

## Lutte antivectorielle contre le paludisme et résistance des vecteurs aux insecticides en Afrique

Djogbénu L

Institut Régional de Santé Publique (IRSP), Ouidah, Bénin

*Med Trop* 2009 ; **69** : 160-164

**RÉSUMÉ** • La lutte antivectorielle contre le paludisme doit être adaptée aux vecteurs cibles. Elle repose actuellement sur les moustiquaires imprégnées d'insecticide, sur l'aspersion intradomiciliaire 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. La résistance des vecteurs aux insecticides est une des principales limites à leur utilisation.

**MOTS-CLÉS** • Paludisme. Lutte antivectorielle. Vecteurs. Anophèles. Résistance. Insecticide.

### VECTOR CONTROL METHODS AGAINST MALARIA AND VECTOR RESISTANCE TO INSECTICIDES IN AFRICA

**ABSTRACT** • Vector control methods against malaria must be adapted to the targeted vectors. Control methods against malaria currently depend on deploying insecticide-treated nets, indoor spraying of remanent insecticides and, to a lesser extent, eliminating larval breeding sites. The remanence of the insecticidal effect and efficacy of the vector control must be evaluated. Vector resistance to insecticides is one of the main limitations for use.

**KEY WORDS** • Malaria. Vector control. Vector. Anopheles. Resistance. Insecticide.

La lutte contre le paludisme repose en partie sur le contrôle des vecteurs. Ce contrôle doit être adapté aux vecteurs. La connaissance de leur comportement et de leurs gîtes larvaires et de repos est donc fondamentale pour assurer l'efficacité de cette lutte. Dans la présente revue, les principaux vecteurs africains du paludisme, les différentes méthodes de lutte antivectorielle contre ces vecteurs, les méthodes entomologiques utilisées pour leur évaluation ainsi que les mécanismes de résistances que ces vecteurs développent contre les insecticides sont brièvement présentés.

### Les vecteurs du paludisme en Afrique

En Afrique sub-saharienne les vecteurs du paludisme appartiennent à une douzaine d'espèces avec une compétence vectorielle (aptitude à transmettre le parasite) très variable (1).

Les anophèles du complexe *Anopheles gambiae* sont probablement les plus répandus et sont ceux qui assurent la plus grande partie de la transmission du paludisme en Afrique. La taxonomie divise ce complexe d'espèces en sept espèces morphologiquement identiques, cinq inféodées aux eaux douces et deux aux eaux saumâtres. On distingue d'une part *An. gambiae* stricto sensu (Giles, 1902), *Anopheles arabiensis* (Patton, 1904), *Anopheles quadriannulatus* A (Theobald, 1911), *Anopheles quadriannulatus* B (Hunt, 1998) et *Anopheles bwambae* (White, 1985) qui sont des espèces d'eau douce et d'autre part *An. melas* (Theobald, 1903) et *Anopheles merus* (Doenitz, 1902) qui sont les espèces d'eau saumâtre.

En matière d'identification, les deux espèces d'eaux saumâtres, très semblables entre elles, se distinguent des espèces d'eaux douces par les caractères morphologiques des palpes chez la femelle et du pecten chez les larves. Parmi d'autres méthodes utilisées, l'analyse de l'ADN par PCR (polymerase chain reaction en anglais) est basée sur le polymorphisme de la région IGS (Intergenic spacer en

anglais), sur l'ADNr (ADN ribosomal). Cette méthode relativement simple permet de différencier les cinq espèces les plus répandues du complexe *An. gambiae* (2).

Les gîtes des espèces d'eau douce sont constitués par des collections d'eau ensoleillées sans végétation, des ornières ou des empreintes de sabot et des mares résiduelles. D'autres gîtes sont constitués de surfaces irriguées, les barrages, les fosses d'emprunt de terre etc. Les gîtes des espèces d'eau saumâtre, également ensoleillées, sont les eaux des mangroves ou les eaux résiduelles des grandes marées. Une carte de répartition des diverses espèces du complexe *An. gambiae* a été publiée par Coetzee (2).

*Anopheles funestus* est un autre complexe d'espèces ayant une très large diffusion en Afrique. Principal vecteur après *An. gambiae* et *An. arabiensis*, ce vecteur est très endophile (*i.e.* les gîtes de repos des adultes sont préférentiellement à l'intérieur des habitations) et cette forte endophilie permet son adaptation aux régions d'altitude. Les gîtes larvaires sont plus ou moins permanents avec une végétation herbeuse.

En Afrique tropicale, trois autres vecteurs assurent, souvent dans une moindre mesure, la transmission du paludisme : *An. nili* en Afrique de l'Ouest et Centrale qui trouve ses gîtes larvaires près du cours des rivières, *An. pharoensis* surtout répandu dans les zones sèches d'Afrique orientale mais aussi d'Afrique de l'Ouest et *An. moucheti* dans les zones de forêt d'Afrique Centrale (1).

### La lutte antivectorielle

#### Les objectifs et la spécificité de la lutte antivectorielle

La découverte, à la fin du siècle dernier, du rôle des arthropodes dans la transmission des agents pathogènes a fait du contrôle des «vecteurs» des parasites, bactéries et virus, un moyen de prévention des maladies qu'ils provoquent.

En matière de paludisme, la lutte antivectorielle vise à supprimer ou limiter le contact homme-vecteur pour prévenir l'in-

• Correspondance : luc.djogbenou@ird.fr

fection par des plasmodiums. Elle est complémentaire de la lutte contre le parasite lui-même par la chimioprophylaxie, les traitements préventifs intermittents ou les traitements curatifs. Aujourd'hui l'élimination des populations de vecteurs n'est pas la finalité de la lutte antivectorielle. Son objectif est de diminuer le poids du paludisme. Les résultats des campagnes de lutte contre les vecteurs doivent être évalués sur leur impact en santé publique. Une évaluation entomologique est cependant indispensable pour vérifier et surveiller l'efficacité des interventions antivectorielles.

Les stratégies de lutte contre les vecteurs doivent être établies et adaptées localement. Leur mise en place dépend non seulement des conditions écologiques et épidémiologiques mais aussi des capacités socio-économiques de chaque pays, de chaque région.

### La lutte antivectorielle contre le paludisme

Nous donnons ici un très bref aperçu des méthodes qui peuvent être utilisées dans le cadre de la lutte antivectorielle contre le paludisme sans en faire une revue exhaustive.

- *La lutte contre les anophèles au stade adulte*  
- *Moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII)*

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 (4). 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 pyréthrinoides permet de compenser ces limitations. L'insecticide a plusieurs effets simultanés (5). 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 micro-particules 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. L'insecticide a une action de choc (knock down en anglais) qui les tue ou les neutralise immédiatement avant même qu'ils n'aient pu piquer le dormeur. Lorsque les moustiques sont restés suffisamment à son contact, l'insecticide peut enfin les tuer dans un délai plus ou moins long (effet insecticide). Un contact avec des doses non mortelles d'insecticide contribue à raccourcir la durée de survie des adultes et, ainsi, à diminuer la transmission en diminuant la probabilité qu'un anophèle infecté par des plasmodiums devienne potentiellement infectant, *i.e.* avec des sporozoïtes dans les glandes salivaires. Quel que soit l'endroit choisi pour dormir (à l'intérieur ou l'extérieur d'une habitation), l'utilisation d'une MII protège son utilisateur. Le double effet, insecticide et excito-répulsif, entraîne une diminution du nombre de moustiques dans les chambres où elles sont installées, et confère donc une protection partielle à l'utilisateur lorsqu'il sort de sa moustiquaire ou aux personnes dormant sans moustiquaire dans la même pièce. Lorsqu'une proportion importante d'une population humaine dort sous des moustiquaires imprégnées d'insecticide, les anophèles cherchant à les piquer sont fortement exposés à l'insecticide et ont une durée de vie diminuée. La transmission des plasmodiums peut alors être diminuée pour l'ensemble de la communauté humaine; il s'agit de l'effet de masse (6). La mise au point de moustiquaires à imprégnation permanente (MIP) a permis de s'affranchir des contraintes de réimprégnation pour les programmes de lutte. Ces moustiquaires sont recommandées par l'OMS (7).

- *Pulvérisations intra domiciliaires d'insecticides à effet rémanent*

Il s'agit d'une méthode de lutte antivectorielle très employée. 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). 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. Elles ont été utilisées largement lors du programme mondial d'éradication du paludisme avec un succès indéniable dans les zones de transmission instables mais une efficacité limitée dans les zones à transmission stable avec des populations de vecteurs en partie exophages. Actuellement, cette méthode connaît un renouveau d'intérêt (8).

- *La lutte contre les anophèles au stade larvaire*

Les moyens de lutte contre les larves permettent d'empêcher la prolifération des moustiques. La lutte contre les larves peut prendre plusieurs formes : 1) éliminer les lieux de ponte (*e.g.* drainage et assèchement des zones marécageuses), 2) les modifier pour que les larves ne puissent plus s'y développer (*e.g.* curage des canaux pour que l'eau n'y soit pas stagnante), 3) rendre les lieux de ponte inaccessibles aux moustiques adultes (*e.g.* protection ou couverture étanche des réserves d'eau domestique), 4) introduire dans les lieux de ponte des poissons larvivores ou d'autres prédateurs, 5) épandre des larvicides (insecticides, préparations bactériennes) et des inhibiteurs de croissance des insectes (IGRs : Insect growth regulators en anglais).

### Mesures de l'efficacité de la lutte antivectorielle

Les méthodes de lutte antivectorielle ont plusieurs effets sur les moustiques. Cette partie est consacrée aux moyens permettant de mesurer ces effets. La plupart des mesures comparatives utiles sont de nature entomologique.

- *Concentration résiduelle d'insecticide*

Le contrôle de la qualité des interventions sur le terrain doit comporter la mesure de la concentration résiduelle de l'insecticide sur son support. Les seules méthodes dont on dispose à l'heure actuelle sont la chromatographie en phase gazeuse et la chromatographie en phase liquide à haute pression, deux méthodes très perfectionnées et coûteuses (9, 10).

- *Effet rémanent*

La rémanence de l'effet insecticide est évaluée par un essai biologique, le test en cône. Il est le seul test qui soit assez simple et rapide pour être utilisé systématiquement sur un grand nombre de MII ou de surfaces traitées (10, 11). C'est aussi la principale méthode de comparaison entre plusieurs types de traitement insecticide de surfaces ou de moustiquaires. Cet essai biologique consiste à confiner des moustiques dans un cône dont la base est constituée

de la surface traitée par l'insecticide et à mesurer la survie des moustiques. Ce test est effectué soit avec des moustiques d'élevage dont la sensibilité à l'insecticide est connue, soit avec des moustiques capturés dans la zone d'étude. Dans les opérations courantes, les essais biologiques permettent de contrôler la qualité du traitement et, à des intervalles d'un à trois mois, de contrôler l'effet rémanent de l'insecticide. Le résultat est mesuré soit par le temps (médian) requis pour que la moitié des moustiques tombent, soit, plus couramment, par la proportion de ceux qui sont morts au bout d'une période d'exposition fixe (12, 13). Le principal problème que posent les techniques d'essai biologique actuelles est la variabilité fréquemment relevée entre les essais successifs. Il faut donc les répéter pour obtenir des résultats fiables. Les méthodes permettant d'améliorer la reproductibilité des essais biologiques ne sont pas encore uniformisées.

- *Effet de masse*

Lorsque les moyens de lutte antivectorielle sont utilisés de façon constante dans une zone assez étendue contre un vecteur anthropophile (celui qui préfère se gorgier sur des hôtes humains), les moustiques femelles risquent la mort chaque fois qu'ils essaient de se gorgier à travers une moustiquaire imprégnée ou de se poser sur un support traité par insecticide. Dans ces cas, la densité de la population de moustiques locale peut diminuer, tout comme l'âge moyen des femelles (mesuré par leur taux de parturité) et l'indice sporozoïtique, *i.e.* la proportion d'anophèles infectés. Cet effet peut être mesuré par des méthodes classiques utilisées en entomologie et décrites dans un autre article de ce numéro : captures de nuit sur appâts humains, à l'intérieur et à l'extérieur des habitations, collecte par pièges lumineux et récoltes de la faune résiduelle matinale. Les moustiques capturés doivent ensuite être identifiés (détermination spécifique des spécimens récoltés). La totalité ou une fraction des vecteurs doit être disséquée pour l'analyse d'une part des ovaires pour l'estimation du taux de parturité, *i.e.* marqueur de l'âge des femelles adultes, et d'autre part des glandes salivaires pour l'identification microscopique directe des sporozoïtes et l'estimation de l'indice sporozoïtique.

---

## La résistance des vecteurs aux insecticides

---

Pour pouvoir employer efficacement les insecticides dans la lutte antivectorielle, il faut que l'espèce de vecteur ciblée soit effectivement sensible à ces produits dans les conditions d'utilisation sur le terrain. Les essais de laboratoire ont permis d'observer couramment des résistances aux insecticides dans de nombreuses populations de vecteurs partout dans le monde. Ces résistances peuvent être dues à la détoxification naturelle des insecticides par des enzymes ou à une mutation de la cible de l'insecticide.

Les différents mécanismes qui permettent aux insectes de résister à l'action des insecticides peuvent être regroupés en trois catégories.

### Les différents mécanismes de résistance

- *La résistance métabolique*

La résistance métabolique est le mécanisme le plus commun chez les insectes en général. Ce mécanisme repose sur les systèmes enzymatiques que tous les insectes possèdent pour assurer la détoxification naturelle des éléments étrangers. Généralement trois catégories d'enzymes interviennent dans cette fonction, à savoir les estérases, les monooxygénases à cytochromes P450 et les glutathion-S-transférases.

Ces enzymes sont surproduites par les moustiques résistants par rapport aux moustiques sensibles et leur permettent de métaboliser ou de dégrader les molécules d'insecticide avant qu'elles n'exercent un effet toxique sur leur cible. La surproduction d'enzymes peut être due à une modification d'un gène régulateur contrôlant le degré d'expression de l'enzyme (14) ou à une augmentation du nombre de copies des gènes qui codent ces enzymes (15-17).

- *La résistance par modification de la cible*

Le second type de mécanisme de résistance communément trouvé chez les insectes est la modification de la cible de l'insecticide. Les principales cibles des insecticides sont des récepteurs ou des enzymes du système nerveux : l'acétylcholinestérase (AChE), le canal sodium voltage dépendant (CNaVdp) et le récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Les mutations au niveau de la cible sont des mécanismes de résistance très efficaces qui s'accompagnent de phénomènes de résistance croisée pour tous les insecticides agissant sur la même cible.

La cible des organophosphorés et des carbamates est l'acétylcholinestérase (AChE), une enzyme située dans les synapses des cellules nerveuses. Les insecticides des familles des carbamates et des organophosphorés agissent sur l'acétylcholinestérase en l'inhibant, ce qui entraîne la mort de l'insecte par accumulation de l'acétylcholine (substrat de l'enzyme) dans la fente synaptique. Plusieurs formes mutées de cette enzyme (également appelées acétylcholinestérase insensible) ont présenté une affinité diminuée pour ces insecticides. La forme mutée retrouvée chez *An. gambiae*, principal vecteur du paludisme en Afrique inter-tropicale, résulte d'une mutation de la glycine en sérine en position 119 conférant une résistance croisée aux carbamates et aux organophosphorés (18).

Les CNaVdp interviennent dans la transmission de l'influx nerveux le long des axones. Les pyréthriinoïdes et le DDT agissent au niveau des CNaVdp et perturbent le fonctionnement normal des canaux et la transmission de l'influx le long des fibres nerveuses. Une mutation ponctuelle remplaçant une leucine par une phénylalanine au niveau du sixième segment du domaine II du gène codant le CNaVdp (mutation *kdr* Leu-Phe) confère la résistance aux pyréthriinoïdes et au DDT en Afrique de l'Ouest (19). En Afrique de l'Est, c'est plutôt le remplacement de la leucine par une sérine à la même position qui confère la résistance aux pyréthriinoïdes (mutation *kdr* Leu-Ser) (20). Les organochlorés du groupe des cyclodiènes ont leur site d'action au niveau des récepteurs du GABA du système nerveux central. Une seule mutation ponctuelle sur des récepteurs GABA est responsable de la résistance aux cyclodiènes chez plusieurs espèces d'insectes. Tout comme dans le cas de l'AChE1, cette mutation entraîne une modification structurale du site d'action réduisant ainsi la fixation des cyclodiènes.

- *La résistance comportementale*

La résistance comportementale repose sur une modification du comportement de l'insecte lui permettant d'éviter un contact avec la molécule d'insecticide. La résistance comportementale est moins bien connue que les autres mécanismes de résistance.

### La résistance des vecteurs du paludisme en Afrique

- *La résistance aux pyréthriinoïdes et au DDT*

La résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides a été détectée très tôt en Afrique. Cela a commencé par l'apparition des anophèles résistants à la dieldrine au Nigéria en 1954 puis quelques années plus tard au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire (21-23).

Par la suite, la résistance au DDT a été détectée à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) et a coïncidé avec l'utilisation massive du DDT dans les cultures cotonnières. Cette résistance a ensuite été détectée en Côte d'Ivoire, au Nigeria, au Mali, au Sénégal, au Soudan, en Tanzanie, en Ethiopie et au Swaziland (24, 25).

L'abandon du concept d'éradication des vecteurs du paludisme par le DDT, a conduit à un changement de stratégie et à l'adoption des pyréthrinoïdes en remplacement du DDT. Les stratégies utilisant les pyréthrinoïdes furent alors réorientées vers l'imprégnation des moustiquaires mais aussi la pulvérisation intra domiciliaire. Le premier cas de résistance des anophèles aux pyréthrinoïdes fut détecté à Bouaké en Côte d'Ivoire dans les populations d'*An. gambiae* s.s. par Elissa (26). La résistance a été également associée à l'utilisation intensive des pyréthrinoïdes dans la culture du coton à partir des années 70. La mutation *kdr* Leu-Phe a été mise en évidence comme principal mécanisme impliqué dans cette résistance. Avec la mise au point d'un test diagnostique moléculaire des mutations (27), la détection de cette résistance a été rendue facile et pratique. Plusieurs études en populations naturelles d'*An. gambiae* ont rapporté que la mutation est présente en Afrique de l'Ouest, du Sénégal au Nigeria (28-34). Les deux mutations *Kdr-w* et *Kdr-e* sont maintenant décrites tant chez *An. gambiae* s.s. et *An. arabiensis* en Afrique de l'Est mais aussi en Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest (20, 35).

• *La résistance aux carbamates et aux organophosphorés*

Le premier cas de résistance aux organophosphorés des vecteurs du paludisme en Afrique a été rapporté en 1983 chez *An. arabiensis* vis-à-vis du malathion et du phenthoate (organophosphoré) au Soudan (36). Des baisses de sensibilité au propoxur (carbamate) ont été signalées chez *An. funestus* en Afrique du Sud (37). Des baisses de sensibilité au propoxur et / ou au bendiocarb (carbamate) ont été récemment notées chez des populations d'*An. arabiensis* et d'*An. funestus* au Sud du Mozambique (38, 39). En Afrique de l'Ouest, notamment en Côte d'Ivoire, une résistance au propoxur avait été notée chez *An. gambiae* s.s. à Bouaké dès 1994 (40). Une décennie plus tard, la résistance au carbosulfan (carbamate) a été détectée dans des villages autour de Bouaké en Côte d'Ivoire (41).

La mise au point d'un outil moléculaire pour le diagnostic de la mutation G119S (mutation *ace-1<sup>R</sup>*), principal mécanisme impliqué dans la résistance croisée aux carbamates et aux organophosphorés (18), a facilité sa mise en évidence dans les populations naturelles d'*An. gambiae* d'Afrique de l'Ouest. Des travaux très récents ont montré la présence de cette mutation G119S au Burkina Faso, au Bénin et au Togo (42, 43).

• *Résistance métabolique*

D'autres mécanismes de résistance aux pyréthrinoïdes notamment par des oxydases ont aussi été impliqués dans la baisse de sensibilité des populations naturelles d'*An. gambiae* s.s. au Kenya (44) ainsi que des populations d'*An. arabiensis* au Nord Cameroun (45-47). Ces mécanismes sont aussi à la base de la résistance d'*An. funestus* aux pyréthrinoïdes en Afrique du Sud et au Sud du Mozambique (48-51).

**Conclusion**

Dans l'attente d'un vaccin et face au phénomène de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* aux médicaments anti-paludiques, la lutte antivectorielle était et reste de nos jours une des

composantes majeures de la lutte contre le paludisme en prévenant ou en réduisant la transmission de l'infection plasmodiale.

L'avènement des moustiquaires imprégnées d'insecticides comme outil de protection individuelle et communautaire qui est actuellement mis à disposition des enfants de moins de cinq ans et des femmes enceintes, et bientôt de la population entière, suscite beaucoup d'espoirs. Son utilisation peut réduire efficacement la mortalité et la morbidité liées au paludisme. Toutefois son efficacité et sa vulgarisation sont de nos jours limitées par des problèmes de faisabilité opérationnelle et par la résistance des vecteurs aux pyréthrinoïdes utilisés pour leur imprégnation.

Les études en Afrique de l'Ouest ont montré que le niveau de résistance actuel des vecteurs a significativement augmenté comparé à celui des années 2000. Des foyers de multi résistance (présence à la fois de la résistance au DDT et pyréthrinoïdes et de la résistance aux carbamates et organophosphorés) sont apparus. On a noté également une extension géographique des mécanismes de résistance dans des zones où elles étaient précédemment absentes. Pour contrer cette évolution, différents travaux ont été menés en utilisant en combinaison (en mixture ou en mosaïque) deux insecticides ou un insecticide et un répulsif pour l'imprégnation des moustiquaires (52-55). Les différents mécanismes de résistance aux insecticides des vecteurs du paludisme doivent être surveillés régulièrement et de nouvelles stratégies doivent être continuellement imaginées pour préserver l'efficacité de la lutte antivectorielle (56).

**Références**

- Fontenille D, Cohuet A, Awono-Ambene P, Kengne P, Antonio-Nkondjio C, Wondji C *et al.* Vecteurs du paludisme : du terrain à la génétique moléculaire recherches en Afrique. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005 ; 53 : 283-90.
- Scott JA, Brogdon WG, Collins FH. Identification of single specimens of the *Anopheles gambiae* complex by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 49 : 520-9.
- Coetzee M, Craig M, Le Sueur D. Distribution of African malaria mosquitoes belonging to the *Anopheles gambiae* complex. *Parasitol Today* 2000 ; 16 : 74 -7.
- Darriet F, N'Guessan R, Carnevale P. Evaluations en cases-pièges de l'effet protecteur de moustiquaires non imprégnées d'insecticide dans la prévention des piqûres d'*Anopheles gambiae* s.s. *Sante* 2000 ; 10 : 413-7.
- Darriet F. Evaluation sur le terrain de l'efficacité de trois pyréthrinoïdes dans le cadre de la lutte contre les vecteurs du paludisme. *Parassitologia* 1991 ; 33 : 111-9.
- Curtis CF, Jana-Kara B, Maxwell CA. Insecticide treated nets: impact on vector populations and relevance of initial intensity of transmission and pyrethroid resistance. *J Vector Borne Dis* 2003 ; 40:1-8.
- Anonyme. WHOPES recommended long-lasting insecticidal mosquito nets (LNs). <http://www.who.int/whopes/en/>
- Anonyme. Indoor residual spraying. Use of indoor residual spraying for scaling up global malaria control and elimination. WHO position statement. WHO/HTM/MAL/2006.1112
- Hossain MI, Curtis CF, Heekin JP. Assays of permethrin-impregnated fabrics and bioassays with mosquitoes. *Bull Entomol Research* 1989 ; 79 : 299-308.
- Lindsay SW, Hossain MI, Bennett S, Curtis CF. Preliminary studies on the insecticidal activity and wash-fastness of twelve pyrethroid treatments impregnated into bednetting assayed against mosquitoes. *Pesticide Sciences* 1991 ; 32 : 397-411.
- Miller JE, Gibson G. Behavioral response of host-seeking mosquitoes (Diptera: Culicidae) to insecticide-impregnated bed netting: a new approach to insecticide bioassays. *J Med Entomol* 1994 ; 31 : 114-22.
- Njunwa KJ, Lines JD, Magesa SM, Mnzava AE, Wilkes TJ, Alilio M, *et al.* Trial of pyrethroid impregnated bednets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. Part I. Operational methods and acceptability. *Acta Trop* 1991 ; 49 : 87-96.
- Rozendaal JA, Voorham J, Van Hoof JP, Oostburg BF. Efficacy of mosquito nets treated with permethrin in Suriname. *Med Vet Entomol* 1989 ; 3 : 353-65.

14. Rooker S, Guillemaud T, Bergé J, Pasteur N, Raymond M. Coamplification of esterase A and B genes as a single unit in *Culex pipiens* mosquitoes. *Heredity* 1996; 77 : 555-61.
15. Devonshire AL, Field LM. Gene amplification and insecticide resistance. *Annu Rev Entomol* 1991; 36 : 1-23.
16. Feyereisen R. Insect P450 enzymes. *Annu Rev Entomol* 1999; 44 : 507-33.
17. Wirth MC, Marquine M, Georghiou GP, Pasteur N. Esterases A2 and B2 in *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae): role in organophosphate resistance and linkage. *J Med Entomol* 1990; 27 : 202-6.
18. Weill M, Malcolm C, Chandre F, Mogensen K, Berthomieu A, Marquine M, et al. The unique mutation in ace-1 giving high insecticide resistance is easily detectable in mosquito vectors. *Insect Mol Biol* 2004; 13 : 1-7.
19. Dong K. A single amino acid change in the para sodium channel protein is associated with knockdown-resistance (kdr) to pyrethroid insecticides in German cockroach. *Insect Biochem Mol Biol* 1997; 27 : 93-100.
20. 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* 2006; 5 : 16.
21. Adam JP, Binson G, Bailly H, Eyraud M, Hamon J. [Presence of a gene of resistance to dieldrin in *Anopheles gambiae* Giles, in the Lower Ivory Coast (French East Africa). *Bull Soc Pathol Exot* 1958; 51 : 326-9.
22. Armstrong JA, Ramsdale CD, Ramakrishna V. Insecticide resistance in *Anopheles gambiae* Giles in Western Sokoto, Northern Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1958; 52 : 247-56.
23. Hamon J, Garret-Jones C. La résistance aux insecticides chez les vecteurs majeurs du paludisme et son importance opérationnelle. *Bull World Health Organ* 1963; 28 : 1-24.
24. Coz J, Davidson G, Chauvet G, Hamon J. La résistance des Anophèles aux insecticides en Afrique tropicale et Madagascar. *Cahiers ORSTOM Serie Ent Med Parasitol* 1968; VI : 207-210.
25. Touré YT. Etude de la sensibilité d'*Anopheles funestus* et d'*Anopheles gambiae* sensu lato aux insecticides dans une zone rurale de savane soudanienne au Mali. *Cahiers ORSTOM Serie Ent Med Parasitol* 1982; 20 : 125-31.
26. Elissa N, Mouchet J, Riviere F, Meunier JY, Yao K. Resistance of *Anopheles gambiae* s.s. to pyrethroids in Côte d'Ivoire. *Ann Soc Belg Med Trop* 1993; 73 : 291-4.
27. 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* 1998; 7 : 179-84.
28. Akogbeto M, Yakoubou S. Résistance des vecteurs du paludisme vis-à-vis des pyréthroides utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires au Bénin, Afrique de l'Ouest. *Bull Soc Pathol Exot* 1999; 92 : 123-30.
29. Awolola TS, Oyewole IO, Amajoh CN, Idowu ET, Ajayi MB, Oduola A, et al. Distribution of the molecular forms of *Anopheles gambiae* and pyrethroid knock down resistance gene in Nigeria. *Acta Trop* 2005; 95 : 204-9.
30. Chandre F, Darriet F, Manga L, Akogbeto M, Faye O, Mouchet J, et al. Status of pyrethroid resistance in *Anopheles gambiae sensu lato*. *Bull World Health Organ* 1999; 77 : 230-4.
31. Chandre F, Darriet F, Manguin S, Brengues C, Carnevale P, Guillet P. Pyrethroid cross resistance spectrum among populations of *Anopheles gambiae* s.s. from Côte d'Ivoire. *J. Am. Mosq. Control. Assoc* 1999; 15 : 53-9.
32. Diabate A, Baldet T, Chandre F, Akoobeto M, Guiguemde TR, Darriet F, et al. The role of agricultural use of insecticides in resistance to pyrethroids in *Anopheles gambiae* s.l. in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67 : 617-22.
33. Tripet F, Wright J, Cornel A, Fofana A, McAbee R, Meneses C, et al. Longitudinal survey of knockdown resistance to pyrethroid (kdr) in Mali, West Africa, and evidence of its emergence in the Bamako form of *Anopheles gambiae* s.s. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76 : 81-7.
34. Yawson AE, McCall PJ, Wilson MD, Donnelly MJ. Species abundance and insecticide resistance of *Anopheles gambiae* in selected areas of Ghana and Burkina Faso. *Med Vet Entomol* 2004; 18 : 372-7.
35. Diabate A, Baldet T, Chandre F, Dabire KR, Simard F, Ouedraogo JB et al. First report of kdr mutation in *Anopheles arabiensis* from Burkina Faso, West Africa. *J Am Mosq Control Assoc* 2004; 20 : 195-6.
36. Hemingway J. Biochemical studies on malathion resistance in *Anopheles arabiensis* from Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77 : 477-80.
37. Brooke BD, Kloke G, Hunt RH, Koekemoer LL, Temu EA, Taylor ME, et al. Bioassay and biochemical analyses of insecticide resistance in southern African *Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae). *Bull Entomol Res* 2001; 91 : 265-72.
38. Casimiro S, Coleman M, Hemingway J, Sharp B. Insecticide resistance in *Anopheles arabiensis* and *Anopheles gambiae* from Mozambique. *J Med Entomol* 2006; 43 : 276-82.
39. Casimiro SL, Hemingway J, Sharp BL, Coleman M. Monitoring the operational impact of insecticide usage for malaria control on *Anopheles funestus* from Mozambique. *Malar J* 2007; 6 : 142.
40. Elissa N, Mouchet J, Riviere F, Meunier JY, Yao K. Sensibilité d'Anophèles gambiae aux insecticides en Côte d'Ivoire. *Sante* 1994; 4 : 95-9.
41. N'Guessan R, Darriet F, Guillet P, Carnevale P, Traore-Lamizana M, Corbel V, et al. Resistance to carbosulfan in *Anopheles gambiae* from Ivory Coast, based on reduced sensitivity of acetylcholinesterase. *Med Vet Entomol* 2003; 17 : 19-25.
42. Djogbénou L, Chandre F, Berthomieu A, Dabiré R, Koffi A, Alout H, et al. Evidence of introgression of the ace-1(R) mutation and of the ace-1 duplication in West African *Anopheles gambiae* s.s. *PLoS ONE* 2008; 3 : e2172.
43. Djogbénou L, Dabiré R, Diabaté A, Kengne P, Akogbéto M, Hougard JM, et al. Identification and geographic distribution of the ACE-1R mutation in the malaria vector *Anopheles gambiae* in south-western Burkina Faso, West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78 : 298-302.
44. Vulule JM, Beach RF, Atieli FK, McAllister JC, Brogdon WG, Roberts JM, et al. Elevated oxidase and esterase levels associated with permethrin tolerance in *Anopheles gambiae* from Kenyan villages using permethrin-impregnated nets. *Med Vet Entomol* 1999; 13 : 239-24.
45. Chouaïbou M, Etang J, Brévalet T, Nwane P, Hinzoumbé CK, Mimpfoundi R, et al. Dynamics of insecticide resistance in the malaria vector *Anopheles gambiae* s.l. from an area of extensive cotton cultivation in Northern Cameroon. *Trop Med Int Health*. 2008; 13 : 476-86.
46. Etang J, Chandre F, Guillet P, Manga L. Reduced bio-efficacy of permethrin EC impregnated bednets against an *Anopheles gambiae* strain with oxidase-based pyrethroid tolerance. *Malar J* 2004; 3 : 46.
47. Etang J, Chouaïbou M, Toto JC, Faye O, Manga L, Samè-Ekobo A, et al. A preliminary test of the protective efficacy of permethrin-treated bed nets in an area of *Anopheles gambiae* metabolic resistance to pyrethroids in north Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101 : 881-4.
48. Ameny DA, Koekemoer LL, Vaughan A, Morgan JC, Brooke BD, Hunt RH, et al. Isolation and sequence analysis of P450 genes from a pyrethroid resistant colony of the major malaria vector *Anopheles funestus*. *DNA Seq* 2005; 16 : 437-45.
49. Ameny DA, Naguran R, Lo TC, Ranson H, Spillings BL, Wood OR, et al. Over expression of a cytochrome P450 (CYP6P9) in a major African malaria vector, *Anopheles funestus*, resistant to pyrethroids. *Insect Mol Biol* 2008; 17 : 19-25.
50. Casimiro S, Coleman M, Mohloai P, Hemingway J, Sharp B. Insecticide resistance in *Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae) from Mozambique. *J Med Entomol* 2006; 43 : 267-75.
51. Hargreaves K, Koekemoer LL, Brooke BD, Hunt RH, Mthembu J, Coetzee M. *Anopheles funestus* resistant to pyrethroid insecticides in South Africa. *Med Vet Entomol* 2000; 14 : 181-9.
52. Hougard JM, Corbel V, N'Guessan R, Darriet F, Chandre F, Akogbéto M et al. Efficacy of mosquito nets treated with insecticide mixtures or mosaics against insecticide resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) in Côte d'Ivoire. *Bull Entomol Res* 2003; 93 : 491-8.
53. Asidi AN, N'Guessan R, Koffi AA, Curtis CF, Hougard JM, Chandre F et al. Experimental hut evaluation of bednets treated with an organophosphate (chlorpyrifos-methyl) or a pyrethroid (lambda-cyhalothrin) alone and in combination against insecticide-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes. *Malar J* 2005; 4 : 25.
54. Pennetier C, Corbel V, Boko P, Odjo A, N'Guessan R, Lapié B et al. Synergy between repellents and non-pyrethroid insecticides strongly extends the efficacy of treated nets against *Anopheles gambiae*. *Malar J* 2007 29; 6 : 38.
55. Pennetier C, Costantini C, Corbel V, Licciardi S, Dabiré RK, Lapié B et al. Mixture for controlling insecticide-resistant malaria vectors. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 : 1707-14.
56. Kelly-Hope L, Ranson H, Hemingway J. Lessons from the past: managing insecticide resistance in malaria control and eradication programmes. *Lancet Infect Dis* 2008; 8 : 387-9.