

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO (USTTB)

FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)



Année Universitaire : 2023-2024

Thèse N°.....

**Efficacité des appâts attractifs à base de sucre
toxique (ATSB) sur les différents génotypes du gène
KDR chez *Anopheles arabiensis* au Mali**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 21/12/ 2024

Devant la Faculté de Pharmacie par

M. Boubacar SOW

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

MEMBRES DU JURY

Président : M. Sékou Fantamady TRAORÉ, Professeur
(FAPH)

Membres : M Cheick Amadou COULIBALY, Attaché de
Recherche (FAPH)
M. Amadou GUINDO, Médecin Invité
M Amadou Sékou TRAORÉ, Pharmacien Invité

Directeur : M Mahamadou DIAKITÉ Professeur (FAPH)

LISTE DES ENSEIGNANTS DE FACULTE DE PHARMACIE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi



FACULTE DE PHARMACIE



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

ADMINISTRATION

Doyen : Sékou BAH, Professeur

Vice-doyen : Souleymane DAMA, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Yaya	COULIBALY	Législation
5	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
6	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
7	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
8	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
9	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
10	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
11	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
12	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
13	Alou A.	KEÏTA	Galénique
14	Ousmane	KOÏTA	Biologie moléculaire
15	Mamadou	KONE	Physiologie
16	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
17	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
18	Saïbou	MAÏGA	Législation
19	Mahamadou	TRAORE	Génétique
20	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Professeur	Parasitologie-Mycologie
6	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
7	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique/Nutrition
8	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de Recherche	Santé publ./ Bio-statistique
9	Issaka	SAGARA	Directeur de Recherche	Bio-statistique
10	Ousmane	TOURE	Directeur de Recherche	Santé Publiq/Santé environ.
11	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Cheick Amadou	COULIBALY	Maître de Conférences	Entomologie/parasitologie
2	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de Conférences	Biochimie clinique
3	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de Conférences	Biologie moléculaire
4	Souleymane	DAMA	Maître de Conférences	Parasitologie -Mycologie
5	Antoine	DARA	Maître de Conférences	Biologie Moléculaire
6	Laurent	DEMBELE	Maître de Conférences	Biotechnologie Microbienne
7	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître de Conférences	Biochimie Clinique
8	Seïdina S. A.	DIAKITE	Maître de Conférences	Immunologie
9	Fatou	DIAWARA	Maître de Conférences	Epidémiologie
10	Yaya	GOÏTA	Maître de Conférences	Biochimie Clinique
11	Ibrahima	GUINDO	Maître de Conférences	Bactériologie virologie
12	Aminatou	KONE	Maître de Conférences	Biologie moléculaire
13	Bourèma	KOURIBA	Maître de Conférences	Immunologie
14	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de Recherche	Bactériologie-Virologie
15	Mamoudou	MAÏGA	Maître de Recherche	Microbiologie
16	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de Conférences	Parasitologie-Mycologie
17	Fanta	SANGHO	Maître de Conférences	Santé Publ/Santé commun.
18	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de Conférences	Epidémiologie
19	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de Recherche	Bio-statistique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Djénéba	COULIBALY	Maître-Assistant	Nutrition/Diététique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Issa	DIARRA	Chargé de Recherch.	Immunologie
7	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
2	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
3	Bakary	FOFANA	Attaché de Recherche	Recherche clinique
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
5	Moussa Bamba	KANOUTE	Attaché de Recherche	Bioinformatique
6	Falaye	KÉÏTA	Attaché de Recherche	Santé publi./Santé Environn.
7	N'DeyeLallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
8	Oumou	NIARE	Attaché de Recherche	Biologie appliquée
9	Zana Lamissa	SANOGO	Attaché de Recherche	Entomologie-Parasitologie
11	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
12	Aliou	TRAORE	Attaché de Recherche	Sciences biologiques appliqué.
13	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maître de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Issa	COULIBALY	Maître de Conférences	Gestion
3	Adama	DENOU	Maître de Conférences	Pharmacognosie
4	Mahamane	H Aidara	Maître de Conférences	Pharmacognosie
5	Adiaratou	TOGOLA	Maître de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maître-Assistant	Galénique
2	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maître-Assistant	Pharmacie hospitalière
3	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maître-Assistant	Galénique
4	Aminata Tiéba	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacie hospitalière

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maître de Conférences	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maître de Conférences	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maître de Conférences	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Maître de Conférences	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Maître de Conférences	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Maître de Conférences	Bromatologie Chef de DER
7	Karim	TRAORE	Maître de Conférences	Pharmacologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	Néant	-	-	-

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOOU	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
6	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
7	Mohamed	TOURE	Assistant	Pharmacologie

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maître de Conférences	Botaniq-Biol. Vég. Chef de DER
2	Lassana	DOUMBIA	Maître de Conférences	Chimie appliquée
3	Abdoulaye	KANTE	Maître de Conférences	Anatomie
4	Boubacar	YALCOUYE	Maître de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Joseph Sékou B.	DEMBELE	Maître-Assistant	Biologie végétale
2	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

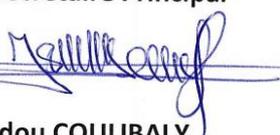
CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Mahamoudou	KONE	Droit et éthique
7	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
8	Modibo	SANGARE	Anglais
9	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
10	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
11	Fana	TANGARA	Mathématiques
12	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
13	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 11 novembre 2024



P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal


Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

DEDICACE

Louange à ALLAH le seigneur de l'univers, Le miséricordieux, L'omniscient, L'omnipotent. Celui qui ma donner le souffle de vie.

Au Prophète MOHAMMAD S.A.W

Que les bénédictions et la paix de Dieu soient sur lui « Apprendre du berceau jusqu'à la tombe » tel était l'une de ces paroles qui nous a donné le goût de l'apprentissage. Nous lui témoignons notre respect et notre gratitude pour ce que tu as fait pour l'humanité.

Je dédie cette thèse :

A ma famille, en particulier papa et maman, ainsi que mes sœurs pour leur amour inconditionnel, leur soutien constant et leurs encouragements sans faille tout au long de ma vie et de mon parcours académique. Votre patience et votre compréhension ont été mes piliers dans les moments de doute et de difficultés.

REMERCIEMENTS

A mon père Gourdo SOW

Ta sagesse et ton amour sont des phares dans ma vie. Merci pour chaque conseil, chaque sourire, chaque instant partagé. Tu es un modèle de force, de gentillesse et de générosité. Je suis tellement reconnaissant d'avoir un père aussi exceptionnel. Avec tout mon amour merci.

A ma mère chérie Mariam TRAORE

A ma merveilleuse maman, ma reine-mère. Ton amour inconditionnel et ta force sont mes plus grands soutiens. Merci pour ta présence constante, tes encouragements et ton dévouement. Tu es une source infinie d'inspiration et de bonheur dans ma vie, Une mère incroyable que je remercie toujours Allah de me l'avoir donné.

A mes sœurs Fanta SOW, Fatoumata SOW, Korotomou SOW, Kadidjatou SOW

Chacun de nos souvenirs ensemble est un trésor précieux que je chérirai toujours. Vos rires, votre soutien et votre affection rendent ma vie plus belle. Merci d'être mes complices, mes confidentes à tel point que je me sens heureux d'avoir plusieurs mères à travers vous. Je suis de cœur avec vous. Merci.

A ma bien-aimée épouse Madame SOW Mame Faraba COULIBALY

Tu es la raison de mes sourires, la source de mon bonheur et la douceur de mes jours. Avec toi, chaque moment est une bénédiction, et chaque instant est rempli d'amour. Je suis reconnaissant pour ta présence dans ma vie, et je t'aime plus que les mots ne sauraient le dire.

A ma grande mère Kadidjatou TRAORE

Tu es le pilier de notre famille, une source infinie de sagesse et de réconfort. Tes câlins sont les plus chaleureux, et ta présence apaise nos cœurs. Merci pour tous les souvenirs précieux que tu as créés avec nous. Ta gentillesse et ton amour sont un héritage que nous chérissons toujours.

A mon oncle et homonyme feu Boubacar SOW

Ta mémoire brille comme une étoile dans notre ciel, illuminant nos pensées et nos cœurs avec chaque souvenir partagé. Ton héritage de gentillesse, d'humour et de générosité continuera à

vivre à travers nous. Repose en paix, cher oncle, tu resteras toujours dans nos pensées et nos prières.

A mes mentors Dr Mamadou KONE et Dr Mohamed Moumine TRAORE

Vos conseils éclairés et votre soutien inébranlable ont tracé la voie de ma réussite. Chacun de vous a été une source d'inspiration et de guidance, m'encourageant à atteindre de nouveaux sommets. Votre impact sur ma vie et ma carrière est inestimable, et je vous suis profondément reconnaissant pour votre générosité et votre sagesse. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir partagé votre savoir.

A mes oncles Sékou SOW, Adama TRAORE, Amadou SOW, Lassina TRAORE, Aboulaye TRAORE, Hama SOW,

Votre présence dans ma vie a été une lumière de soutien, de sagesse et d'amour. Cette dédicace est un humble hommage à toutes les fois où vous m'avez encouragé, inspiré et soutenu. Merci pour votre influence positive qui illumine mon chemin.

A mes chères tantes Feu Fanta SOW, Djeneba SOW, Djeba SOW, Aminata TRAORE, Awa TRAORE, Fatoumata DEMBELE,

A travers les saisons de ma vie, vous avez été les gardiennes de la chaleur familiale, les conteuses d'histoires enchantées et les guides de la sagesse. Je vous témoigne de ma gratitude pour votre amour inconditionnel et votre présence constante dans ma vie. Merci pour tous les moments partagés et pour les souvenirs à venir.

A ma belle-famille COULIBALY et KONARE

A travers les liens du mariage, vous êtes devenus une partie essentielle de ma vie et de mon cœur. Cette dédicace est un témoignage de gratitude pour votre accueil chaleureux, votre amour sans réserve et les moments précieux que nous partageons. Merci pour votre soutien.

A mes cousins et cousines Moussa SOW, Kadidjatou SOW, Youba SOW, Drissa TRAORE, Seydou TRAORE, Mariam TRAORE, Djéneba TRAORE, Allaye SOW, Mohamed SOW, Alassane SOW, Daouda TRAORE

Vos encouragements ont été un grand apport pour moi. Qu'il me soit permis de vous exprimer toute ma gratitude et fidèle attachement.

A mes Amis Issa Tiécko DIABATE, Badra Aliou COULIBALY, Bouah Mory TOURE, Mouhammad DIABY, Ali DIARRA, Hamadi SOUMARE, Alou BALLO, Sidi Oumar BAMBA, Abdoulaye SARAMBOUNOU, Binta KRAMA, Oumar KONE, Kalifa OUATTARA, Oumou SALL, Mohamed SIDIBE, Youba TOGO, Amadou SAMASSEKOU, Albert SOMBORO, Ibrahim Boubacar MAIGA, Youssouf COULIBALY, Yacouba SAGARA, Kadi SANOGO

Votre soutien indéfectible, votre encouragement constant et vos sourires réconfortants ont illuminé chaque étape de ce voyage académique. Cette thèse est autant là votre que la mienne, car sans vous, elle n'aurait pas été possible. Merci pour votre amitié précieuse et votre présence inestimable. Merci pour tous.

A mon cousin Yaya Boubacar SOW

Ta force, ta sagesse et ton soutien inconditionnel ont été mes piliers tout au long de cette aventure académique. Tes encouragements ont été ma source d'inspiration, et ta présence à travers les appels audios et vidéos malgré la distance ont été une grande source de motivation. Cette thèse est dédiée à toi, je dirai mon frère de sang. Merci pour ton amour infini et ta foi en moi.

A mon cher mentor, mon chef Dr Amadou Sékou TRAORE

Votre guidance, votre soutien et votre expertise ont été des piliers essentiels tout au long de ce voyage académique. Cette thèse est le fruit de notre collaboration et de votre inspiration. Merci pour votre mentorat précieux et votre engagement envers mon développement académique et professionnel.

Au personnel de l'équipe entomologie Pr Cheick Fantamady TRAORE, Dr Sadik KONE, Dr Younoussa ZIGUIME, Dr Issa TRAORE, Dr Alou KEITA, Gaoussou FOFANA, Mamadou GOITA, Dr Penda SANGARE, Dr Siriman SAMAKE, Yacouba DEMBELE, Amadou Bagnan MAIGA, Dr Daman SYLLA, Fatoumata WOULALE

Merci pour l'accompagnement et le soutien.

A toute la 15 -ème Promotion (PROFESSEUR SAIBOU MAIGA) du Numerus Clausus

Aux personnels de la Pharmacie Souleymane KONE (Bamako) et la Pharmacie Eden (Bonoua) en particulier Dr ELLO KONAN Stéphane Adjoua, Dr ANANI Pascal Anyinefa, Dr Ali MALLE

Merci pour le soutien, l'accompagnement, la formation.

Aux chauffeurs du MRTC Massa KEITA, Oumar DOUMBIA, Boubacar KONATE, Bakary COULIBALY, Sékouba CAMARA, Bourama KAMARA, Drissa NIARE, Oumar DOUMBIA, Moussa BALLO

Merci pour votre disponibilité, votre sympathie et votre patience. Ce fut un moment agréable de collaborer avec vous.

HOMMAGE AUX MEMBRE DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Sékou Fantamady TRAORE

PhD en Entomologie Médicale, Professeur honoraire d'entomologie médicale.

Ancien Directeur du département Entomologie du centre de recherche et de formation sur le paludisme MRTC (Malaria Research and Training Center).

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Juge

Dr Amadou GUINDO

Docteur en Médecine,

Master en Entomologie et Parasitologie médicales,

Doctorant en Entomologie et Parasitologie médicales,

Responsable délégué de l'Unité de Génétique et Génomique des Vecteurs du MRTC,

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

A notre Maître et juge

Dr Cheick Amadou COULIBALY

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

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

A notre Maître et Juge

Dr Amadou Sékou TRAORE

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

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

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

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Mahamadou DIAKITE

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

Cher Maître, vous nous faites un immense honneur en acceptant de superviser ce travail. Votre humanisme, votre sens élevé de la responsabilité et du travail bien fait nous a énormément impressionné. En nous laissant profiter de votre sagesse, de vos connaissances et de votre humilité trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Cher Maître, puisse Dieu vous accorde une longue vie afin que vous puissiez continuer à apporter votre pierre à l'édifice.

TABLE DE MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE FACULTE DE PHARMACIE	I
DEDICACE	VII
REMERCIEMENTS	VIII
HOMMAGE AUX MEMBRE DU JURY	XII
TABLE DE MATIERES.....	XV
SIGLES ET ABBREVIATION.....	XVII
LISTE DES FIGURES.....	XX
LISTE DES TABLEAUX.....	XX
1. INTRODUCTION.....	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif général	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. GENERALITES.....	4
3.1. Paludisme	4
3.1.1. Données épidémiologiques	4
3.2. Anophèles vecteurs.....	6
3.2.1. Cycle de vie	7
3.2.2. Anophèles vecteurs d'Afrique	9
3.2.3. Anophèles vecteurs du paludisme au Mali.....	10
3.3. Lutte antivectorielle.....	11
3.3.1. Lutte physique	11
3.3.2. Lutte biologique.....	12
3.3.3. Lutte génétique	13
3.3.4. Lutte chimique.....	13
3.3.5. Appâts attractifs à base de sucre toxique (ATSB).....	14
3.4. Résistance des vecteurs aux insecticides	16
3.4.1. Résistance enzymatique.....	16
3.4.2. Résistance cuticulaire	17
3.4.3. Résistance comportementale.....	17
3.4.4. Résistance par modification de la cible des insecticides (ou Résistance physiologique)	17
3.5. Gene Kdr	18
3.5.1. Kdr Ouest	18
3.5.2. Kdr Est.....	18
3.6. Détermination de la présence de sucre chez les moustiques	19
4. MATERIEL ET METHODES	21

4.1.	Site d'étude.....	21
4.2.	Type et période d'étude	21
4.3.	Population d'étude.....	22
4.3.1.	Capture des anophèles dans le village de Gouna	22
4.3.2.	Elevage des anophèles à l'insectarium.....	23
4.3.3.	Identification des espèces anophèles F ₁	24
4.3.4.	Accouplement forcé et mise en ponte des F ₁	24
4.3.5.	Sélection de la population d'étude	26
4.4.	Test d'exposition aux ATSB	28
4.5.	Test anthrone et détermination des taux de mortalité des populations d' <i>An. arabiensis</i> à 24 h et 48h après exposition à l'ATSB.....	29
4.6.	Correction des mortalités par la formule d'Abbott	29
4.7.	Collecte, saisie et analyse des données	30
4.8.	Considérations éthiques	30
5.	RESULTATS	31
5.1.	Résultats globaux	31
5.2.	Mortalité à 24 heures et à 48 heures	31
5.3.	Correction de la mortalité à 24 heures et à 48 heures	32
5.4.	Interprétation de la mortalité à 24 heures et à 48 heures	33
5.5.	Mortalité à 24 heures et à 48 heures selon le sexe	34
5.6.	Correction de la mortalité à 24 heures et à 48 heures selon le sexe	35
5.7.	Interprétation de la mortalité à 24 et 48 heures selon le sexe.....	36
6.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	37
6.1.	Mortalité globale à 24 heures et à 48 heures.....	37
6.2.	Mortalité au niveau du sexe à 24 heures et à 48 heures	38
6.3.	Efficacité de l'ATSB sur les différents génotypes d' <i>Anopheles arabiensis</i>	38
6.4.	Limites de l'étude	39
7.	CONCLUSION	40
8.	RECOMMANDATION	41
9.	REFERENCES.....	42
10.	ANNEXES	49
	FICHE SIGNALÉTIQUE	50
	SPECIFICATION SHEET	51
	SERMENT DE GALIEN.....	52

SIGLES ET ABBREVIATION

% : Pourcentage

°C : Degré Celsius

A : Alanine

Ace 1 : Gènes encoding Acétylcholinestérase (gène codant pour l'acétylcholinestérase et responsable de la résistance aux carbamates et aux organophosphorés chez les moustiques)

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

An : *Anopheles*

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

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

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

FAPH : Faculté de Pharmacie

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

G : Glycine

H : Heure

ICER : Centre International de l'Excellence dans la Recherche

i.e : *in extenso* (tout au long ou en entier)

K⁺ : ion de potassium

KDR : Knockdown Résistance

L1 : Larve de stade 1

L2 : Larve de stade 2

L3 : Larve de stade 3

L4 : Larve de stade 4

L1014F : mutation de Leucine en Phénylalanine en position 1014

L1014S : mutation de Leucine en Serine en position 1014

PID : Pulvérisation intra domiciliaire d'insecticide

MILD : Moustiquaire imprégnée d'Insecticide à Longue Durée

Na⁺ : ion sodium

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

m : Mètre

v : Vivant

M : Mortalité

N : Nombre (généralement le grand total)

n : Nombre (nombre journalier)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P : *Plasmodium*

PCR : *Polymerase Chain Reaction* (Réaction de polymérisation en chaîne)

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

Te : Taux d'engorgement

TIE : Taux d'inoculation entomologique

Tm : Taux de mortalité

TPI : Traitement Préventif Intermittent

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

SEBS : Styène Éthylène Butylène Styène

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

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

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

UV : Ultra-Violet

Sd : Standard déviation (Écart-type)

EDSM : Enquêtes Démographiques et de Santé du Mali

F₀ : Femelle sauvage

F₁ : Première progéniture obtenu à l'insectarium après la ponte des femelles sauvages

F₂ : Deuxième progéniture obtenu après la mise en ponte des femelles de première génération

al., = collaborateurs

CPS = Chimio prévention du Paludisme Saisonnier

ELISA = Technique d'Immunoabsorption par Enzyme liée

P. falciparum = *Plasmodium falciparum*

P. knowlesi = *Plasmodium knowlesi*

P. malariae = *Plasmodium malariae*

P. ovale = *Plasmodium ovale*

P. vivax = *Plasmodium vivax*

RR= Résistant homozygote

RS= Résistant sensible

SS= Sensible homozygote

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Répartition des cas indigènes de paludisme dans le monde en 2023 (2).....	5
Figure 2. Différents stades de développement des anophèles au cours de leur cycle biologique (Source Target Malaria Mali)	9
Figure 3. Photo de la station d'ATSB (A : vue de face ; B : vue de dos) (MRTC)	16
Figure 4. Carte illustrative du site d'étude	21
Figure 5. Photo du matériel de capture des anophèles sauvages (MRTC)	23
Figure 6. Gel électrophorèse présentant les statuts d'espèce (100 bp : marqueur moléculaire de 100 paires de bases ; M : <i>Anopheles coluzzii</i> ; A : <i>Anopheles arabiensis</i> ; S : <i>Anopheles gambiae</i> ; C- : contrôle négatif)	24
Figure 7. Accouplement forcé des anophèles (A : Ensemble des étapes B : Mâle et femelle accouplés ; C : Femelle déposée dans un pondoir individuel ; D : Lot de pondoirs individuels avec du jus sucré)	26
Figure 8. Photo de la cage BugDorm (A : Cage contenant une station ATSB, B : Ensemble des cages utilisées pour les tests	28
Figure 9. Taux de mortalité à 24 heures et 48 heures	31
Figure 10. Correction du taux de mortalité à 24 heures et 48 heures	32
Figure 11. Taux de mortalité à 24 heures et 48 heures selon le sexe.....	34
Figure 12. Correction des taux de mortalité à 24 heures et 48 heures selon le sexe	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Interprétation des taux de mortalité à 24 heures et 48 heures	33
Tableau 2. Mortalité corrigée en fonction du sexe à 24 et 48 heures	36

1. INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie provoquée par des parasites du genre *Plasmodium* transmis à l'Homme par la piqûre d'un moustique femelle, du genre *Anopheles*, lui-même infecté en prenant le repas de sang nécessaire à sa ponte chez une personne malade (1). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), cette maladie a touché 263 millions de personnes dans le monde en 2023, et causé 597 000 décès (2). Le paludisme humain est provoqué par cinq espèces de *Plasmodium* : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* (1,3).

Pour lutter contre cette maladie, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), recommande l'utilisation des moustiquaires imprégnées à longue durée (MILD) et la pulvérisation intra domiciliaire d'insecticides (PID) comme moyen de prévention antivectorielle (2) ; de même que le vaccin RTS,S/AS01 (4), la chimio prévention saisonnière comme moyens de prévention contre les infections et les antipaludiques en cas d'infection.

Cependant, la situation est d'autant plus préoccupante que depuis plusieurs années les parasites et les moustiques développent des résistances respectivement aux molécules antipaludiques et aux insecticides (5–7). En ce qui concerne la lutte antivectorielle, on note en plus de la résistance des vecteurs aux insecticides, une proportion non négligeable de vecteurs échappant aux effets répulsifs et létaux des MILD et de la PID car piquant à l'extérieur des maisons sachant que la transmission du paludisme se fait également à l'extérieur des maisons (5). Face à cette situation, l'OMS recommande le développement de nouveaux outils et stratégies de lutte afin de compléter et renforcer ceux déjà existant dans l'élimination du paludisme. Ainsi, les appâts attractifs à base sucre toxique ou *Attractive Toxic Sugar Bait* (ATSB) se présentent comme un outil innovant, ciblant les moustiques adultes en quête de repas sucré constituant une source d'énergie pour leurs différentes activités. Le principe des ATSB est basé sur l'attraction et la mort après ingestion d'une solution sucrée contenant une toxine (8).

De nombreuses études ont montré l'efficacité des ATSB sur les anophèles (9), les aèdes (10) et d'autres insectes vecteurs (11). C'est à ce titre qu'il est actuellement en cours d'essai clinique de phase 3 au Mali, au Kenya et en Zambie avant une potentielle validation comme outil de lutte antivectorielle (12).

Toutefois, pour maximiser l'efficacité des ATSB dans la lutte contre *Anopheles gambiae s.l.*, il est essentiel de comprendre comment ces appâts affectent les moustiques résistants aux insecticides et spécifiquement les différents génotypes du gène Kdr car des études suggèrent que des variations génétiques dans ce gène pourraient influencer la sensibilité des moustiques aux toxines présents dans les ATSB, ce qui auraient des implications majeures pour l'efficacité globale de cette stratégie de lutte antivectorielle (13). De plus, les ATSB en cas de validation par l'OMS, pourraient être utilisés dans des zones où la résistance des vecteurs aux insecticides est déjà présente.

Au Mali, les principaux vecteurs de *Plasmodium* appartenant au complexe *An. gambiae* sont *An. arabiensis*, *An. gambiae*, et *An. coluzzii* (14). Parmi ces trois vecteurs, *An. arabiensis* à la propension de piquer et de se réfugier à l'extérieur (15). Ce dernier représenterait un candidat idéal afin de vérifier l'impact des ATSB sur un vecteur exophile et de surcroît portant des allèles de résistance à un insecticide.

Ainsi, cette thèse vise à explorer l'effet des ATSB sur les différents génotypes du gène Kdr chez *Anopheles arabiensis* au sein du projet IVVCI. Nous cherchons à répondre à des questions cruciales pour améliorer la compréhension et l'application pratique de cette approche novatrice dans la lutte contre la malaria. Cette recherche pourrait contribuer de manière significative à la conception de stratégie de contrôle plus efficaces, réduisant ainsi le fardeau du paludisme dans les régions les plus touchées du monde.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Evaluer l'efficacité des appâts attractifs à base de sucre toxique (ATSB) sur les différents génotypes du gène Kdr chez *Anopheles arabiensis*.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer les différents génotypes Kdr (RR, RS et SS) d'*Anopheles arabiensis*. ;
- Evaluer la susceptibilité des génotypes Kdr aux ATSB.

3. GENERALITES

3.1. Paludisme

Le paludisme humain est une protozoose due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par les piqûres de moustiques infectés appartenant au genre *Anopheles*. Les symptômes courants du paludisme sont la fièvre, les frissons, les maux de tête, les vomissements, les douleurs musculaires et la fatigue. Dans les cas graves, le paludisme peut entraîner une anémie sévère, des complications cérébrales et la mort.

Cinq (05) espèces de plasmodium sont pathogènes pour l'Homme à savoir (1) :

- *Plasmodium falciparum* : c'est l'espèce la plus mortelle de *Plasmodium* et est rependue en Afrique subsaharienne, en Asie du sud, en Amérique du sud et en Océanie.

- *Plasmodium vivax* : on le trouve principalement en Asie du sud-est, en Asie du sud, en Asie de l'est et en Amérique du sud.

- *Plasmodium ovale* : il est principalement présent en Afrique de l'ouest et en Asie du sud-est.

- *Plasmodium malariae* : il a une distribution mondiale, mais il est moins courant que *P. falciparum* et *P. vivax*.

- *Plasmodium knowlesi* : cette espèce est principalement présente en Asie du sud-est, en particulier en Malaisie.

La distribution géographique des différentes espèces de *Plasmodium* est influencée par de nombreux facteurs, notamment le climat, les vecteurs (moustiques) et les habitudes de déplacement des populations (1). Il est important de noter que la prévalence et la distribution de ces parasites peuvent évoluer avec le temps, et des mesures de lutte antipaludiques sont mises en place pour lutter contre la maladie (1).

3.1.1. Données épidémiologiques

3.1.1.1. Dans le monde

Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme est estimé à 263 millions en 2023 dans 83 pays d'endémie palustre, soit une hausse par rapport aux 252 millions de 2022. La plupart des cas sont estimés dans la région Afrique de l'OMS qui fait partie des 29 pays qui constituent plus de 94 % des cas mondiaux et 95% des 597 000 cas de décès de paludisme (2).

En dépit de ce constat alarmant, certains pays arrivent à tirer leur épingle du jeu en éliminant ou sont en voie d'éliminer le paludisme tout comme le Cap vert, qui a rapporté zéro cas de paludisme indigène pour la troisième année consécutive mettant fin à l'épidémie du paludisme. Ainsi en 2022, deux (02) pays ont été déclarés libres du paludisme à savoir l'Arabie Saoudite, la République Islamique d'Iran et quatre (04) n'ont signalé aucun cas de paludisme durant plus de 15 ans (Irak, Maroc, Oman et République arabe syrienne) (2).

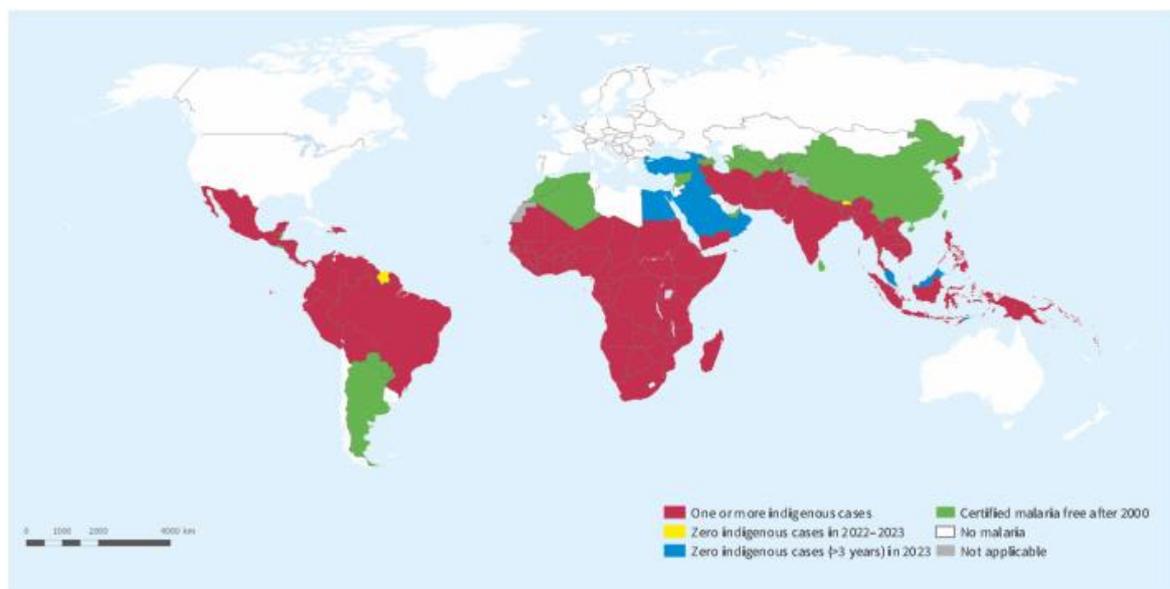


Figure 1. Répartition des cas indigènes de paludisme dans le monde en 2023 (2).

3.1.1.2. En Afrique

Le paludisme est particulièrement prévalant en Afrique, où il constitue un grave problème de santé publique. Les raisons de la forte incidence du paludisme en Afrique sont multiples : i) la présence de moustiques vecteurs (anophèles), qui transmettent le parasite ; ii) les conditions climatiques favorables et iii) le manque d'accès aux soins de santé (2). En 2023 la région d'Afrique représentait à elle seule environ 94% (soit 246 millions) de cas estimés dans le monde. Quatre (04) pays d'Afrique représente la moitié des décès due au paludisme dans le monde en 2022 : le Nigéria (30,9 %), la République démocratique du Congo (11,3 %), le Niger (5,9 %) et la République Unie de Tanzanie (4,3 %) (2). Malgré cela dans la région d'Afrique de l'OMS en 2023, l'incidence du paludisme a reculer pour atteindre 227 cas pour 1000 habitants. Les efforts de lutte ont connu des succès dans certains pays où nous constatons durant plusieurs années une évolution majeure dans la lutte contre le paludisme ; c'est le cas du Cap Vert qui n'a signalé aucun décès dû au paludisme depuis 2018 mais aussi du Botswana, des Comores, de l'Érythrée, de l'Eswatini et Sao Tomé-et-Principe ont tous signalé moins de 10 décès.

Récemment, l'Égypte s'est ajoutée à cette liste en déclarant zéro cas de paludisme au cours d'une année. Depuis 2015, le rythme de progression des cas et des décès s'est arrêté dans plusieurs pays où la transmission est modérée ou élevée (2).

3.1.1.3. Au Mali

Au Mali, le paludisme reste un problème majeur de santé. Le pays est situé dans une zone où le paludisme est endémique, ce qui signifie que la maladie est largement répandue tout au long de l'année. Avec 8 229 337 cas et 14 203 de décès en 2023 pour une population de 23 769 127 habitants selon l'OMS (2), le Mali est l'un des pays les plus touchés en Afrique de l'Ouest. Pour lutter contre le paludisme au Mali, diverses initiatives ont été mises en place, notamment la distribution de MILDA, la PID, la distribution de médicaments antipaludiques, le traitement préventif intermittent des femmes enceintes (TPIp), de la chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) et de la thérapie combinée à base d'artémisinine (CAT), remarquant ainsi une réduction de la morbidité et de la mortalité due à la maladie (16). Cependant, malgré ces efforts, le paludisme reste un défi de santé publique important dans le pays.

3.2. Anophèles vecteurs

Plus de 430 anophèles ont été découverts dans le monde dont une quarantaine sont capables de transmettre le *Plasmodium* à l'Homme (15). Le genre *Anopheles* est un groupe de moustiques appartenant à la famille des culicidés. Ces moustiques sont d'une grande importance en raison de leur rôle de vecteurs de maladies graves, notamment le paludisme, qui est causé par des parasites du genre *Plasmodium*. Le moustique mâle se nourrit exclusivement d'aliments sucrés (nectar floraux et extrafloraux, jus sucré, etc.), tandis que la femelle s'alimente non seulement de d'aliments sucrés (qui procurent l'énergie nécessaire pour le vol) mais aussi de sang humain et (ou) animal qui lui permettent le développement de ses œufs. C'est au cours du repas de sang que le moustique prend accidentellement les parasites permettant ainsi la transmission de la maladie d'une personne infectée à une autre personne non infectée. En Afrique, le complexe *Anopheles gambiae s.l* comprend les trois (03) vecteurs majeurs du paludisme qui ont une large répartition géographique dans toute l'Afrique subsaharienne : i) *Anopheles gambiae* ; ii) *Anopheles coluzzii* ; iii) *Anopheles arabiensis*, qui ont visuellement une morphologie identique (15). Constituer de trois (03) parties : i) la tête qui sert à l'acquisition d'informations sensorielles et à la nourriture. Celle-ci renferme les yeux ainsi qu'une paire de longues antennes, comprenant de nombreux segments. Les antennes jouent un rôle important de détection, aussi bien de l'odeur de l'hôte ainsi l'odeur des sites de reproduction où les femelles pondent leurs

œufs. La tête comprend également une trompe (proboscis), de forme allongée qui sert de canal alimentaire, ainsi que deux palpes maxillaires (organe situé près de la pièce buccale) ; ii) Le thorax, qui sert au déplacement de l'insecte, avec Trois paires de pattes et deux paires d'ailes (dont deux atrophiées) qui sont rattachées au thorax ; iii) L'abdomen, là où la nourriture est digérée et la maturation des œufs intervient. Cette partie du corps segmentée se dilate considérablement quand la femelle prend un repas de sang (17). Le sang digéré progressivement est une source de protéine nécessaire à la production des œufs, qui remplissent petit à petit l'abdomen.

Les moustiques du genre *Anopheles* se distinguent des autres par leurs palpes (organe sensoriel situé près de la pièce buccale), qui sont aussi longs que la trompe, et par la présence de nombreuses écailles claires et sombres disposées sur le rebord costal des ailes. Ils sont également identifiables à leur position de repos caractéristique : au repos, l'abdomen des mâles et des femelles est relevé au lieu d'être parallèle à la surface du support (15).

3.2.1. Cycle de vie

Les moustiques du genre *Anopheles* ont un cycle de vie qui comprend quatre (04) principales étapes réparties en deux (02) phases à savoir aquatique et aérienne (17).

3.2.1.1. Vie aquatique (15)

La première phase est aquatique et dure entre 5 et 14 jours selon l'espèce et la température ambiante. Elle comprend les stades d'œuf, de larve et de nymphe :

- *Œufs* : Un ou deux jours suivant la prise du repas de sang, le moustique femelle adulte pond 50 à 300 œufs par oviposition et peut pondre au total entre 800 et 1000 œufs pendant son cycle de vie. Les œufs d'*Anophèles* sont pondus individuellement dans des endroits où il y'a de l'eau stagnante, comme les marais, les étangs et sont les seuls à être doter de flotteur de chaque cotés. Résistant moins à la sécheresse, ces œufs éclosent en larve au bout de deux (02) à trois (03) jours.

- *Larves* : une larve émerge de chaque œuf et flotte parallèlement à la surface de l'eau afin de respirer. Elle se nourrit des particules présentes dans l'eau. La larve mesure seulement 1 mm, elle mue trois fois avant d'atteindre 5 mm au quatrième stade. Les larves sont présentes dans toutes sortes d'habitats, mais la plupart des espèces préfèrent de l'eau propre, non polluée. Les

larves de moustiques anophèles ont été trouvées dans les marécages d'eau douce ou d'eau de mer, les mangroves, les rizières, les étangs herbeux, les tranchées d'arbre, les canaux, les fossés, en bordure de rivière et de cours d'eau et également dans les petites flaques d'eau résiduelles après les pluies. Arrivée au 4^e stade, la larve se transforme en nymphe - stade intermédiaire entre la larve et l'adulte.

- *Nymphe* : une fois que les larves ont atteint un certain stade de développement, elles se transforment en nymphe (pupe). Vu de côté, celui-ci a une forme de virgule, faisant surface régulièrement pour respirer par l'intermédiaire de trompettes respiratoires situées sur le céphalothorax :

3.2.1.2. Vie aérienne

La vie aérienne ou encore phase adulte, les nymphes émergent de l'eau à la surface et muent pour devenir des moustiques adultes ou imagos. La ligne ecdysiale du céphalothorax de la nymphe âgée se fracture et libère successivement les différentes parties de l'adulte : thorax, tête, antennes, ailes, trompe, pattes, abdomen. L'adulte se retrouve à l'air libre posé sur son exuvie nymphale. Il reste quelques instants immobile, le temps que ses ailes se déploient et que la cuticule durcisse, puis s'envole. L'émergence dure quelques minutes et représente une phase délicate dans la vie de l'insecte où se manifeste une forte mortalité (17). Seules les femelles sont responsables de la transmission de maladies comme le paludisme (ou malaria). Elles se nourrissent de sang pour obtenir des protéines nécessaires pour la maturation des œufs et le cycle recommence. La durée de vie des femelles adultes peut aller jusqu'à un mois (ou plus en laboratoire), mais la plupart ne vivent pas plus de 2 semaines dans la nature (15) ; même si récemment une femelle anophèle colorée et relâchée a été recapturée sept mois plus tard au Mali (18).

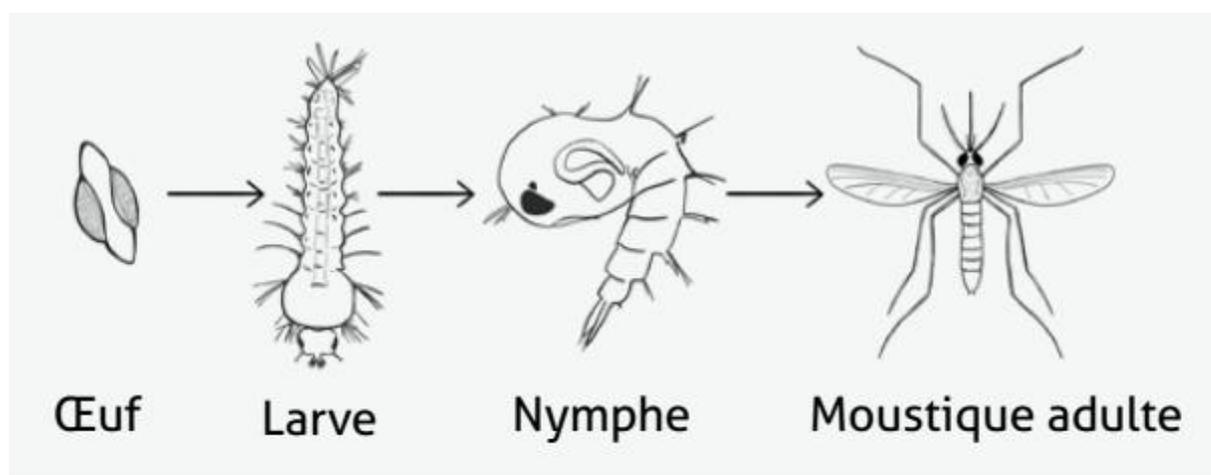


Figure 2. Différents stades de développement des anophèles au cours de leur cycle biologique (Source Target Malaria Mali)

3.2.2. Anophèles vecteurs d'Afrique

Les anophèles font partie de l'environnement écologique et socio-culturel africain, une médaille a été frappée à l'effigie de l'anophèle en Sierra Leone et plusieurs timbres présentent des anophèles, c'est dire à quel point les anophèles font partie de la vie quotidienne en Afrique (15). Dans la sous-région sud-saharienne autrefois appelée Ethiopienne, Elle était constituée par l'Afrique au sud du Sahara (limite nord du plateau du Tagant, Adrar des Iforas, Aïr, Tibesti). En Afrique continentale, la faune anophélienne des vecteurs de plasmodies humaines est dominée par le complexe *An. gambiae* et le groupe *funestus* qui interviennent pour 90 % de la transmission. Ces vecteurs majeurs couvrent quasiment toute l'Afrique sub-saharienne, et maintiennent cette région sous une forte emprise du paludisme (15). Actuellement, on y recense plus de 94 % des cas de paludisme et plus de 90 % des porteurs de parasite dans le monde et la cause première de cette situation est essentiellement entomologique : les vecteurs africains sont les plus efficaces au monde (2,15).

3.2.2.1. Complexe *Anopheles gambiae*

Les différentes espèces du complexe *An. gambiae* ont en commun une morphologie très semblable, voire identique. Elles constituent des espèces jumelles ou cryptiques. Les déterminations à l'intérieur du complexe *An. gambiae* se fondent essentiellement sur 3 critères qui sont les critères de reproduction en insectarium, les critères cytogénétiques et les critères moléculaires (15). Ce complexe d'*An. gambiae* regroupant huit (08) espèces à savoir : *An. amharicus*, *An. arabiensis*, *An. bwambae*, *An. coluzzii*, *An. melas*, *An. merus*, *An.*

quadriannulatus, *An. gambiae* (19), et une autre nouvelle espèce découverte dans les zones boisées du Gabon, *An. fontenillei* sp.n (20).

3.2.2.2. Le groupe *Anopheles funestus*

Il comporte 5 sous-groupes dont 3 sont présents dans la région afrotropicale :

- le sous-groupe Funestus est composé de 5 espèces : *An. aruni*, *An. confusus*, *An. funestus*, *An. parensis* et *An. vaneedeni* ;
- le sous-groupe Rivulorum est composé de 4 espèces *An. brucei*, *An. fuscivenosus*, *An. rivulorum* et *An. rivulorum-like* ;
- enfin, le sous-groupe Minimus, essentiellement asiatique, sauf *An. lesoni* (localement vecteur en Tanzanie).

Anopheles parensis, *An. fuscivenosus*, *An. confusus* et *An. aruni* ne sont présents qu'en Afrique de l'Est, *An. vaneedeni* est localisé en Afrique du Sud, et *An. brucei* est rapporté au Nigeria, alors qu'*An. funestus*, *An. lesoni* et *An. rivulorum* sont largement présents sur l'ensemble de l'Afrique sub-saharienne (21–24).

Toutes les espèces du groupe sont morphologiquement très similaires et difficilement différenciables au stade adulte. Pour les espèces rares ou à distribution limitée, les stades pré imaginaires sont souvent inconnus. Ce manque de caractères diagnostiques est à l'origine de mauvaises identifications. Ces difficultés ont stimulé la création du nouvel outil d'identification moléculaire par PCR de type allèle-spécifique multiplexe entre les espèces *An. funestus*, *An. vaneedeni*, *An. rivulorum* et *An. parensis* ; ce test a été initialement développé sur des populations d'Afrique du Sud puis validé pour toute l'Afrique (25).

3.2.3. Anophèles vecteurs du paludisme au Mali

Les premières observations concernant les moustiques du Soudan (actuel Mali) sont celles de Le Moal en 1906 et de Bouffard en 1908. Depuis ces études diverses publications ont augmenté nos connaissances sur ce sujet, mais jusqu'en 1950 le nombre total des moustiques connus du Mali était de treize : sept Anophèles, un *Aedes* et cinq *Culex*, et les données existantes concernaient presque uniquement la répartition des anophèles le long de la vallée du Niger, avec quelques indications sur leurs gîtes larvaires et les lieux de repos des adultes (26).

Les formes chromosomiques Forest, Bissau, Bamako et Mopti sont uniquement rencontrées en Afrique de l'Ouest. La forme chromosomique Savanna est rencontrée dans toute l'aire de répartition du complexe *An. gambiae*. Ces formes chromosomiques se différencient principalement par les caractéristiques bioécologiques de leurs gîtes larvaires. La forme chromosomique Forest présente notamment l'arrangement standard, sans inversions (15). La forme chromosomique Mopti est présente en Afrique de l'Ouest dans le delta intérieur du fleuve Niger (au Mali), au Burkina Faso, dans les zones irriguées du Niger, et jusqu'au Sahara dans l'Adrar des Iforas. La forme moléculaire M est caractérisée par une fréquence élevée de l'arrangement standard du chromosome 2 en zones humides (Côte d'Ivoire, Bénin, Cameroun, São Tomé) et par les inversions typiques de la forme Mopti (2Rbc, 2Ru et 2La) au Mali et au Burkina Faso.

A l'heure actuelle, 106 espèces de moustiques ont été identifiées au Mali. Comportant 28 espèces d'*Anophelinae* et 78 espèces de *Culicinae* (27).

3.3. Lutte antivectorielle

La lutte antivectorielle contre le paludisme doit être adaptée aux vecteurs cibles tels que les anophèles dans notre cas. C'est la première méthode de prévention, dont l'objectif épidémiologique est de participer à la réduction de l'incidence du paludisme et de la mortalité qui lui est attribuable (15). La lutte antivectorielle repose actuellement sur les moustiquaires imprégnées d'insecticide, sur l'aspersion intra domiciliaire d'insecticides et dans une moindre mesure, sur la lutte contre les gîtes larvaires. La rémanence de l'effet insecticide et l'efficacité de la lutte doivent être vérifiées (28). La résistance des vecteurs aux insecticides est une des principales limites à leur utilisation. Il existe différentes méthodes de lutte antivectorielle :

3.3.1. Lutte physique

Dans le but de limiter le contact hôte/vecteur, la lutte physique par le changement de l'environnement, l'utilisation de moustiquaire, des grillages de fenêtre et autres fermetures des points d'entrée diminuant ainsi la propagation de la maladie (15) :

- Les moustiquaires simples : L'usage des moustiquaires est connu depuis toujours, on en retrouve leur emploi chez Cléopâtre (avec des fils d'or) et dans les récits de Marco Polo en Chine. Des études entomologiques en cases pièges ont montré que dans une maison sans moustiquaire le taux de gorgement des anophèles était de 80 % : il était de 60 % lorsque le sujet était « protégé » par une moustiquaire faiblement trouée et de 20 % avec une moustiquaire en

parfait état (29,30). La moustiquaire simple ne protège pas entièrement contre les piqûres de moustiques : si elle a le moindre trou, si elle est mal bordée, si une partie du corps entre en contact avec le tulle, le moustique pourra piquer. De plus, elle n'empêche pas les moustiques d'entrer dans les maisons (15).

- Les grillages de portes et de fenêtres : Il s'agit d'une mesure purement « physique » pour empêcher les moustiques d'entrer dans les maisons. S'il y a le moindre trou, déchirure ou autre dans le grillage, les moustiques peuvent entrer.

3.3.2. Lutte biologique

La lutte biologique contre le vecteur du paludisme représente une approche novatrice et durable visant à maîtriser la propagation de la maladie. En utilisant des organismes vivants spécifiques (poissons, bactéries ou champignons, etc.), cette méthode cherche à réduire la population de moustiques vecteurs, tels que ceux du genre *Anopheles*. Cette approche présente l'avantage de minimiser les impacts environnementaux tout en offrant des alternatives potentiellement plus durables que les méthodes chimiques (31).

- La bactérie *Bacillus thuringiensis* sérotype H14 lorsqu'elle sporule produit une endotoxine mortelle pour les larves de *Culicidae*, *Simuliidae* et *Chironomidae*. Elle est active par ingestion, mais sans danger pour la faune non cible dont les sujets humains. Le produit est commercialisé depuis de nombreuses années (exemple : Teknar). Puisque la toxine se trouve dans la fraction cristalline, les bactéries sporulées peuvent être utilisées vivantes ou mortes, indifféremment (32).

- Les poissons larvivores ont été employés dès que le rôle des moustiques dans la transmission du paludisme a été mis en évidence (avec l'utilisation du vert de Paris comme larvicide) et ils continuent d'être utilisés dans certaines situations écologiques ou épidémiologiques (33). Ce sont d'ailleurs les seuls agents biologiques réellement utilisés en termes opérationnels, les autres (virus, champignons, nématodes, prédateurs, etc.) ont fait l'objet d'une abondante littérature et d'essais aussi nombreux que limités dans le temps et l'espace et dont les résultats ne permettent pas de les envisager, pour l'instant, dans l'arsenal classique de programme national de lutte antipaludique (34).

Néanmoins, des défis subsistent notamment en termes d'efficacité, des coûts et d'acceptation communautaire, faisant de la lutte biologique un domaine complexe et en évolution dans la prévention du paludisme.

3.3.3. Lutte génétique

La lutte génétique contre les anophèles vecteurs du paludisme vise à modifier génétiquement les moustiques pour réduire leur capacité à transmettre la maladie. Des approches telles que la modification de gènes par CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* ou Répétition en Palindrome Regroupées et Régulièrement Espacées) sont explorées, visant à altérer des caractéristiques spécifiques des moustiques, avec l'espoir de diminuer leur population et, par conséquent, le nombre de cas de paludisme (35,36). Cependant, ces méthodes soulèvent des questions éthiques, environnementales et de sécurité, nécessitant une évaluation approfondie avant leur mise en œuvre à grande échelle. Des travaux récents ont examiné le problème de l'utilisation de moustiques transgéniques pour lutter contre une épidémie de paludisme. Ces insectes ont été génétiquement modifiés pour réduire leur capacité à infecter les humains atteints de parasites du paludisme.

3.3.4. Lutte chimique

- La lutte chimique contre les vecteurs du paludisme implique souvent l'utilisation de produits chimiques tels que les insecticides, les moustiquaires traitées aux insecticides, les PID et les larvicides sont des méthodes couramment employées (28).

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide : Lorsqu'elles sont en bon état et que la taille de leurs mailles est adaptée, les moustiquaires offrent une bonne protection mécanique pour limiter le contact entre les vecteurs et les humains. Toutefois, lorsqu'elles ne sont pas imprégnées d'insecticide, elles ont une efficacité limitée dès qu'elles sont mal bordées, trouées ou plus fréquemment, lorsqu'une partie du corps touche le voilage permettant ainsi aux moustiques de piquer à travers les mailles. Imprégner les moustiquaires avec un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes permet de compenser ces limitations (29). L'insecticide à plusieurs effets simultanés. A son contact, il repousse les moustiques (effet excito-répulsif), les éloignant ainsi du dormeur. Cet effet répulsif peut se manifester à distance (effet dissuasif) : il est alors probablement dû aux microparticules d'insecticide en suspension dans l'air. L'insecticide irrite aussi les moustiques, les empêchant de rester posés sur la moustiquaire à la recherche d'un orifice pour y pénétrer ou d'une partie du corps en contact avec le voilage (28).

- Pulvérisations intra domiciliaires d'insecticides à effet rémanent (IRS) : Il s'agit d'une méthode de lutte antivectorielle efficace mais peu employée à cause du coût et de la logistique à employer. L'effet principal des insecticides est de tuer les moustiques quand ils pénètrent dans les maisons et se posent sur les surfaces traitées (moustiques endophages et/ou endophiles) (37).

Les pulvérisations ne sont ni efficaces ni utiles pour lutter contre les vecteurs qui préfèrent se poser à l'extérieur des habitations (moustiques exophiles). En revanche, elles pourraient être efficaces pour les moustiques qui piquent à l'extérieur (moustiques exophages) puis entrent dans les maisons pour se reposer après leur repas (moustiques endophiles). Les pulvérisations d'insecticide à effet rémanent dans les habitations sont essentiellement protectrices par l'effet insecticide de masse et l'effet dissuasif. Il s'agit donc d'une méthode de protection communautaire. Le choix de l'insecticide et de sa formulation doit tenir compte de la sensibilité des vecteurs locaux, du support (*i.e.* nature des surfaces traitées) et de la durée de rémanence souhaitée du produit, en particulier par rapport à la durée de la saison de transmission (37,38).

Par ailleurs, il est important de surveiller et gérer l'utilisation de ces produits pour minimiser les risques pour la santé humaine et l'environnement. Des approches intégrées, combinant la lutte chimique avec d'autres méthodes comme la surveillance et l'éducation, sont généralement recommandées pour un contrôle efficace du paludisme.

3.3.5. Appâts attractifs à base de sucre toxique (ATSB)

3.3.5.1. Historique des ATSB (39)

Les programmes de lutte contre les moustiques sont confrontés aux maladies transmises par les moustiques, à la résistance aux insecticides et à l'impact environnemental sur les organismes non ciblés. Cependant, les ressources sont limitées à quelques classes chimiques ayant des modes d'action similaires, ce qui a entraîné une résistance aux insecticides chez les populations de moustiques. Afin de mettre au point un nouvel outil pour les programmes de lutte contre les moustiques, qui permet de lutter contre ces derniers, tout en combattant les problèmes de résistance aux insecticides et qui a un faible impact sur les organismes non ciblés, de nouvelles méthodes de lutte contre les moustiques, telles que les appâts attractifs à base de sucre toxique (ATSB), sont en cours d'élaboration. Alors que l'appâtage (attirance, accrochage) des insectes pour dissuader un comportement ou induire la mortalité n'est pas un concept nouveau, puisqu'il a été introduit pour la première fois dans des écrits datant de 77 après J.-C. par Pline, dans *Historia Naturalis* (39). Le concept d'appâts attractifs a pris son essor en 1925, des centaines de composés aromatiques attractifs ont été évalués pour détourner les insectes des vergers de leur source de nourriture naturelle. D'autres études sur les appâts ont démontré qu'un attractif n'était pas suffisant pour induire l'alimentation et qu'un stimulant pouvait être nécessaire pour assurer la consommation des appâts.

L'attraction des moustiques au moyen d'appâts sucrés toxiques (ATSB) s'est rapidement développé au cours des 60 dernières années. L'apparition des insecticides de synthèse dans les années 1940 a révolutionné la manière dont la lutte antivectorielle était menée. Tout au long des années 1950 et 1960, les traitements insecticides à grande échelle ont permis de faire reculer de nombreuses maladies à transmission vectorielle (40). Les programmes de lutte antivectorielle ont commencé à s'essouffler avec la disparition globale de nombreuses maladies à transmission vectorielle dans les années 1960. L'augmentation des voyages et commerces internationaux au cours des dernières décennies a créé davantage de voies de propagation pour les vecteurs et les maladies qui leur sont associées. Ainsi l'OMS a exhorté le programme de lutte antivectorielle à promouvoir et mettre en œuvre de nouvelles stratégies de gestion des vecteurs du paludisme en complément des stratégies existantes.

3.3.5.2. Concept des ATBS

La conception des appâts attractifs toxiques sucrés (ATSB) pour la lutte contre les moustiques implique généralement la combinaison d'éléments attractifs et toxiques (39). Les éléments attractifs ou encore l'appâtage peuvent inclure des composés imitant des signaux chimiques émis par les hôtes (humains ou animal) par la chaleur corporelle, ou leurs comportements alimentaires liés au sucre ont été étudiés, montrant ainsi que les moustiques, tout comme les autres diptères, peuvent rechercher des sources d'hydrates de carbone dans l'environnement dans les nectaires (floraux et ou extrafloraux), les fruits pourris ou fraîchement abîmés, et y revenir tout au long de leur vie. Ce comportement de recherche de sources sucrées peut être utilisée dans le cadre de la lutte contre les moustiques.

En règle générale, les moustiques mâles et femelles doivent avoir impérativement une réserve d'énergétique constituée d'hydrates de carbone permettant ainsi la survie de l'espèce mais aussi dans le soutien des nombreuses activités comme le vol, la ponte, l'essaimage etc. Tandis que les substances toxiques sont souvent des insecticides tels que (l'ivermectine, le malathion, le bendiocarbe, le pyriproxyfène, le fipronil, le Dinotéfurane etc.), létaux après avoir été ingérés par les moustiques. Ces appâts sont conçus pour être irrésistible, incitant les moustiques à se nourrir et à être exposés aux toxines, contribuant ainsi à la réduction des populations de moustiques vecteurs de maladies. Les stations ATSB sont de forme rectangulaire avec une membrane noire (subdivisée en 16 cellules contenant la substance) un peu dure ou molle, bordée de blanc (Fig. 3). La formulation précise dépend des espèces de moustiques ciblées et des conditions environnementales (10,39–41).



Figure 3. Photo de la station d'ATSB (A : vue de face ; B : vue de dos) (MRTC)

3.4. Résistance des vecteurs aux insecticides

La résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides est un problème croissant. Les moustiques en particulier du genre *Anopheles*, développent une résistance aux insecticides couramment utilisés dans les moustiquaires et les pulvérisations intra domiciliaires. Cela compromet l'efficacité des stratégies de lutte antipaludique. Les autorités sanitaires travaillent sur la mise en œuvre de méthodes alternatives et la recherche de nouveaux insecticides pour ce défi (42).

3.4.1. Résistance enzymatique

La résistance enzymatique des anophèles vecteurs du paludisme constitue une facette cruciale du défi croissant dans la lutte antipaludique. Ces moustiques ont développés des mécanismes enzymatiques à travers les enzymes tels que le Cytochrome P₄₅₀ (CYT P₄₅₀), les estérases, les oxydases et les glutathion-S-transférases qui sont impliquées dans les processus de détoxification ou de métabolisation des insecticides, réduisant leur effet létal (43). Comprendre les mécanismes moléculaires de cette résistance enzymatique est essentiel pour concevoir des approches de lutte antivectorielle du paludisme plus efficaces et adaptées face à la résistance des vecteurs aux insecticides.

3.4.2. Résistance cuticulaire

La résistance cuticulaire chez les anophèles, vecteurs du paludisme, fait référence à la capacité de ces moustiques à développer une résistance contre certains insecticides appliqués sur leur cuticule qui est la couche externe de leur corps (44). Tel est le cas d'une souche d'*Anophele gambiae* MRS exempte de mutation KDR, présentant une résistance face au pyréthrianoïde et au DDT. Une résistance métabolique basée sur une activité du CYP450 accrue pourrait également jouer un rôle à la résistance cuticulaire. Les essais de pénétration des insecticides ont montré que les quantités d'insecticide étaient significativement plus faibles dans la souche MRS que dans le témoin sensible. L'analyse des niveaux des transcrits sélectionnés par PCR ont montré que le CYP6M2 est un métaboliseur majeur des pyréthrianoïdes et que le CYP4G16 est un gène impliqué dans la résistance par sa contribution à la biosynthèse élevée de l'épithélium et des hydrocarbures épicuticulaires également élevés qui retardent l'absorption de l'insecticide (44). L'analyse microscopique a montré que les couches de cuticules de la souche MRS étaient significativement plus épaisses que celles de la souche sensible. Cette résistance peut compliquer les efforts de la lutte antivectorielle, nécessitant une adaptation constante des stratégies de contrôle.

3.4.3. Résistance comportementale

La résistance comportementale chez les anophèles est sous étudiée du fait que les stratégies traditionnelles de lutte antivectorielle se concentrent souvent que sur la résistance des insecticides. L'émergence de comportements adaptatifs chez ces moustiques vecteurs offre un défi supplémentaire. Cette résistance comportementale se manifeste à travers des changements dans des schémas d'alimentation, de repos et de reproduction des anophèles à la suite généralement d'une couverture à grande échelle des MILDA ou de la PID (45,46) ; influençant directement l'efficacité de ces méthodes de lutte.

3.4.4. Résistance par modification de la cible des insecticides (ou Résistance physiologique)

La résistance par modification de la cible des insecticides ou résistance physiologique des anophèles vecteurs du paludisme, est de loin la résistance la plus étudiée. Les insecticides cibles principalement les récepteurs ou des enzymes du système nerveux tel que l'acétylcholinestérase, le canal Sodium voltage dépendant et les récepteurs GABA. Une modification au niveau de ces récepteurs empêchant ainsi l'insecticides à atteindre sa cible va conférer une résistance du moustique non seulement une résistance à cet insecticide mais aussi

à tous les insecticides qui agissent sur la même cible (on parlera alors de résistance croisée). A titre d'exemple on peut citer les mutations KDR et ace-1 (47).

3.5. Gene Kdr

Le gène Kdr (*Knockdown Resistance*) chez *Anopheles gambiae s.l.*, également connu sous le nom de gène du récepteur à la dérivée de la kallikréine, joue un rôle crucial dans la réponse des moustiques aux insecticides (48). Ces gènes dont les variantes les plus notables incluent L1014F et L1014S modifiant les canaux sodiques, influençant ainsi leur sensibilité aux méthodes de lutte antivectorielle. Les variations génétiques dans ce gène peuvent entraîner une résistance en particulier aux pyréthrinoïdes, perturbant ainsi les efforts visant à contrôler les populations de moustiques vecteurs du paludisme. Elle est due à une diminution de l'affinité entre l'insecticide et son site de fixation sur le canal sodium voltage dépendant (CNaVdp) qui est une protéine transmembranaire de 1800 acides aminés (47). La compréhension de ces mécanismes génétiques est essentielle pour développer des stratégies efficaces de lutte contre le paludisme.

3.5.1. Kdr Ouest

L'utilisation intensive d'insecticides dans la santé publique et l'agriculture a conduit à la sélection de la résistance aux insecticides des vecteurs du paludisme dans les pays d'Afrique subsaharienne au cours des deux dernières décennies. La mutation du point de site cible Kdr qui est l'un des meilleurs mécanismes de résistance caractérisés semble changer ses schémas de distribution sur le continent africain (49). Ce mécanisme de résistance a été identifié pour la première fois chez la mouche de la maison *Musca domestica* et a été appelé résistance à l'arrêt ou Kdr, des analyses ultérieures ont démontré que Kdr était dû à une leucine remplacée par la phénylalanine (L1014F) substituée dans le segment transmembranaire 6 du domaine II du canal sodique, le locus Kdr se situant dans le domaine IIS4-IIS6 du gène codant le canal sodium voltage dépendant (49,50). Cette mutation a été découverte pour la première fois en Afrique de l'ouest chez *An. gambiae* et baptisée **Kdr-ouest** (51).

3.5.2. Kdr Est

A l'instar de la résistance Kdr au DDT et aux pyréthrinoïdes chez les principales espèces vectrices ouest-africaines d'*Anopheles gambiae s.l.* caractérisée par la mutation en position 1014 du gène du canal sodique voltage-dépendant [substitution de leucine-phénylalanine (L1014F)], une mutation similaire dans cette même position caractérisée cette fois-ci par la substitution de

leucine par la sérine (L1014S) a été découverte en Afrique de l'est. Elle est communément appelée ***Kdr-est*** (52).

Si la première mutation (*Kdr-ouest*) semblait se limiter qu'en Afrique de l'Ouest et chez *An. gambiae* (anciennement appelées *An. gambiae* forme S), elle a depuis été signalée en Ouganda, tandis que la seconde (*Kdr-ouest*), enregistrée à l'origine au Kenya, a été récemment trouvée au Gabon, au Cameroun et en Guinée équatoriale. Cependant chez les populations d'*An. coluzzii* (anciennement appelées *An. gambiae* forme M) étudiées à ce jour, seule la mutation L1014F a été trouvée, bien que moins répandue et à des fréquences plus faibles que dans les populations sympatriques d' *An. gambiae* (anciennement appelées *An. gambiae* forme S) (53–55).

3.6. Détermination de la présence de sucre chez les moustiques

Le sucre est une ressource importante pour les moustiques adultes et constitue leur principale source de nourriture, sa consommation prolonge la durée de vie des moustiques (56). Elle affecte également la fréquence des piqûres et joue un rôle important dans la dynamique de la transmission des pathogènes (57). A travers un test appelé anthrone il est possible d'évaluer la présence de sucre dans un moustique. L'anthrone est une cétone aromatique tricyclique utilisée pour un test commun sur la cellulose et dans la détermination colorimétrique des hydrates de carbone. Les tests à l'anthrone froid détectent le fructose, qui est le seul sucre présent dans l'organisme du moustique. Le fructose est un sucre provenant uniquement des plantes et non généré par le moustique (58).

Les tests anthrone chaud, en revanche détectent la présence de glycogènes et de plusieurs autres sucres, tel que le glucose et le tréhalose, qui peuvent provenir métaboliquement soit de repas sucrés, soit de repas sanguins, et ne sont donc pas des indications précises de l'alimentation en sucre végétal. Les moustiques digèrent rapidement les sucres, et le test de l'anthrone froid est donc limité par le fait qu'il doit être effectué à l'aide d'un appareil de mesure de la température peu de temps après la consommation du sucre avant que celui-ci ne puisse être modifié métaboliquement (58,59).

Après avoir collecté les moustiques, les échantillons ont été congelés en les plaçant sur de la glace immédiatement, afin de minimiser la digestion du sucre. La préparation du réactif d'anthrone se fait comme suit : Ajouter 150 ml de H₂O distillé dans un erlenmeyer de 1L. Refroidir l'erlenmeyer dans de la glace pendant une vingtaine de minutes et ajouter lentement avec précaution 380 ml d'acide sulfurique concentré à 97%. Le mélange d'acide sulfurique et de l'eau entraîne une réaction exothermique ; il convient donc de suivre les protocoles de

sécurité appropriés. Tout en utilisant une hotte chimique, ajouter 750 mg d'anthrone à l'acide sulfurique dilué et mélanger sur la plaque.

4. MATERIEL ET METHODES

4.1. Site d'étude

L'étude s'est déroulée au Centre de Recherche et de Formation sur le paludisme (MRTC : Malaria Research and Training Center). L'élevage des anophèles, la sélection des anophèles, les tests de biologie moléculaire et les tests de gorgeage ont été réalisés entre l'insectarium et le laboratoire.

La collecte des anophèles utilisés au cours de cette thèse a été réalisée dans le village de Gouna (10°43'0" N et 8°1'60" O) situé dans le cercle de Kangaba à environ 129 Km de Bamako.

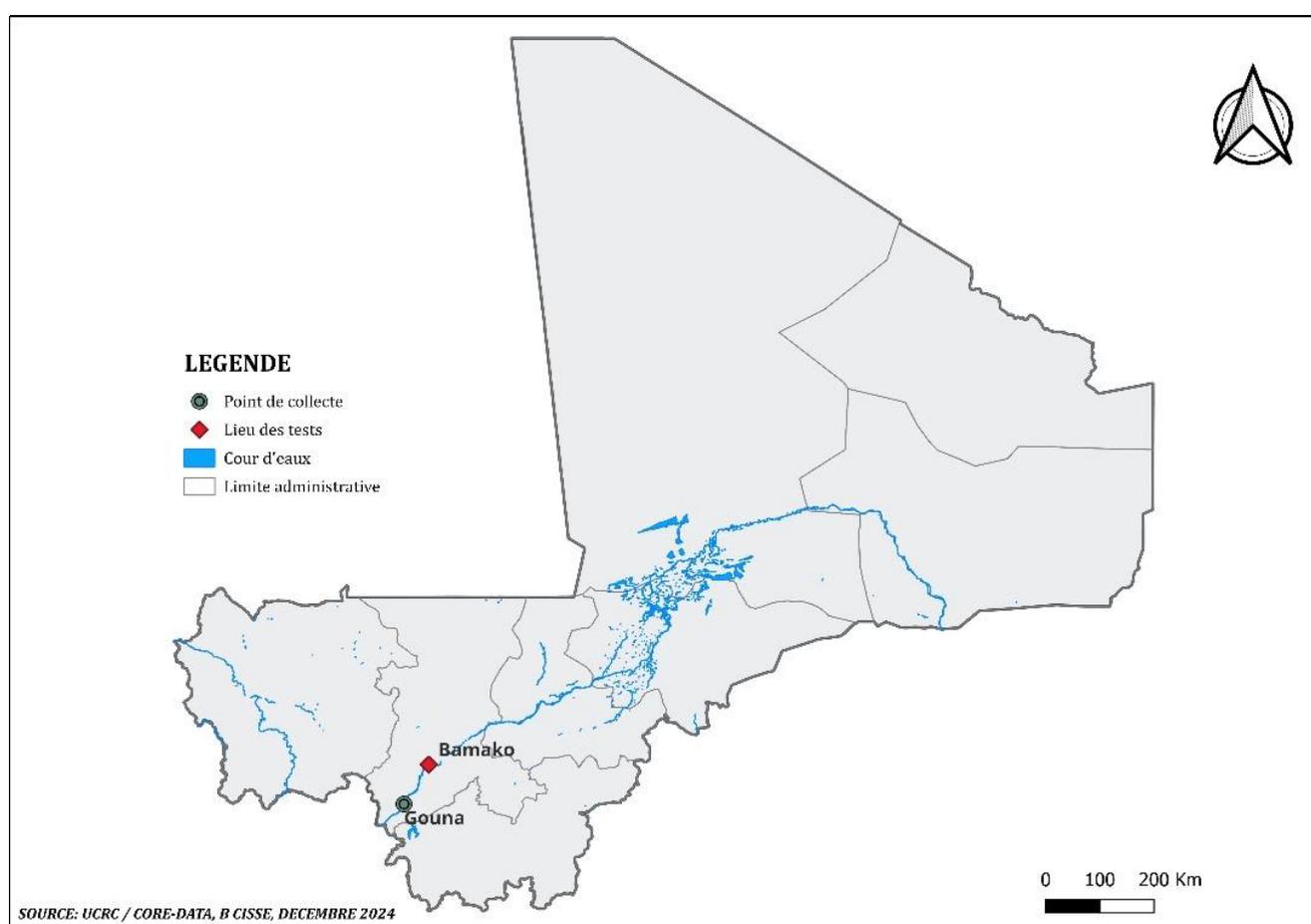


Figure 4. Carte illustrative du site d'étude

4.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude expérimentale de laboratoire allant de septembre 2023 à octobre 2024.

4.3. Population d'étude

Au cours de cette étude nous avons utilisé une population d'*Anopheles arabiensis*.

4.3.1. Capture des anophèles dans le village de Gouna

Après le consentement éclairé avec les notabilités du village de Gouna, 10 jours ont été choisis au hasard pour la collecte des femelles *Anopheles gambiae s.l.* gorgées, semi-gorgées et gravides. Pour la collecte, un opérateur muni de torche, d'aspirateur à bouche, de pot en papier pénétrait à l'intérieure de la maison, inspectait les murs et le plafond, les endroits sombres, sous le lit et les meubles, les habits accrochés à la recherche d'anophèles. L'opérateur se déplaçait dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. A la vue d'un moustique il rapprochait prudemment son aspirateur à 2cm de ce dernier et l'aspirait de manière rapide. Une fois le moustique aspiré il était transféré dans le pot en papier. A la fin de la collecte les moustiques dans les pots en papier étaient transférés dans de grandes cages cubiques (30cmx30cmx30cm) ou cylindriques recouvertes de tulle moustiquaire avec une des faces comportant une ouverture pourvue d'un manchon permettant d'effectuer diverses manipulations. Le nom du village, la date de collecte et les noms des opérateurs étaient marqués sur les grandes cages. Un coton imbibé de jus sucré de 10% était déposé sur la cage afin de nourrir les moustiques collectés. Une serpillère humide recouvrait la cage qui était ensuite déposée dans une glacière, et transporter délicatement à l'insectarium à Bamako.



Figure 5. Photo du matériel de capture des anophèles sauvages (MRTC)

4.3.2. Eleve des anophèles à l'insectarium

L'insectarium se compose d'une grande pièce pour l'élevage des anophèles adultes et de deux petites pièces annexes pour l'élevage des différents stades pré imaginaires. Un thermomètre permet de contrôler la température des pièces qui est maintenue entre de $27 \pm 2^\circ\text{C}$ à l'aide d'un thermostat. Un psychromètre permet de mesurer l'humidité relative qui est maintenue stable entre $80 \pm 5 \%$ à l'aide de bacs remplis d'eau posés sur le sol. Pour la photopériode, un régime de 12 heures de lumière (7h00 à 19h30 grâce à un néon) et 12 heures d'obscurité était maintenue quotidiennement à l'insectarium.

Les cages contenant les femelles anophèles une fois à l'insectarium, était laissées pendant 24 à 48 heures afin d'avoir un maximum de femelles gravides. A la fin des 24 à 48 heures un pondoir contenant une petite quantité d'eau était placé dans la cage. Après la ponte, le pondoir était retiré et les œufs transférés dans des bacs. Après l'éclosion des œufs, les larves de stade I ont été réparties par lots de 100 individus dans des bacs d'élevage. Celles-ci ont été nourries avec une poudre riche en protéines et en substances minérales (Tetra Baby Fish Food®) diluée dans une faible quantité d'eau et versée dans les bacs en proportion variable suivant le stade larvaire. A l'apparition des nymphes, l'alimentation a été arrêté. Les nymphes ont été collectées, sexer

(mâles et femelles), regroupées selon le sexe dans un pot contenant de l'eau. Les pots ont été déposés dans des cages d'émergence avec un coton imbibé de jus sucré à 10% sur le tulle afin de nourrir les jeunes imagos. Cette manipulation permettait d'avoir des mâles vierges et des femelles vierges permettant plus tard de faire un accouplement forcé.

4.3.3. Identification des espèces anophèles F₁

Nous avons réalisé une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) décrite par Wilkins et collaborateurs (60). Afin de déterminer le statut d'espèces des anophèles F₁ à partir des pontes individuelles de femelles F₀ collectées sur le terrain. Cette détermination du statut d'espèce des F₁ est rendue possible à cause de la rareté des hybrides *Anopheles arabiensis*/*Anopheles coluzzii* ou *Anopheles arabiensis*/*Anopheles gambiae*. En effet, bien que ces espèces soient retrouvées dans les mêmes localités et parfois dans les mêmes essais d'accouplement (61), les hybrides entre ces deux espèces sont très peu fréquents (<0,1%) (62–65). Seulement les moustiques révélés comme *Anopheles arabiensis* ont été conservés pour la suite de notre étude.



Figure 6. Gel électrophorèse présentant les statuts d'espèce (100 bp : marqueur moléculaire de 100 paires de bases ; M : *Anopheles coluzzii* ; A : *Anopheles arabiensis* ; S : *Anopheles gambiae* ; C- : contrôle négatif)

4.3.4. Accouplement forcé et mise en ponte des F₁

4.3.4.1. Principe

Des moustiques femelles *Anopheles arabiensis* non fécondées, anesthésiées et récemment gavées de sang sont inséminées par copulation induite avec des mâles décapités.

4.3.4.2. Objectif

L'accouplement forcé vise à :

- Maintenir des colonies de laboratoire d'espèces eurygames.
- Identifier les espèces apparentées.
- Etudier le modèle d'hérédité de différents caractères.

4.3.4.3. Technique macroscopique

La copulation est observée à l'œil nu, par la manipulation du mâle épinglé latéralement à travers le thorax à l'aide de fines épingles fixées à l'extrémité de manches en bois.

4.3.4.3.1. Matériel

- Porte-aiguilles en bois avec épingles fines et poignées en bois.
- Ether ou dioxyde de carbone, ou encore le diéthyl éther et tubes à essai
- Boîte de pétri pour couvrir les femelles anesthésiées.
- Ciseaux fins.
- Gobelets en papier.

4.3.4.3.2. Procédure

- Anesthésier les mâles.
- Passer une épingle latéralement à travers le thorax du mâle.
- Après avoir fixé un nombre donné de mâles sur des épingles, leur couper les pattes et la tête.
- Anesthésier les femelles.
- Placer les femelles sur une feuille de papier blanc et les disposer de façon à ce que la face ventrale soit en haut.
- Manipuler, selon la méthode proposée ci-dessous, le mâle face ventrale vers le bas et toucher le terminal femelle à un angle d'environ 45 degré.
- Lorsque le mâle est fermement attaché à la femelle, transférer le couple dans un gobelet en papier, en laissant la femelle se rétablir à l'intérieur.

Le couple peut être retiré de l'épingle en brossant le mâle contre le bord du trou de la moustiquaire. Les moustiques se sépareront après la fin de l'anesthésie.

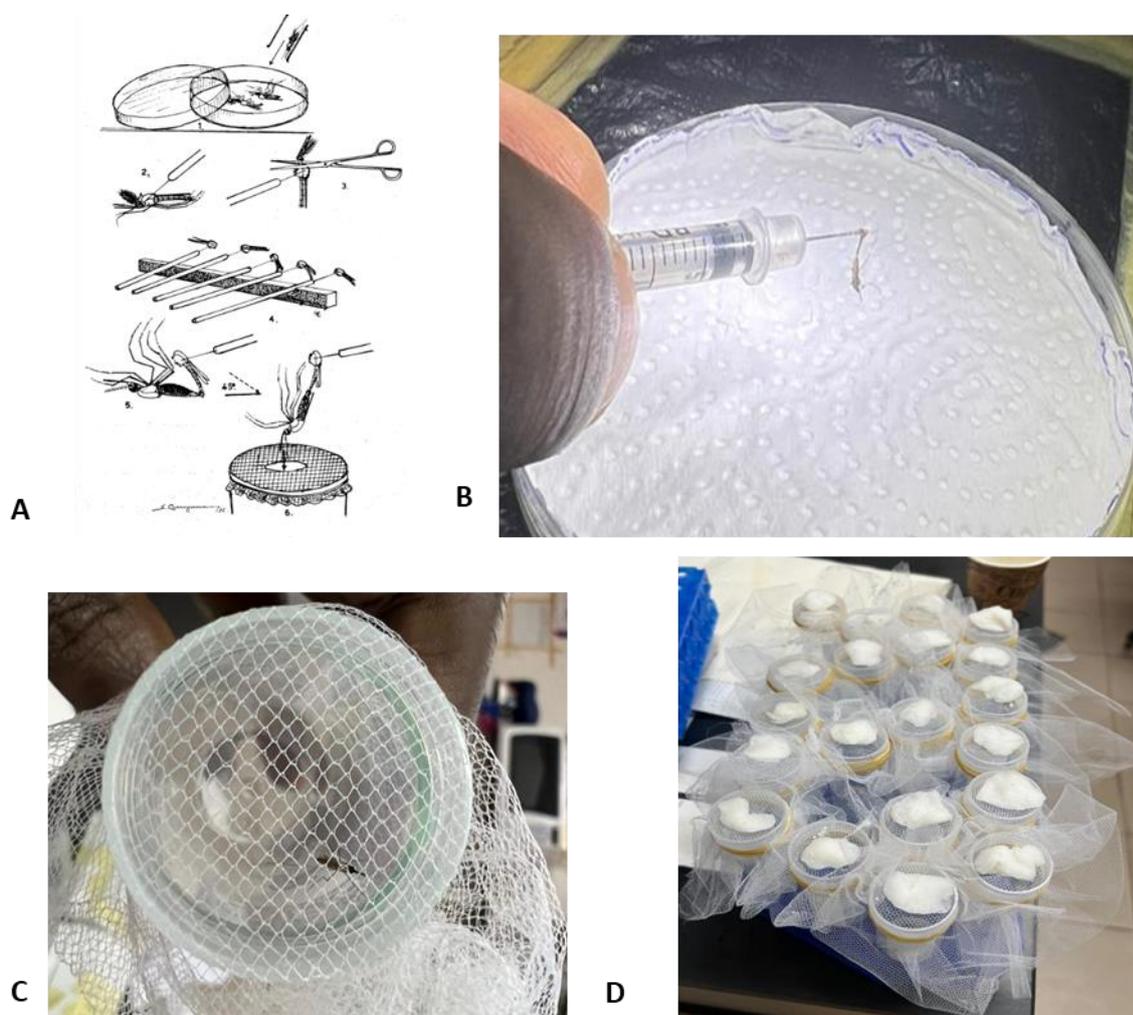


Figure 7. Accouplement forcé des anophèles (A : Ensemble des étapes B : Mâle et femelle accouplés ; C : Femelle déposée dans un pondoir individuel ; D : Lot de pondoirs individuels avec du jus sucré)

4.3.5. Sélection de la population d'étude

4.3.5.1. Détermination du statut de résistance des parents F1

- Extraction de l'ADN

Après la ponte, les anophèles femelles et les mâles ayant servi à l'insémination ont été stockés individuellement dans des tubes Eppendorf®, étiquetés en gardant les relations de couple et conservés à -80°C avant les tests génomiques.

L'amplification de l'ADN de chaque moustique a été réalisée à partir d'une patte prélevée sur le moustique, déposée dans le puits d'une plaque. Une Solution d'amplification d'ADN génomique [Pure Link ADNzol Direct (66) (voir annexe1)] a été ajoutée sur la patte afin de permettre l'amplification.

- Réaction de Polymérase en Chaîne (PCR) – Kdr ouest

L'identification moléculaire de la mutation Kdr ouest a été réalisée par la PCR sur les parents afin de déterminer le génotype de la descendance. Les amorces AgD1 5'ATAGATTCCCCCGACCATG 3', AgD2 5'AGACAAGGATGATGAACC 3', Ag D3 5'AATTTGCATTACTTACGACA 3'et AgD4 5'CTGTAGTGATAGGAAATTTA 3' ont été utilisées pour amplifier les allèles Kdr de moustiques individuellement. Un volume de 2µl de l'ADN total extrait du moustique a été utilisé comme matrice dans une réaction PCR de 15 µl contenant 7,5 µl de HS taq mix red ; 0,5 µM d'amorces AgD4 et AgD3 ; 0,3 µM d'amorces AgD1 et AgD2. Les conditions d'amplification étaient : 94°C pendant 5 min puis trente cycles de 94°C pendant 25 s, 55°C pendant 20 s et 72°C pendant 8 s avec une extension finale de 10 min à 72°C (51).

Les fragments amplifiés ont été analysés par électrophorèse sur gel d'agarose à 1,5 % et visualisés sous lumière UV. La paire d'amorces Agd1/Agd2 flanque le gène Kdr en amplifiant un produit de 293 pb comme témoin. La paire d'amorces Agd3/Agd1 ne s'apparie qu'avec la partie résistance du Kdr gène pour amplifier un fragment de 195pb. Le couple Agd4/Agd2 ne s'associe qu'à la partie du gène sensible en amplifiant un fragment de 137 pb (51).

Cette PCR fut accompagnée d'une seconde PCR confirmant le statut d'espèces *Anopheles arabiensis* des parents F₁.

4.3.5.2. Regroupement des anophèles d'intérêt

Le regroupement d'anophèles d'intérêt ici consistait à regrouper après PCR entre eux les œufs de la deuxième génération (F₂) d'*Anopheles arabiensis* sensibles homozygotes (SS) issus de croisement des parents ayant des génotypes eux-mêmes SS après PCR, les œufs d'*Anopheles arabiensis* homozygotes F₂ résistants (RR) issus aussi de croisement des parents ayant des génotypes eux-mêmes RR et enfin les œufs d'*Anopheles arabiensis* hétérozygotes F₂ (RS) issus de croisement des parents ayant des génotypes RR et SS. Nos tests d'exposition aux ATSB seront réalisés avec les F₂ d'individus sensible SS issus des F₂ SS, d'individus RR issus de F₂ RR et des individus RS issus du croisement des RR et SS de F₂.

4.4. Test d'exposition aux ATSB

Pour l'évaluation de l'efficacité de ATSB dans la lutte contre le vecteur du paludisme, une étude expérimentale a été réalisée. Pendant cette période d'étude, 3 tests ont été réalisés avec les trois génotypes du gène Kdr (RR = résistants homozygotes, RS = résistants hétérozygotes et les SS = sensibles homozygotes) utilisant 50 moustiques par génotypes et par test (des femelles et des mâles). Les moustiques ont été préalablement triés et placés dans de petits pots en carton avec une fermeture en tulle moustiquaire. Sur le tulle du pot, un coton suffisamment imbibé d'eau simple était déposé sur la cage au moins 12h de temps avant le début de l'expérience. Les moustiques morts au cours de la mise à jeun étaient remplacés avec ceux des pots de réserve. Des types de cages *BugDorm* de forme cubique de dimension 30cm x 30cm x 30cm étaient utilisées pour les expériences. Ces tests étaient effectués dans les conditions de l'insectarium (une température de $27 \pm 2^\circ\text{C}$, une humidité relative de $80 \pm 5\%$ et un régime lumineux de 12 h de lumière et 12 h d'obscurité). Placer de façon verticale sur une paroi de la cage, les stations ATSB étaient collées au cadre de la cage à l'aide de ruban adhésif. Les 50 moustiques (femelles et mâles) à jeun étaient libérés dans la cage de test. Nous avons effectué un contrôle test : avec une solution glucosée à 10% mimant une station ATSB mais non toxique afin de vérifier l'effet de la mortalité naturelle chez les moustiques.

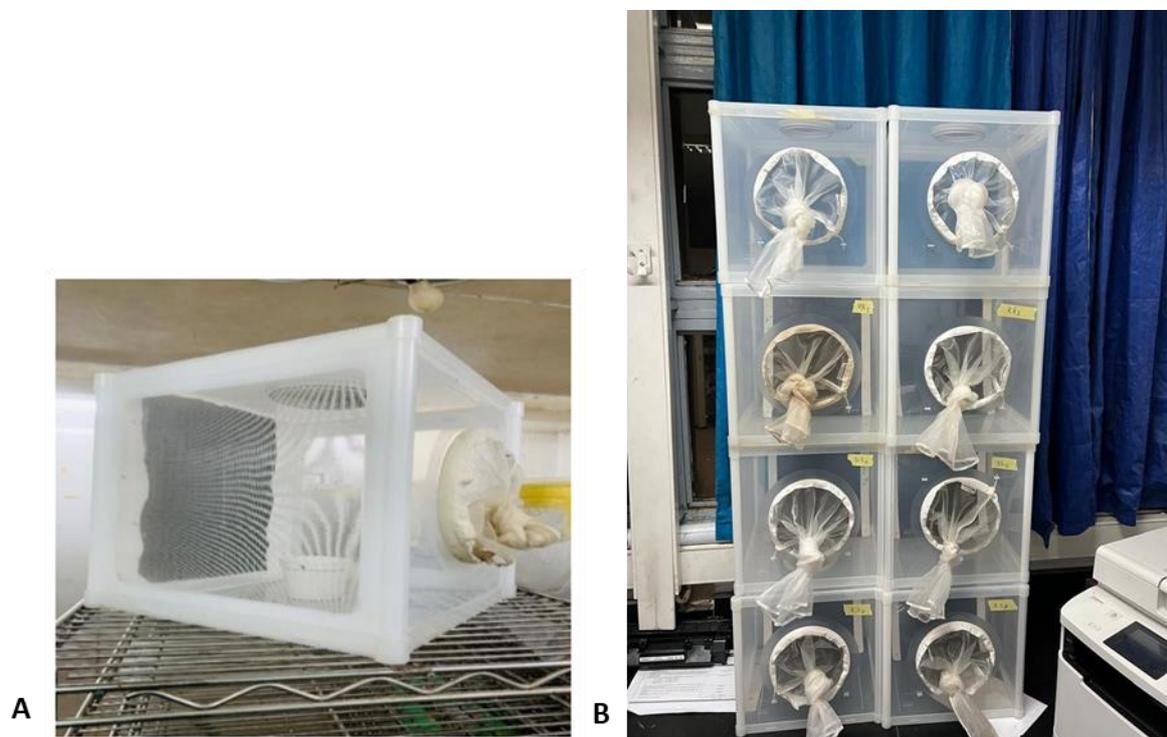


Figure 8. Photo de la cage *BugDorm* (A : Cage contenant une station ATSB, B : Ensemble des cages utilisées pour les tests)

4.5. Test anthrone et détermination des taux de mortalité des populations d'*An. arabiensis* à 24 h et 48h après exposition à l'ATSB

Nous avons réalisé un test anthrone à chaud (58,59) sur tous les moustiques morts et vivants à la fin du test afin de déterminer la présence de sucre (solution ATSB). Seulement les moustiques ayant pris la solution d'ATSB ont été gardés et utilisés pour la détermination des taux de mortalités. La détermination du taux de mortalité des moustiques 24h et 48h après leur exposition à la membrane ATSB se faisait à l'aide d'un microscope à UV dans l'obscurité. La positivité au test ATSB était appréciée par la présence de fluorescéine verte au niveau de l'abdomen et du thorax des moustiques. Les moustiques non fluorescents (absence de fluorescéine) au microscope UV étaient considérés comme négatifs.

Le taux de mortalité a été déterminé selon la formule suivante :

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

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

T_m = Taux de mortalité

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

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

N = Nombre de moustiques exposés

4.6. Correction des mortalités par la formule d'Abbott

La correction de la mortalité est obligatoire dans certains cas de figure. En effet, si :

- La mortalité des témoins (contrôles) est inférieure à 5%, il n'y a pas de correction de la mortalité ;
- La mortalité des témoins (contrôles) est supérieure à 5% et inférieure à 20%, elle est corrigée par la formule d'Abbott (voir ci-dessous)
- La mortalité des témoins (contrôles) est supérieure à 20%, le test est repris.

$$\text{Formule d'Abbott : } MC = \frac{(M.obs - M.Tem)}{(100 - M.Tem)} * 100$$

MC = Mortalité corrigée

M.obs = Mortalité observée

M.Tem = Mortalité des témoins (ou Contrôles)

4.7. Collecte, saisie et analyse des données

La collecte des données a été réalisée à partir des fiches préétablies et analysée avec le logiciel Microsoft® Excel 10.

Les données ont été analysées avec le logiciel R version 2024.09.1+394. Le test de khi deux a été utilisé pour la comparaison des proportions avec la significativité fixée à 0,05 ($P \leq 5\%$).

Les résultats ont été présentés sous forme de figures et tableaux.

4.8. Considérations éthiques

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

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

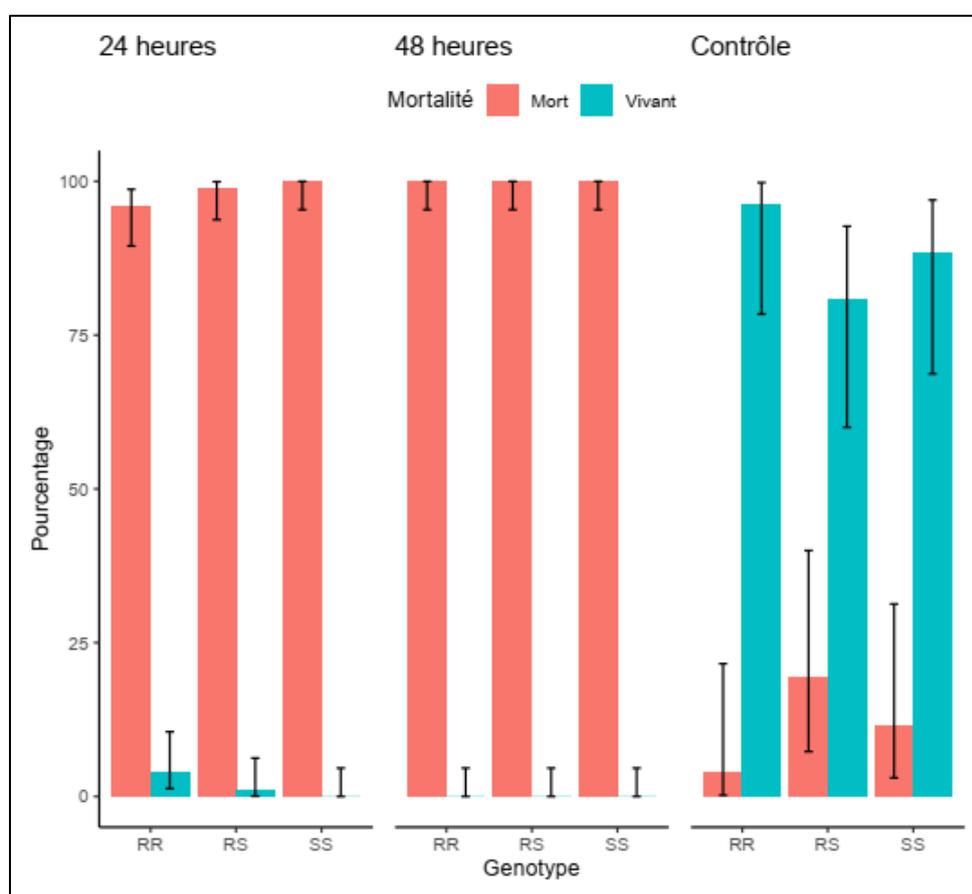
5. RESULTATS

5.1. Résultats globaux

Au total, nous avons utilisé 378 moustiques jeunes et bien portant de 3 à 5 jours, issus de la deuxième génération (F2) dont 300 exposés à l'ATSB repartis en 6 cages de 50 moustiques (25 mâles et 25 femelles) soit 2 répliques pour chaque génotypes (RR, RS et SS).

Pour les témoins, 26 moustiques (13 mâles et 13 femelles) ont été utilisés par différents génotypes (RR, RS et SS) soit un total de 78 moustiques repartis en 3 cages, exposés au jus sucré concentré à 10% pendant les 48 heures du test.

5.2. Mortalité à 24 heures et à 48 heures



Légende : RR= Résistant Homozygote RS= Résistant Homozygote SS= Sensible Homozygote

Figure 9. Taux de mortalité à 24 heures et 48 heures

A 24 heures, le taux de mortalité observée était supérieur ou égale à 96% chez les moustiques des génotypes RR, RS et SS exposés à l'ATSB. Cependant à 48 heures, la mortalité atteignait 100% pour tous les génotypes, confirmant l'efficacité de la solution testée.

Dans les groupes contrôles, le taux de mortalité des génotypes RR était de 3,85% (inférieur à 5%), ce qui valide le test sans nécessiter de correction. En revanche, les taux de mortalité des génotypes RS et SS étaient respectivement de 19,23% et 11,54% (soit compris entre 5% et 20%), par conséquent, les données des tests pour ces deux génotypes ont été corrigées en utilisant la formule d'Abbott, conformément aux standards d'analyse.

5.3. Correction de la mortalité à 24 heures et à 48 heures

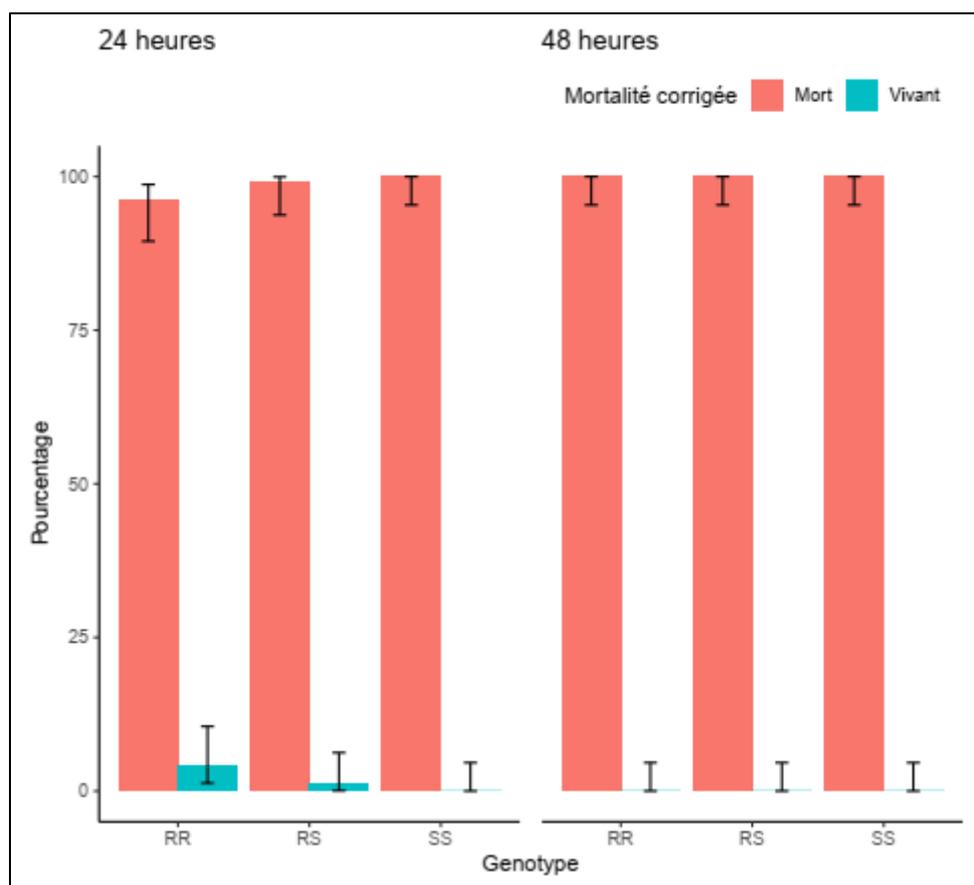


Figure 10. Correction du taux de mortalité à 24 heures et 48 heures

A 24 heures, le taux de mortalité des génotypes RR était de 96%, cette valeur n'a pas été corrigée vu que le taux de mortalité des témoins était inférieur à 5%. Quant à ceux des génotypes RS et SS, ils étaient respectivement de 98,76% et 100% après correction.

A 48 heures le taux de mortalité des différents génotypes était de 100% pour l'ensemble du test.

5.4. Interprétation de la mortalité à 24 heures et à 48 heures

Tableau 1. *Interprétation des taux de mortalité à 24 heures et 48 heures*

Période	Génotype	Mortalité	Interprétation
24 heures	RR	96%	Résistance possible
	RS	98.76%	Sensible
	SS	100%	Sensible
48 heures	RR	100%	Sensible
	RS	100%	Sensible
	SS	100%	Sensible

En s'alignant sur l'interprétation des tests de mortalité à travers un insecticide, des critères de résistance établis dans le protocole standard de l'OMS, ont été observés (67) :

- entre 98 et 100% de mortalité indique que les individus sont sensibles,
- entre 90 et 97% de mortalité indique une résistance possible et
- < 90% indique que les individus sont résistants.

Nous constatons que seulement les moustiques de génotypes RR présentaient une résistance possible à l'ATSB à 24 heures avec un taux de mortalité de 96%. A 48 heures cependant, ces moustiques de génotypes RR étaient tous sensibles.

Les autres génotypes (RS et SS) étaient sensibles à l'ATSB dès 24 heures.

5.5. Mortalité à 24 heures et à 48 heures selon le sexe

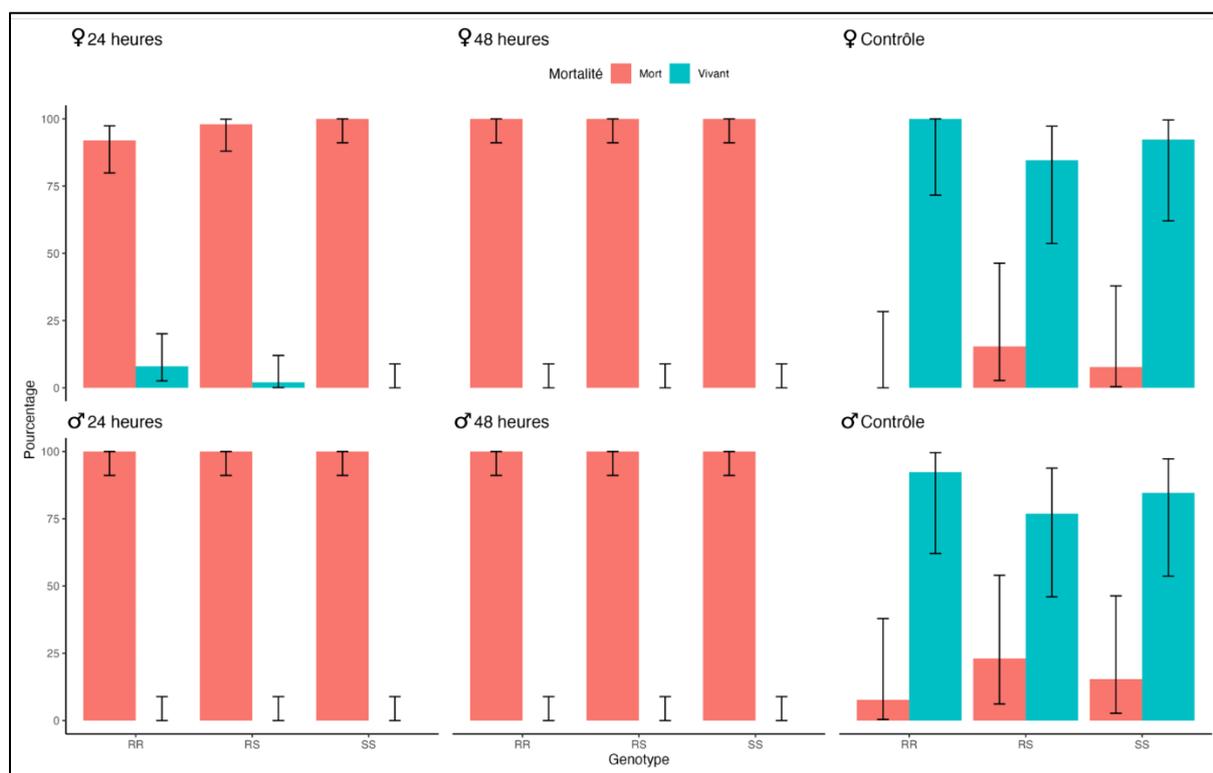


Figure 11. Taux de mortalité à 24 heures et 48 heures selon le sexe

Au niveau des moustiques tests :

- A 24 heures, le taux de mortalité des génotypes RR mâles était de 100% alors que celui des moustiques femelles était de 92%. Cependant à 48 heures, ce taux de mortalité était de 100% pour les deux sexes.
- Chez les génotypes RS, le taux de mortalité des moustiques mâles était de 100% à 24 heures alors que celui des femelles était de 98%. A 48 heures, le taux de mortalités des deux sexes était de 100%.
- Pour les génotypes SS, le taux de mortalité à 24 et 48 heures était de 100% pour les deux sexes.

Au niveau des moustiques témoins (contrôles) :

- le taux de mortalité des génotypes RR mâles était de 7,69% (soit compris entre 5% et 20%, nécessitant une correction de la mortalité du génotype RR mâle des moustiques du test). Toutefois ce taux de mortalité chez les femelles était de 0% (< 5%).

- Pour nos génotypes RS, les taux de mortalité des moustiques mâles et femelles étaient respectivement de 19,23% et 15,38% (compris entre 5% et 20% ; nécessitant une correction de la mortalité de ces génotypes dans les tests).
- Enfin chez les génotypes SS, les taux de mortalité des mâles et des femelles étaient respectivement de 15,38% et 7,69%. (Compris entre 5% et 20% ; nécessitant une correction de la mortalité de ces génotypes dans les tests).

5.6. Correction de la mortalité à 24 heures et à 48 heures selon le sexe

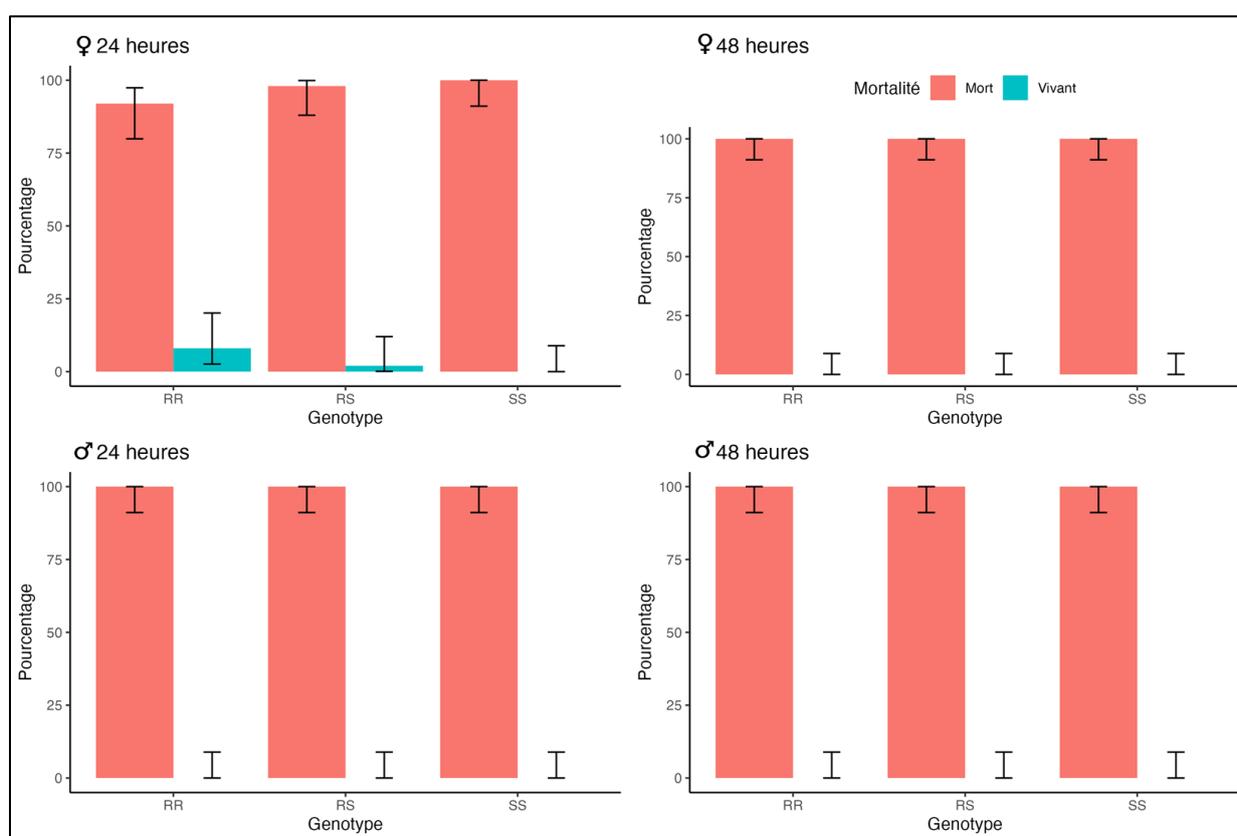


Figure 12. Correction des taux de mortalité à 24 heures et 48 heures selon le sexe

Vu les taux de mortalité des génotypes dans le test témoins, la correction des taux de mortalité des moustiques tests ne portait que sur les génotypes RR mâles, les génotypes RS mâles et femelles et les génotypes SS mâles et femelles à 24 heures.

Après correction par la formule d'Abbott, le taux de mortalité des génotypes RR mâles était toujours de 100%. Ce taux après correction était également de 100% pour les moustiques mâles et femelles des génotypes RR et SS.

5.7. Interprétation de la mortalité à 24 et 48 heures selon le sexe

Tableau 2. Mortalité corrigée en fonction du sexe à 24 et 48 heures

Temps	Génotypes	Sexes	Mortalité (%)	Interprétation
24 heures	RR	Male	100%	Sensible
		Femelle	92%	Résistance possible
	RS	Male	100%	Sensible
		Femelle	97,64%	Résistance possible
	SS	Male	100%	Sensible
		Femelle	100%	Sensible
48 heures	RR	Male	100%	Sensible
		Femelle	100%	Sensible
	RS	Male	100%	Sensible
		Femelle	100%	Sensible
	SS	Male	100%	Sensible
		Femelle	100%	Sensible

L'ensemble de nos moustiques étaient sensibles à l'ATSB exceptés les moustiques femelles de génotypes RR et RS à 24 heures. Cependant à 48 heures, tous les génotypes indifféremment de leurs sexes étaient sensibles à l'ATSB.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Ce travail découle d'un projet de recherche (ATSB) financé par le programme IVCC et exécuté par l'UCRC.

La lutte antivectorielle occupe une place importante dans le combat contre les maladies à transmission vectorielle telles que le paludisme. Malheureusement elle reste limitée face à des vecteurs exophages (piquants à l'extérieur des habitations) et à des heures où les populations ne sont pas encore protégées par leurs moustiquaires imprégnées ou encore par le développement croissant de la résistance des vecteurs aux insecticides telle la résistance Kdr, maintenant une transmission (résiduelle) du paludisme. Il est donc nécessaire de diversifier les approches et les outils de lutte afin d'apporter d'éventuelles solutions aux problèmes actuels.

Dans notre contexte, l'étude sur l'évaluation de l'ATSB s'était focalisée sur l'efficacité de ce nouveau moyen de lutte à travers les différents génotypes RR, RS et SS du gène Kdr chez *Anopheles arabiensis*, membre du complexe *Anopheles gambiae*.

6.1. Mortalité globale à 24 heures et à 48 heures

L'exposition de nos moustiques *Anopheles arabiensis* à l'ATSB a montré qu'à 24 heures déjà, les moustiques de génotypes RS et SS étaient sensibles avec un taux de mortalité variant entre 98,76% et 100%. Seuls les moustiques de génotypes RR présentaient une résistance possible à 24 heures selon l'interprétation de la mortalité pour les tests OMS de sensibilité aux insecticides.

Toutefois, cette résistance possible ne peut pas être prise avec rigueur car il n'existe pas encore de doses standards pour le dinotéfurane, appartenant à la famille des néonicotinoïdes qui est la substance insecticide active utilisé (à la dose de 10 nanogrammes par microlitre) dans la confection des appâts attractifs toxiques sucrés (ATSB) en cours d'essai de phase 3 au Mali, au Kenya et en Zambie pour lutter contre les moustiques (68).

Par ailleurs, il n'existe à ce jour, aucune norme spécifique ne définissant les seuils d'interprétation pour les tests oraux aux insecticides, contrairement aux tests de contact.

De plus, nous avons obtenus 100% de taux de mortalité avec tous les génotypes à 48 heures y compris les RR. Ce résultat pourrait montrer une mort différée des génotypes RR (retardée) par rapport aux autres génotypes et pourrait s'expliquer par des modifications physiologiques chez les génotypes RR du fait du portage du gène de résistance Kdr.

6.2. Mortalité au niveau du sexe à 24 heures et à 48 heures

Les moustiques mâles et femelles se nourrissent principalement de sucre provenant de nectar floral, du miellat et des fruits pour également acquérir l'énergie pour leur temps de vol. Cependant, seules les moustiques femelles ont besoin de repas de sang pour le développement de leurs œufs, donc impliquées dans la transmission de différentes maladies (69). L'avantage des ATSB est qu'ils ciblent à la fois les moustiques mâles et femelles en quête de nourriture dans l'environnement extérieur (70,71) ; et *Anopheles arabiensis* qui est réputé être un vecteur qui pique beaucoup plus à l'extérieur pourrait être éliminé par ce dernier.

Après l'exposition à l'ATSB, tous les moustiques mâles des différents génotypes Kdr (RR, RS et SS) mourraient au bout de 24 heures de même que les femelles de génotypes SS (sensibles homozygotes). Ce résultat est hautement significatif sachant bien que les mâles sont indispensables dans la reproduction chez les moustiques. Une sensibilité proche ou similaire obtenue en condition naturelle pourrait entraîner une diminution massive voir l'extermination de l'espèce ciblée vu qu'il a été déjà montré que les mâles se nourrissent plus fréquemment de repas sucré que les femelles (72). Cette mortalité de 100% à 24 heures chez tous les mâles pourrait également s'expliquer par le fait que les moustiques mâles dans la nature tout comme dans l'insectarium ont des capacités de survies inférieures à celles des femelles (73).

Quant aux femelles de génotypes RR et RS dont le taux de mortalité variait entre 92% et 97% à 24 heures et égale à 100% à 48h, nous pensons comme évoquer ci-dessus la présence d'une mortalité différée due aux portage de l'allèle de résistance (R) comme cela a été rapporté dans une étude similaire d'exposition d'une population de *Culex quinquefasciatus* dans laquelle l'ATSB composé du Dinotéfurane réduisait de 90% la mortalité des génotypes résistants dans une zone pyréthriinoïde-résistance en Chine (74).

De plus, nos taux de mortalité des mâles 100% et des femelles supérieurs ou égaux à 92% avec les ATSB à base de dinotéfurane sont nettement meilleurs que ceux des précédentes formulations d'ATSB à base d'acide borique 1% qui donnaient un taux de mortalité de 90% et 93% respectivement chez les mâles et femelle d'*An. gambiae s.l.* (75).

6.3. Efficacité de l'ATSB sur les différents génotypes d'*Anopheles arabiensis*

Nous avons toujours trouvé durant nos tests d'exposition un taux de mortalité supérieur ou égal à 92% indépendamment du sexe et du génotype, montrant ainsi la capacité des ATSB à

attirer et tuer neuf (9) moustiques sur dix (10) en 24heures. En outre, la capacité des appâts attractifs toxiques sucrés (ATSB) à tuer les moustiques de génotypes résistants qui était meilleur que prévu (mortalité de plus de 90%). Les ATSB pourrait avoir un très grand impact dans la prévention et la lutte antivectorielle surtout dans les zones de forte résistance aux pyréthriinoïdes ou les outils de lutte classique (MILD et PID) restent inefficaces ou limités.

Nos résultats suggèrent que les appâts attractifs toxiques sucré (ATSB) à base du Dinotéfurane réduisent significativement les génotypes résistants, sensibles et résistants-sensibles d'*Anopheles arabiensis* qui est une espèce réputée pour piquer beaucoup plus à l'extérieurs des maisons. Les ATSB pourraient être un outils efficaces dans la réduction de la transmission résiduelle du paludisme qui a toujours su échapper à la majorité des outils de lutte antivectorielle surtout ceux destinés à l'intérieur des maisons (76).

Enfin, c'est la première fois qu'une étude montre l'efficacité des appâts attractifs toxiques sur les différents génotypes Kdr chez un anophèle vecteur, montrant ainsi de bonnes perspectives d'application dans la lutte contre les moustiques résistants, sensibles et résistants-sensibles.

6.4. Limites de l'étude

Parmi les limites de notre étude, nous pouvons citer :

- i) l'impossibilité de savoir le moment de la prise exacte de la solution ATSB pour les moustiques retrouvés morts à 48 heures.
- ii) l'impossibilité de savoir l'heure exacte de la mort des moustiques après la prise de la solution ATSB.

7. CONCLUSION

Nous avons trouvé que l'effet des appâts attractifs toxiques sucrées (ATSB) était de 96% de mortalité pour les génotypes RR, de 98,76% pour les génotypes RS et enfin de 100% pour les génotypes SS d'*Anopheles arabiensis*. Les ATSB peuvent être déployés dans la lutte antivectorielle et dans les zones de résistance aux pyréthrinoïdes.

8. RECOMMANDATION

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

Aux autorités sanitaires maliennes

- De faire des plaidoyers pour l'utilisation de nouveaux outils même à titre expérimentale dans la politique nationale de lutte contre les maladies vectrices ;
- De planifier l'élaboration d'un plan stratégique de lutte contre le paludisme en promouvant les nouveaux outils de lutte antivectorielle ;

Aux chercheurs du MRTC

- De mener des études similaires sur l'efficacité de l'ATSB sur d'autres espèces de moustiques vecteurs de maladies.

Aux PNL

- D'encourager et de financer le développement de nouveaux outils de lutte antivectorielle.

9. REFERENCES

1. Aubry P, Gaüzère BA. *Medecine tropicale*. 2022 [cité 23 oct 2023]. p. 36 Paludisme. Disponible sur: www.medecinropicale.com
2. OMS. World malaria report 2024 [Internet]. 2024 déc [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240104440>
3. Monroe A, Williams NA, Ogoma S, Karema C, Okumu F. Reflections on the 2021 World Malaria Report and the future of malaria control. *Malar J* [Internet]. 2022 [cité 5 oct 2023];21:154. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04178-7>
4. Von Seidlein L, Hanboonkunupakarn B, Jittmala P, Pukrittayakamee S. RTS,S/AS01, a vaccine targeting pre-erythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*. *Emerg Top life Sci* [Internet]. 1 déc 2017 [cité 18 oct 2023];1(6):533-7. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525840/>
5. Munywoki DN, Kokwaro ED, Mwangangi JM, Muturi EJ, Mbogo CM. Insecticide resistance status in *Anopheles gambiae* (s.l.) in coastal Kenya. *Parasites and Vectors* [Internet]. 1 déc 2021 [cité 2 oct 2023];14(1):1-10. Disponible sur: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-021-04706-5>
6. Ononamadu CJ, Datit JT, Imam AA. Insecticide Resistance Profile of *Anopheles gambiae* Mosquitoes: A Study of a Residential and Industrial Breeding Sites in Kano Metropolis, Nigeria. *Environ Health Insights* [Internet]. 2020 [cité 2 oct 2023];14. Disponible sur: <https://pmc/articles/PMC6958648/>
7. Voumbo-Matoumona DF, Akiana J, Madamet M, Kouna LC, Lekana-Douki JB, Pradines B. High prevalence of *Plasmodium falciparum* antimalarial drug resistance markers in isolates from asymptomatic patients from the Republic of the Congo between 2010 and 2015. *J Glob Antimicrob Resist*. 1 sept 2018;14:277-83.
8. Müller GC, Beier JC, Traore SF, Toure MB, Traore MM, Bah S, et al. Open Access RESEARCH Successful field trial of attractive toxic sugar bait (ATSB) plant-spraying methods against malaria vectors in the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa. *Malar J* [Internet]. 2010 [cité 9 oct 2023];9:210. Disponible sur: <http://www.malariajournal.com/content/9/1/210>
9. Müller GC, Beier JC, Traore SF, Toure MB, Traore MM, Bah S, et al. Successful field trial of attractive toxic sugar bait (ATSB) plant-spraying methods against malaria vectors in the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa. *Malar J* [Internet]. 2010 [cité 18 oct 2023];9(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20663142/>
10. Tenywa FC, Kambagha A, Saddler A, Maia MF. The development of an ivermectin-based attractive toxic sugar bait (ATSB) to target *Anopheles arabiensis*. *Malar J* [Internet]. 15 août 2017 [cité 7 déc 2023];16(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28810866/>
11. Saghafipour A, Vatandoost H, Zahraei-Ramazani AR, Yaghoobi-Ershadi MR, Rassi Y, Jooshin MK, et al. Control of zoonotic cutaneous leishmaniasis vector, *Phlebotomus papatasi*, using attractive toxic sugar baits (ATSB). *PLoS One* [Internet]. 1 avr 2017 [cité 18 oct 2023];12(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28426679/>

12. Eisele TP, Kleinschmidt I, Sarrassat S, terKuile F, Miller J, Chanda J, et al. Attractive targeted sugar bait phase III trials in Kenya, Mali, and Zambia. *Trials* [Internet]. 1 déc 2022 [cité 16 oct 2023];23(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945599/>
13. Müller GC, Beier JC, Traore SF, Toure MB, Traore MM, Bah S, et al. Field experiments of *Anopheles gambiae* attraction to local fruits/seedpods and flowering plants in Mali to optimize strategies for malaria vector control in Africa using attractive toxic sugar bait methods. *Malar J* [Internet]. 2010 [cité 9 oct 2023];9(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20854666/>
14. Yaro AS, Touré AM, Guindo A, Coulibaly MB, Dao A, Diallo M, et al. Reproductive success in *Anopheles arabiensis* and the M and S molecular forms of *Anopheles gambiae*: do natural sporozoite infection and body size matter? *Acta Trop* [Internet]. avr 2012 [cité 7 déc 2024];122(1):87-93. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198241/>
15. Carnevale P, Robert V. Les anophèles : biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle. 2009;
16. Doumbia S, Sogoba N, Diakite M, Toure M, Keita M, Konat D, et al. A Decade of Progress Accelerating Malaria Control in Mali: Evidence from the West Africa International Center of Excellence for Malaria Research. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;107:75-83.
17. Robert V, Carnevale P. LES VECTEURS DES PALUDISMES. 1987;
18. Lehmann T, Dao A, Yaro AS, Adamou A, Kassogue Y, Diallo M, et al. Aestivation of the African malaria mosquito, *Anopheles gambiae* in the Sahel. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. sept 2010 [cité 13 nov 2023];83(3):601-6. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20810827/>
19. Coetzee M, Hunt RH, Wilkerson R, Della Torre, Alessandra Coulibaly MB, Besansky NJ. *Anopheles coluzzii* and *Anopheles amharicus*, new members of the *Anopheles gambiae* complex - PubMed. *Zootaxa* [Internet]. 2013 [cité 13 nov 2023];3619:246-74. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131476/>
20. Barrón MG, Paupy C, Rahola N, Akone-Ella O, Ngangue MF, Wilson-Bahun TA, et al. A new species in the major malaria vector complex sheds light on reticulated species evolution. *Sci Rep* [Internet]. 1 déc 2019 [cité 27 nov 2023];9(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611571/>
21. Snow RW, Kyalo D, Amratia P, Noor AM, Coetzee M. Assemblage d'un inventaire géocodé de l'incidence des espèces d'Anophèle (Diptera: Culicidae) en Afrique. Document de travail d'INFORM, élaboré avec le soutien du Département du développement international et le Wellcome Trust, Royaume Unie., 2015.
22. Zamyatin A, Avdeyev P, Liang J, Sharma A, Chen C, Lukyanchikova V, et al. Chromosome-level genome assemblies of the malaria vectors *Anopheles coluzzii* and *Anopheles arabiensis*. *Gigascience* [Internet]. 1 mars 2021 [cité 27 nov 2023];10(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718948/>
23. Coluzzi M, Sabatini A, Della Torre A, Di Deco MA, Petrarca V. A polytene chromosome analysis of the *Anopheles gambiae* species complex. *Science* [Internet]. 15 nov 2002 [cité 11 nov 2023];298(5597):1415-8. Disponible sur:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12364623/>
24. Fontenille D, Cohuet A, Awono-Ambene PH, Antonio-Nkondjio C, Wondji C, Kengne P, et al. Systématique et biologie des *Anopheles* vecteurs de Plasmodium en Afrique, données récentes en 2003. *Med trop.* 2003;63:247-53.
 25. Fettene M, Koekemoer LL, Hunt RH, Coetzee M. PCR assay for identification of *Anopheles quadriannulatus* species B from Ethiopia and other sibling species of the *Anopheles gambiae* complex. *Med Vet Entomol* [Internet]. 2002 [cité 27 nov 2023];16(2):214-7. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12109717/>
 26. Hamon JH, Eyraud M, Diallo B, Dyemkouma A, Bailly-Choumara H, Sylla O. Les moustiques de la République du Mali. *Ann la Soc Entomol Fr.* 1961;130:96-129.
 27. Tandina F, Doumbo O, Yaro AS, Traoré SF, Parola P, Robert V. Mosquitoes (Diptera: Culicidae) and mosquito-borne diseases in Mali, West Africa. *Parasit Vectors* [Internet]. 13 août 2018 [cité 27 nov 2023];11(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103823/>
 28. Djogbenou L. [Vector control methods against malaria and vector resistance to insecticides in Africa] - PubMed. *Med trop* [Internet]. 2009 [cité 2 déc 2023];69(2):4-160. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19545042/>
 29. Darriet F, N'guessan R, Koffi A, Konan L, Doannio MJ, Chandre F, et al. [Impact of pyrethrin resistance on the efficacy of impregnated mosquito nets in the prevention of malaria: results of tests in experimental cases with deltamethrin SC] - PubMed. *bull soc pathol exot* [Internet]. 2000 [cité 3 déc 2023];93(2):131-4. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10863621/>
 30. Darriet F, Corbel V, Hougard JM. Efficacy of mosquito nets treated with a pyrethroid-organophosphorous mixture against Kdr- and Kdr+ malaria vectors (*Anopheles gambiae*). *Parasite* [Internet]. 2003 [cité 3 déc 2023];10(4):359-62. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14710633/>
 31. Kamareddine L. The biological control of the malaria vector. *Toxins (Basel)* [Internet]. sept 2012 [cité 4 déc 2023];4(9):748-67. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23105979/>
 32. Derua YA, Kweka EJ, Kisinza WN, Githeko AK, Mosha FW. Bacterial larvicides used for malaria vector control in sub-Saharan Africa: review of their effectiveness and operational feasibility. *Parasit Vectors* [Internet]. 30 août 2019 [cité 4 déc 2023];12(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470885/>
 33. Singh H, Gupta kumar S, Vikram K, Saxena R, Srivastava A. Sustainable control of malaria employing *Gambusia* fishes as biological control in Jalore and Barmer districts of Western Rajasthan - PubMed. *J Vector Borne Dis* [Internet]. 2022 [cité 4 déc 2023];59(1):91-7. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35708410/>
 34. Walshe DP, Garner P, Abdel-Hameed Adeel AA, Pyke GH, Burkot T. Larvivorous fish for preventing malaria transmission. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cité 4 déc 2023];2013(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323308/>
 35. Lee RA, De Puig H, Nguyen PQ, Angenent-Mari NM, Donghia NM, McGee JP, et al. Ultrasensitive CRISPR-based diagnostic for field-applicable detection of Plasmodium species in symptomatic and asymptomatic malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A*

- [Internet]. 13 oct 2020 [cité 4 déc 2023];117(41):25722-31. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32958655/>
36. McLean KJ, Jacobs-Lorena M. Genetic Control Of Malaria Mosquitoes. Trends Parasitol [Internet]. 1 mars 2016 [cité 3 déc 2023];32(3):174-6. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809567/>
 37. Yakob L, Dunning R, Yan G. Indoor residual spray and insecticide-treated bednets for malaria control: theoretical synergisms and antagonisms. J R Soc Interface [Internet]. 6 juin 2011 [cité 4 déc 2023];8(59):799-806. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21084340/>
 38. Okumu F, Moore S. Combining indoor residual spraying and insecticide-treated nets for malaria control in Africa: A review of possible outcomes and an outline of suggestions for the future. Malar J. 2011;10.
 39. Fiorenzano JM, Koehler PG, Xue R De. Attractive Toxic Sugar Bait (ATSB) For Control of Mosquitoes and Its Impact on Non-Target Organisms: A Review. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 10 avr 2017 [cité 4 déc 2023];14(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28394284/>
 40. Dormont L, Mulatier M, Carrasco D, Cohuet A. Mosquito Attractants. J Chem Ecol [Internet]. 1 mai 2021 [cité 5 déc 2023];47(4-5):351-93. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725235/>
 41. Zhu L, Marshall JM, Qualls WA, Schlein Y, McManus JW, Arheart KL, et al. Modelling optimum use of attractive toxic sugar bait stations for effective malaria vector control in Africa. Malar J [Internet]. 8 déc 2015 [cité 7 déc 2023];14(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26643110/>
 42. Bisanzio D, Ally M, Ali AS, Kitojo C, Serbantez N, Kisinza WN, et al. Modelling Insecticide Resistance of Malaria Vector Populations in Tanzania. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 1 août 2022 [cité 4 déc 2023];107(2):308-14. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35895397/>
 43. Yusuf MA, Vatandoost H, Oshaghi MA, Hanafi-Bojd AA, Manu AY, Enayati A, et al. Biochemical Mechanism of Insecticide Resistance in Malaria Vector, *Anopheles gambiae* s.l in Nigeria. Iran J Public Health [Internet]. 1 janv 2021 [cité 4 déc 2023];50(1):101-10. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34178768/>
 44. Yahouédo GA, Chandre F, Rossignol M, Ginibre C, Balabanidou V, Mendez NGA, et al. Contributions of cuticle permeability and enzyme detoxification to pyrethroid resistance in the major malaria vector *Anopheles gambiae*. Sci Rep [Internet]. 1 déc 2017 [cité 4 déc 2023];7(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894186/>
 45. Moiroux N, Gomez MB, Pennetier C, Elanga E, Djènontin A, Chandre F, et al. Changes in *Anopheles funestus* biting behavior following universal coverage of long-lasting insecticidal nets in Benin. J Infect Dis [Internet]. 15 nov 2012 [cité 11 mars 2024];206(10):1622-9. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966127/>
 46. Carrasco D, Lefèvre T, Moiroux N, Pennetier C, Chandre F, Cohuet A. Behavioural adaptations of mosquito vectors to insecticide control. Curr Opin Insect Sci. 1 août 2019;34:48-54.

47. Chandre F. Résistance d'*Anopheles gambiae* Giles et de *Culex pipiens quinquefasciatus* Say aux insecticides en Afrique de l'Ouest et implications opérationnelles. Université de Paris XII - Val De Marne; 1998.
48. Yameogo KB. Influence du gène de résistance kdr sur la compétence vectorielle d'*Anopheles gambiae* s.s vis-à-vis de *Plasmodium falciparum*. 2013.
49. Pinto J, Lynd A, Elissa N, Donnelly MJ, Costa C, Gentile G, et al. Co-occurrence of East and West African kdr mutations suggests high levels of resistance to pyrethroid insecticides in *Anopheles gambiae* from Libreville, Gabon. *Med Vet Entomol* [Internet]. mars 2006 [cité 15 mars 2024];20(1):27-32. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16608487/>
50. Chouaïbou M, Kouadio FB, Tia E, Djogbenou L. First report of the East African kdr mutation in an *Anopheles gambiae* mosquito in Côte d'Ivoire. *Wellcome Open Res* [Internet]. 2017 [cité 15 mars 2024];2. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317032/>
51. Martinez-Torres D, Chandre F, Williamson MS, Darriet F, Bergé JB, Devonshire AL, et al. Molecular characterization of pyrethroid knockdown resistance (kdr) in the major malaria vector *Anopheles gambiae* s.s. *Insect Mol Biol* [Internet]. mai 1998 [cité 21 avr 2024];7(2):179-84. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9535162/>
52. Ranson H, Jensen B, Vulule JM, Wang X, Hemingway J, Collins FH. Identification of a point mutation in the voltage-gated sodium channel gene of Kenyan *Anopheles gambiae* associated with resistance to DDT and pyrethroids. *Insect Mol Biol* [Internet]. 2000 [cité 17 déc 2024];9(5):491-7. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11029667/>
53. Kabula B, Kisinza W, Tungu P, Ndege C, Batengana B, Kollo D, et al. Co-occurrence and distribution of East (L1014S) and West (L1014F) African knock-down resistance in *Anopheles gambiae sensu lato* population of Tanzania. *Trop Med Int Heal* [Internet]. mars 2014 [cité 18 mars 2024];19(3):1. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2490685/>
54. Bass C, Nikou D, Donnelly MJ, Williamson MS, Ranson H, Ball A, et al. Detection of knockdown resistance (kdr) mutations in *Anopheles gambiae*: A comparison of two new high-throughput assays with existing methods. *Malar J*. 2007;6.
55. Verhaeghen K, Van Bortel W, Roelants P, Backeljau T, Coosemans M. Detection of the East and West African kdr mutation in *Anopheles gambiae* and *Anopheles arabiensis* from Uganda using a new assay based on FRET/Melt Curve analysis. *Malar J* [Internet]. 22 févr 2006 [cité 17 mars 2024];5. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16504072/>
56. Foster WA. Mosquito sugar feeding and reproductive energetics. *Annu Rev Entomol* [Internet]. janv 1995 [cité 26 août 2024];40(1):443-74. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7810991/>
57. Gary RE, Foster WA. Effects of available sugar on the reproductive fitness and vectorial capacity of the malaria vector *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* [Internet]. 2001 [cité 26 août 2024];38(1):22-8. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11268686/>
58. Peach DAH. Sugar Detection in Mosquitoes via Anthrone Tests. *Cold Spring Harb Protoc* [Internet]. 1 avr 2024 [cité 25 août 2024];2024(4). Disponible sur:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972956/>
59. Peach DAH. Mosquito Pollination and Sugar Detection Methods: An Overview. Cold Spring Harb Protoc. 1 avr 2024;2024(4).
 60. Wilkins EE, Howell PI, Benedict MQ. IMP PCR primers detect single nucleotide polymorphisms for *Anopheles gambiae* species identification, Mopti and Savanna rDNA types, and resistance to dieldrin in *Anopheles arabiensis*. Malar J [Internet]. 19 déc 2006 [cité 11 nov 2024];5. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177993/>
 61. Marchand R. Field Observations On Swarming and Mating in *Anopheles Gambiae* Mosquitoes in Tanzania. Netherlands J Zool [Internet]. 1983;34(3):367-87. Disponible sur: https://brill.com/view/journals/njz/34/3/article-p367_2.xml
 62. Tripet F, Touré YT, Taylor CE, Norris DE, Dolo G, Lanzaro GC. DNA analysis of transferred sperm reveals significant levels of gene flow between molecular forms of *Anopheles gambiae*. Mol Ecol [Internet]. 2001 [cité 23 oct 2024];10(7):1725-32. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11472539/>
 63. Toure Y, Petrarca V, Traore SF, Coulibaly A, Maiga HM, Sankare O, et al. The distribution and inversion polymorphism of chromosomally recognized taxa of the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa. Parassitologia [Internet]. 1998 [cité 23 oct 2024];40(4):477-511. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10645562/>
 64. Petrarca V, Beier JC, Onyango F, Koros J, Asiago C, Koech DK, et al. Species composition of the *Anopheles gambiae* complex (diptera: Culicidae) at two sites in western Kenya. J Med Entomol [Internet]. 1991 [cité 23 oct 2024];28(3):307-13. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1875359/>
 65. Coluzzi M, Sabatini A, Petrarca V, Di Deco MA. Chromosomal differentiation and adaptation to human environments in the *Anopheles gambiae* complex. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 1979 [cité 23 oct 2024];73(5):483-97. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/394408/>
 66. Chomczynski P, Mackey K, Drews R, Wilfinger W. DNazol: a reagent for the rapid isolation of genomic DNA. Biotechniques [Internet]. 1997 [cité 14 nov 2024];22(3):550-3. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9067036/>
 67. OMS. Procédures pour tester la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs du paludisme, Seconde édition | Enhanced Reader. 2017;1-48.
 68. Kendie FA, Wale M, Nibret E, Ameha Z. Insecticide susceptibility status of *Anopheles gambiae* (s.l.) in and surrounding areas of Lake Tana, northwest Ethiopia. Trop Med Health [Internet]. 1 déc 2023 [cité 8 nov 2024];51(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36639818/>
 69. Yuval B. The other habit: sugar feeding by mosquitoes. Bull Soc Vector Ecol. 1992;
 70. Yalla N, Polo B, McDermott DP, Kosgei J, Omondi S, Agumba S, et al. A comparison of the attractiveness of flowering plant blossoms versus attractive targeted sugar baits (ATSBs) in western Kenya. PLoS One [Internet]. 1 juin 2023 [cité 8 nov 2024];18(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37279239/>
 71. Müller GC, Beier JC, Traore SF, Toure MB, Traore MM, Bah S, et al. Field

- experiments of *Anopheles gambiae* attraction to local fruits/seedpods and flowering plants in Mali to optimize strategies for malaria vector control in Africa using attractive toxic sugar bait methods. *Malar J.* 2010;9(1).
72. Gary RE, Foster WA. Diel timing and frequency of sugar feeding in the mosquito *Anopheles gambiae*, depending on sex, gonotrophic state and resource availability. *Med Vet Entomol* [Internet]. sept 2006 [cité 7 déc 2024];20(3):308-16. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17044882/>
 73. Gary RE, Foster WA. *Anopheles gambiae* feeding and survival on honeydew and extra-floral nectar of peridomestic plants. *Med Vet Entomol.* juin 2004;18(2):102-7.
 74. Gu ZY, He J, Teng XD, Lan CJ, Shen RX, Wang YT, et al. Efficacy of orally toxic sugar baits against contact-insecticide resistant *Culex quinquefasciatus*. *Acta Trop.* 2020;202(July 2019):0-3.
 75. Qualls WA, Müller GC, Traore SF, Traore MM, Arheart KL, Doumbia S, et al. Indoor use of attractive toxic sugar bait (ATSB) to effectively control malaria vectors in Mali, West Africa. *Malar J* [Internet]. 5 août 2015 [cité 12 nov 2024];14(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26242186/>
 76. Sy O, Sarr PC, Assogba BS, Nouridine MA, Ndiaye A, Konaté L, et al. Residual malaria transmission and the role of *Anopheles arabiensis* and *Anopheles melas* in central Senegal. *J Med Entomol* [Internet]. 1 mai 2023 [cité 9 nov 2024];60(3):546-53. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36932704/>

10. ANNEXES

Annexe1 : Protocole d'extraction d'ADN avec le DNAzol

1. Homogénéiser le moustique avec 100 µl de DNAzol.
2. Centrifuger pour 10 minutes à 15°C.
3. Transférer le surnageant dans de nouveaux tubes et jeter l'ancien tube.
4. Ajouter 50 µl d'éthanol 100 % dans chaque tube puis mixer en renversant gentiment environ 5 fois (ne pas vortexer pour risque de casser l'ADN), incubé à la température ambiante pour 5 minutes.
5. Centrifuger pour 10 minutes à 15°C et jeter le surnageant
6. Ajouter 1ml d'éthanol 75% et renverser les tubes 5 fois pour laver l'ADN puis centrifuger pour 5 minutes à 15 °C et verser gentiment l'éthanol 75%.
7. Répéter l'étape 6.
8. Verser l'éthanol 75% et laisser au séchage jusqu'à la disparition du liquide à l'intérieur du tube (mais pas complètement sec sinon l'ADN serait difficile à resuspendre).
9. Resuspendre l'ADN avec 100 µl d'eau ou ½ XTE. NB : Si le pellet est sec, laisser l'ADN pour la nuit à 4°C pour maximiser la resuspension de l'ADN.
10. Conserver à long terme à -20 et -80.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SOW

Prénom : Boubacar

Titre : Efficacité des appâts attractifs à base de sucre toxique (ATSB) sur les différents génotypes du gène KDR chez *Anopheles arabiensis* au Mali.

Année de soutenance : 2024

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS- FAPH

Secteur d'intérêt : Sante publique, Paludisme, Lutte antivectorielle

Résumé :

L'appel de l'OMS pour le développement de nouvelles stratégies et d'outils de lutte antivectorielle afin de compléter et ou de renforcer ceux déjà existants a permis la conception des appâts attractifs à base sucre toxique (ATSB : *Attractive Toxic Sugar Bait*), tuant après ingestion de sa solution sucrée contenant une toxine par les moustiques adultes en quête de repas sucré. Cette étude expérimentale avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des ATSB sur les différents génotypes du gène Kdr (RR, RS et SS) chez *Anopheles arabiensis*. Nous avons réalisé des tests d'efficacité biologiques sur différents génotypes Kdr des F₂ d'*Anopheles arabiensis* pour déterminer la susceptibilité de ces différents génotypes et en fonction de leurs sexes. A 24 heures, le taux de mortalité des génotypes RR, RS et SS était supérieur ou égale à 96% et atteint 100% à 48 heures. A 24 heures, le taux de mortalité des génotypes RR mâles était de 100% alors que celui des moustiques femelles était de 92% et atteignait 100% à 48 heures. Chez les génotypes RS, le taux de mortalité des moustiques mâles était de 100% à 24 heures alors que celui des femelles était de 98%. A 48 heures, le taux de mortalités des deux sexes était de 100%. Pour les génotypes SS, le taux de mortalité à 24 et 48 heures était de 100% pour les deux sexes. L'effet des appâts attrayants toxiques sucrées (ATSB) était élevé (>95%) sur les différents génotypes d'*Anopheles arabiensis* en particulier pour les génotypes résistants. Notre étude semble être la première étude à démontrer l'efficacité des appâts attractifs toxiques sur les différents génotypes Kdr chez *Anopheles arabiensis*.

Mots clés : ATSB, *Anopheles arabiensis*, Génotype, Paludisme, Sante publique.

SPECIFICATION SHEET

Last name: SOW

First name: Boubacar

Title: Effectiveness of Attractive toxic sugar baits (ATSB) on different genotypes of the KDR gene in *Anopheles arabiensis* in Mali.

Year of defense: 2024

City of defense: Bamako

Country of Origin: Mali

Place of deposit: Library of the FMPOS- FAPH

Sector of interest: Public health, Vector control

Summary:

The WHO's call for the development of new vector control strategies and tools to complement and/or reinforce existing ones has led to the design of Attractive Toxic Sugar Bait (ATSB), which kills adult mosquitoes in search of a sugary meal after ingestion of its toxin-containing sugar solution. The aim of this experimental study was therefore to assess the efficacy of ATSBs on the different genotypes of the Kdr gene (RR, RS and SS) in *Anopheles arabiensis*. We carried out biological efficacy tests on different Kdr genotypes of *Anopheles arabiensis* F2 to determine the susceptibility of these different genotypes and according to their sex. At 24 hours, the mortality rate of RR, RS and SS genotypes was greater than or equal to 96%, and reached 100% at 48 hours. At 24 hours, the mortality rate of male RR genotypes was 100%, while that of female mosquitoes was 92%, reaching 100% at 48 hours. For RS genotypes, the mortality rate of male mosquitoes was 100% at 24 hours, while that of females was 98%. At 48 hours, the mortality rate for both sexes were 100%. For SS genotypes, the mortality rate at 24 and 48 hours was 100% for both sexes. The effect of Attractive toxic sugar baits (ATSB) was high (>95%) on the different genotypes of *Anopheles arabiensis*, particularly for resistant genotypes. Our study appears to be the first to demonstrate the efficacy Attractive toxic sugar baits on the different Kdr genotypes of *Anopheles arabiensis*.

Key words: ATSB, *Anopheles arabiensis*, Genotype, Malaria, Public health.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

Je le jure !