénylpyrazole (fipronil), d'un carbamate (carbosulfan) et d'un organophosphoré (chlorpyriphos-méthyl).
 (n =) : nombre de femelles testées.

molécule un atome de soufre est lié à l'atome de phosphore (P = S). Au cours du processus de désulfuration des thiophosphates par les oxydases, l'atome de soufre est remplacé par un atome d'oxygène (P = S à P = O) (HASSAL, 1982). Or la molécule générée (forme oxon) s'avère 3 000 fois plus toxique pour l'insecte que le composé originel. En conséquence, cette réaction d'oxydation n'entraîne pas la désactivation de l'insecticide mais son activation. Une réaction d'anti-résistance en quelque sorte, qui fait que le chlorpyrifos-méthyl s'avérerait un candidat de choix pour la recherche des actions de synergie entre insecticides.

L'ÉTUDE EN LABORATOIRE DE L'ASSOCIATION BIFENTHRINE ET CHLORPYRIPHOS-MÉTHYL

La bifenthrine a été sélectionnée car cet insecticide s'est montré particulièrement efficace sur les vecteurs du paludisme (HOUGARD *et al.*, 2002). Comme tous les pyréthri-noïdes, ce composé agit sur les axones en maintenant ouverts les canaux sodium, ce qui provoque une interruption de l'influx nerveux et la mort rapide de l'insecte. La bifenthrine est peu toxique sur les mammifères (DL₅₀ pour le rat par ingestion de 54,5 mg/kg) (TOMLIN, 2000) et ne présente pas d'effet irritant pour la peau ou les yeux.

Le chlorpyrifos-méthyl, qui appartient au groupe des organophosphorés, agit sur une cible différente des pyréthri-noïdes en inhibant l'acétylcholinestérase, enzyme intervenant dans la régulation de l'influx nerveux. Outre le maintien de son efficacité sur certaines populations de *A. gambiae* identifiées résistantes aux carbamates, cet insecticide ne présente aucune toxicité sur les mammifères (DL₅₀ pour le rat par ingestion supérieure à 3 000 mg/kg) (TOMLIN, 2000).

Les recherches qui sont présentées ci-dessous ont été conduites avec la souche Kisumu, qui ne possède pas de mécanisme de résistance aux insecticides, et la souche VKPR homozygote résistante pour le gène *Kdr* et homozygote sensible pour la mutation *Ace.1^R*.

Les tests en cylindres-tests OMS

Les deux souches ont été testées aux doses diagnostiques de la bifenthrine (0,25 % = 91 mg/m²) et du chlorpyrifos-méthyl (0,4 % = 146 mg/m²) (fig. 10).

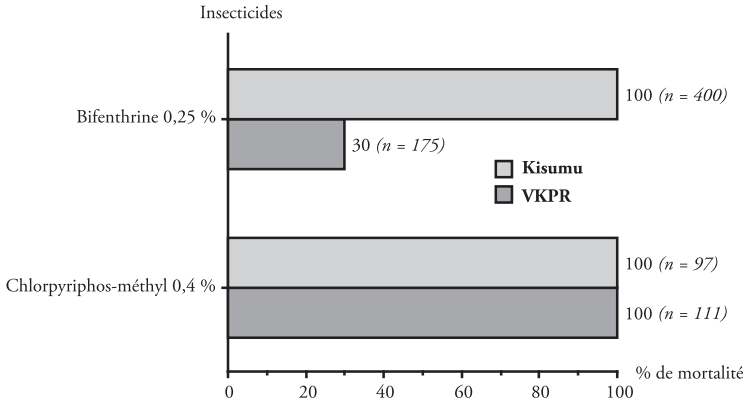


Figure 10
Sensibilité de *Anopheles gambiae* souches Kisumu et VKPR
aux doses diagnostiques de la bifenthrine (pyréthrianoïde)
et du chlorpyrifos-méthyl (organophosphoré).
 (n =) : nombre de femelles testées.

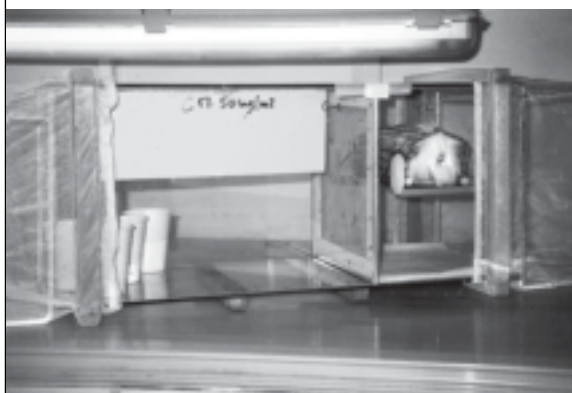
La souche Kisumu est sensible aux deux insecticides testés. VKPR par contre se révèle résistante à la bifenthrine mais sensible au chlorpyrifos-méthyl.

Les imprégnations de moustiquaires

Nous avons cherché à préciser l'efficacité et le mode d'action d'un mélange de ces deux insecticides sur ces deux souches de *A. gambiae* génétiquement différentes. Pour mener à bien cette recherche, nous avons utilisé deux méthodes d'évaluation couramment utilisées en laboratoire : les cônes OMS (cf. encadré 9) et les tunnels expérimentaux (encadré 15).

Dans les deux cas, les insecticides seuls ont été testés à des concentrations qui n'induisent pas plus de 40 % de mortalité chez les souches de *A. gambiae* sensibles et résistantes aux pyréthrianoïdes. Au-delà de cette valeur, il devient en effet difficile de mettre en évidence un phénomène de synergie, car la mortalité attendue [calculée selon la formule $1 - (\% \text{ survivants avec la bifenthrine} \times \% \text{ survivants avec le chlorpyrifos-méthyl})$] serait peu différente de la mortalité observée, sauf en cas d'interaction négative où le pourcentage de mortalité observée serait inférieur au pourcentage de mortalité attendue (phénomène d'antagonisme). Les insecticides sont déposés sur des tulles en polyester (100 deniers) de 0,25 mètre de côté ($0,0625 \text{ m}^2$), imprégnés avec un volume de solution insecticide qui est égal à la capacité de rétention en eau de l'échantillon testé.

Encadré 15
Les tests sur les adultes en tunnels expérimentaux



Tunnels expérimentaux utilisés pour mesurer l'efficacité d'un insecticide en imprégnation de moustiquaire (temps de contact des moustiques avec le tulle moustiquaire : 15 heures).

une cage grillagée est introduit dans l'autre (C2). Après une nuit (18h00 – 9h00) passée dans un environnement chaud et humide (27 °C – 80 % d'humidité relative), les moustiques sont prélevés dans les deux compartiments puis classés selon leur état physiologique (gorgés/non gorgés), vivants et morts. Pour estimer l'effet excito-répulsif des insecticides, ils sont comptabilisés comme « moustiques passés à travers la moustiquaire » les effectifs à jeun et gorgés récoltés dans le compartiment C2 plus ceux retrouvés gorgés en C1. Trois répliques de cent moustiques issus de générations différentes sont testées pour chaque configuration témoin et traitée.

Les tunnels expérimentaux sont utilisés pour évaluer l'impact des moustiquaires imprégnées d'insecticides sur les moustiques adultes, dans des conditions de laboratoire bien plus proches de la réalité du terrain que les tests en cônes. L'équipement de base est constitué d'une armature rectangulaire en verre (tunnel) de 0,25 m x 0,25 m de section et de 0,75 m de longueur. Le tunnel est divisé en deux compartiments séparés au deuxième tiers de sa longueur, par un cadre en carton tendu d'un tulle moustiquaire imprégné d'insecticide, et dans lequel sont percés neuf trous d'un centimètre de diamètre. Cent femelles âgées de 7 jours et n'ayant jamais pris de repas de sang sont placées dans le grand compartiment (C1) tandis qu'un cobaye maintenu en contention dans

Insecticides	Formulations	Doses d'imprégnation
bifenthrine (bif)	SC* à 8 % en cônes :	25 mg/m ²
	SC* à 8 % en tunnels :	5 mg/m ²
chlorpyriphos-méthyl (CM)	CS* à 46 % en cônes :	4,5 mg/m ²
	CS* à 45,7 % en tunnels :	50 mg/m ²
mélange bif + CM	en cônes	25 + 4,5 mg/m ²
mélange bif + CM	en tunnels	5 + 50 mg/m ²

SC* : suspension concentrée. CS* : suspension de microcapsules

Les tests en cônes OMS

L'efficacité de la bifenthrine et du chlorpyriphos-méthyl utilisés seuls et en mélange est exposée sur la figure 11.

À la dose de 25 mg/m², la bifenthrine induit 33,5 % de mortalité sur la souche Kisumu avec des Kdt_{50} et Kdt_{95} de respectivement 22 et 82 minutes. La mortalité se chiffre seulement à 4 % sur VKPR avec des temps de KD supérieurs à 2 heures.

À 4,5 mg/m², le chlorpyriphos-méthyl engendre des mortalités de 22,4 % sur Kisumu et de 12,9 % sur VKPR. Comme tous les organophosphorés, le chlorpyriphos-méthyl ne possède pas d'effet KD, ni sur la souche sensible, ni sur la souche résistante aux pyréthriinoïdes.

Le mélange constitué de bifenthrine à 25 mg/m² et de chlorpyriphos-méthyl à 4,5 mg/m² produit un effet de synergie sur la souche Kisumu sensible, perceptible à la fois sur les temps de KD et la mortalité. Les Kdt_{50} et Kdt_{95} de respectivement 18 et 57 minutes diminuent significativement par rapport aux Kdt enregistrés avec la bifenthrine seule [pas de chevauchement des intervalles de confiance (cf. tabl. 4 en annexe)]. De même, la mortalité observée avec le mélange (85 %) est près de deux fois supérieure à la mortalité attendue (48 %) ($P < 0,0001$). Il n'a pas été relevé de phénomène analogue sur VKPR, tant au niveau du KD que de la mortalité. En effet, la mortalité observée de 10,7 % n'est pas significativement différente ($P = 0,3$) de la mortalité attendue (16,4 %).

Les tests en cônes montrent donc un effet de synergie du mélange sur les anophèles sensibles aux insecticides. En revanche sur VKPR résistante aux pyréthriinoïdes, l'efficacité de la combinaison ne s'exprime plus que par un effet additif de ses deux parties (DARRIET *et al.*, 2003).

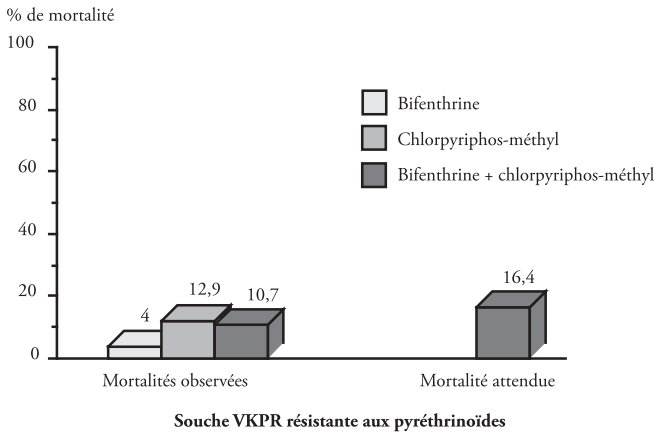
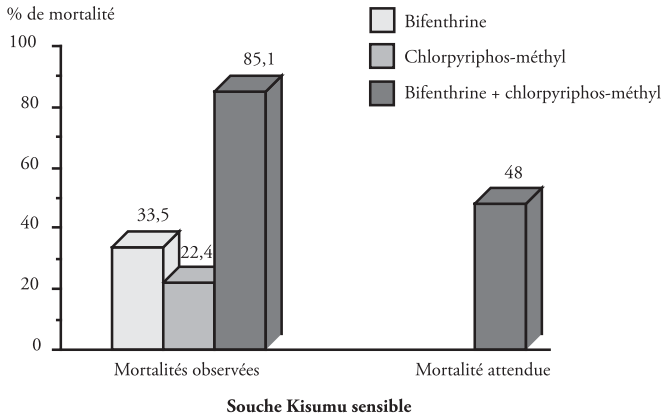


Figure 11
Tests en cônes OMS : mortalités induites par la bifenthrine (25 mg/m²) et le chlorpyrifos-méthyl (4,5 mg/m²) seuls et en association (25 mg/m² + 4,5 mg/m²), sur les souches de *Anopheles gambiae* Kisumu sensible et VKPR résistante aux pyréthrinoides.

Les tests en tunnels expérimentaux

Dans le tunnel pourvu d'un tulle moustiquaire non traité, le taux de passage des moustiques se chiffre à 75 %, ce qui se traduit par un taux de gorgement de 57 % et une mortalité naturelle de 9 %. La mortalité relevée dans le tunnel témoin étant supérieure à 5 %, toutes celles observées dans les tunnels traités ont été corrigées par la formule d'Abbott (encadré 16 ; fig. 12).

Encadré 16
La correction des mortalités observées

Lorsque la mortalité dans les témoins est comprise entre 5 et 20 %, il convient de corriger les taux de mortalités des conditions traitées en appliquant la formule d'Abbott (1925) :

$$\frac{\text{Mortalité des spécimens d'épreuve (en \%)} - \text{mortalité des témoins (en \%)}}{100 - \text{mortalité des témoins (en \%)}} \times 100$$

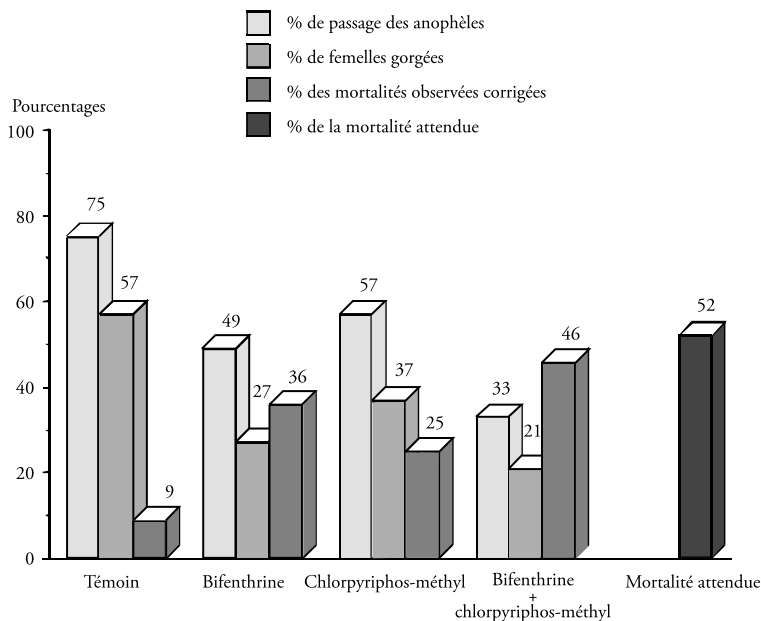


Figure 12
Tests en tunnels expérimentaux : efficacité de la bifenthrine (5 mg/m²) et du chlorpyriphos-méthyl (50 mg/m²) seuls et en association (5 mg/m² + 50 mg/m²), sur la souche de *Anopheles gambiae* VKPR résistante aux pyréthrinoïdes.

Avec la bifenthrine à 5 mg/m², les taux de passage (49 %) et de gorgement (27 %) sont réduits de respectivement 35 % et 53 % par rapport au tunnel témoin. Ces informations montrent que la bifenthrine, même utilisée à dose réduite, reste irritante pour les moustiques. C'est d'ailleurs cette action d'évitement du moustique face au substrat traité qui explique le faible pourcentage de femelles gorgées (27 %).

De surcroît, la bifenthrine testée en tunnel montre une action insecticide non négligeable avec 36 % des anophèles trouvés morts.

À la dose de 50 mg de chlorpyriphos-méthyl/m², les taux de passage (57 %) et de gorgement (37 %) sont diminués de 25 % et 35 % respectivement, révélant l'existence d'un pouvoir irritant avec ce composé. Par contre, la mortalité des anophèles s'élève à 25 % seulement, et ce malgré la parfaite sensibilité de VKPR à cet organophosphoré.

Avec le mélange des deux insecticides, le taux de passage de 33 % (qui correspond à une réduction de 56 % par rapport au témoin) est significativement plus faible que ceux de la bifenthrine (49 %) et du chlorpyriphos-méthyl (57 %) seuls ($P < 0,001$). Cependant, ce plus fort effet irritant n'a pas eu de répercussion sur le taux de gorgement des moustiques. En effet, le pourcentage de femelles ayant pris un repas sanguin avec le mélange s'élève à 21 %, ce qui n'est pas significativement différent ($P = 0,12$) de celui enregistré avec la bifenthrine seule (27 %). L'association ne génère pas non plus d'effet de synergie au niveau de l'effet létal. La mortalité observée (46 %) n'est pas significativement différente ($P = 0,89$) de la mortalité attendue (52 %). Les tests en tunnels où le comportement du moustique s'exprime normalement corroborent les observations obtenues avec les cônes OMS, c'est-à-dire l'absence d'effet de synergie entre la bifenthrine et le chlorpyriphos-méthyl sur une souche de *A. gambiae* résistante aux pyréthrinoides (DARRIET *et al.*, 2005 a).

Synthèse des résultats

Aux doses diagnostiques de la bifenthrine et du chlorpyriphos-méthyl, la sensibilité de Kisumu aux deux insecticides est totale, alors que sur VKPR, seul l'organophosphoré reste actif à 100 %. Ces résultats ne sont pas surprenants dans la mesure où la souche Kisumu ne possède aucun mécanisme de résistance et où VKPR est homozygote résistante pour le gène *Kdr* et homozygote sensible pour la mutation *Ace.1^R*.

Les tests effectués à l'intérieur de cônes en polyéthylène montrent la forte synergie du mélange bifenthrine et chlorpyriphos-méthyl sur Kisumu. En revanche sur VKPR, l'association testée n'induit pas de synergie, mais seulement un effet additif de l'efficacité des deux insecticides pris séparément. Enfin, en tunnel expérimental, le mélange ne produit toujours pas de synergie sur la souche VKPR et ce malgré le temps de contact de 15 heures des anophèles avec le substrat traité. Les tests en tunnels mettent en évidence les propriétés irritantes de la bifenthrine et du chlorpyri-

phos-méthyl. Avec le mélange des deux produits, cet effet irritant se renforce, ce qui écourte encore davantage le temps de contact des moustiques avec la moustiquaire traitée. Cette relation directe de cause à effet a pour conséquence de ne pas induire d'effet de synergie mais seulement un effet additif au niveau de la mortalité. Le comportement du moustique s'avère donc capital dans l'efficacité des insecticides utilisés seuls et en association.

L'existence d'une synergie limitée à la seule souche sensible laisse néanmoins entrevoir des possibilités intéressantes pour la gestion de la résistance dans des zones où la prévalence du gène *Kdr* est peu importante. En effet, les probabilités d'apparition simultanée d'une résistance à deux insecticides à modes d'action différents sont faibles (CURTIS, 1985). De plus, le gène *Kdr* étant semi-récessif, les moustiques hétérozygotes (RS) se comportent pratiquement comme les moustiques homozygotes sensibles (SS) vis-à-vis de la mortalité (CHANDRE *et al.*, 2000). Il est alors possible que l'effet de synergie obtenu entre la bifenthrine et le chlorpyriphos-méthyl puisse faciliter l'élimination des individus hétérozygotes (RS), évitant ainsi la sélection du gène *Kdr* responsable de la résistance aux pyréthrinoïdes. En revanche, sur des souches de *A. gambiae* fortement résistantes à ces composés, l'association testée n'induit pas d'action de synergie et le concept de mélange s'avérerait dans ce cas beaucoup moins avantageux.

Maintenant, pour apprécier la véritable efficacité du mélange de ces deux insecticides sur le terrain, il est nécessaire de réaliser une évaluation en cases-pièges où, cette fois, le comportement du moustique ne s'exprime plus face à un simple morceau de tulle manipulé dans des conditions de laboratoire, mais devant une moustiquaire grandeur nature dans des conditions normales d'utilisation.

L'ÉTUDE SUR LE TERRAIN DE L'ASSOCIATION BIFENTHRINE ET CHLORPYRIPHOS-MÉTHYL

L'évaluation des moustiquaires bi-traitées sur le terrain s'est déroulée dans les cases-pièges de Malanville (nord du Bénin). La plaine de Malanville se situe dans une zone de savane soudanienne qui se caractérise par une longue saison sèche de novembre à juin. Dans cette vallée où coule le fleuve Niger, un périmètre rizicole de 500 hectares permet deux récoltes de riz par an.



Canal d'irrigation et casiers rizicoles à Malanville (nord du Bénin).

A. gambiae s.l. est le principal vecteur du paludisme dans la région. Il est constitué à 95 % de *A. gambiae* et à 5 % de *A. arabiensis*. La population de *A. gambiae* de Malanville est exempte des gènes *Kdr* et *Ace.1^R* (DJOGBENOU, 2003). Les données les plus récentes sur la sensibilité de ces anophèles datent de 1999. Elles indiquent une résistance faible à la perméthrine mais une sensibilité parfaite à la deltaméthrine et à la lambda-cyhalothrine (AKOGBÉTO et YACOUBOU, 1999). Cette baisse de sensibilité à la perméthrine découle très certainement de l'usage qui a été fait de la dieldrine et de l'HCH contre les ravageurs des cultures. Depuis plus de dix ans maintenant, ces composés sont interdits et remplacés par un bio-pesticide d'origine fongique.

Insecticides	Formulations	Doses d'imprégnation
bifenthrine (bif)	SC* à 8 %	5 et 50 mg/m ²
chlorpyrifos-méthyl (CM)	CS* à 45,7 %	50 et 250 mg/m ²
mélange bif + CM		5 + 50 mg/m ²

SC* : suspension concentrée. CS* : suspension de microcapsules

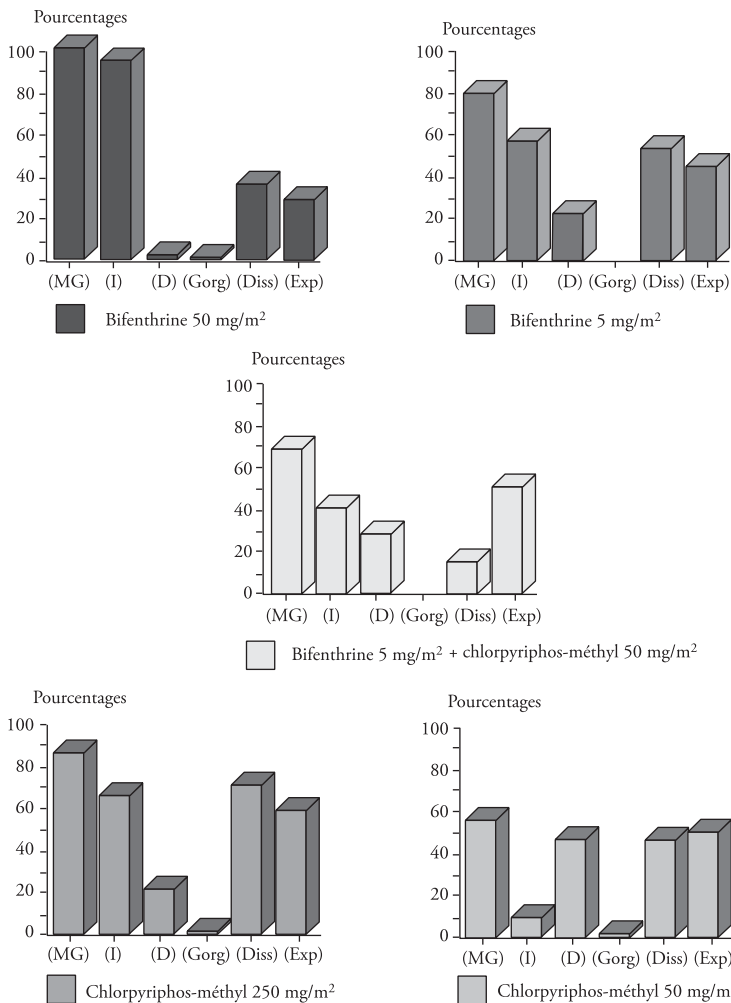
La mortalité de 20,3 % observée avec la moustiquaire non traitée (cf. tabl. 5 en annexe), représente un taux de létalité légèrement supérieur à ce qui est autorisé pour une condition témoin. Cependant, afin de ne pas perdre l'information relative au ratio I/D, les mortalités induites par les moustiquaires traitées n'ont pas été corrigées par la formule d'Abbott.

Aux doses opérationnelles de la bifenthrine (50 mg/m²) et du chlorpyriphos-méthyl (250 mg/m²), les mortalités globales se sont élevées respectivement à 100 % et à 86,5 %. Pour la bifenthrine, le rapport I/D de 26 confirme l'effet knock-down des pyréthriinoïdes. En revanche, la valeur de I/D de seulement 3,1 pour le chlorpyriphos-méthyl traduit l'absence d'action de choc avec cet organophosphoré.

L'action dissuasive du chlorpyriphos-méthyl de 72 % s'avère deux fois supérieure à celle de la bifenthrine (36 %). L'organophosphoré limite donc efficacement le taux d'entrée des anophèles dans la case. Pour les effets d'expulsion qui traduisent l'irritabilité proprement dite, les pourcentages de moustiques récoltés dans les vérandas-pièges se chiffrent à 27 % pour la bifenthrine et à 59 % pour le chlorpyriphos-méthyl. Le chlorpyriphos-méthyl semble plus irritant que la bifenthrine. Toutefois, l'irritabilité de la bifenthrine est en partie masquée par la forte mortalité immédiate qu'elle engendre (96 %). Le rapport I/D de 26 révèle, en effet, une mortalité rapide des anophèles dans la case, ce qui explique les faibles effectifs retrouvés dans la véranda-piège (fig. 13).

Aux doses retenues pour le mélange (5 mg/m² pour la bifenthrine et 50 mg/m² pour le chlorpyriphos-méthyl), les mortalités globales restent encore élevées, avec 77 % pour la bifenthrine et 55 % pour le chlorpyriphos-méthyl. Par contre, le rapport I/D du pyréthriinoïde n'est plus que de 2,7 et celui du chlorpyriphos-méthyl de 0,2, ce qui montre, en particulier pour la bifenthrine, un effet choc dix fois moins important que pour sa dose opérationnelle. Cet effet KD moins puissant autorise d'ailleurs les anophèles à gagner la véranda-piège, ce qui explique le taux d'exophilie de 43 %. Pour le chlorpyriphos-méthyl où l'effet KD ne se manifeste pas, une dose plus petite entraîne des effets de dissuasion et d'expulsion également moins marqués.

Pour le mélange, les résultats sont décevants, quels que soient les critères analysés. La mortalité globale observée se chiffre à 69 % alors que la mortalité attendue se situe aux alentours de 90 %. De surcroît, la mortalité observée est significativement moins importante que le simple effet additif ($P = 0,0002$). L'évaluation sur le terrain montre donc cette fois une action antagoniste des deux insecticides en mélange, action antagoniste d'autant plus surprenante que la population sauvage de *A. gambiae* de Malanville est sensible aux deux composés (fig. 14).



(MG) : % de la mortalité globale

(I) et (D) : % des mortalités immédiate et différée

(Gorg) : % de gorgement des moustiques

(Diss) et (Exp) : effets dissuasif (réduction des taux d'entrée en %) et d'expulsion (irritabilité en %) des insecticides

Figure 13
Efficacité sur *Anopheles gambiae* de moustiquaires imprégnées de bifenthrine et de chlorpyrifos-méthyl seuls et en association.

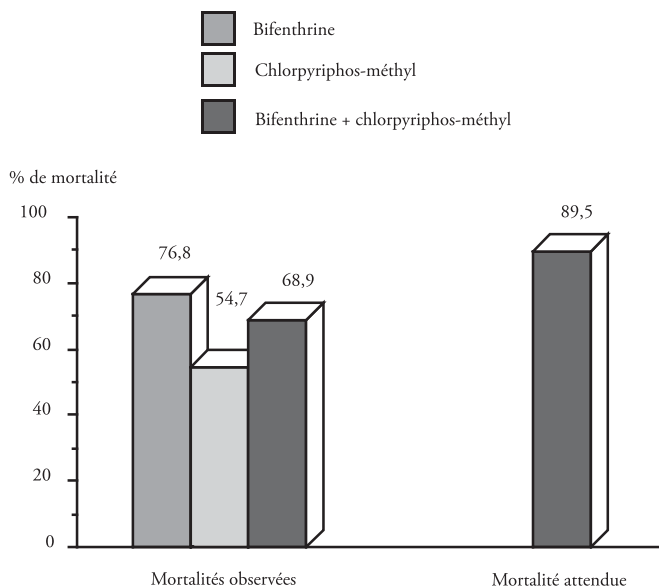


Figure 14
Mortalités induites par la bifenthrine (5 mg/m²)
et le chlorpyrifos-méthyl (50 mg/m²) seuls et en association
(5 mg/m² + 50 mg/m²) sur la population de *Anopheles gambiae*
sensible aux insecticides de Malanville.

Le rapport I/D du mélange de 1,4 est deux fois moins important que celui de la bifenthrine seule, comme si le chlorpyrifos-méthyl masquait une partie de l'effet choc du pyréthrianoïde. Pour les effets de dissuasion et d'expulsion du mélange, les deux paramètres ne manifestent pas non plus beaucoup plus d'activité que les deux fractions prises séparément. Enfin, quelles que soient les doses des deux insecticides utilisés seuls ou en mélange, les pourcentages de gorgement des moustiques ont toujours été très faibles (de 0 à 2,6 %). Ces taux s'expliquent par l'utilisation de moustiquaires intactes dont la barrière physique prouve, une fois encore, le degré de protection non négligeable engendré par les moustiquaires, même non imprégnées d'insecticide. Ces faibles taux de gorgement nous enseignent aussi que pour mesurer les différentes actions d'un insecticide sur une moustiquaire, il est préférable de mener une évaluation avec des moustiquaires trouées, comme ce fut le cas lors de l'étude réalisée à Yaokoffikro sur l'impact de la résistance de *A. gambiae* aux pyréthrianoïdes sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées.

LES MÉLANGES INSECTICIDES ONT-ILS UN AVENIR ?

Les expérimentations en cases-pièges ont montré que certains insecticides carbamates et organophosphorés réduisaient la densité des moustiques à l'intérieur des habitations (DARRIET, 1998 ; KOLACZINSKI *et al.*, 2000 ; HOUARD *et al.*, 2003 ; ASIDI *et al.*, 2004). Certains auteurs ont aussi décrit ces produits comme moins irritants que les pyréthrinoïdes, générant ainsi un contact plus long du moustique avec la moustiquaire et donc une mortalité plus importante (CURTIS et MNZAVA, 2000). En revanche, cette action excito-répulsive plus faible permet aux insectes hématophages de piquer plus facilement à travers les tulle traités, ce qui confère une protection individuelle d'autant moins importante que la moustiquaire est détériorée (MILLER *et al.*, 1991). Enfin, la plupart des organophosphorés agissent moins rapidement et à des doses plus élevées que les pyréthrinoïdes. Ils sont aussi moins stables dans le temps et plus toxiques pour l'homme aux doses opérationnelles (TOMLIN, 2000). En tenant compte de toutes les données recueillies sur les carbamates, les organophosphorés et les pyréthrinoïdes, il était légitime d'espérer qu'une association composée de deux insecticides de classes et de modes d'action différents éliminerait – sauf pour le cas des insectes multi-résistants – les individus qui leur seraient génétiquement sensibles. À partir de cette hypothèse de travail, des études sur la bifenthrine et le chlorpyrifos-méthyl utilisés seuls et en mélange sur des souches de *A. gambiae* sensibles et résistantes aux pyréthrinoïdes ont permis de mieux comprendre l'efficacité des deux insecticides.

En laboratoire, les tests de phase I ont montré un effet de synergie du mélange sur la souche de *A. gambiae* sensible aux insecticides. En revanche, sur la souche de *A. gambiae* résistante aux pyréthrinoïdes, l'association testée n'induisait plus de synergie, mais seulement un effet additif de l'efficacité des deux composés pris séparément.

L'évaluation de phase II du mélange bifenthrine/chlorpyrifos-méthyl en cases-pièges a montré à son tour que l'association des deux composés n'induisait pas de synergie sur la population de *A. gambiae* sensible de Malanville (nord du Bénin). La synergie observée sur les moustiques sensibles de laboratoire disparaît donc à la station de Malanville, pourtant colonisée par des populations de *A. gambiae* exemptes des mutations *Kdr* et *Ace.1^R* (DJOGBÉNOU, 2003). Il est fort probable que cette même combinaison n'engendrerait pas non plus de synergie dans une zone où les anophèles sont

résistants aux pyréthriinoïdes. D'ailleurs, à la station de Yaokoffikro en Côte d'Ivoire où *A. gambiae* se caractérisait par une prévalence du gène *Kdr* de 95 %, le traitement de moustiquaires avec un mélange de lambda-cyhalothrine (18 mg/m²) et de chlorpyrifos-méthyl (100 mg/m²) n'a pas généré le moindre effet de synergie (ASIDI *et al.*, 2005). Il conviendrait maintenant de mieux apprécier l'efficacité de la combinaison bifenthrine/chlorpyrifos-méthyl dans une zone où *A. gambiae* posséderait un mécanisme de résistance de type métabolique (oxydases) capable de transformer la forme thiophosphate d'un organophosphoré en une forme oxon beaucoup plus toxique sur les insectes.

Pour ce qui est de la gestion de la résistance de *A. gambiae*, des études ont été réalisées dans les cases-pièges de la vallée du M'bé en Côte d'Ivoire avec des moustiquaires imprégnées de bifenthrine, de carbosulfan (carbamate) et d'un mélange des deux composés (CORBEL *et al.*, 2003).

Les moustiquaires imprégnées de bifenthrine à 50 mg/m² n'ont pas sélectionné le gène *Kdr* chez la population de *A. gambiae* de la vallée du M'bé où la prévalence de la mutation était inférieure à 10 % (CHANDRE *et al.*, 1999 b). Ces observations confirment une autre étude réalisée dans des cases-pièges de Cotonou au Bénin, avec des moustiquaires imprégnées de perméthrine (CORBEL *et al.*, 2003). Cette absence de sélection du gène *Kdr* est liée au temps de contact plus long des moustiques résistants avec les substrats traités. De plus, le gène *Kdr* étant semi-récessif, les hétérozygotes (RS) se comportent comme des homozygotes sensibles (SS) face à l'action létale du pyréthriinoïde.

Les moustiquaires imprégnées de carbosulfan à 300 mg/m² ont en revanche sélectionné le gène codant de l'acétylcholinestérase insensible (*Ace. I^R*) dont la prévalence à M'bé se chiffrait à 19 % (N'GUESSAN *et al.*, 2003). À l'inverse du *Kdr*, la mutation *Ace. I^R* est dominante, ce qui se traduit par des individus hétérozygotes (RS) possédant une résistance aussi forte que les moustiques homozygotes résistants (RR). La sélection de ce gène est inquiétante, car les carbamates et plus encore les organophosphorés étaient considérés comme des produits prometteurs pour les imprégnations des moustiquaires. L'utilisation de ces composés en santé publique pourrait même contribuer à augmenter la pression de sélection du gène *Ace. I^R* et, de fait, accroître les niveaux de résistance à tous les insecticides agissant sur cette cible.

Avec les moustiquaires traitées avec le mélange de bifenthrine à 25 mg/m² et de carbosulfan à 6,25 mg/m², il n'y a pas eu de sélection du gène *Kdr*, ni de la mutation *Ace. I^R*.

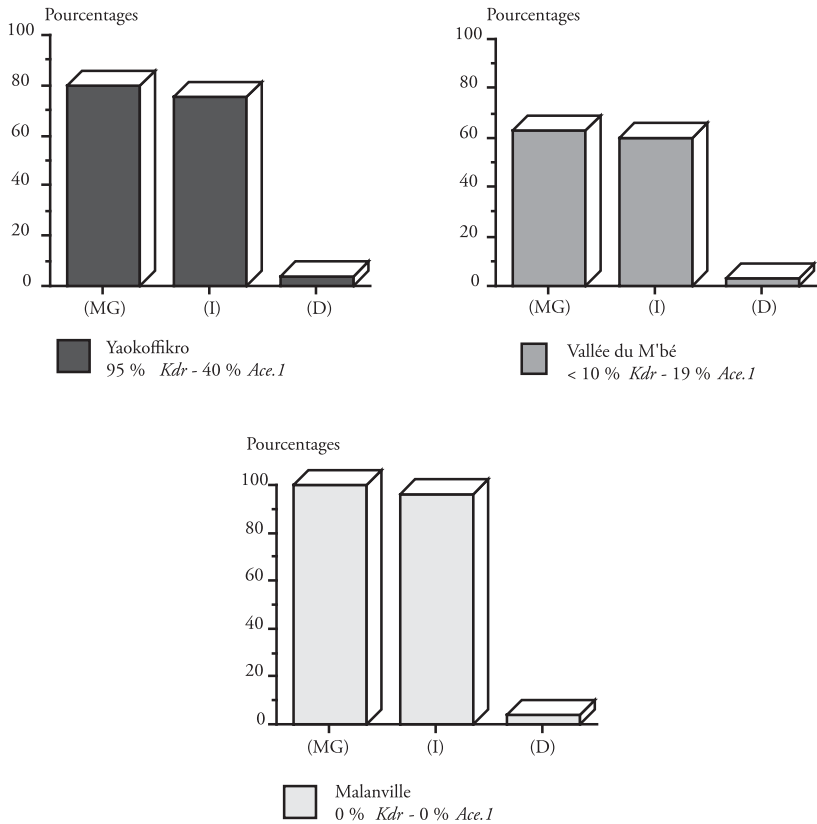
Les doses de bifenthrine et de carbosulfan qui entrent dans la composition du mélange sont celles qui en laboratoire avaient donné les meilleurs effets de synergie (CORBEL *et al.*, 2002). L'absence de sélection du gène *Kdr* est compréhensible, puisque le pyrèthrianoïde seul ne sélectionne pas ce type de résistance. En revanche, bien que la mutation *Ace.1^R* soit sélectionnée par le carbosulfan seul, celle-ci ne l'est plus lorsque ce carbamate est associé avec la bifenthrine. Cette observation pose évidemment la question de savoir quelle est l'utilité du carbosulfan dans le mélange, puisque la bifenthrine à elle seule détruit à la fois les moustiques possédant la mutation *Kdr* et ceux possédant la mutation *Ace.1^R*. Question d'autant plus pertinente que des évaluations de moustiquaires imprégnées de bifenthrine seule ont montré des efficacités comparables, quels que soient les niveaux de résistances des populations de *A. gambiae* étudiées.

Stations expérimentales	Prévalences <i>Kdr</i>	Prévalence <i>Ace.1^R</i>
Yaokoffikro (2003)	95 %	40 %
Vallée du M'bé (2003)	< 10 %	19 %
Malanville (2003)	0 %	0 %

Dans les trois stations, les moustiquaires imprégnées de bifenthrine à la dose de 50 mg/m² ont été particulièrement actives, avec des taux de mortalité de 63 % dans la vallée du M'bé, de 80 % à Yaokoffikro et de 100 % à Malanville (fig. 15).

L'activité de la bifenthrine est excellente dans la zone sensible de Malanville. Dans les zones de faible et de forte prévalences *Kdr*, la bifenthrine se comporte comme la deltaméthrine, à savoir que les anophèles les plus résistants sont moins irrités par l'insecticide et absorbent plus de toxique par contact tarsal. Sur les trois sites, les rapports I/D, toujours très largement supérieurs à 10, révèlent les fortes mortalités immédiates induites par le pyrèthrianoïde (cf. tabl. 6 en annexe).

Même si la bifenthrine seule s'avère encore efficace sur les populations de *A. gambiae* résistantes aux pyrèthrianoïdes, il ne faut pas pour autant freiner la recherche sur les mélanges insecticides. Les spécialistes de la lutte antivectorielle savent qu'il leur sera impossible de fabriquer la combinaison « miracle », mais une association de plusieurs insecticides peut néanmoins s'avérer intéressante, notamment en terme de gestion de la résistance chez les insectes nuisants et vecteurs de maladies (HOUGARD *et al.*, 1997). À l'avenir, l'objectif est d'élaborer une combinaison moins irritante qui permette de maintenir un contact suffisant entre le substrat traité et les moustiques afin



(MG) : % de la mortalité globale
(I) et (D) : % des mortalités immédiate et différée

Figure 15
Efficacité sur *Anopheles gambiae* de moustiquaires imprégnées de bifenthrine à la dose de 50 mg/m², dans les stations expérimentales de Yaokoffikro et de la vallée du M'bé en Côte d'Ivoire, et de Malanville au nord du Bénin.

que ces derniers absorbent une dose mortelle. L'action qui réduit bien souvent l'effet létal d'un insecticide est générée par son propre effet excito-répulsif. Cette action d'évitement n'est pas constante, elle varie non seulement d'un insecticide à un autre

mais aussi selon la nature des matériaux traités (bois, paille, boue, ciment, moustiquaire...). Il faut savoir aussi qu'un effet excito-répulsif faible peut faciliter la prise d'un repas sanguin par le moustique, notamment si celui-ci possède un gène de résistance (CORBEL *et al.*, 2004 a) et, par conséquent, augmenter les chances de transmission d'un agent pathogène à l'homme.

Enfin, les mélanges présentent l'avantage de réduire les doses de traitement, avantages non négligeables en santé publique où souvent les moyens financiers et techniques sont limités. Il faut toutefois rester prudent quant à l'utilisation des insecticides en mélange, car cette stratégie de lutte ne doit pas compromettre les règles de sécurité propres à l'utilisation des moustiquaires imprégnées. Un mélange de deux molécules doit être considéré comme un nouveau composé, et donc satisfaire aux exigences toxicologiques avant d'être utilisé en santé publique (ZAIM *et al.*, 2000). De nos jours, rares sont les nouvelles familles chimiques qui apparaissent sur le marché des pesticides. C'est pourquoi dans les années à venir, il sera nécessaire d'utiliser pour l'élaboration des mélanges des insecticides rigoureusement sélectionnés, tant sur le plan toxicologique que sur le plan de leurs propriétés excito-répulsives et létales vis-à-vis des moustiques.

POUR LA RECHERCHE DE NOUVEAUX INSECTICIDES

La recherche de composés possédant une action insecticide remonte à l'Antiquité. Les pyréthrine ne sont malheureusement pas stables au rayonnement solaire, ce qui limite leur emploi à l'hygiène domestique. Dans les années 1970, les chimistes ont conçu les premiers pyréthrinoides de synthèse, plus stables à la lumière et pourvus d'une durée d'efficacité plus longue. Cette nouvelle famille d'insecticides a fait une apparition remarquée sur le marché des pesticides car la plupart de ses composés agissent sur les insectes à des doses si faibles qu'elles demeurent sans effet sur les animaux à sang chaud.

L'exemple des pyréthrine a encouragé des recherches analogues à partir d'autres substances naturelles. C'est ainsi que, dérivé de la nicotine, le groupe des néonicotinoïdes se caractérise par des produits qui agissent comme l'acétylcholine mais qui, contrairement à cette dernière, restent fixés sur les récepteurs nicotiniques et ne sont

donc pas dégradés par l'acétylcholinestérase. Ils entraînent une sur-stimulation des synapses cholinergiques suivie d'une hyperexcitation de l'insecte qui entraîne sa mort. L'un des principaux représentants de ce groupe, le dinotéfuran, a été étudié en applications topiques (encadré 17) sur les moustiques (CORBEL *et al.*, 2004 b). Il est d'ailleurs intéressant de comparer l'efficacité de ce nouvel insecticide avec la bifenthrine (pyréthrianoïde) et le chlorpyrifos-méthyl (organophosphoré) dont les actions par applications topiques ont été aussi largement étudiées (BONNET *et al.*, 2004) (fig. 16).

Encadré 17
Les tests sur les adultes par applications topiques

Pour évaluer l'efficacité intrinsèque d'un insecticide au niveau du spécimen, on pratique des applications topiques. Ces tests sont communément effectués sur des insectes de grande taille (glossines, punaises, blattes...) mais ils ont été récemment adaptés sur les moustiques adultes. Cette technique fournit une mesure précise de l'activité d'un insecticide, en ne prenant pas en compte les effets liés au comportement de l'insecte face à l'agression de la substance toxique, en particulier l'effet irritant. Les femelles de moustiques âgées de 3 à 5 jours sont préalablement endormies au CO₂ et maintenues en léthargie sur une table réfrigérante à 4 °C. À l'aide d'un capillaire calibré à 0,1 µl, l'expérimentateur dépose une microgoutte de solution d'insecticide à la concentration requise sur le thorax d'un moustique endormi. Il répète l'opération avec un autre spécimen jusqu'à l'obtention de 50 moustiques qu'il transfère par lots de 25 dans deux gobelets en plastique recouverts d'un tulle moustiquaire sur lequel est déposé un coton imbibé de jus sucré. Pour les doses suivantes, les manipulations sont identiques. Les gobelets sont maintenus en observation pendant 24 heures, puis les moustiques morts et vivants sont décomptés pour chaque concentration.

D'après l'analyse des DL₅₀ qui représentent les doses les plus robustes sur le plan statistique, le dinotéfuran se révèle deux fois moins efficace sur les anophèles résistants aux pyréthrianoïdes (VKPR) que sur les anophèles sensibles (Kisumu). Néanmoins, ce produit reste quatre fois plus actif que la bifenthrine sur VKPR et semble posséder sur les deux souches étudiées une efficacité presque sept fois supérieure au chlorpyrifos-méthyl. Des évaluations plus poussées en laboratoire et sur le terrain permettraient de mieux cerner l'efficacité réelle de ce composé en imprégnation de moustiquaire, dans des zones où les populations anophéliennes présentent de fortes prévalences en mutations *Kdr* et *Ace.1^R*.

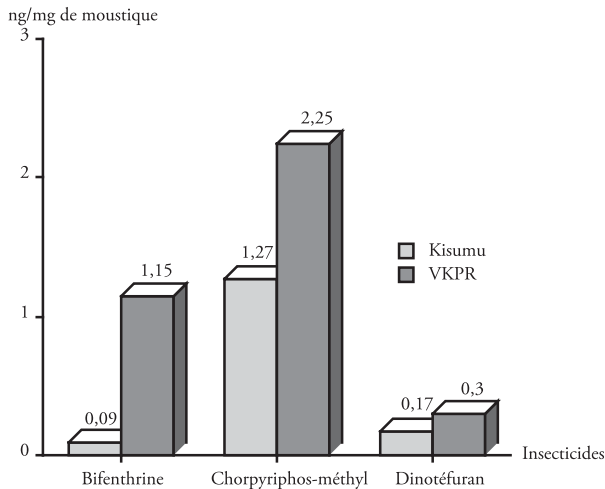


Figure 16

DL₅₀ exprimées en ng/mg de moustique obtenues par application topique du dinotéfurane (néonicotinoïde), de la bifenthrine (pyréthrianoïde) et du chlorpyrifos-méthyl (organophosphoré) sur les souches de *Anopheles gambiae* Kisumu sensible aux insecticides et VKPR résistante aux pyréthrianoïdes.

La ryanodine, extraite d'une plante tropicale (*Ryana speciosa*), bloque les canaux calcium (action pré-synaptique), ce qui entraîne une forte concentration de ces ions au niveau des muscles qui, dès lors, se tétanisent rapidement. Aucun dérivé synthétique de ce produit naturel ne semble avoir été produit à ce jour.

Le spinosad aussi, déjà connu pour ses remarquables propriétés larvicides (BOND *et al.*, 2004 ; DARRIET *et al.*, 2005 b ; ROMI *et al.*, 2006) pourrait faire l'objet d'études plus détaillées sur les adultes de moustiques. Le spinosad est une combinaison de deux métabolites, les spinosynes A et D fabriqués dans les sols par la bactérie *Saccharopolyspora spinosa*, du groupe des actinomycètes. Le mode d'action des spinosynes s'apparente à celui des néonicotinoïdes mais n'agit pas tout à fait sur les mêmes sites. Les premiers essais réalisés sur des adultes de *A. gambiae* sensibles et résistants aux pyréthrianoïdes avec des papiers imprégnés à 1 % de spinosad (364 mg/m²) ont montré des efficacités adulticides plutôt modestes. Sur la souche Kisumu sensible, seulement 25 % des moustiques meurent après une heure de contact avec les papiers imprégnés. Sur VKPR résistante aux pyréthrianoïdes, la même dose de spinosad

entraîne 50 % de mortalité, soit une action adulticide deux fois supérieure aux anophèles sensibles aux insecticides. L'effet neurotoxique du spinosad, plus élevé sur les anophèles *Kdr* +, mériterait d'être plus approfondi, ainsi que sur les populations de *A. gambiae* sauvages qui se caractérisent par d'autres mécanismes de résistances.

Les actinomycètes du genre *Streptomyces* produisent aussi des substances possédant des propriétés insecticides. *Streptomyces avermitilis* synthétise les avermectines, des lactones macrocycliques encore onéreux à la production mais remarquablement efficaces. Les avermectines paralysent puis tuent les insectes en activant les canaux chlorés tout en bloquant les récepteurs glutamate. Ces composés, dont les usages demeurent très spécifiques en agriculture en raison de leur grande toxicité vis-à-vis des insectes pollinisateurs, n'ont pas trouvé d'application directe dans la lutte contre les moustiques.

Des insecticides nouveaux dont les origines n'ont rien de naturelles ont aussi vu le jour dans les laboratoires des industriels. C'est le cas de l'indoxacarbe, qui appartient à la famille des oxadiazines. Cet insecticide bloque le transport des ions sodium (Na^+) dans la membrane des neurones, en affectant toutefois une autre cible que celle visée par les pyréthriinoïdes. Sa toxicité faible sur les mammifères en fait un composé prometteur pour lutter contre les moustiques, surtout ceux qui ont développé des résistances aux autres insecticides (N'GUESSAN *et al.*, 2006). De même, avec le problème de la résistance croisée qui existe entre les organophosphorés et les carbamates due à la mutation *Ace.1^R*, des chercheurs pensent pouvoir, dans un avenir pas trop lointain, fabriquer des insecticides capables d'inhiber l'acétylcholinestérase mutée (WEILL *et al.*, 2004). Il s'agirait d'une avancée scientifique de grande importance, qui aurait l'avantage de détruire préférentiellement les moustiques résistants à ces deux classes de produits.

La recherche de nouveaux insecticides d'origine biologique a elle aussi apporté des résultats. C'est ainsi que furent découvertes les bactéries entomopathogènes *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* (*Bti*) et *Bacillus sphaericus* (*Bs*). Extraits de fleurs, de feuilles et de racines de végétaux, des composés comme le pyrèthre, la nicotine et la roténone sont utilisés depuis très longtemps dans la lutte contre les insectes. Plus récemment, des métabolites bactériens comme le spinosad et les avermectines ont non seulement été identifiés comme possédant des propriétés insecticides, mais ils sont désormais produits en quantité industrielle. Il existe certainement une multitude d'autres plantes, de micro-organismes et d'invertébrés dont le métabolisme fabrique ce genre de composés. Encore faudrait-il connaître la plante ou l'animal

porteur afin d'en isoler le principe actif. Ce travail de recherche demande beaucoup de temps, mais aussi des moyens financiers et techniques considérables. Ce secteur de la recherche n'est pas à négliger, car l'insecticide de demain se trouve peut-être encore caché dans l'immensité de la diversité biologique.

Il existe donc de nos jours des molécules d'origine naturelle et de synthèse qui demanderaient des investigations plus approfondies en santé publique. Les évaluations de ces composés en laboratoire et sur le terrain aideraient à mieux gérer la résistance des moustiques aux insecticides. Or, toutes ces substances isolées à partir d'organismes vivants ou bien créées de toutes pièces par les chimistes doivent afficher des efficacités au moins aussi puissantes que les produits déjà commercialisés, agir si possible sur des cibles différentes et, enfin, ne se montrer toxiques ni pour l'homme, ni pour l'environnement.

Conclusion et perspectives

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. Dans les années 1940 à 1960, le traitement des habitations à l'aide d'insecticides rémanents – à l'époque le DDT – et l'assèchement des marais représentaient les deux principaux moyens de réduire la transmission de cette maladie.

Les espèces *A. gambiae* et *A. funestus*, naturellement endophiles et anthropophiles, ont des comportements qui se prêtent bien à un contrôle des adultes. Pendant près de trente ans sur les hauts plateaux malgaches, le traitement des maisons à l'aide du DDT avait presque réussi à éliminer les populations de *A. funestus*. L'arrêt des campagnes de lutte dans les années 1970 entraîna de nouveau leur prolifération, qui se traduisit par des vagues de paludisme de type épidémique (BLANCHY *et al.*, 1993). La lutte contre les moustiques, conçue dans un premier temps dans le traitement des habitations, a peu à peu été repensée en termes de protection individuelle et familiale. En 1911, Ronald Ross préconisait l'usage des moustiquaires comme méthode de prévention contre le paludisme. Or une moustiquaire non traitée ne confère pas une protection totale, puisque 15 % à 25 % des anophèles sont retrouvés gorgés à l'intérieur des maisons (DARRIET *et al.*, 2000). Durant son sommeil, le dormeur peut avoir en effet une partie du corps en contact avec les parois de la moustiquaire, permettant ainsi aux moustiques de piquer à travers le tulle. Pour renforcer la barrière physique de la moustiquaire par un écran chimique létal pour les insectes, il fut recommandé de traiter les tissus avec un insecticide rémanent. C'est durant la Seconde Guerre mondiale que les forces armées soviétiques, américaines et allemandes ont commencé à imprégner différents matériaux avec du DDT. Après la guerre, force fut de constater que les moustiquaires imprégnées étaient tombées dans l'oubli et ce jusque dans les années 1980, date à laquelle furent évalués en santé publique les premiers pyréthrinoïdes de synthèse. Cette famille de composés peu toxiques sur les mammifères se caractérise par des propriétés insecticides remarquables. Efficace à des doses de traitement beaucoup plus faibles que la plupart des autres insecticides, il fut proposé d'imprégner des moustiquaires de lit avec le pyréthrinoïde le plus utilisé à l'époque : la perméthrine (DARRIET *et al.*, 1984). Les résultats de l'étude ont montré

que des moustiquaires traitées à 80 mg de perméthrine/m² réduisaient de 70 % le taux d'entrée des anophèles dans les habitations. De surcroît, l'exophilie induite par l'insecticide s'élevait à 97 %, alors que celle-ci ne dépassait pas 30 % avec les moustiquaires non traitées. Pour la première fois, une évaluation sur le terrain mettait en évidence les propriétés excito-répulsives des pyréthrinoïdes, effets maintenant bien connus dans la limitation du contact homme/vecteur. C'est d'ailleurs à partir de cette étude pionnière de phase II que se sont succédé ces vingt dernières années de nombreuses actions de recherche en phase III. La distribution de moustiquaires imprégnées de perméthrine dans plusieurs villages de Gambie a entraîné une réduction de 90 % des taux de gorgement de *A. gambiae*, ce qui aurait, sur des enfants âgés de 1 à 9 ans, réduit les épisodes fébriles liés au paludisme de 63 % (SNOW *et al.*, 1988 b). Au Burkina-Faso, la mise en place de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine dans des villages proches de Bobo-Dioulasso a entraîné des réductions de 80 % à 90 % de la transmission du paludisme (CARNEVALE *et al.*, 1988 ; ROBERT et CARNEVALE, 1991). Dans une localité du Zaïre, des moustiquaires également imprégnées de deltaméthrine ont abaissé la densité de *A. gambiae* de 94 % (KARCH *et al.*, 1993). Nous ne citerons que ces trois exemples, mais il faut savoir que les évaluations de moustiquaires imprégnées en Afrique ont été nombreuses et qu'à l'échelle de ce continent, le recours systématique à ce mode de protection pour les enfants de moins de cinq ans éviterait des centaines de milliers de décès par an. L'exemple le plus spectaculaire reste néanmoins l'impact des moustiquaires imprégnées en Chine. Dans le district de Buji, leur utilisation a entraîné une réduction de 93 % des densités de *A. sinensis* et de *A. anthropophagous*. À la troisième année de l'étude, l'incidence palustre avait diminué de 98 % et aujourd'hui encore, des dizaines de millions de Chinois dorment sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides (LI *et al.*, 1989).

Encouragée par ces résultats, l'Organisation mondiale de la santé a conseillé en 1992 d'intensifier davantage les activités susceptibles de maîtriser cette maladie. Parmi les mesures proposées figurait la lutte antivectorielle et en particulier l'usage des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes. Depuis la première évaluation de moustiquaires imprégnées à la station expérimentale de Soumouso (Burkina Faso), nombre d'études en laboratoire et sur le terrain ont été réalisées un peu partout dans le monde. Il n'est pas exagéré de dire que les moustiquaires imprégnées ont généré un fort courant de recherche dans beaucoup de domaines de la santé publique. Un moteur de recherche dynamique qui a su aborder avec objectivité les aspects techniques liés à la moustiquaire elle-même et aux insecticides ainsi que les considéra-

tions ethnologiques, sociologiques et économiques qui décident de l'acceptabilité de la méthode de lutte. Ces domaines de compétences variés ont été renforcés dans les années 1990 par des généticiens et des spécialistes de la résistance des moustiques aux insecticides.

C'est en effet l'utilisation massive des insecticides en agriculture qui a favorisé la sélection de gènes de résistance chez plusieurs moustiques d'intérêt médical. Les insecticides concernés sont les organochlorés et les pyréthriinoïdes, dont la résistance croisée est assurée par le gène *Kdr*, mais aussi les carbamates et les organophosphorés, dont le mécanisme dépend de la mutation *Ace.1^R*.

L'utilisation de doses croissantes de pesticides se traduit par une pollution de l'environnement qui affecte les nappes phréatiques et les eaux de surface. L'accumulation de produits toxiques dans les nappes phréatiques contamine l'eau des puits consommée par les hommes et les animaux domestiques. La présence d'insecticides dans les eaux de surface entraîne, en plus de leur contamination, une pression de sélection sur les larves de moustiques, surtout sur celles de *A. gambiae* qui pullulent dans les flaques, les mares et les rizières. À la longue, ces sélections naturelles augmentent la prévalence du gène *Kdr* au sein des populations anophéliennes, et ce jusqu'à les rendre presque homozygotes résistantes, comme ce fut le cas à Yaokoffikro dans le centre de la Côte d'Ivoire, où cette mutation avait atteint le taux de 95 %.

Les évaluations de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine dans des zones où *A. gambiae* est sensible et résistant aux pyréthriinoïdes ont induit, contre toute attente, des efficacités comparables, révélant ainsi le maintien de leur efficacité au niveau individuel (DARRIET *et al.*, 1998, 2000) et communautaire (HENRY *et al.*, 2005). Cette information est capitale pour les pays d'Afrique qui ont investi et investissent toujours dans la promotion des moustiquaires imprégnées. Les efforts déployés par les institutions publiques et privées doivent être soutenus par des actions de recherche visant à améliorer toujours plus l'efficacité de cet outil de lutte. C'est d'ailleurs dans cet esprit d'initiative que les premiers mélanges insecticides ont été testés en laboratoire et sur le terrain. Dans l'étude développée dans ce livre, l'étude d'un mélange constitué du pyréthriinoïde (bifenthrine) et de l'organophosphoré (chlorpyrifos-méthyl) a montré que l'association testée n'a pas induit d'action de synergie sur une souche de *A. gambiae* résistante aux pyréthriinoïdes, car les effets irritants des deux insecticides s'additionnent, ce qui écourte plus encore le temps de contact du moustique avec le support traité. Cette observation riche d'enseignements nous montre combien il est important de prendre en compte le comportement du

moustique. Il est également inutile de multiplier à l'infini les associations d'insecticides. Le concept de la moustiquaire imprégnée doit rester simple, et surtout ne pas tomber dans la spirale de la complexité qui en définitive ne ferait que provoquer son rejet par les utilisateurs. Si les pyréthrinoïdes présentent encore une certaine toxicité sur les moustiques qui leur sont résistants, il devient néanmoins urgent de découvrir des insecticides qui agissent sur des cibles nouvelles. D'autant que la résistance de *P. falciparum* à un nombre croissant d'antipaludiques complique passablement les actions de lutte contre le parasite.

Au niveau opérationnel, l'imprégnation d'une moustiquaire peut se faire de manière individuelle mais, le plus souvent, cette opération se fait de façon collective par trempage dans les villages et/ou dans des centres d'imprégnation. Pour conserver une efficacité optimale, une moustiquaire doit être imprégnée tous les six mois. Or en Afrique, où les villages ne sont pas d'un accès facile, le problème de la réimprégnation se pose presque toujours. De plus, le manque de financement ainsi que la disponibilité ou non de l'insecticide représentent un frein à l'essor des moustiquaires. C'est pour éliminer les problèmes liés aux insecticides et à l'acte même de l'imprégnation qu'est né le concept des moustiquaires préimprégnées. Ces moustiquaires dites de «longue durée» sont traitées à l'usine et possèdent une durée d'efficacité de trois ans au moins. Avec du matériel ainsi acquis prêt à l'emploi, sans se soucier des réimprégnations successives, toutes les conditions se trouvent enfin réunies pour que les moustiquaires prennent un nouvel élan. L'avènement des moustiquaires durablement imprégnées a ouvert des opportunités nouvelles au sein des programmes nationaux de lutte contre le paludisme, en profitant par exemple des campagnes de vaccination pour les vendre à des prix abordables ou pour tout simplement les donner. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'en Afrique des millions de moustiquaires conventionnelles ne sont pas traitées ; aussi la mise en œuvre de stratégies pour faciliter les imprégnations sera-t-elle encore nécessaire pendant de nombreuses années.

En Chine, il a été établi que le traitement d'une maison avec du DDT coûte 0,15 US\$ par personne et par an, alors que l'imprégnation d'une moustiquaire avec de la deltaméthrine n'excéderait pas 0,065 US\$. (Li *et al.*, 1988). Pour mesurer la véritable action des deux méthodes de lutte sur les vecteurs du paludisme, il a été conduit dans douze villages de Tanzanie une évaluation comparative avec des moustiquaires imprégnées et des maisons traitées avec de la lambda-cyhalothrine. Les deux techniques de lutte ont été assurées gratuitement avec un taux de couverture des populations proche de 100 %. Il ressort de cette étude que quel que soit le critère évalué, la pose de

moustiquaires imprégnées dans les habitations se révélait aussi efficace que le traitement complet des maisons (CURTIS *et al.*, 2000). La surface d'une moustiquaire étant de surcroît inférieure à celle d'une habitation, il en résulte des économies en insecticides qui se traduisent par un coût/efficacité très largement réduit.

S'il est maintenant admis que les moustiquaires imprégnées d'insecticides représentent une méthode appropriée de lutte contre les moustiques, rares sont les pays en Afrique qui peuvent assumer une distribution de masse. Les centres de santé, qu'ils soient urbains ou ruraux, demeurent les institutions les mieux placées pour remplir cette fonction. Toutefois les moustiquaires imprégnées restent encore onéreuses (de 3 à 5 US\$) et ne peuvent pas être achetées par les plus démunis. Le meilleur moyen d'accroître les taux de protection serait de mettre sur le marché des moustiquaires subventionnées. Et mieux encore de les distribuer gratuitement avec l'insecticide qui servira à leur imprégnation. Par ailleurs, les moustiquaires qui sont introduites en Afrique tiennent rarement compte des habitudes, des goûts, et des attentes des populations concernées. La mise au point des nouvelles générations de moustiquaires devra prendre en compte les habitudes et les pratiques de couchage, sachant que les représentations sociales afférentes à l'utilisation des moustiquaires varient d'un groupe socio-culturel à un autre. Les scientifiques ont travaillé pendant plus de vingt ans pour mettre au point cet outil de lutte remarquablement efficace contre les vecteurs du paludisme. Maintenant, il est du devoir des chercheurs d'expliquer le rôle majeur que tiennent les moustiquaires imprégnées dans la protection contre les piqûres de moustiques. C'est d'ailleurs très certainement au prix d'un dialogue soutenu et constructif entre les hommes que les moustiquaires imprégnées d'insecticides deviendront un jour le bien incontournable de beaucoup de familles en Afrique.

Annexe

Tableau 1
Pourcentages des différents paramètres entomologiques
enregistrés dans la case témoin et les cases pourvues
de moustiquaires préimprégnées industriellement
à la perméthrine Olyset Net®

	(MG)	(I)	(D)	(I/D)	(Gorg)	(Diss)	(Exp)
Moustiquaire non traitée intacte	2,8	-	-	-	16,1	-	30,1
Olyset® Net neuve	27,5	18,8	8,7	2,2	15,0	44	48,8
Olyset Net® âgée de 3 ans	25,2	21,7	3,5	6,2	24,3	20	44,3
Olyset Net® âgée de 3 ans, lavée	14,9	14,2	0,7	20,3	25,0	0	43,2

(MG) : % de la mortalité globale

(I) et (D) : % des mortalités immédiate et différée

(I/D) : rapport des % de mortalités immédiate et différée qui mesure la rapidité d'action de l'insecticide

(Gorg) : % de gorgement des moustiques

(Diss) et (Exp) : effets dissuasif (réduction des taux d'entrée en %) et d'expulsion (irritabilité en %) des insecticides

Tableau 2
Concentrations létales (CL) 50 % et 95 % exprimées en mg
de perméthrine par litre, sur les larves de *Anopheles gambiae*
des souches Kisumu sensible, Kou F₀ et Kou sélectionné.

	Kisumu	Kou F ₀	Kou F ₇	Kou F ₁₅ *	Kou F ₂₀ *	Kou F ₃₂ *
CL 50	0,0068	0,0198	0,0822	0,543	0,703	0,810
CL 95	0,0119	0,121	0,578	3,474	3,629	3,748

* Pas de droite selon le modèle Log-Probit

Tableau 3
Pourcentages des différents paramètres entomologiques
enregistrés dans les cases témoins et les cases pourvues
de moustiquaires imprégnées de perméthrine
et de deltaméthrine.

	(MG)	(I)	(D)	(I/D)	(Gorg)	(Diss)	(Exp)
Moustiquaires non traitées trouées*	4,3	3,5	0,8	4,4	68,4	-	24,1
Perméthrine*	40,1	35,2	4,9	7,2	31,3	18	42,7
Deltaméthrine*	56,4	52,1	4,3	12,1	29,9	43	43,6
Case non traitée sans moustiquaire**	5,1	0,9	4,2	0,2	83	-	25,4
Moustiquaires non traitées intactes**	9,9	7,7	1,9	4,1	16,8	-	31,9
Deltaméthrine**	44,3	37,6	6,7	5,6	14,8	72	66,9
Moustiquaires non traitées intactes et trouées***	0,15	-	-	-	97	-	32,8
Perméthrine***	18	7,7	10,3	0,7	77,8	69	97

* testées en zone où *A. gambiae* est résistant aux pyréthriinoïdes (station de Yaokoffikro, 1998)

** testées en zone où *A. gambiae* est relativement sensible aux pyréthriinoïdes (station de M'bé, 1998)

*** testées en zone où *A. gambiae* est sensible aux pyréthriinoïdes (station de Soumouso, 1984)

(MG) : % de la mortalité globale

(I) et (D) : % des mortalités immédiate et différée

(I/D) : rapport des % de mortalités immédiate et différée qui mesure la rapidité d'action de l'insecticide

(Gorg) : % de gorgement des moustiques

(Diss) et (Exp) : effets dissuasif (réduction des taux d'entrée en %) et d'expulsion (irritabilité en %) des insecticides

Tableau 4
Efficacité en cônes OMS de la bifenthrine
et du chlorpyrifos-méthyl seuls et en association,
sur des souches de *Anopheles gambiae* sensible
et résistante aux pyréthrinoïdes.

				$KD_{t_{50}}$ (minutes)	$KD_{t_{95}}$ (minutes)	Mortalité (%)	
		Dose (mg/m ²)	N	observé (attendu)	observé (attendu)	observé (attendu)	χ^2
Sensible (KIS)	bifenthrine	25	155	22,2 ± 1,5 (-)	82,0 ± 9,9 (-)	33,5 (-)	-
	chlorp-mét	4,5	147	Pas de KD	Pas de KD	22,4 (-)	-
	bifenthrine + chlorp-mét	25 + 4,5	161	17,6 ± 1,1 (22,2)	57,4 ± 5,7 (82)	85,1 (48)	30,73 P<0,0001
Résistant (VKPR)	bifenthrine	25	101	>120 (-)	>120 (-)	4,0 (-)	-
	chlorp-mét	4,5	101	Pas de KD	Pas de KD	12,9 (-)	-
	bifenthrine + chlorp-mét	25 + 4,5	103	>120 (>120)	>120 (>120)	10,7 (16,4)	1,07 P=0,3

chlorp-mét : chlorpyrifos-méthyl
N : nombre de moustiques testés

Tableau 5
Pourcentages des différents paramètres entomologiques
enregistrés dans la case témoin et les cases pourvues
de moustiquaires imprégnées avec de la bifenthrine,
du chlorpyriphos-méthyl et un mélange des deux insecticides.

	(MG)	(I)	(D)	(I/D)	(Gorg)	(Diss)	(Exp)
Moustiquaire non traitée	20,3	0,3	20	0,015	1,3	-	21,3
Bifenthrine 50 mg/m ²	100	96,3	3,7	26	0,7	36	27,4
Bifenthrine 5 mg/m ²	76,8	55,8	21	2,7	0	51,5	43,3
Chlorpyriphos-méthyl 250 mg/m ²	86,5	65,3	21,2	3,1	2,6	71,5	58,6
Chlorpyriphos-méthyl 50 mg/m ²	54,7	8,6	46,1	0,2	1,4	46,5	50,3
Bifenthrine 5 mg/m ² + chlorpyriphos-méthyl 50 mg/m ²	68,9	40,2	28,7	1,4	0,18	15,9	50,8

(MG) : % de la mortalité globale

(I) et (D) : % des mortalités immédiate et différée

(I/D) : rapport des % de mortalités immédiate et différée qui mesure la rapidité d'action de l'insecticide

(Gorg) : % de gorgement des moustiques

(Diss) et (Exp) : effets dissuasif (réduction des taux d'entrée en %) et d'expulsion (irritabilité en %) des insecticides

Tableau 6
Pourcentages des mortalités enregistrées dans les cases témoins
et les cases pourvues de moustiquaires imprégnées
de bifenthrine, dans les stations expérimentales de Yaokoffikro,
de la vallée du M'bé et de Malanville.

		(MG)	(I)	(D)	(I/D)
Yaokoffikro 95 % <i>Kdr</i>	Moustiquaire non traitée	6,3	4,6	1,7	2,7
	Bifenthrine 50 mg/m ²	79,6	75,7	3,9	19,4
Vallée du M'bé < 10 % <i>Kdr</i>	Moustiquaire non traitée	7	5,7	1,3	4,4
	Bifenthrine 50 mg/m ²	63,1	59,9	3,2	18,7
Malanville Pas de <i>Kdr</i>	Moustiquaire non traitée	20,3	0,3	20	0,015
	Bifenthrine 50 mg/m ²	100	96,3	3,7	26

(MG) : % de la mortalité globale

(I) et (D) : % des mortalités immédiate et différée

(I/D) : rapport des % de mortalités immédiate et différée qui mesure la rapidité d'action de l'insecticide

Bibliographie

- ABBOTT W.S., 1925 –**
A method of computing the effectiveness of an insecticide. *Journal of Economic Entomology*, 18 : 265-267.
- AKOGBÉTO M., YACOUBOU S., 1999 –**
Résistance des vecteurs du paludisme vis-à-vis des pyrèthroïdes utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires au Bénin, Afrique de l'Ouest. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 92 : 123-130.
- ASHER K. R. S., ELIYAHU M., ISHAAYA I., ZUR M., BEN-MOSHE E., 1986 –**
Synergism of pyrethroid-organophosphorus insecticides mixtures in insects and their toxicity against *Spodoptera littoralis*. *Phytoparasitica*, 14 : 101-110.
- ASIDI A. N., N'GUESSAN R., HUTCHINSON R. A., TRAORE-LAMIZANA M., CARNEVALE P., CURTIS C. F., 2004 –**
Experimental hut comparisons of nets treated with carbamate or pyrethroid insecticides, washed or unwashed, against pyrethroid-resistant mosquitoes. *Medical and Veterinary Entomology*, 18 : 134-140.
- ASIDI A. N., N'GUESSAN R., KOFFI A. A., CURTIS C. F., HOUGARD J. M., CHANDRE F., CORBEL V., DARRIET F., ZAIM M., ROWLAND M. W., 2005 –**
Experimental hut evaluation of bed nets treated with an organophosphate (chlorpyrifos methyl) or a pyrethroid (lambda-cyhalothrin) alone and in combination against insecticide resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes. *Malaria Journal*, 4 : 25.
- BLANCHY S., RAKOTONJANABELO A., RANAIVOSON G., 1993 –**
Surveillance épidémiologique du paludisme instable. *Santé*, 3 : 247-255.
- BOND J. G., MARINA C. F., WILLIAMS T., 2004 –**
The naturally derived insecticide spinosad is highly toxic to *Aedes* and *Anopheles* mosquito larvae. *Medical and Veterinary Entomology*, 18 : 50-56.
- BONNET J., CORBEL V., DARRIET F., CHANDRE F., HOUGARD J. M., 2004 –**
Topical applications of pyrethroid and organophosphate mixtures revealed positive interactions against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae*. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 20 : 438-443.
- BRENGUES C., HAWKES N. J., CHANDRE F., MC CARROLL L., DUCHON S., GUILLET P., MANGUIN S., MORGAN J. C., HEMINGWAY J., 2003 –**
Pyrethroid and DDT cross-resistance in *Aedes aegypti* is correlated with novel mutations in the voltage-gated sodium channel gene. *Medical and Veterinary Entomology*, 17 : 87-94.
- BRUN L. O., SALES S., 1976 –**
Stage 4 evaluation of four organophosphorous insecticides: OMS-43, OMS-1155, OMS-1197 and OMS-1424 applied at the 0,2 g/m² to cotton mosquito nets. Document mimeographié OMS, WHO/VBC/76.630, 12 p.

- CARNEVALE P., ROBERT V., BOUDIN C., HALNA J. M., PAZART L. H., GAZIN P., RICHARD A., MOUCHET J., 1988 –
La lutte contre le paludisme par des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides au Burkina-Faso. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 81 : 832-846.
- CHAMPS P., 1985 –
«Mode d'action et utilisation des organophosphorés». In : *Insectes-Insecticides-Santé*, colloque national d'Angers, «Mode d'action et utilisation des insecticides», ACTA : 207-221.
- CHANDRE F., DARRIET F., DOANNIO J. M. C., RIVIERE F., PASTEUR N., GUILLET P., 1997 –
Distribution of organophosphates and carbamates resistance in *Culex pipiens quinquefasciatus* (Diptera : Culicidae) from West Africa. *Journal of Medical Entomology*, 34 : 664-671.
- CHANDRE F., DARRIET F., DARDER M., CUANY A., DOANNIO J. M. C., PASTEUR N., GUILLET P., 1998 –
Pyrethroid resistance in *Culex pipiens quinquefasciatus* from West Africa. *Medical and Veterinary Entomology*, 12 : 359-366.
- CHANDRE F., DARRIET F., MANGUIN S., BRENGUES C., CARNEVALE P., GUILLET P., 1999 a –
Pyrethroid cross resistance spectrum among populations of *Anopheles gambiae* s.s. from Côte d'Ivoire. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 15 : 53-59.
- CHANDRE F., MANGUIN S., BRENGUES C., DOSSOU YOVO J., DARRIET F., DIABATE A., CARNEVALE P., GUILLET P., 1999 b –
Current distribution of pyrethroid resistance gene (*Kdr*) in *Anopheles gambiae* complex from West Africa and further evidence for reproductive isolation of the Mopti form. *Parassitologia*, 41 : 319-322.
- CHANDRE F., DARRIET F., DUCHON S., FINOT L., MANGUIN S., CARNEVALE P., GUILLET P., 2000 –
Modifications of pyrethroid effect associated with *Kdr* mutation in *Anopheles gambiae*. *Medical and Veterinary Entomology*, 14 : 81-88.
- CORBEL V., DARRIET F., CHANDRE F., HOUGARD J. M., 2002 –
Insecticides mixtures for mosquito net impregnation against malaria vector. *Parasite*, 9 : 255-259.
- CORBEL V., HOUGARD J. M., N'GUESSAN R., CHANDRE F., 2003 –
Evidence for selection of insecticide resistance due to insensitive acetylcholinesterase by carbamate-treated nets in *Anopheles gambiae* s.s. (Diptera : Culicidae) from Côte d'Ivoire. *Journal of Medical Entomology*, 40 : 985-988.
- CORBEL V., CHANDRE F., BRENGUES C., AKOGBETO M., HOUGARD J. M., LARDEUX F., GUILLET P., 2004 a –
Dosage-dependant effects of permethrin treated net on the behaviour of *Anopheles gambiae* and the selection of pyrethroid resistance. *Malaria Journal*, 3 : 22.
- CORBEL V., DUCHON S., ZAIM M., HOUGARD J. M., 2004 b –
Dinotefuran: a potential neonicotinoid insecticide against resistant mosquitoes. *Journal of Medical Entomology*, 41 : 712-717.
- CURTIS C. F., 1985 –
Theoretical models of the use of insecticide mixtures for management of resistance. *Bulletin of Entomological Research*, 75 : 259-265.
- CURTIS C. F., MNZAVA A. E. P., 2000 –
Comparison of house spraying and insecticide-treated nets for malaria control. *Bulletin of the World Health Organisation*, 78 : 1389-1400.

**DARRIET F., ROBERT V., THO VIEN N.,
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, 20 p.

DARRIET F., 1991 –

Évaluation sur le terrain de l'efficacité de trois pyréthrinoides dans le cadre de la lutte contre les vecteurs du paludisme. *Parassitologia*, 33 : 111-119.

**DARRIET F., GUILLET P., CHANDRE F.,
N'GUESSAN R., DOANNIO J. M. C.,
RIVIERE F., CARNEVALE P., 1997 –**

Présence et évolution de la résistance aux pyréthrinoides et au DDT chez deux populations d'*Anopheles gambiae* s.s. d'Afrique de l'Ouest. Document miméographié OMS, WHO/CTD/VBC/97.1001 et WHO/MAL/97.1081, 15 p.

DARRIET F., 1998 –

La lutte contre les moustiques nuisants et vecteurs de maladies. Paris, Karthala/Orstom, coll. Économie et développement, 114 p.

**DARRIET F., GUILLET P., N'GUESSAN R.,
DOANNIO J. M. C., KOFFI A. A.,
KONAN L. Y., CARNEVALE P., 1998 –**

Impact de la résistance d'*Anopheles gambiae* s.s. à la perméthrine et à la deltaméthrine sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées. *Médecine Tropicale*, 58 : 349-354.

**DARRIET F., N'GUESSAN R., KOFFI A. A.,
KONAN L. Y., DOANNIO J. M. C.,
CHANDRE F., CARNEVALE P., 2000 a –**

Impact de la résistance aux pyréthrinoides sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées dans la prévention du paludisme : résultats des essais en casés expérimentales avec la deltaméthrine SC. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 93 : 131-134.

**DARRIET F., N'GUESSAN R.,
CARNEVALE P., 2000 b –**

Évaluation en casés-pièges de l'effet protecteur de moustiquaires non imprégnées d'insecticide dans la prévention des piqûres d'*Anopheles gambiae* s.s. *Santé*, 10 : 413-417.

**DARRIET F., N'GUESSAN R.,
HOUGARD J. M.,
TRAORE-LAMIZANA M.,
CARNEVALE P., 2002 –**

Un outil expérimental indispensable à l'évaluation des insecticides : les casés-pièges. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95 : 299-304.

**DARRIET F., CORBEL V.,
HOUGARD J. M., 2003 –**

Efficacy of mosquito nets treated with a pyrethroid-organophosphorous mixture against *Kdr*- and *Kdr*+ malaria vectors (*Anopheles gambiae*). *Parasite*, 10 : 359-362.

**DARRIET F., HOUGARD J. M.,
CORBEL V., 2005 a –**

Comportement d'*Anopheles gambiae Kdr*+ face à des moustiquaires bi-imprégnées d'insecticides pyréthrinoides et organophosphorés. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 98 : 201-204.

**DARRIET F., DUCHON S.,
HOUGARD J. M., 2005 b –**

Spinosad: a new larvicide against insecticide-resistant mosquito larvae. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 21 : 495-496.

DARRIET F., CORBEL V., 2006 –

Laboratory evaluation of pyriproxyfen and spinosad, alone and in combination, against *Aedes aegypti*. *Journal of Medical Entomology*, 43 : 1190-1194.

DJOGBÉNOU L., 2003 –
Rapport de formation sur la caractérisation des mécanismes de résistance et leur évolution dans les populations naturelles d'Anopheles gambiae, vecteur majeur du paludisme en Afrique. DOC/LIN/IRD/42/03, 22 p.

**DOSSOU-YOVO J., HENRY M. C.,
CHANDRE F., ASSY S., KOFFI A. A.,
DOANNIO J. M. C., DIARASSOUBA S.,
GUILLET P., MOUCHET P., WHITE G.,
CARNEVALE P., 2002** –
The Challenge of Malaria Control in Area of Pyrethroid Resistance in Côte d'Ivoire: Efficacy of Lambda-cyhalothrin-treated Nets on Malaria Transmission. The Third MIM Pan-African Malaria Conference, November 17-22, Arusha, Tanzania.

**DUCHON S., HERVE J. P.,
HOUGARD J. M., 2003** –
WHOPES Phase I study on PermaNet2. DOC/LIN/IRD/28/03, 8 p.

**ELISSA N., MOUCHET J., RIVIERE F.,
MEUNIER J. Y., YAO K., 1993** –
Resistance of *Anopheles gambiae* s.s. to pyrethroids in Côte d'Ivoire. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 73 : 291-294.

**ELISSA N., MOUCHET J.,
RIVIERE F., MEUNIER J. Y.,
YAO K., 1994** –
Sensibilité d'*Anopheles gambiae* aux insecticides en Côte d'Ivoire. *Santé*, 4 : 95-99.

**GUILLET P., N'GUESSAN R.,
DARRIET F., TRAORE-LAMIZANA M.,
CHANDRE F., CARNEVALE P., 2001** –
Combined pyrethroid and carbamate « two in one » treated mosquito nets: field efficacy against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*. *Medical and Veterinary Entomology*, 15 : 105-112.

**HAMON J., CHOUMARA R.,
EYRAUD M., KONATE T. A., 1957** –
Apparition dans la zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta, AOF) d'une souche d'*Anopheles gambiae* Giles, (Diptères, culicidés) résistante à la dieldrine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 50 : 822-830.

HASSAL A. K., 1982 –
The biochemistry and uses of pesticides. Structure, Metabolism, Mode of action and uses in crop protection. VCH Publisher, 536 p.

**HENRY M. C., DOANNIO J. M. C.,
DARRIET F., NZEYIMANA I.,
CARNEVALE P., 1999** –
Efficacité des moustiquaires pré-imprégnées de perméthrine *Olyset Net®* en zone de résistance des vecteurs aux pyréthriinoïdes. I- Évaluation parasitoclinique. *Médecine Tropicale*, 59 : 355-357.

**HENRY M. C., ASSY S., ROGIER C.,
DOSSOU-YOVO J., CHANDRE F.,
GUILLET P., CARNEVALE P., 2005** –
Protective efficacy of lambda-cyhalothrin-treated nets in *Anopheles gambiae* pyrethroid resistance areas of Côte-d'Ivoire. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73 : 859-864.

HERVY J. P., SALES S., 1980 –
Évaluation de la rémanence de deux pyréthriinoïdes de synthèse – OMS-1821 et OMS-1998 – après imprégnation de différents tissus entrant dans la confection des moustiquaires. Document technique OCCGE, Doc. Tech. OCCGE n° 7353, 14 p.

**HERVY J. P., SALES S.,
BARRO B., DABRE D.D., 1982** –
Évaluation au stade IV, dans la station expérimentale de Soumouso (Haute -Volta), de l'effica-

cité d'un insecticide, l'OMS-2002, sur les adultes d'anophèles, à deux concentrations (0,5 g/m² et 0,25 g/m²), et selon deux types d'aspersion intradomiciliaire (totales et sélectives). Document Technique OCCGE, Doc. Tech. OCCGE n° 7970, 35 p.

HOUARD J. M., YAMEOGO L., SEKETILI A., BOATIN B., DADZIE K. Y., 1997 –

Twenty-two years of blackfly control in the onchocerciasis control programme in West Africa. *Parasitology Today*, 13 : 425-431.

HOUARD J. M., DUCHON S., ZAIM M., GUILLET P., 2002 –

Bifenthrin: A useful pyrethroid insecticide for treatment of mosquito nets. *Journal of Medical Entomology*, 39 : 526-533.

HOUARD J. M., CORBEL V., N'GUESSAN R., DARRIET F., CHANDRE F., AKOGBETO M., BALDET T., GUILLET P., CARNEVALE P., TRAORE-LAMIZANA P., 2003 –

Efficacy of mosquito nets with insecticide mixtures or mosaics against insecticide-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera : Culicidae) in Côte d'Ivoire. *Bulletin of Entomological Research*, 93 : 491-498.

KARCH S., GARIN B., ASIDI N., MANZAMBI Z., SALAUN J. J., MOUCHET J., 1993 –

Moustiquaires imprégnées contre le paludisme au Zaïre. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 73 : 37-53.

KOFFI A. A., DARRIET F., N'GUESSAN R., DOANNIO J. M. C., CARNEVALE P., 1999 –

Évaluation au laboratoire de l'efficacité insecticide de l'alpha-cyperméthrine sur les populations d'*Anopheles gambiae* de Côte d'Ivoire résistantes à la perméthrine et à la deltaméthrine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 92 : 62-66.

KOLACZINSKI J. H., FANELLO C., HERVE J. P., CONWAY D. J., CARNEVALE P., CURTIS C. F., 2000 –

Experimental and molecular genetic analysis of the impact of pyrethroid and non-pyrethroid insecticide-impregnated bednets for mosquito control in area of pyrethroid resistance. *Bulletin of Entomological Research*, 90 : 125-132.

LENGELER C., 1998 –

Insecticide-treated bed nets and curtains for malaria control. The Cochrane Library Edition, Issue 3, Oxford.

LI ZUZI., ZHANG MAN CHENG., SHEN M., LI M. ZHAN L., 1988 –

Field trial of deltamethrin impregnated-bed nets for the control of *Anopheles dirus* transmitted malaria in Hainan island. Symposium Guangzhou, Chine : 35-49.

LI ZUZI., ZHANG MAN CHENG., WU YUGUANG., ZHONG BINGLIN., LIN GUANGUN, HUANG HU, 1989 –

Trial of deltamethrin impregnated-bed nets for the control of malaria transmitted by *Anopheles sinensis* and *Anopheles anthropophagus*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 40 : 356-359.

MAGNIN M., MARBOUTIN E., PASTEUR N., 1988 –

Insecticide resistance in *Culex quinquefasciatus* (Diptera : Culicidae) in West Africa. *Journal of Medical Entomology*, 25 : 99-104.

MARTINEZ-TORRES D., CHANDRE F., WILLIAMSON M. S., DARRIET F., BERGE J. B., DEVONSHIRE A. L., GUILLET P., PASTEUR N., PAURON D., 1998 –

Molecular characterization of pyrethroid knockdown resistance (*kdr*) in the major malaria vector *Anopheles gambiae* s.s. *Insect Molecular Biology*, 7 : 179-184.

**MILLER J. E., LINDSAY S. W.,
AMSTRONG J. R. M., 1991 –**

Experimental hut trials of bednets impregnated with synthetic pyrethroid or organophosphate insecticide for mosquito control in Tanzania. *Medical and Veterinary Entomology*, 5 : 465-467.

**MOUCHES C., PASTEUR N.,
BERGE J.B., HYRIEN O., RAYMOND M.,
DE SAINT VINCENT B.R., DE SILVESTRY M.,
GEORGIU G.P., 1986 –**

Amplification of an esterase gene is responsible for insecticide resistance in a California *Culex* mosquito. *Science*, 233 : 778-780.

**N'GUESSAN R., DARRIET F.,
DOANNIO J. M. C., CHANDRE F.,
CARNEVALE P., 2001 –**

Olyset Net® efficacy against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* after 3 years' field use in Côte d'Ivoire. *Medical and Veterinary Entomology*, 15 : 97-104.

**N'GUESSAN R., DARRIET F.,
GUILLET P., CARNEVALE P.,
TRAORE-LAMIZANA M., CORBEL V.,
KOFFI A.A., CHANDRE F., 2003 –**

Resistance to carbosulfan in *Anopheles gambiae* from Ivory Coast, based on reduced sensitivity of acetylcholinesterase. *Medical and Veterinary Entomology*, 2003, 17 : 1-7.

**N'GUESSAN R., CORBEL V., BONNET J.,
YATES A., ASIDI A., BOKO P., ODJO A.,
AKOGBETO M., ROWLAND M., 2007 –**

Évaluation of indoxacarb, an oxadiazine insecticide for the control of insecticide-resistant *Anopheles gambiae* s.s. (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*, 44 : 270-276.

OMS, 1957 –

7^e rapport du comité d'experts des insecticides. Série rapport technique, 125, 35 p.

OMS, 1963 –

Résistance aux insecticides et lutte contre les vecteurs. 13^e rapport du comité OMS d'experts des insecticides, Série rapport technique, 265, 242 p.

OMS, 1986 –

Carbamate insecticides: a general introduction. Environmental Health Criteria, 64, 137 p.

OMS, 1992 –

Résistance des vecteurs aux pesticides. 15^e rapport du comité des experts de la biologie et de la lutte contre les vecteurs de l'Organisation mondiale de la santé. Série rapport technique, 818, 68 p.

**RANQUE P., TOURE Y. T., SOULA G.,
DU L., DIALLO Y., TRAORE O.,
DUFLO B., BALIQUE H., 1984 –**

Étude expérimentale sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine dans la lutte contre le paludisme. *Parassitologia*, 26 : 261-268.

**RAYMOND M., FOURNIER D.,
BERGE J. B., CUANY A.,
BRIDE J. M., PASTEUR N., 1985 –**

Single-mosquito test to determine genotypes with an acetylcholinesterase insensitive to inhibition to propoxur insecticide. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 1 : 425-427.

ROBERT V., CARNEVALE P., 1991 –

Influence of deltamethrine treatment of bed nets on malaria transmission in Kou Valley, Burkina Faso. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*, 69 : 735-739.

ROBERTS D. R., ANDRE R. G., 1994 –

Insecticide resistance issues in vector-borne disease control. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 50 (suppl.) : 21-34.

**ROMI R., PROIETTI S., DI LUCA M.,
CRISTOFARO M., 2006 –**

Laboratory evaluation of the bioinsecticide Spinosad for mosquito control. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 22 : 93-96.

**SALGADO V. L., IRWING S. N.,
MILLER T. A., 1983 –**

The importance of nerve terminals depolarization in pyrethroid poisoning insect. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 20 : 169-182.

**SNOW R., ROWAN K., LINDSAY S. W.,
GREENWOOD B. M., 1988 a –**

A trial bed net (mosquito net) as a malaria control strategy in rural area of the Gambia, West Africa. *Transaction of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene*, 82 : 212-215.

**SNOW R., LINDSAY S. W., HAYES R. J.,
GREENWOOD B.M., 1988 b –**

Permethrin-treated bed nets (mosquito nets) prevent malaria in Gambian children. *Transaction of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene*, 82 : 838-842.

TOMLIN C. D .S., 2000 –

The pesticide Manual, a world compendium. 12th edition, London, British Crop Protection Council, 1250 p.

**WEILL M., LUTFALLA G., MOGENSEN K.,
CHANDRE F., BERTHOMIEU A.,
BERTICAT C., PASTEUR N., PHILIPS A.,
FORT P., RAYMOND M., 2004 –**

Comparative genomics: Insecticide resistance in mosquito vectors. *Nature*, 429 : 262.

ZAIM M., AITO A., NAKASHIMA N., 2000 –

Safety of pyrethroid-treated mosquito nets. *Medical and Veterinary Entomology*, 14 : 1-5.

Table des encadrés

Encadré 1 – Les pompes échangeuses d’ions des neurones	29
Encadré 2 – Le complexe acétylcholine-acétylcholinestérase	30
Encadré 3 – La bioécologie des larves d’anophèles	32
Encadré 4 – Grandeur et fin du téméphos	33
Encadré 5 – Le comportement des anophèles adultes	34
Encadré 6 – Les évaluations en cases-pièges	39-40
Encadré 7 – L’évaluation de la transmission du paludisme	42
Encadré 8 – Les évaluations insecticides en phases I, II et III	43
Encadré 9 – Les tests sur les adultes en cônes OMS	48
Encadré 10 – La préparation des papiers imprégnés d’insecticide	56
Encadré 11 – Les tests sur les adultes en cylindres-tests OMS	57
Encadré 12 – Les tests sur les larves de moustiques	58
Encadré 13 – L’élevage des anophèles en insectarium	60
Encadré 14 – Le choix des villes de Côte d’Ivoire pour la récolte des larves de <i>Anopheles gambiae</i>	62
Encadré 15 – Les tests sur les adultes en tunnels expérimentaux	76
Encadré 16 – La correction des mortalités observées	79
Encadré 17 – Les tests sur les adultes par applications topiques	91

Table des figures

Figure 1 – Plan d’une case-piège pour l’évaluation en phase II de l’efficacité des insecticides sur les moustiques	38
Figure 2 – Évaluation en cases-pièges de l’effet protecteur de moustiquaires non traitées vis-à-vis des populations naturelles de <i>Anopheles gambiae</i>	41
Figure 3 – Évaluation en cases-pièges de l’efficacité de moustiquaires préimprégnées industriellement à la perméthrine Olyset Net® vis-à-vis des populations naturelles de <i>Anopheles gambiae</i>	46
Figure 4 – Pourcentages de mortalité de <i>Anopheles gambiae</i> souches Kisumu sensible, Kou sauvage F_0 et Kou sélectionnée F_n enregistrés avec la perméthrine, la deltaméthrine et le DDT	58
Figure 5 – Pourcentages de mortalité de <i>Anopheles gambiae</i> souches Kisumu sensible et Kou sélectionnée F_{32} enregistrés avec la perméthrine, la deltaméthrine, la lambda-cyhalothrine, la cyfluthrine et l’étofenprox	59
Figure 6 – Sites d’études où des populations de <i>Anopheles gambiae</i> ont été testées avec la perméthrine à 0,25 % (P), la deltaméthrine à 0,025 % (D), la lambda-cyhalothrine à 0,1 % (L) et le DDT à 4 %	63
Figure 7 – Efficacités de la deltaméthrine et de la perméthrine en imprégnation de moustiquaires installées dans les cases-pièges de Yaokoffikro, de M’bé (Côte d’Ivoire) et de Soumousso (Burkina-Faso)	66
Figure 8 – Tests de bio-essais. Pourcentages de moustiques morts après 3 minutes de contact et 24 heures d’observation des souches de <i>Anopheles gambiae</i> Kisumu sensible et Yaokoffikro résistante aux pyréthrinoïdes	68
Figure 9 – Sensibilité de <i>Anopheles gambiae</i> souches Kisumu sensible, Yaokoffikro et vallée du M’bé aux doses diagnostiques d’un organochloré (dieldrine), d’un phénylpyrazole (fipronil), d’un carbamate (carbosulfan) et d’un organophosphoré (chlorpyriphos-méthyl)	73
Figure 10 – Sensibilité de <i>Anopheles gambiae</i> souches Kisumu et VKPR aux doses diagnostiques de la bifenthrine (pyréthrinoïde) et du chlorpyriphos-méthyl (organophosphoré)	75

Figure 11 – Tests en cônes OMS : mortalités induites par la bifenthrine (25 mg/m ²) et le chlorpyrifos-méthyl (4,5 mg/m ²) seuls et en association (25 mg/m ² + 4,5 mg/m ²), sur les souches de <i>Anopheles gambiae</i> Kisumu sensible et VKPR résistante aux pyréthriinoïdes	78
Figure 12 – Tests en tunnels expérimentaux : efficacités de la bifenthrine (5 mg/m ²) et du chlorpyrifos-méthyl (50 mg/m ²) seuls et en association (5 mg/m ² + 50 mg/m ²), sur la souche de <i>Anopheles gambiae</i> VKPR résistante aux pyréthriinoïdes	79
Figure 13 – Efficacité sur <i>Anopheles gambiae</i> de moustiquaires imprégnées de bifenthrine et de chlorpyrifos-méthyl seuls et en association	84
Figure 14 – Mortalités induites par la bifenthrine (5 mg/m ²) et le chlorpyrifos-méthyl (50 mg/m ²) seuls et en association (5 mg/m ² + 50 mg/m ²) sur la population de <i>Anopheles gambiae</i> sensible aux insecticides de Malanville	85
Figure 15 – Efficacité sur <i>Anopheles gambiae</i> de moustiquaires imprégnées de bifenthrine à la dose de 50 mg/m ² , dans les stations expérimentales de Yaokoffikro et de la vallée du M'bé en Côte d'Ivoire, et de Malanville au nord du Bénin	89
Figure 16 – DL ₅₀ exprimées en ng/mg de moustique obtenues par application topique du dinotéfuran (néonicotinoïde), de la bifenthrine (pyréthriinoïde) et du chlorpyrifos-méthyl (organophosphoré) sur les souches de <i>Anopheles gambiae</i> Kisumu sensible aux insecticides et VKPR résistante aux pyréthriinoïdes	92

Table des matières

SOMMAIRE	5	3 – LA RÉSISTANCE DES MOUSTIQUES AUX INSECTICIDES	51
AVANT-PROPOS	7	La résistance des moustiques aux insecticides : une même cause, des effets différents	51
INTRODUCTION	23	<i>La résistance aux organochlorés et pyréthriinoïdes</i>	52
1 – MODES D’ACTION DES PRINCIPAUX INSECTICIDES DANS LA LUTTE CONTRE LES MOUSTIQUES	27	<i>La résistance aux organophosphorés et carbamates</i>	52
Mode d’action des insecticides organochlorés et pyréthriinoïdes ...	27	<i>Quelques autres mécanismes de résistances</i>	53
Mode d’action des insecticides carbamates et organophosphorés ...	29	État de la résistance des moustiques sur le terrain	54
Les campagnes de lutte contre les larves et les adultes d’anophèles	30	La sélection d’une souche de <i>Anopheles gambiae</i> résistante à la perméthrine (pyréthriinoïde) ...	55
<i>La lutte contre les larves d’anophèles</i>	31	La résistance de <i>Anopheles gambiae</i> de Côte d’Ivoire aux pyréthriinoïdes	61
<i>La lutte contre les adultes d’anophèles</i>	34	L’efficacité des moustiquaires imprégnées sur <i>Anopheles gambiae</i> résistant aux pyréthriinoïdes	64
2 – EFFET PROTECTEUR DES MOUSTIQUAIRES NON TRAITÉES ET DES MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES	37	4 – POUR UNE GESTION DE LA RÉSISTANCE DE <i>ANOPHELES GAMBIAE</i> AUX INSECTICIDES	71
L’effet protecteur des moustiquaires non imprégnées	37	L’efficacité des non-pyréthriinoïdes sur <i>Anopheles gambiae</i>	71
Le mode d’action et l’efficacité des moustiquaires imprégnées de pyréthriinoïde	42	L’étude en laboratoire de l’association bifenthrine et chlorpyrifos-méthyl	74
L’efficacité des moustiquaires préimprégnées industriellement ...	45		

<i>Les tests en cylindres-tests OMS ...</i>	74
<i>Les imprégnations de moustiquaires</i>	75
<i>Les tests en cônes OMS</i>	77
<i>Les tests en tunnels expérimentaux</i>	78
<i>Synthèse des résultats</i>	80
L'étude sur le terrain de l'association bifenthrine et chlorpyrifos-méthyl	81
Les mélanges insecticides ont-ils un avenir ?	86
Pour la recherche de nouveaux insecticides	90
5 – CONCLUSION ET PERSPECTIVES	95
ANNEXE	101
BIBLIOGRAPHIE	105
TABLE DES ENCADRÉS	112
TABLE DES FIGURES	113





Le contrôle du paludisme requiert plusieurs moyens de lutte associés au sein de stratégies adaptées au contexte environnemental et épidémiologique. Les moustiquaires imprégnées de pyréthriinoïdes constituent l'un des outils préventifs dans cette lutte : leur utilisation est simple et permet une protection individuelle et collective durable et accessible à tous.

Cependant, depuis plus de dix ans, *Anopheles gambiae*, le principal vecteur du paludisme en Afrique, est devenu résistant à de nombreux insecticides. Cette résistance pose des questions d'ordre fondamental et opérationnel : le comportement des moustiques s'en trouve-t-il modifié ? Cette résistance s'accompagne-t-elle d'une réduction significative de l'efficacité des moustiquaires imprégnées ?

À travers la synthèse de travaux de recherche réalisés tant en laboratoire que sur le terrain, cet ouvrage révèle pourquoi les moustiquaires imprégnées d'insecticides resteront, pendant longtemps encore, une arme indispensable dans la lutte contre le paludisme.

Frédéric Darriet

est entomologiste médical à l'Institut de recherche pour le développement (IRD).

Œuvrant depuis vingt-cinq ans à la mise au point de nouvelles stratégies de lutte antivectorielle, il a dirigé de nombreux programmes de recherche en Afrique et en France. Ses travaux sur les moustiques et les insecticides, et plus particulièrement sur les moustiquaires imprégnées, ont acquis une renommée internationale.



IRD

213, rue La Fayette
75480 Paris cedex 10
editions@paris.ird.fr
www.editions.ird.fr

Diffusion

IRD
32, av. Henri-Varagnat
93143 Bondy cedex
fax : 01 48 02 79 09
diffusion@bondy.ird.fr

21 €

ISBN 978-2-7099-1624-0
ISSN 1142-2580

