

Les anophèles

Biologie, transmission du *Plasmodium*
et lutte antivectorielle



Pierre Carnevale

Vincent Robert

Les anophèles

Biologie, transmission du *Plasmodium*
et lutte antivectorielle

La collection « Didactiques » propose des ouvrages pratiques ou pédagogiques. Ouverte à toutes les thématiques, elle offre à un public élargi des outils éducatifs ou des mises au point méthodologiques qui favorisent l'application des résultats de la recherche menée dans les pays du Sud. Elle s'adresse aux chercheurs, enseignants et étudiants mais aussi aux praticiens, décideurs et acteurs du développement.

JEAN-PHILIPPE CHIPPAUX

Directeur de la collection

chippaux@ird.fr

Parus dans la collection  ACTIQUES

Venins de serpent et envenimations

Jean-Philippe Chippaux

Les procaryotes. Taxonomie et description des genres (cédérom)

Jean-Louis Garcia, Pierre Roger

Photothèque d'entomologie médicale (cédérom)

Jean-Pierre Hervy, Philippe Boussès, Jacques Brunhes

Lutte contre la maladie du sommeil et soins de santé primaire

Claude Laveissière, André Garcia, Bocar Sané

Outils d'enquête alimentaire par entretien

Élaboration au Sénégal

Marie-Claude Dop et al.

Awna Parikwaki

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

Michel Launey

Grammaire du nengue

Introduction aux langues aluku, ndyuka et pamaka

Laurence Goury, Bettina Migge

Pratique des essais cliniques en Afrique

Jean-Philippe Chippaux

Manuel de lutte contre la maladie du sommeil

Claude Laveissière, Laurent Penchenier

Cassava-Mealybug Interactions

Paul-André Calatayud, Bruno Le Rü

Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides

Frédéric Darriet

Le trachome, une maladie de la pauvreté

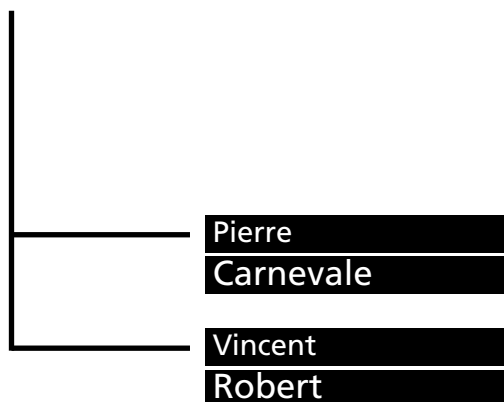
Jean-François Schémann

Démarche qualité et norme ISO 9001

Eva Giesen

Les anophèles

Biologie, transmission du *Plasmodium*
et lutte antivectorielle



et
Sylvie Manguin
Vincent Corbel
Didier Fontenille
Claire Garros
Christophe Rogier

IRD Éditions
INSTITUT DE RECHERCHE
POUR LE DÉVELOPPEMENT

Collection  ACTIQUES

Marseille, 2009

Préparation éditoriale, coordination, fabrication
Marie-Odile Charvet

Mise en page
Aline Lugand/Gris Souris

Correction
Yolande Cavallazzi

Maquette intérieure
Pierre Lopez – Aline Lugand/Gris Souris

Maquette de couverture
Michelle Saint-Léger

Photo de couverture : IRD/N. Rahola – *Anopheles gambiae* femelle et mâle
Photos p. 4 de couverture : IRD/N. Rahola – *Anopheles labranchiae*, en Corse
IRD/V. Robert – Moustiquaire de lit

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

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

© IRD, 2009
ISBN : 978-2-7099-1662-2
ISSN : 1142-2580

Before the role of anophelines in the spread of malaria was known, efforts to control the disease were sporadic, infrequent and insignificant.

BOYD, 1949

Remerciements

Il nous est agréable de remercier ici les collègues et amis qui ont travaillé à la rédaction d'un ou plusieurs chapitres et qui sont légitimement associés comme co-auteurs de ce livre. Mais d'autres ont effectué un indispensable travail de lecture critique, tels que Jean-Marc Hougard, Carlo Costantini, Karine Mouline, Fabrice Chandre, avec une mention spéciale pour Jean-Bernard Duchemin, comme lecteur, et Jean-Philippe Chippaux, comme directeur de la collection Didactiques, qui ont revu l'intégralité du manuscrit.

Des remerciements pleins de reconnaissance sont destinés aux auteurs de la préface et de la postface, respectivement Jean Roux et Pierre Ambroise-Thomas.

Nous voudrions aussi mentionner notre maître et ami, Jean Mouchet dont le superbe livre *Biodiversité du paludisme* avec la somme des connaissances qui y est synthétisée a pour nous constitué une puissante incitation pour la mise en chantier et l'achèvement du présent ouvrage.

Ceux dont le nom a ici été omis nous pardonneront ; ce n'est en rien intentionnel.

Pierre CARNEVALE et Vincent ROBERT

Sommaire

PRÉFACE (Jean Roux)	9
Introduction	15
1. Position systématique	18
2. Morphologie	22
3. Bio-écologie	47
4. Les principales espèces vectrices	87
5. La transmission vectorielle des plasmodies humaines	146
6. Faciès et typologie du paludisme en Afrique sud-saharienne	187
7. Les fondements de la lutte antivectorielle (LAV)	224
8. Les méthodes de la lutte antivectorielle	250
9. Prospective en fonction de l'évolution du climat	299
Conclusion	312
POSTFACE (Pierre AMBROISE-THOMAS)	321
BIBLIOGRAPHIE	323
TABLE DES MATIÈRES	389

Préface

Plus d'un siècle s'est écoulé depuis les grandes découvertes par Alphonse LAVERAN (1880) de l'agent causal du paludisme puis par Ronald ROSS (1897) et Giovanni-Battista GRASSI (1899) du rôle vecteur de l'anophèle dans sa transmission.

Or le paludisme reste, malheureusement, de nos jours un des grands fléaux de l'humanité. Il sévit dans les zones tropicales et particulièrement en Afrique sud-saharienne. Dans le monde, un milliard d'individus seraient infectés. Deux millions d'enfants africains en mourraient chaque année. En dépit de leur imprécision, ces chiffres de morbidité et de mortalité palustres sont impressionnants. À cela, il faut ajouter le fardeau socio-économique considérable que fait peser le paludisme sur des pays déjà déshérités. Ces estimations ont le mérite d'attirer l'attention sur le problème posé par cette endémie. Mais elles ont le défaut d'être globales et de masquer ainsi la très grande diversité des situations dans les différentes zones d'endémie qui devraient être considérées de façon particulière.

Pourtant, depuis des décennies, les observations, les recherches et les essais de lutte ou de contrôle du paludisme sont extrêmement nombreux. Ces actions ont certes permis de restreindre les aires de répartition géographique de l'endémie, de proposer de nouvelles thérapeutiques efficaces et des prises en charge des malades plus correctes. Mais, sans aucun doute, au vu de l'ampleur des moyens consentis, il existe un contraste évident entre l'importance de tous les efforts déployés et la relative modestie des résultats obtenus. Il nous semble essentiel que l'on réfléchisse profondément et sincèrement sur les raisons de ce constat afin d'en tirer tous les enseignements utiles pour le futur.

C'est dans ce contexte que Pierre Carnevale, Vincent Robert et leurs collègues proposent cet excellent ouvrage. Tous deux entomologistes médicaux, chercheurs de l'IRD, ont passé la plus grande partie de leur carrière à étudier le paludisme dans diverses régions d'Afrique. Ce sont à la fois des scientifiques de haute qualité et des hommes de terrain riches d'une très grande expérience.

Leur ouvrage centré sur le deuxième volet du triptyque « parasite-vecteur-homme » ressort autant de l'entomologie médicale que de la paludologie. Très complet, fouillé et précis, il fourmille d'observations actualisées et récentes, effectuées sur le terrain dans l'ensemble des pays d'endémie palustre. Les démonstrations s'appuient sur des données chiffrées quantitatives recueillies strictement selon les règles de la recherche scientifique. On passe de la taxonomie morphologique à la biologie moléculaire, de la biologie

des vecteurs à l'écologie, des observations descriptives aux modèles mathématiques. Au-delà de l'entomologie, les auteurs font appel à certaines connaissances en médecine, immunologie, parasitologie, génétique et même chimie. Mais toujours le propos est clair et facile à lire, empreint de réalisme et du souci de proposer en fin de compte des mesures de prévention adaptées aux conditions locales.

Il est certain que ce livre deviendra une référence pour tous les entomologistes médicaux étudiants ou seniors en quête d'une précision ou d'une référence. Il devrait tout autant se révéler indispensable à tous les scientifiques qui œuvrent dans le domaine de la paludologie, des médecins aux épidémiologistes, aux immunologistes, aux généticiens... En particulier, ils pourront y puiser toutes les informations sur cette étape essentielle qu'est la transmission du parasite avec ses diverses caractéristiques afin de les prendre en compte dans leurs propres études. Les chercheurs de laboratoire trouveront dans cet ouvrage ces réflexions indispensables que seules les observations de terrain rendent possibles. Les responsables de santé publique pourront le consulter avant de décider certaines de leurs actions de lutte, voire pour bien situer et adapter ce qui leur est proposé en matière de stratégie par des grands organismes internationaux. Finalement, je pense que ce livre s'adresse à toute personne désireuse de mieux comprendre les mécanismes complexes qui interviennent dans le paludisme.

Pour ma part, médecin biologiste, non entomologiste, longtemps impliqué dans des recherches appliquées de terrain, j'ai pris beaucoup de plaisir à sa lecture, d'autant que beaucoup de passages me rappelaient certaines anecdotes vécues avec les deux coauteurs principaux alors qu'au début des années 1980 nous étions chercheurs au centre Muraz à Bobo-Dioulasso. Qu'on me permette au gré de ce texte d'en rappeler quelques-unes qui viennent conforter certains propos de ce livre.

Par exemple celle-ci : des résultats d'enquêtes de morbidité dans les environs de Bobo nous étonnaient fort car les villages des zones de riziculture où pullulaient les anophèles apparaissaient moins atteints par le paludisme que des villages voisins de savane. Nos amis entomologistes nous démontrèrent que, dans ces zones de rizières, le *turn over* de vie des anophèles était tel que les femelles avaient une longévité qui ne leur permettait pas de transmettre les parasites. En matière de paludisme, il faut souvent se méfier de certaines idées trop facilement colportées. Non, en région tropicale toute étendue de rizières n'est pas synonyme de zone de transmission palustre : car les moustiques qui y pullulent ne sont pas forcément vecteurs comme c'est le cas dans les grandes plaines rizicoles du sud-est de l'Asie ou alors si ce sont bien des anophèles bons vecteurs, les femelles n'ont pas toujours la capacité de transmettre. Les auteurs ont bien raison de mettre en exergue cette notion essentielle : « seule est dangereuse la piqure d'une femelle anophèle déjà infectée lors d'une précédente piqure ».

En vérité, les études sur la transmission vectorielle sont à la base de toute enquête et de toute réflexion sur l'importance du paludisme en une zone donnée. Les auteurs

montrent parfaitement que les caractéristiques diverses de la transmission permettent de décrire différents faciès de transmission qui eux-mêmes conditionnent divers faciès épidémiologiques du paludisme. Bien entendu, à ce dernier niveau intervient l'état de prémunition de l'hôte. Ce phénomène naturel d'acquisition d'une résistance immunitaire est un bienfait pour les populations des zones d'endémie. Remarquablement décrite par E. Sergent, cette prémunition est malheureusement fragile, longue à apparaître et, pour se consolider, nécessite d'être entretenue par des infections répétées. Elle ne devient donc efficace qu'après qu'ait été payé par les populations un lourd tribut en termes de morbidité et de mortalité. Elle est donc étroitement liée aux différentes caractéristiques de la transmission. C'est l'étude du couple « transmission-prémunition » qui est à la base de toute compréhension du problème posé par le paludisme endémique dans une région donnée. Il y a un paludisme maladie et un paludisme infection asymptomatique qui favorise l'acquisition d'une prémunition. En l'état actuel de nos moyens de lutte, combattre le premier et admettre, voire préserver le second, devraient être nos objectifs. Ces idées entretenaient nos réflexions au centre Muraz et en 1983 nous écrivions ensemble une monographie sur « les paludismes » en Afrique noire¹ qui mettait l'accent sur ces faciès épidémiologiques et aussi sur l'intérêt de la quantification des infections. Une quinzaine d'années plus tôt, était constatée l'impossibilité de la mise en place du grand programme mondial d'éradication du paludisme basé sur une stratégie très simple (simpliste ?) et univoque : les aspersions domiciliaires de DDT sur l'ensemble des régions d'endémie. Nous pensions que ce programme n'avait pas pris en compte ces notions essentielles dont nous venons de parler. Nous continuons de penser que toute nouvelle stratégie de lutte antipalustre doit prendre en compte cette notion de diversité et que les mesures préconisées doivent être adaptées aux situations locales².

Par ailleurs, à juste titre, les auteurs développent largement la question des gîtes larvaires liés aux activités anthropiques et aux modifications de l'environnement. Il s'agit là d'un problème qui devient de plus en plus préoccupant à l'heure où de nombreux gouvernements appuyés par des organismes internationaux lancent de grands programmes de développement hydro-agricole avec en particulier la construction de très nombreux petits barrages dans les zones de savane. Il est évidemment hors de question de s'opposer à ces projets qui conditionnent le développement économique mais il serait judicieux d'imposer que ces projets prévoient un volet sanitaire dans leur élaboration. Le coût d'un tel volet serait très réduit par rapport au budget total de ces opérations, mais il permettrait de réaliser des études sanitaires et environnementales

1. Baudon D., Roux J., Carnevale P., Molez J.-F., Gazin P., 1984 – Les paludismes en Afrique inter-tropicale - Stratégies de contrôle des paludismes. *Études Médicales*, 3 : 167-176.

2. Baudon D., Carnevale P., Ambroise-Thomas P., Roux J., 1987 – La lutte antipaludique en Afrique : de l'éradication du paludisme au contrôle des paludismes. *Rev. Épidémiol. Santé Publ.*, 35 : 401-415.

concernant plusieurs endémies et en particulier le paludisme, d'évaluer les risques et de mettre en place des mesures préventives et curatives adaptées.

La partie lutte antivectorielle est traitée en détail et de façon complète. On y trouve beaucoup de précisions et d'informations. Pour ma part, je constate que de nos jours, sur le plan des actions concrètes à appliquer sur le terrain, des progrès certains ont été réalisés en matière de diagnostic par l'utilisation de bandelettes pourtant encore d'un coût trop élevé et aussi en matière de traitements efficaces capables de contrer les phénomènes de résistance du parasite aux antimalariques. Mais, c'est l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides qui est proposée par l'OMS comme stratégie de prévention d'envergue. De nombreux essais plus ou moins étendus ont été effectués dans le monde et en particulier en Afrique sud-saharienne. Des campagnes d'envergue étendues à l'ensemble d'un État sont maintenant en cours au Togo et au Niger. Nous disposons donc de nombreuses observations et évaluations scientifiques quant à l'efficacité de cette méthode. C'est un fait qu'elle entraîne une chute de la transmission et une réduction des épisodes cliniques et aussi de la mortalité. Notre objectif essentiel n'est-il pas d'empêcher les populations des zones d'endémie de souffrir et de mourir du paludisme ? D'ailleurs, et c'est très important, cette méthode n'entrave pas l'acquisition d'une prémunition même si elle peut influencer sur elle. On peut regretter que cette méthode rencontre pourtant l'opposition de certains scientifiques dont les critiques d'ailleurs s'opposent. Certains pensent qu'à long terme cela va empêcher l'acquisition de cette heureuse prémunition qu'il faut respecter à tout prix. Il s'agit là d'une idée théorique qui supposerait pour arriver à ce stade que les populations vivent en permanence sous des moustiquaires comme sous une cloche. D'autres au contraire, avec un souci extrême de l'éthique, lui reprochent de laisser se développer les infections. Pourtant on sait bien que la chimioprophylaxie hebdomadaire systématique longtemps préconisée par l'OMS a laissé un souvenir médiocre. Cela ne marche pas. D'abord parce qu'elle est irréalisable en pratique, ensuite parce qu'elle inhibe l'acquisition de la prémunition et qu'elle favorise la résistance du parasite aux antimalariques utilisés. C'est pourquoi, au début des années 1980, nous avons préconisé une véritable chimioprophylaxie de la létalité palustre en zones d'endémie basée sur un traitement antimalarique systématique devant tout accès fébrile, en association ou non avec d'autres traitements. Prise en compte par l'OMS, cette stratégie est en fait spontanément suivie dans les structures de santé des pays d'endémie. Améliorons-la par les possibilités nouvelles de meilleurs diagnostics et de traitements plus efficaces que nous avons évoqués plus haut. On peut aussi y rattacher dans une attitude préventive, les traitements spécifiques périodiques de certains groupes à risque comme les femmes enceintes par exemple. Mais évitons le dogmatisme, restons réalistes et pragmatiques, sachons utiliser toutes les armes à notre disposition en les adaptant aux diverses situations. Dans cet esprit, il faut encourager l'utilisation très large des moustiquaires imprégnées dont les effets bénéfiques sont à présent prouvés.

Je ne peux m'empêcher de rappeler ici que c'est en 1984, lors d'un grand congrès international sur le paludisme³, que Pierre Carnevale a présenté ce nouveau moyen de lutte que sont les moustiquaires imprégnées d'insecticides. Après de très nombreuses communications de parasitologie fondamentale et surtout d'immunologie et de biologie moléculaire, la dernière après-midi était consacrée enfin aux recherches de terrain. La présentation de Pierre Carnevale fut accueillie poliment mais avec beaucoup d'incrédulité et même une certaine condescendance chez certains. Pendant très longtemps, cette idée originale mais trop simple, issue du centre Muraz-OCCGE, fut jugée plutôt folklorique. Elle fut l'objet de bien des sarcasmes... Je peux en témoigner. Il faut dire qu'à l'époque, après l'abandon du grand programme d'éradication, les paludologues de terrain n'étaient plus très écoutés. De façon sans doute excessive, la communauté scientifique avait basculé et mettait tous ses espoirs dans les sciences fondamentales et la survenue d'un vaccin contre le paludisme qu'on nous promettait dans les dix prochaines années... Voilà encore une belle leçon à méditer. Entendons-nous bien. En matière de paludisme, les recherches fondamentales restent absolument nécessaires, et en particulier sont prioritaires celles visant à l'obtention d'un vaccin utilisable dans les pays d'endémie. En attendant leurs résultats, les populations de ces régions souffrent et meurent du paludisme. Notre devoir est de nous en préoccuper. Nous devons les soulager.

Je parlais de réalisme et de pragmatisme. Ce sont des qualités que l'on doit retrouver chez les chercheurs de terrain. Les auteurs de cet ouvrage et leurs collaborateurs le sont profondément. Être un scientifique effectuant ses recherches sur le terrain, là où se passe le phénomène étudié, suppose aussi d'autres qualités. En particulier, avoir une excellente connaissance des avancées de la science dans son propre domaine afin de pouvoir les utiliser au mieux dans ses propres études. Mais, sur le terrain, on ne travaille pas sur un aspect particulier que l'on peut cerner en laboratoire avec éventuellement l'aide d'animaux d'expérience ; au contraire, on a affaire à des phénomènes complexes touchant des populations d'individus. Dans notre cas, il s'agit d'hommes, de moustiques et de *Plasmodium*. Il est alors nécessaire d'être attentif à ce qui se passe à côté de son propre domaine et de prendre en compte les données fournies par d'autres disciplines scientifiques, par exemple dans le cadre de la paludologie : la médecine clinique et la physio-pathologie, l'épidémiologie, l'immunologie, la génétique ou encore la socio-anthropologie, la climatologie, l'écologie... Il y a un siècle un chercheur pouvait espérer approcher de cette polyvalence. Ce fut le cas par exemple de biologistes pasteurien, d'ailleurs souvent aussi médecins. Ce n'est plus vraiment possible de nos jours vue l'étendue, sans cesse progressive de nos connaissances dans les diverses disciplines biologiques. Sur le terrain, on contourne cette limite en travaillant de

3. Darriet F., Robert V., Vien D.T., Molez J.-F., Carnevale P., 1984 – « First evaluation of permethrin impregnated bed-nets for malaria vector control in a west Africa pilot-village ». In : Abstract of the XIth International congress for tropical medicine and malaria, Calgary, Canada, 16-22 September, p. 33.

plus en plus en équipes pluridisciplinaires. Dans des institutions diverses, Pierre Carnevale et Vincent Robert, entomologistes médicaux, ont vécu très concrètement cette nécessaire pluridisciplinarité dont ils ont su tirer le meilleur parti. Ils y sont l'un et l'autre particulièrement attachés.

L'entomologie médicale est en soi une véritable discipline scientifique dont nous avons un besoin indispensable pour l'étude des maladies transmises par des vecteurs au sens large du mot. Différentes espèces de moustiques, mouches, phlébotomes, puces, tiques... voire mollusques interviennent dans la transmission de nombreuses maladies. J'en oublie sans doute et je laisse le soin au lecteur de relier ces noms énumérés à leurs maladies correspondantes. Et pourtant, on ne peut qu'être inquiet en constatant que cette discipline scientifique se trouve plutôt en difficulté. À ma connaissance, en Europe, il n'existe que quelques rares cours d'entomologie médicale, en Angleterre, en Belgique... En France, il existait à l'Orstom, devenu IRD, un grand cours très réputé qui a produit plusieurs générations d'entomologistes médicaux dont certains de grand renom, qui ont apporté beaucoup à nos connaissances et sont à l'origine d'un grand nombre d'actions de lutte remarquables contre différentes maladies à transmission vectorielle. Ce cours se déroulait sur deux années, l'une se passait à l'IRD, l'autre dans les laboratoires de l'institut Pasteur. Hélas, l'IRD a supprimé cette formation il y a quelques années. C'est pourquoi il faut saluer la reprise d'un enseignement comparable dans le master international d'entomologie médicale et vétérinaire au Bénin, co-organisé par l'université d'Abomey-Calavi et l'université de Montpellier-II. Par ailleurs, un cours Pasteur, co-organisé par l'institut Pasteur de Paris et l'IRD, continue à former, tous les deux ans, en deux mois, une petite promotion d'entomologistes médicaux. Il serait sans doute important de redonner plus de vigueur à l'entomologie médicale française qui fut et reste prestigieuse et reconnue dans le monde entier. Oui, l'entomologie médicale est une discipline à part entière et indispensable.

Le lecteur trouvera sans doute passionnant l'ouvrage remarquable que nous présentent Pierre Carnevale, Vincent Robert et leurs collaborateurs. Qu'ils en soient félicités et remerciés. D'autant plus que ce livre vient parfaitement à point. Au moment où la communauté internationale, avec l'aide de puissants organismes comme le Fonds global, la Banque mondiale ou l'OMS, semble bien décidée à s'attaquer au problème posé par le paludisme dans le monde et à y consacrer des moyens considérables. Dans ce contexte, cet ouvrage apportera sans doute une excellente contribution aux réflexions en cours. Plus d'un siècle après les grandes découvertes fondatrices, après bien des tâtonnements et des déceptions, il est bien possible que dans les décennies qui viennent, l'humanité arrive enfin à maîtriser ce fléau qu'est pour elle le paludisme. Nous en formulons l'espoir.

Professeur Jean ROUX
Médecin général du Service de santé des Armées (R)
Réseau international des instituts Pasteur (R)

Introduction

Depuis les travaux de ROSS (1897) en Inde et de GRASSI et ses collaborateurs (1899a, 1899b) en Italie on sait que le parasite du paludisme (découvert par Laveran en 1880 en Algérie) n'est pas véhiculé par le mauvais air « mal'aria » mais transmis d'homme à homme par l'intermédiaire d'un vecteur biologique, un moustique du genre *Anopheles* (étymologiquement, du grec « a » privatif et « Opheles » utile, autrement dit insecte dénué d'utilité).

L'entomologie est un des volets de l'étude du (des) paludisme(s) et la lutte antivectorielle fait partie de la lutte antipaludique dont elle représente une des premières méthodes de prévention (ROSS, 1911 ; OMS, 1994). Mais pour être efficace cette lutte antivectorielle doit être basée, notamment, sur une identification spécifique, voire sub-spécifique, des vecteurs et une connaissance approfondie de leur biologie dans les zones considérées.

Il existe 484 « espèces » d'anophèles (HARBACH, 2004), mais seulement une soixantaine assurent, avec plus ou moins d'efficacité, la transmission des plasmodies humaines. Les anophèles ont également une importance en santé humaine par la transmission de la filaire de Bancroft, *Wuchereria bancrofti* et d'arbovirus (O'Nyong Nyong, Tataguine, Nyando, Trubanaman, etc.).

Les anophèles ont une répartition quasiment mondiale à l'exception des zones polaires (nord du Canada, Alaska, nord de la Sibérie, Groenland, Islande, Antarctique), des îles du Pacifique central (à l'est du Vanuatu comme les îles de la Polynésie française) ou occidental (Nouvelle-Calédonie), de quelques îles isolées de l'Atlantique (Sainte-Hélène, Açores, Madères, etc.) et de l'océan Indien (Seychelles, Rodrigues, Kerguelen), ainsi que des Falkland, du sud du Chili et de l'Argentine, etc. Certaines espèces ont une

Encadré 1 Le taxon <i>Anopheles</i> , questions d'orthographe				
pas d'article majuscule pas d'accent invariable en italique	latin	français		article pas de majuscule accent nom masculin
	<i>Anopheles</i>	=	un anophèle	singulier
	<i>Anopheles</i>	=	des anophèles	pluriel
	adjectif		anophélien, anophéliens anophélienne, anophéliennes	

aire de distribution limitée à des milieux particuliers (espèces cavernicoles troglobies ou troglaphiles comme *Anopheles hamoni* ou *An. caroni*), d'autres ont une répartition plus large comme les espèces du complexe Gambiae trouvées de la frange sahélienne sud-saharienne à l'Afrique australe en passant par la forêt d'Afrique centrale. La colonisation d'un biotope est essentiellement liée à l'écologie larvaire qui peut être plus ou moins stricte, et inféodée à certains environnements, ou ubiquiste et adaptée à une large gamme de milieux.

Le cycle biologique des anophèles comprend deux phases (fig. 1) :

- une phase aquatique pour les stades préimaginaux ou immatures, œuf, larves (avec 4 stades larvaires entrecoupés chacun d'une mue) et nymphe ; les stades larvaires concernent une période de *croissance* avec une augmentation notable de taille qui peut être de l'ordre de 10 fois, du stade I au stade IV ; ce phénomène d'accroissement ne se retrouvera plus dans la phase ultérieure ;
- une phase aérienne pour le stade adulte ou imaginal, avec des mâles et des femelles. C'est la période de reproduction et de dispersion. Le mâle se nourrit exclusivement de jus sucrés, tandis que la femelle s'alimente non seulement de jus sucrés (qui procurent l'énergie nécessaire pour le vol) mais aussi de sang humain et (ou) animal qui permet le développement des ovaires. Chez les anophèles, seule la femelle est hématophage, et c'est au cours d'un repas de sang qu'elle peut ingérer et (ou) transmettre le parasite.

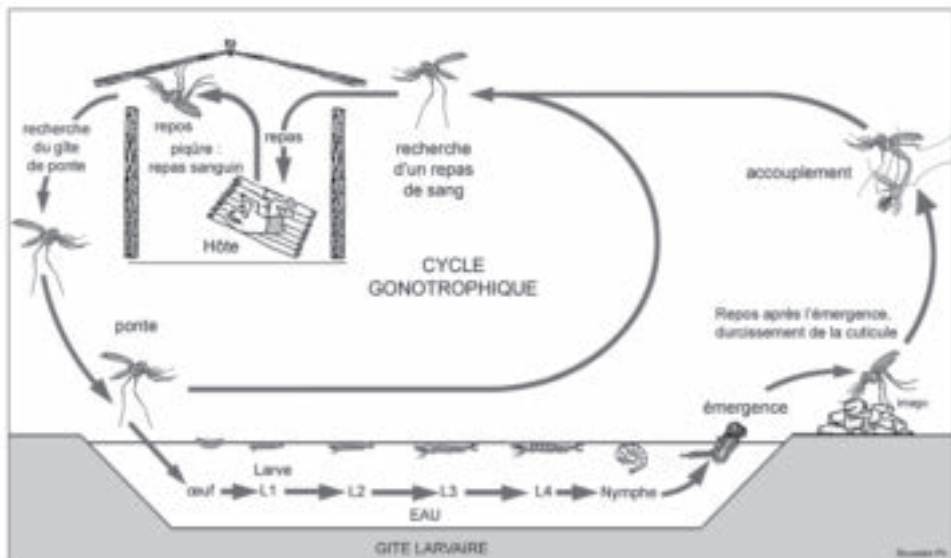


Figure 1

Le cycle biologique des anophèles

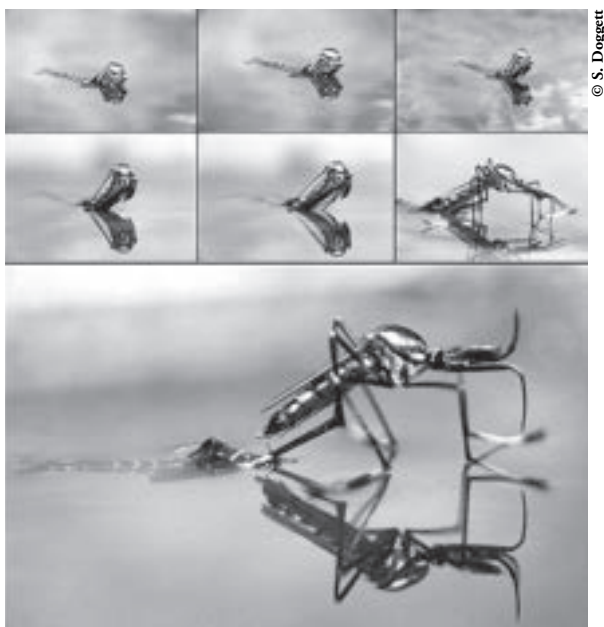
Ce cycle est fondamentalement similaire pour tous les moustiques, mais avec des variations éthologiques selon les espèces et les conditions écologiques.

Encadré 2

Principales étapes de l'entomologie médicale sur les anophèles

L'étude des vecteurs et la lutte antivectorielle impliquent 5 étapes de base :

- reconnaître les Culicidae (= moustiques) des autres diptères qui paraissent présenter certaines similitudes morphologiques (Tipulidae, Chironomidae...), mais ne piquent pas ;
- reconnaître les anophèles des autres moustiques ;
- identifier les différentes espèces (et sous-espèces) d'anophèles et les vecteurs ;
- étudier la biologie, larvaire et imaginale, les comportements trophiques, les variations saisonnières de densité, de longévité et d'infectivité, évaluer la capacité vectorielle, etc. ;
- en déduire les moyens et les stratégies de lutte appropriés, en particulier par l'analyse de la sensibilité des populations aux insecticides et le suivi de son évolution lors de campagnes de lutte avec l'emploi d'insecticides.



© S. Doggett

Photo 1
Émergence imaginale d'un *Toxorhynchites*,
passage de la vie aquatique à la vie adulte d'un moustique

1 Position systématique

Les vecteurs des plasmodies de mammifères, y compris les plasmodies humaines appartiennent tous au genre *Anopheles* qui occupe une position taxonomique bien précise (Encadré 3).

Encadré 3 Position taxonomique des anophèles (d'après KNIGHT et STONE, 1977)

Embranchement	: Arthropoda	(= pattes articulées)
Classe	: Insecta	(= corps segmenté en trois parties)
Sous-classe	: Pterygota	(= avec des ailes)
Ordre	: Diptera	(= avec 2 ailes)
Sous-ordre	: Nematocera	(= avec antennes rondes et longues)
Famille	: Culicidae	(= moustiques)
Sous-famille	: Anophelinae	(= anophèle)
Genres	: <i>Anopheles</i> , <i>Bironella</i> , <i>Chagasia</i>	

La famille des Culicidae, synonyme du terme courant de « moustiques », comprend plus de 3 300 espèces regroupées en 37 genres. Elle est divisée en 2 sous-familles :

– Culicinae qui comprend tous les genres de moustiques (34) autres que ceux de la sous-famille Anophelinae, avec les genres *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Haemagogus*, *Sabethes*, *Psorophora*, *Toxorhynchites*, etc. ; ce sont des moustiques vulnérants (à l'exception des *Toxorhynchites*) et, pour certains, vecteurs de maladies humaines (fièvre jaune, dengue, Chikungunya, filarioses, etc.) et animales (*Plasmodium* d'oiseaux et de reptiles, fièvre de la vallée du Rift, West Nile, filarioses, etc.). On notera que les classifications récentes placent le genre *Toxorhynchites* dans une tribu à part au sein des Culicinae (HARBACH & KITCHING, 1998) ; ce sont de gros moustiques non vulnérants dont la trompe ne permet pas de piquer ; les larves sont carnivores et ont été utilisées en lutte biologique sans donner de résultats durables (voir photos ci-après).

– Anophelinae qui comprend les vecteurs de toutes les espèces de *Plasmodium* parasitant les sujets humains.



© S. Doggett

Photo 2
Toxorhynchites femelle



© S. Doggett

Photo 3
Toxorhynchites mâle



© IRD/N. Rahola

Photo 4
Culex pipiens



© CDC/J. Gathany

Photo 5
Aedes albopictus



© IRD/N. Rahola

Photo 6
Aedes aegypti



© R. C. Russell

Photo 7
Anopheles amictus

Encadré 4
Création du genre *Anopheles*
par J. W. Meigen en 1818

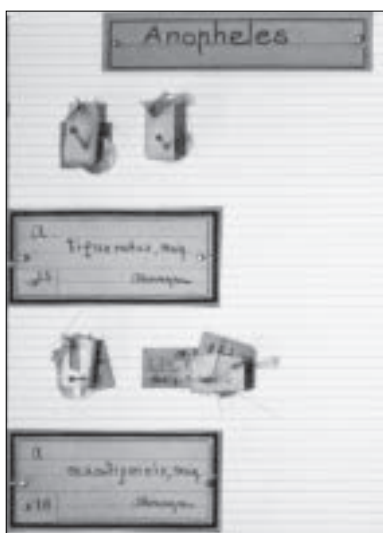
Johann Wilhem Meigen publie en 1818 à Aachen (Aix-la-Chapelle) un ouvrage fondateur sur la systématique et la classification des Diptères, *Systematische Beschreibung der bekannten Europäischen zweiflügeligen Insekten* (Description systématique des insectes à deux ailes d'Europe).

Le genre *Anopheles* y est créé, comprenant deux espèces *An. bifurcatus* Linn. et *An. maculipennis* Hoffing. précédemment décrites sous le genre *Culex*. La première de ces espèces n'était à l'époque pas connue comme hématophage et, comme le souligne ROUBAUD (1918), étymologiquement, le terme *Anopheles* signifie : qui est sans utilité, qui n'est bon à rien ; cela est à mettre en liaison avec le fait que, dans les climats tempérés, les anophèles autochtones ne prennent qu'exceptionnellement leurs repas de sang sur l'homme.



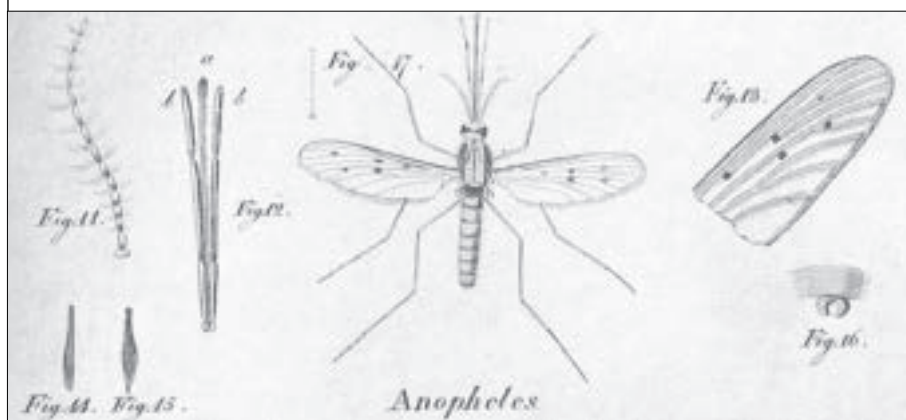
Reproduction de la page de titre originale du livre de J.W. Meigen, 1818

© IRD/V. Robert



Carton à insecte de la collection Meigen, au laboratoire d'Entomologie du Muséum national d'histoire naturelle à Paris

© IRD/V. Robert



© IRD/V. Robert

Reproduction de la planche originale de J.W. Meigen, 1818

Le catalogue des moustiques du monde de KNIGHT et STONE (1997) reconnaît trois genres dans la sous-famille des Anophelinae :

- le genre *Chagasia* Cruz, 1906, avec 4 espèces, toutes en région néotropicale, du Mexique à l'Argentine ; ce sont des moustiques forestiers, zoophages et non vecteurs d'agents du paludisme ;

- le genre *Bironella* Theobald, 1905, avec 2 sous-genres : *Bironella* Theobald, 1905 avec 5 espèces et *Brugella* Edwards, 1930, avec 2 espèces. Ces espèces sont présentes en région australienne et ne sont pas vectrices d'agents du paludisme ;

- le genre *Anopheles* Meigen, 1818. REINERT (2001) recommande d'utiliser *An.* comme abréviation du nom de genre, et nous nous y conformerons ici. *Anopheles* regroupe 6 sous-genres revus par HARBACH (2004) :

- le sous-genre *Anopheles* Meigen, 1818, avec 189 espèces cosmopolites dont les vecteurs *An. atroparvus*, *An. labranchiae*, *An. maculipennis*, *An. sacharovi*, *An. messeae*, *An. freeborni*, *An. hermsi*, *An. quadrimaculatus*, *An. pseudopunctipennis*, *An. vestitipennis*, *An. sinensis*, *An. barbirostris*, etc. ;

- le sous-genre *Cellia* Theobald, 1902, avec 239 espèces de l'Ancien Monde dont les vecteurs *An. balabacensis*, *An. culicifacies* s.l., *An. funestus*, *An. gambiae* s.l., *An. nili*, *An. moucheti*, *An. pharoensis*, *An. sergentii*, *An. stephensi*, *An. maculatus* s.l., *An. farauti*, *An. dirus* s.l., *An. subpictus*, *An. superpictus*, *An. sundaicus* s.l., *An. minimus* s.l., *An. amictus*, etc. ;

- le sous-genre *Nyssorhynchus* Blanchard, 1902, avec 33 espèces néotropicales, dont les vecteurs *An. albimanus*, *An. albitarsis*, *An. aquasalis*, *An. darlingi*, *An. nuneztovari*, etc. ;

- le sous-genre *Kerteszia* Theobald, 1905, avec 12 espèces néotropicales dont *An. bellator*, vecteur d'agents de paludisme et inféodé aux broméliacées aux stades préimaginaux ;

- le sous-genre *Lophopodomyia* Autunes, 1937, avec 6 espèces néotropicales ;

- le sous-genre *Stethomyia* Theobald, 1902, avec 5 espèces néotropicales.

Le genre *Anopheles* comprend 484 espèces selon HARBACH (2004), mais le nombre est variable selon les auteurs avec les récents travaux de morphotaxonomie, de cytotaxonomie ou de taxonomie moléculaire. De nouvelles espèces au sein des complexes d'espèces jumelles (cf. chapitre 4) peuvent être identifiées ou des synonymies reconnues. Une soixantaine d'espèces environ sont des vecteurs, dont une trentaine sont de bons vecteurs ; leur distribution et leur efficacité varient selon les régions géographiques. En Afrique sud-saharienne, on considère qu'il existe quelque 150 espèces d'anophèles, dont une douzaine sont d'excellents vecteurs et certains parmi les meilleurs vecteurs mondiaux, comme *An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. nili*, *An. moucheti*.

2 Morphologie

Les moustiques sont des insectes à métamorphose complète (insectes holométaboles) de sorte que l'adulte, la larve et la nymphe ont des morphologies très différentes, adaptées à leurs modes de vie, aquatique pour les stades préimaginaux et aérien pour le stade adulte ou imaginal.

La morphologie externe des larves et des adultes permet la différenciation rapide au niveau de la sous-famille (*Anophelinae* versus *Culicinae*) et des genres. Au niveau spécifique, la morphologie externe permet aussi de différencier les espèces entre elles. Cependant, dans le cas d'espèces jumelles, il faut souvent faire appel à des techniques complémentaires : croisements, cytogénétique, analyses isoenzymatiques, biologie moléculaire.

L'ŒUF

Une ponte d'anophèle est composée habituellement de 50 à 300 œufs, de forme allongée, chacun ayant 1/2 millimètre de longueur. Les œufs sont pondus de couleur blanche, puis brunissent. Les œufs d'*Anopheles* sont pondus isolément, en vol, sur la surface de l'eau, et possèdent généralement deux flotteurs latéraux (fig. 2).

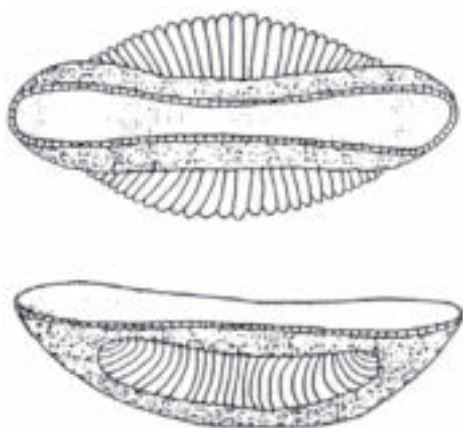


Figure 2
Œufs d'*Anopheles*,
d'après RUSSELL *et al.*, 1963

L'œuf comprend 3 membranes : la première (interne) entoure le vitellus et l'embryon, la deuxième est l'endochorion qui va durcir peu après la ponte et être colorée (brun foncé), la troisième (externe) est l'exochorion qui présente différentes ornementsations. La forme et l'ornementation des œufs ont permis la première reconnaissance des différentes espèces du complexe *An. maculipennis* dans la région paléarctique (= Eurasie) (fig. 3) et, de ce fait, la compréhension de la répartition géographique du paludisme en Europe. En effet, certaines espèces, comme *An. atroparvus* inféodé

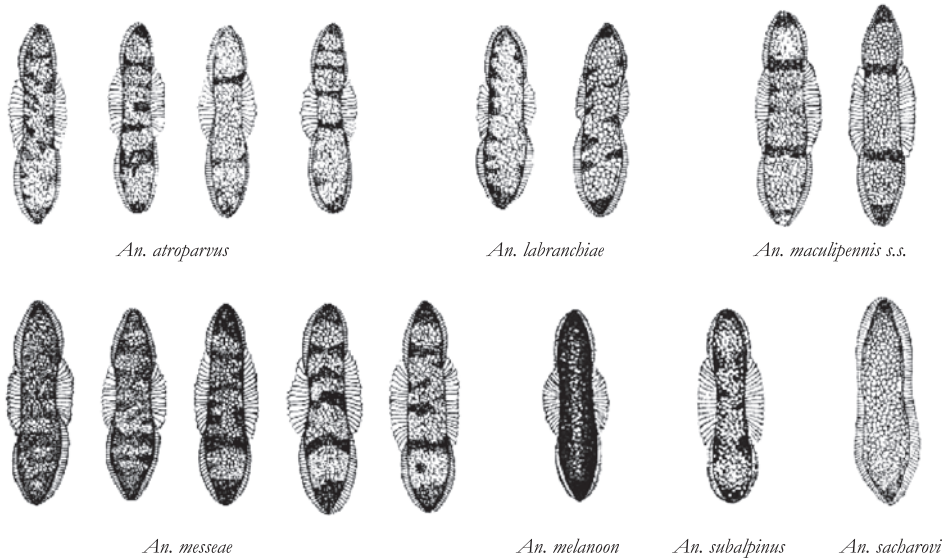


Figure 3
Les œufs des différentes espèces du complexe *An. maculipennis*
d'après GUTSEVICH *et al.*, 1974

aux eaux saumâtres, étaient associées à la présence de paludisme alors que d'autres, comme *An. messeae* et *An. maculipennis*, occupaient des zones sans paludisme (d'où la notion d'anophélisme sans paludisme) (HACKETT, 1937).

Les œufs d'*An. maculipennis* sont clairs avec 2 bandes transversales ; les œufs d'*An. messeae* sont sombres avec souvent de grands flotteurs, les œufs d'*An. melanoon* sont uniformément sombres, les œufs d'*An. sacharovi* sont uniformément gris clair sans flotteurs (ou avec des flotteurs rudimentaires). Les analyses génétiques récentes ont confirmé l'existence de différentes espèces cryptiques au sein du complexe *An. maculipennis*, auparavant mises en évidence sur les caractères morphologiques des œufs (COLLINS & PASKEWITZ, 1996 ; MARINUCCI *et al.*, 1999 ; PROFT *et al.*, 1999 ; ROMI *et al.*, 2000 ; BOCCOLINI *et al.*, 2002).

Les œufs d'anophèles ne résistent généralement pas à la dessiccation et éclosent dans les 48 heures après l'oviposition, dès que l'embryon est entièrement développé. Ce délai est allongé lorsque la température diminue, par exemple de 2,5 jours à 25 °C à 7 jours à 16 °C pour *An. minimus* (THOMSON, 1940). MARTINI (1923) a observé un délai de 6 semaines pour l'éclosion d'œufs d'*An. claviger* déposés sur un sol humide et maintenus à 20 °C. HORSFALL et PORTER (1946) ont noté que des œufs d'*An. punctulatus* et d'*An. farauti* restaient viables 14 jours sur une surface humide (au laboratoire) avec une éclosion rapide dès leur mise en eau. BEIER *et al.* (1990) ont montré que des œufs

d'*An. gambiae* et d'*An. funestus* maintenus en condition humide pouvaient éclore respectivement 12 et 10 jours après la ponte. SHILILU *et al.* (2004) ont conservé des œufs d'*An. gambiae* sur plusieurs substrats, secs ou humides, et notés que, sur support sec, le pourcentage d'éclosion diminue de façon drastique de 78-83 % le premier jour à 20-23 % le cinquième jour.

HURLBUT (1943) a exposé des œufs d'*An. quadrimaculatus* à différentes températures et noté les délais d'éclosion suivants : 38 heures à 28 °C ; 54-58 heures à 23 °C ; 109 heures à 18 °C et 358-368 heures à 12 °C. Les œufs d'anophèles ne résistent pas à des températures > 40 °C (THOMSON, 1940) ni au froid, bien que des œufs d'*An. quadrimaculatus* aient été maintenus 2 semaines au réfrigérateur par BOYD *et al.* (1935) pour leurs élevages.

Chez *An. anthropophagus* (synonyme d'*An. lesteri*, voir HARBACH, 2004), en Chine centrale, il peut y avoir une diapause des œufs qui sont pondus à la surface de l'eau en automne et n'éclosent qu'au printemps suivant. Chez *An. walkeri*, aux USA, il peut y avoir 2 types d'œufs (morphologiquement et physiologiquement différents) : ceux pondus en été éclosent en quelques jours tandis que les œufs pondus en hiver éclosent seulement au printemps suivant (THOMSON, 1938).

Au stade de l'œuf, il est possible de reconnaître les *Anopheles* des *Aedes* et des *Culex* :

- les œufs d'*Aedes* sont pondus isolément sur un support à proximité de l'eau et résistent à la dessiccation ; l'éclosion nécessite un stimulus spécial ;
- les œufs de *Culex* (et de *Coquillettidia*) sont réunis et forment une sorte de barquette flottant sur l'eau (on parle souvent d'œufs en nacelle) ;
- les œufs d'*Anopheles* sont pondus isolément sur l'eau et, soumis au jeu des tensions superficielles, se regroupent parfois par leur extrémité pour former des sortes d'étoiles (à 6 œufs) sur l'eau.

LA LARVE

Les larves d'anophèles se reconnaissent des autres larves d'insectes aquatiques par, entre autres, l'absence de pattes et un thorax relativement gros.

Au cours de son développement, la larve subit 3 mues et passe ainsi par 4 stades larvaires morphologiquement comparables ; la mue qui survient entre chaque stade permet l'accroissement de la taille de la larve pendant que la nouvelle cuticule durcit. Au stade IV la larve d'anophèle mesure environ 12 à 15 mm.

Morphologiquement, la larve (fig. 4) se compose de trois parties : la tête, le thorax et l'abdomen.

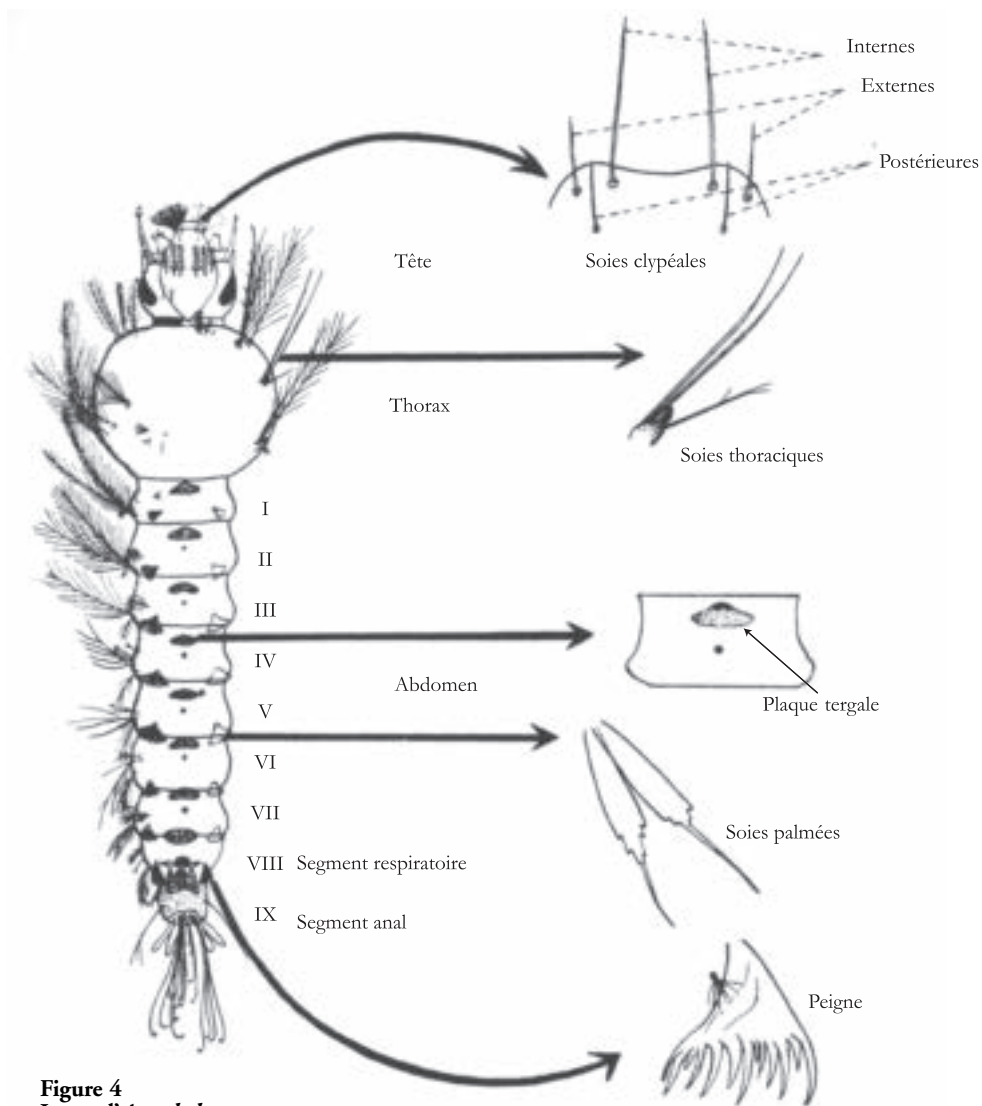


Figure 4
Larve d'*Anopheles*,
 d'après M. HOLSTEIN, 1949

La tête

La tête porte les 2 antennes, 2 gros yeux composés, une paire de brosses buccales qui servent à créer un courant d'eau apportant les particules alimentaires au niveau de la bouche qui est en position ventrale; on estime qu'une larve de stade IV peut ainsi



**Visualiser les larves d'*Anopheles*
 à différents stades (L1 à L4)**

et la nymphe sur le site :

**[http://www.arbovirus.health.nsw.gov.au/
 areas/arbovirus/mosquit/photos/
 anopheles_instars.jpg](http://www.arbovirus.health.nsw.gov.au/areas/arbovirus/mosquit/photos/anopheles_instars.jpg)**

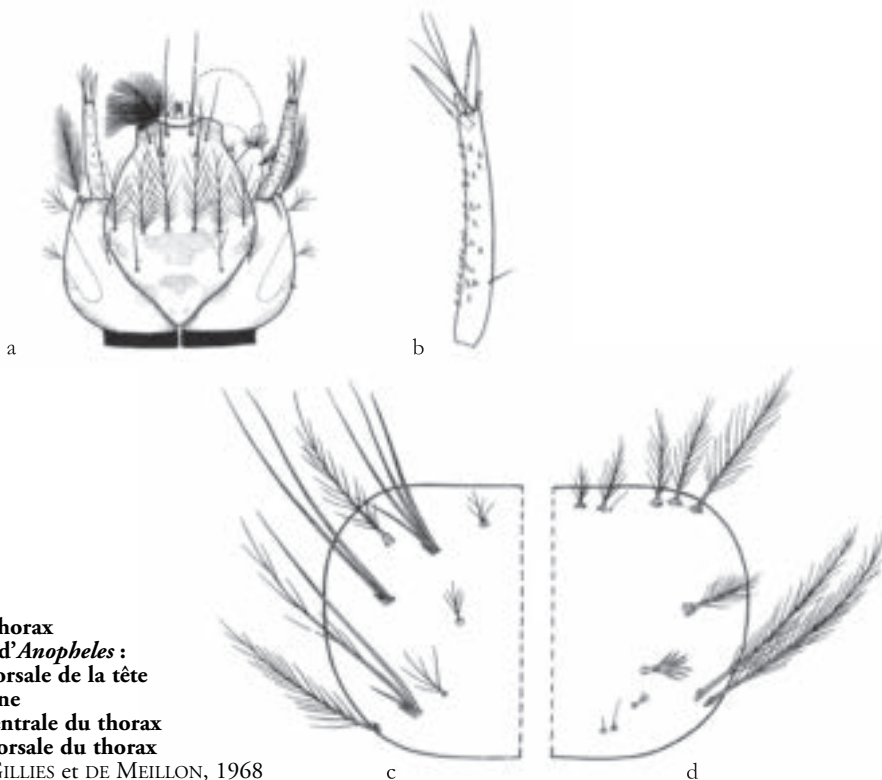


Figure 5
Tête et thorax
de larve d'*Anopheles* :
a) vue dorsale de la tête
b) antenne
c) vue ventrale du thorax
d) vue dorsale du thorax
d'après GILLIES et DE MEILLON, 1968

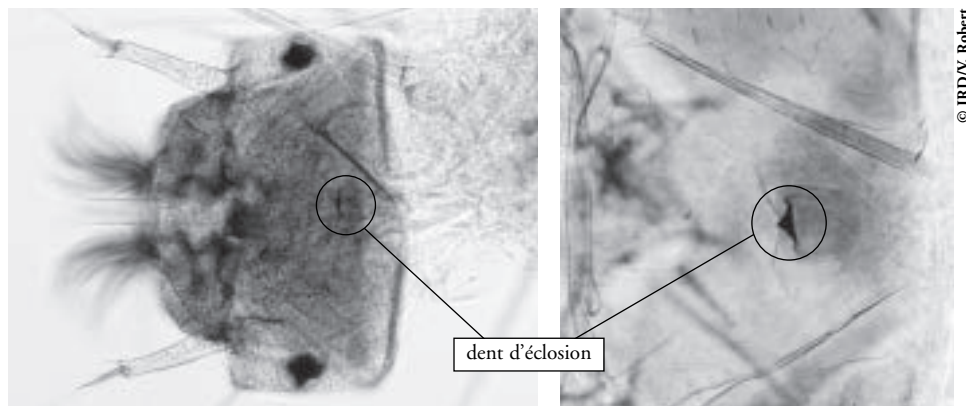


Photo 8
Vue dorsale de la tête d'une larve d'*Anopheles gambiae*, stade I,
avec agrandissement de la dent d'éclosion

brasser et filtrer 0,5 à 2 litres d'eau par jour. Au repos, la larve d'anophèle se tient parallèlement sous la surface de l'eau, la face dorsale vers le haut. Lorsque la larve s'alimente, grâce à la capacité de torsion du cou, sa tête fait une hémirrotation (180°) et la bouche arrive au niveau de la surface, les brosses buccales brassent alors l'eau et

filtrent les particules alimentaires (levures, bactéries, micro-planctons, micro-algues, grains de pollen, etc.) qui, si elles sont sélectionnées, sont alors broyées entre les mandibules et le labiohypopharynx puis ingérées dans la cavité buccale. Lorsque le repas est achevé, la tête se tourne de nouveau et reprend sa position initiale. Chez les anophèles, la larve s'alimente en surface (= *surface feeder*), tandis qu'elle s'alimente en profondeur chez les autres moustiques de la sous-famille Culicinae.

La tête comporte de nombreuses soies qui sont utilisées pour la diagnose spécifique (identification des espèces), notamment les soies préclypéales internes et externes (fig. 5).

À l'éclosion, la larve de stade I mesure 1 à 2 mm ; elle présente, sur la tête, une dent d'éclosion (photo 8) qui a servi à percer, et ouvrir, le chorion de l'œuf. Cette dent n'existe pas chez les stades ultérieurs.

Le thorax

La liaison entre la tête et le thorax se fait par l'intermédiaire d'une membrane, au niveau du cou, qui permet la rotation à 180° de la tête lors de l'alimentation.

Le thorax n'apparaît pas segmenté, mais il se compose de 3 segments coalescents (pro- méso- et métathorax), chacun portant de nombreuses soies dont la forme et la taille différent (fig. 5) selon leur implantation (les soies ventrales sont différentes des dorsales) et selon les espèces. Ces soies ont reçu une numérotation (chétotaxie) et sont utilisées pour la diagnose spécifique.

Au niveau du prothorax se situent les 2 glandes salivaires qui présentent, chez les larves de stade IV-fin, des chromosomes polytènes dont l'examen cytomorphologique a été mis à profit pour la reconnaissance des espèces et des « formes chromosomiques » dans le cas des complexes d'espèces jumelles, notamment chez *An. gambiae* (COLUZZI, 1966 ; COLUZZI & SABATINI, 1967) ou des formes Folonzo ou Kiribina chez *An. funestus* (COSTANTINI *et al.*, 1999).

L'abdomen

Il comprend 9 segments bien visibles, chacun portant différentes ornementsations, notamment la plaque tergale et les plaques accessoires, des soies, simples ou branchues ou palmées, etc. qui sont utilisées pour reconnaître les différentes espèces.

Les soies palmées abdominales, présentes sur la face dorsale, jouent en quelque sorte un rôle d'ancres flottantes et elles participent au maintien de la larve horizontalement sous la surface de l'eau au repos.

Les 7 premiers segments sont morphologiquement comparables (fig. 6) mais de grandes modifications apparaissent au niveau du 8^e segment (= segment respiratoire) et du 9^e segment (= segment anal) (fig. 7).

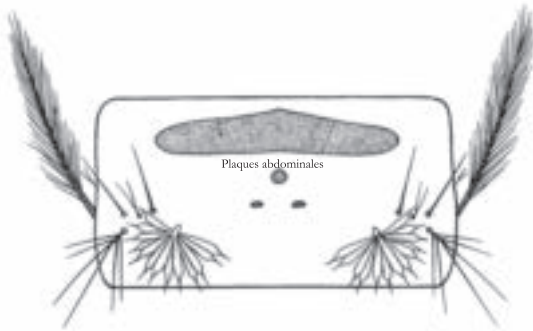


Figure 6
Segment abdominal
d'une larve d'*Anopheles*,
d'après GILLIES et DE MEILLON,
1968

Le 8^e segment porte :

- latéralement, un peigne de chaque côté (peigne du 8^e segment ou pecten pour les auteurs anglo-saxons), excroissance cuticulaire portant des dents dont la forme est utilisée en systématique, et dont la larve se sert pour « peigner » ses brosses buccales ;

- dorsalement, 2 stigmates respiratoires qui sont au niveau de la cuticule du segment lui-même, et dont les ouvertures sont fermées par des valves stigmatiques quand la larve plonge. La larve d'*Anopheles* ne possède pas de siphon, contrairement aux Culicinae.

Le 9^e segment (= segment anal) n'est pas dans le prolongement du corps ; il porte une plaque sclérifiée, ou selle, plus ou moins importante selon les espèces, de nombreuses soies utilisées en systématique, dont l'une est modifiée pour constituer une « brosse ventrale » qui sert aux déplacements de la larve et 2 paires de papilles anales, qui entourent l'anus, et qui serviraient à l'équilibre osmotique de la larve.

Les larves d'anophèles sont facilement reconnaissables des larves d'*Aedes* et de *Culex* grâce à 2 caractères majeurs :

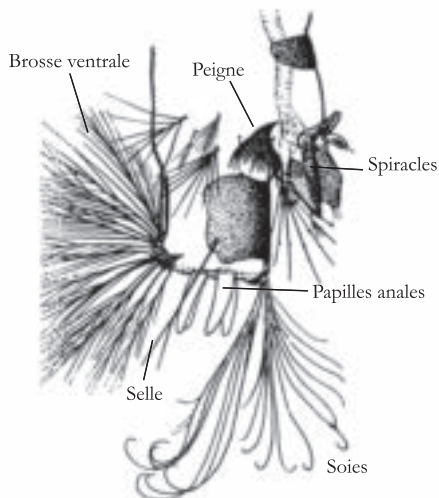
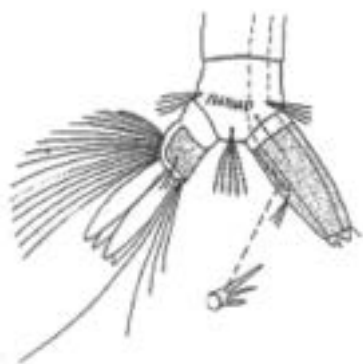


Figure 7
Vue latérale du segment anal
d'une larve d'*Anopheles*,
d'après SERVICE, 1980

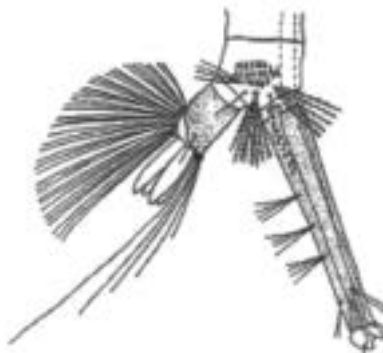
- au repos, la larve d'anophèle se tient parallèle sous la surface de l'eau tandis qu'elle se tient verticale ou oblique chez les autres genres ;

- les stigmates respiratoires affleurent au niveau de la cuticule chez les anophèles alors que chez les *Aedes* et *Culex* (et autres Culicinae), ils sont situés à l'extrémité d'un siphon respiratoire (fig. 8 a) plus ou moins long ou plus ou moins trapu selon les espèces et le biotope. Ce siphon porte des épines réunies sous la forme d'un « peigne du siphon » (ou « comb » des auteurs anglo-saxons) et des soies dont la forme et la position sont utilisées pour la diagnose spécifique.

Chez les *Mansonia*, l'extrémité du siphon respiratoire, chez les larves



8^e et 9^e segments d'une larve d'*Aedes*



8^e et 9^e segments d'une larve de *Culex*

Figure 8 a

Derniers segments abdominaux et siphon respiratoire des *Aedes* et des *Culex*,
d'après SERVICE, 1980

comme chez les nymphes, est transformée en appareil spécialisé qui leur permet de percer les plantes, de rester fixés à la végétation aquatique, sous la surface de l'eau, et de respirer à travers les canaux aérifères de ces plantes (fig. 8 b).

Les larves d'anophèles vivent dans l'eau, s'alimentent, effectuent des mues, mais elles respirent l'air atmosphérique.

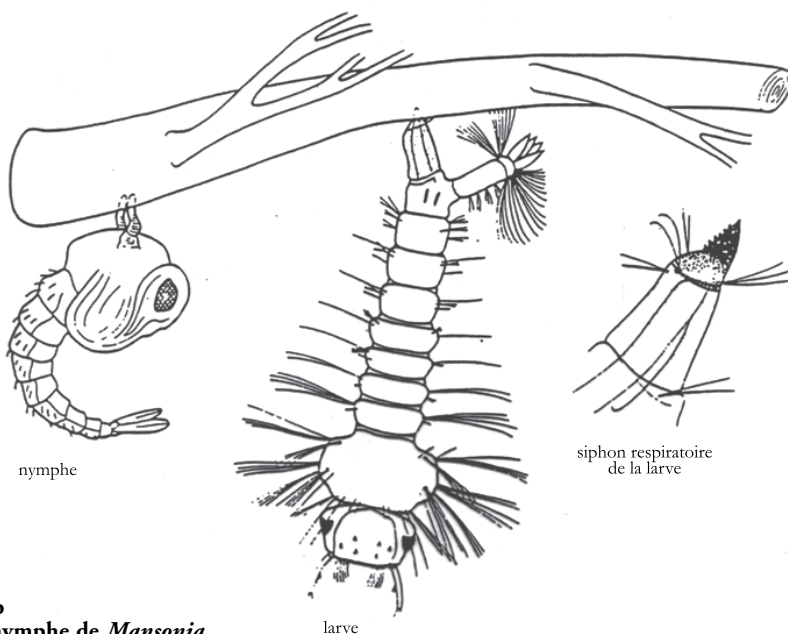


Figure 8 b

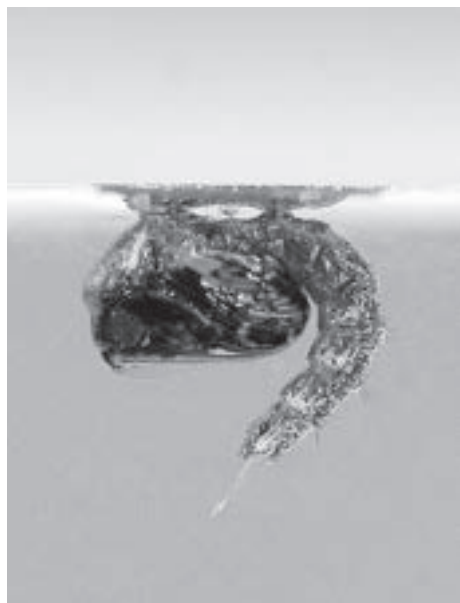
Larve et nymphe de *Mansonia*,
d'après SERVICE, 1980

La durée de vie larvaire est d'une à deux semaines selon les espèces et les conditions écologiques (dont la température), mais elle est augmentée dans le cas d'hibernation qui peut s'effectuer à l'état larvaire en zones tempérées, chez *An. claviger* et *An. plumbeus* par exemple.

LA NYMPHE

À la fin de la vie larvaire survient une métamorphose complète ; la cuticule de la larve se fend longitudinalement pour laisser place à une nymphe (en anglais « *pupa* ») (fig. 9) présentant 4 caractéristiques :

- la nymphe est remarquable par la coalescence de la tête et du thorax qui forment un céphalothorax volumineux auquel fait suite un abdomen de 10 segments (dont 8 sont bien visibles), terminé par 2 palettes natatoires ;
- elle est mobile grâce à des contractions brusques de l'abdomen qui lui permettent de se déplacer efficacement et d'échapper aux prédateurs ;
- elle a une respiration aérienne *via* deux trompettes respiratoires situées non plus à l'extrémité de l'abdomen comme la larve, mais reliées latéralement sur le céphalothorax, et qui affleurent à la surface de l'eau lorsque la nymphe est au repos ;
- elle ne s'alimente pas.



© IRD/N. Rahola

Photo 9
Nymphe d'*Anopheles hircanus*

Contrairement aux larves, il existe un net dimorphisme sexuel, les nymphes mâles sont plus petites que les femelles et se développent plus rapidement. Il est possible de connaître le sexe d'une nymphe en observant les genitalia du futur appareil génital, visibles ventralement entre les palettes natatoires ; elles sont nettement plus grosses chez les mâles.

La durée de vie de la nymphe est courte, un à deux jours généralement, rarement plus (3-5 jours maximum selon la température). La nymphe respire en utilisant l'oxygène de l'air atmosphérique mais ne s'alimente pas, elle n'est donc pas « touchée » par les insecticides d'ingestion de type *Bacillus thuringiensis*.

La diagnose des *Anopheles* versus *Aedes* et *Culex* est plus difficile au stade nymphal

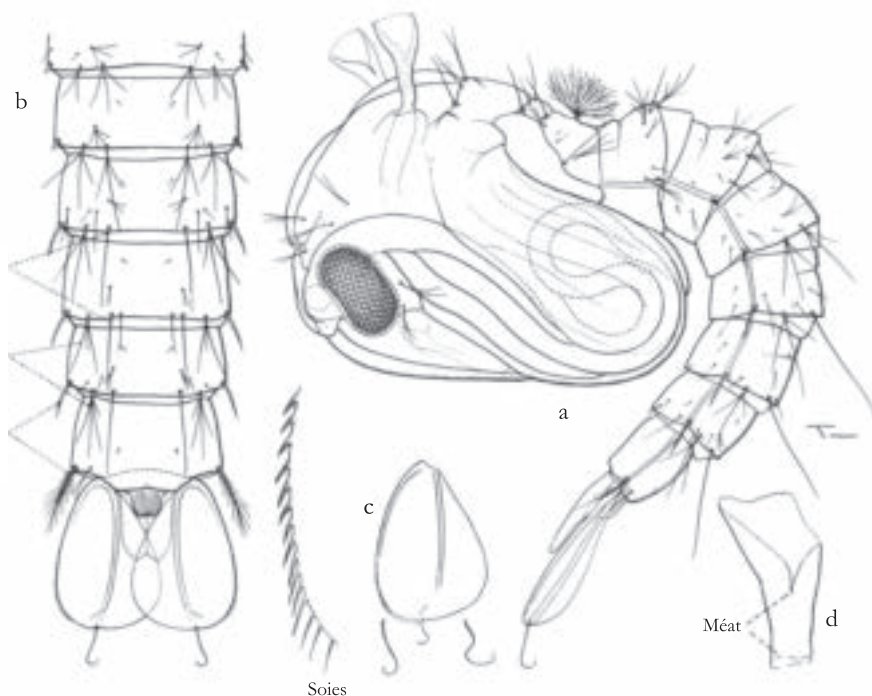


Figure 9
Nymphe d'*Anopheles* (a), extrémité abdominale (b),
palette natatoire (c), et trompette respiratoire (d),
 d'après GILLIES et DE MEILLON, 1968

qu'aux autres stades. Les trompettes respiratoires sont plus courtes et plus évasées chez les Anophelinae que chez les Culicinae où elles sont longues et régulières. En cas de doute, on conserve les nymphes récoltées dans des flacons avec de l'eau du gîte pendant 24 ou 48 heures et on attend l'émergence de l'adulte qui est alors aisément identifié, au moins au niveau du genre.

La nymphe représente le dernier stade de la vie pré-imaginale, et de la phase aquatique. La nymphe est l'objet de remaniements internes très importants au cours de la métamorphose qui permet la transformation en adulte ailé. En fin de nymphose, le corps du futur adulte est bien visible à travers la chitine transparente. Au moment de l'émergence, la nymphe mature se positionne juste sous la surface de l'eau, une suture ecdysiale située sur la face dorsale du thorax se fend longitudinalement et laisse sortir l'adulte hors de l'exuvie nymphale et donc hors de l'eau. Cette émergence ne dure que quelques minutes. C'est une phase spectaculaire et délicate de la vie du moustique qui est alors exposé aux risques des prédateurs comme aux moindres mouvements d'air ou d'eau, entraînant la noyade (ce qui est un comble après une existence jusqu'alors entièrement aquatique).

L'ADULTE

L'adulte (ou imago) d'anophèle a une morphologie particulière (fig. 10) qui le rend rapidement reconnaissable, même pour des non-spécialistes, mais il ne faut pas le confondre avec les autres moustiques et avec d'autres insectes qui ne sont pas des moustiques, par exemple :

- les tipules, diptères à l'allure de gros moustiques (15-30 mm) avec des longues pattes grêles, absolument inoffensifs ;
- les chironomes, de mêmes taille et silhouette que les moustiques, volent en abondance le soir en bordure des étendues d'eaux stagnantes ou courantes, également inoffensifs parce que dépourvus de toute pièce buccale vulnérante.

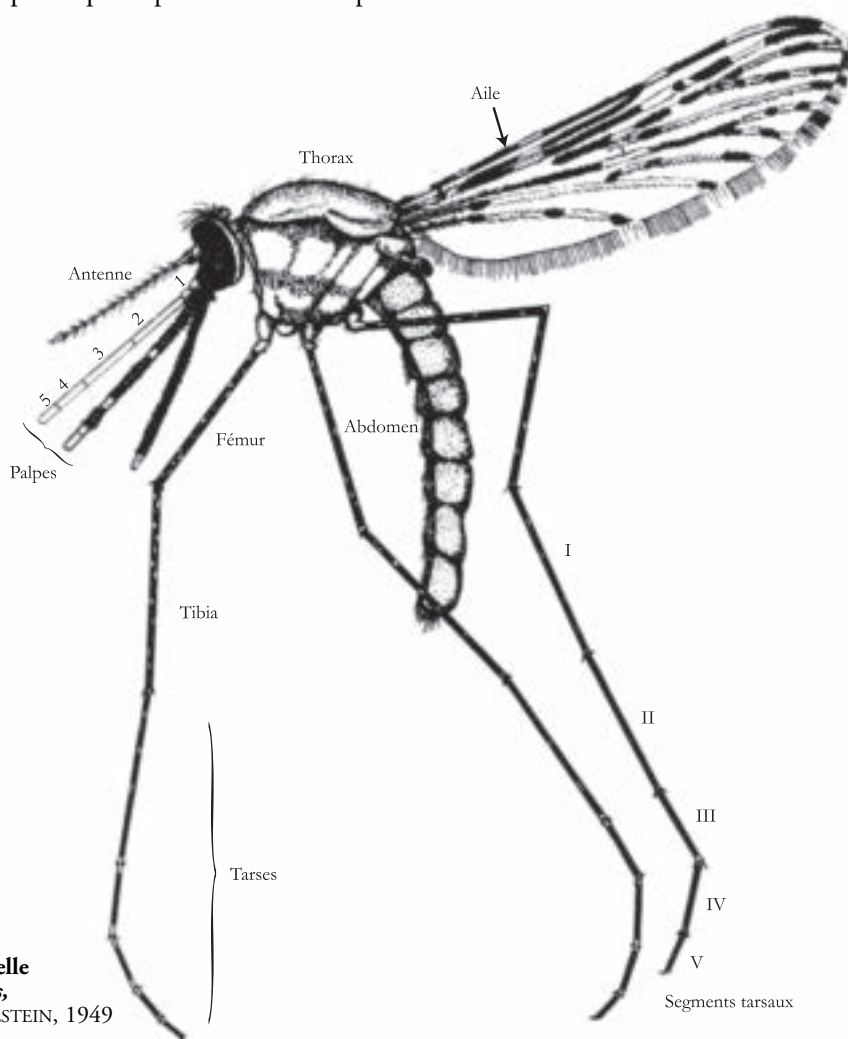


Figure 10
Adulte femelle
d'*Anopheles*,
d'après HOLSTEIN, 1949



© IRD/N. Rahola

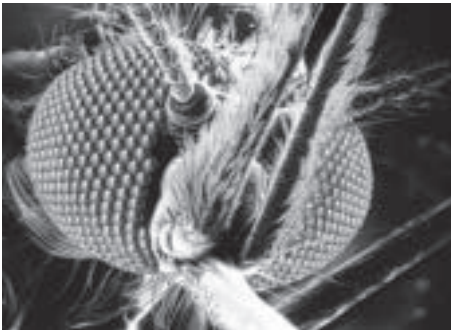
Photo 10
Anopheles gambiae s.s. femelle,
dans une position caractéristique
d'un anophèle adulte au repos
sur un support plat

Au repos, les anophèles adoptent généralement une position oblique par rapport au support, les différenciant facilement des autres *Culicinae* qui se positionnent parallèlement au support (photo 10). Mais, exception qui confirme la règle, *An. culicifacies* adopte une position parallèle au support qui peut le faire confondre avec un *Culex* à des yeux non avertis.

L'adulte comporte trois parties bien distinctes : la tête, le thorax et l'abdomen.

La tête

La tête porte quatre éléments remarquables :



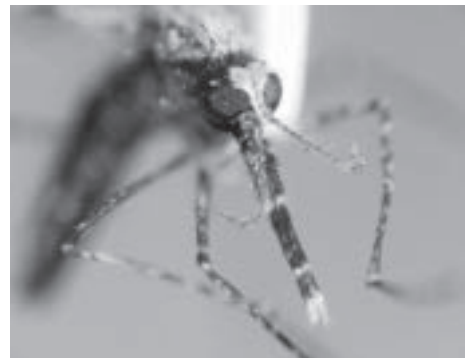
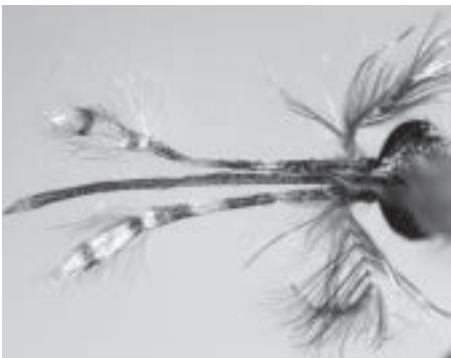
© Croix rouge

Photo 11
Yeux composés d'*Anopheles*

1) Deux gros yeux composés (avec de nombreuses ommatidies) (photo 11) mais pas d'yeux simples (« ocelles »).

2) Deux antennes (de 15 articles) avec un fort dimorphisme sexuel.

Les mâles ont des antennes avec des soies longues et plumeuses (« antennes plumeuses ») (photo 12) comprenant les organes récepteurs de l'olfaction, pour la perception des phéromones, et de l'audition (pour la perception de certaines



© IRD / M. Dukhan

Photo 12
Antenne d'*Anopheles sundaicus* mâle (gauche) et femelle (droite)

vibrations). Les femelles ont des antennes avec des soies verticillées, courtes et moins fournies que celles des mâles (« antennes glabres »). Elles portent de nombreux chémorécepteurs olfactifs qui servent pour le repérage et la localisation de l'hôte pour le repas de sang (fig. 11).

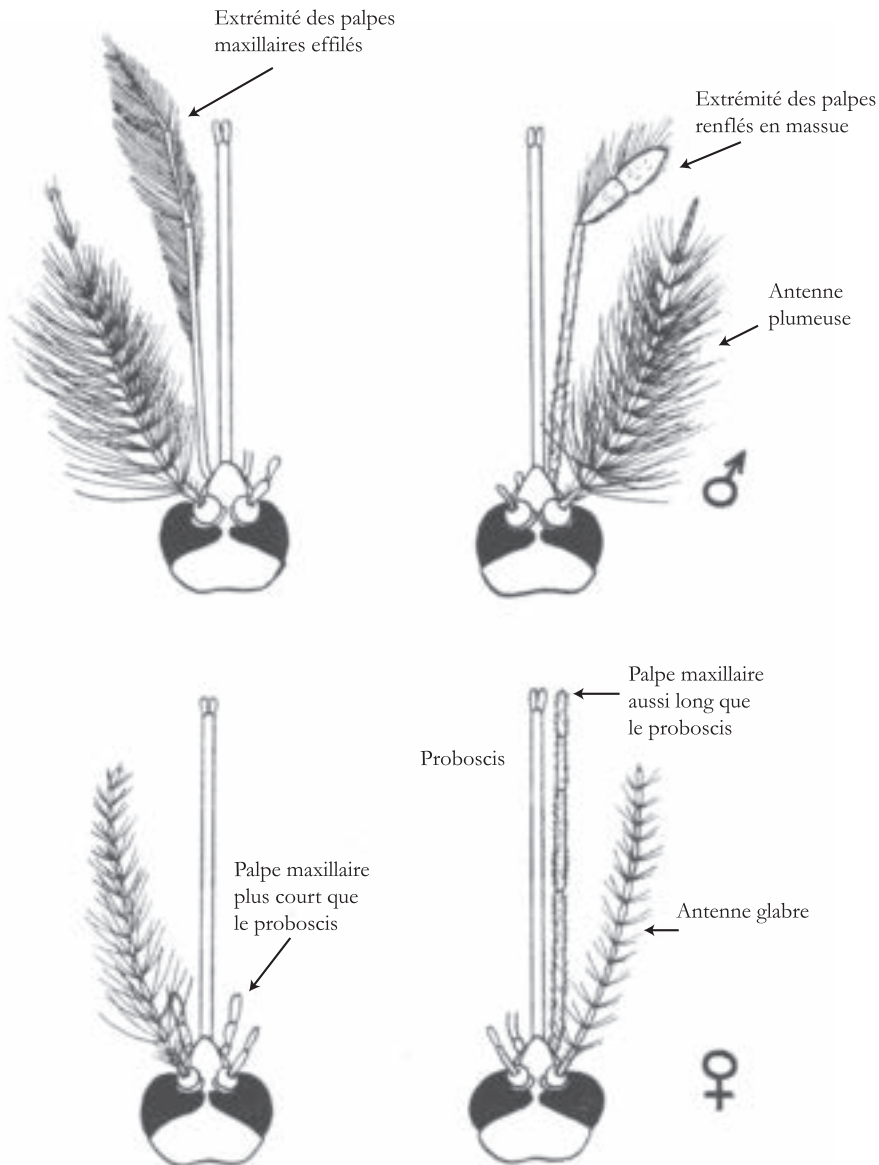


Figure 11
Schéma de têtes de Culicinae (à gauche) et d'Anophelinae (à droite)
mâle (haut) et femelle (bas), d'après HOLSTEIN, 1949

3) Un appareil buccal de type suceur pour les mâles (qui se nourrissent de jus sucré, nectar de fleurs, sève, etc.) et de type vulnérant pour les femelles (qui se nourrissent comme les mâles mais qui sont aussi hématoiphages).

Chez le mâle, les mandibules et les maxilles sont réduites, l'hypopharynx est soudé à la lèvre inférieure, le tout formant un appareil buccal non vulnérant.

Chez la femelle, il existe (fig. 12 a et 12 b) une trompe, ou proboscis, bien visible qui se compose :

- d'un labium en position de lèvre inférieure terminé par deux labelles qui guident les 6 stylets vulnérants ou fascicules lors de leur entrée dans la peau. Au repos, il est replié en gouttière fermée dorsalement autour des fascicules. Le labium est la seule pièce buccale souple et également la seule à ne pas pénétrer dans la peau au moment de la piqûre ;

- du labre qui forme la partie supérieure du canal alimentaire par où le sang (et éventuellement les gamétocytes de plasmodies) est ingéré grâce à une pompe alimentaire située au niveau du thorax ;

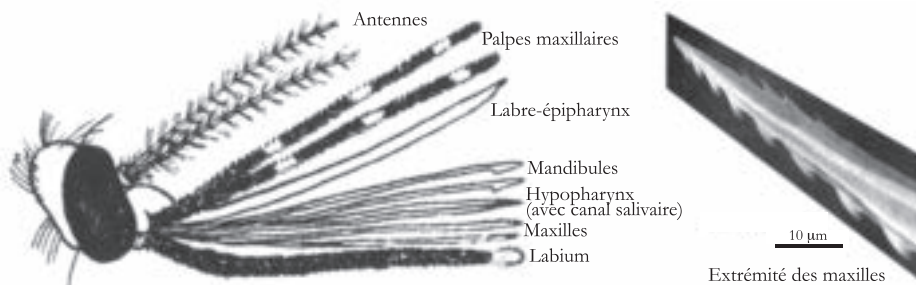


Figure 12 a
Appendices céphaliques d'*Anopheles*, d'après HOLSTEIN, 1949

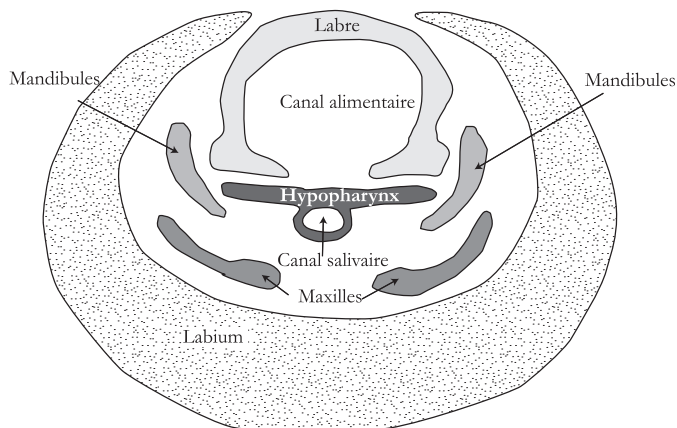


Figure 12 b
Schéma de section de la trompe d'*Anopheles*

- deux mandibules latérales, fins stylets denticulés dont les extrémités sont en forme de lame ;
- deux maxilles également latérales, principaux organes perforants avec des « dents » à leur extrémité pour percer l'épiderme et le derme, puis la paroi du canal sanguin ;
- de l'hypopharynx percé d'un fin canal salivaire par où est injectée la salive (et éventuellement les sporozoïtes de plasmodies) ; l'hypopharynx forme le plancher du canal alimentaire.

Cet appareil buccal permet une double circulation des fluides à travers deux canaux différents : de la salive qui est injectée du moustique vers l'hôte à travers le canal salivaire ; du sang de l'hôte (ou d'une substance sucrée) qui est aspiré par le moustique à travers le canal alimentaire.

Pendant la piqure, le labium s'ouvre et se dégage des autres stylets vulnérants tout en se repliant vers l'arrière (voir photo dans cahier hors texte couleurs). Le sang est rapidement ingéré (2-4 min suffisent pour un repas complet), il passe par l'œsophage, puis va dans l'estomac où se fait la digestion. Par contre, les substances sucrées sont dirigées dans les jabots formés de 3 diverticules pré-stomacaux dont un ventral et deux dorsaux).

4) Deux palpes maxillaires (formés de 5 articles) situés de part et d'autre du proboscis et qui permettent de reconnaître immédiatement :

- les femelles d'*Anophelinae* avec des palpes aussi longs que la trompe, alors que les *Culicinae* ont des palpes nettement plus courts que la trompe (fig. 11) ;
- les mâles d'*Anophelinae* avec l'extrémité des palpes renflée et portant des soies, alors que les mâles de *Culicinae* ont les extrémités des palpes effilées et plus velues (fig. 11).

Les palpes des anophèles portent de nombreuses écailles, sombres ou claires, et cette ornementation est très utilisée pour la détermination des espèces (GILLIES & DE MEILLON, 1968).

Ainsi, l'examen rapide de la tête d'un moustique adulte permet d'une part d'identifier le sexe et d'autre part de distinguer les anophèles des autres moustiques.

Le thorax

Le thorax est composé de nombreuses plaques chitinisées sur la face dorsale (tergites), ventrale (sternites) et latérales (pleurites) (fig. 13) qui ont toutes reçu un nom ; il porte aussi deux paires de stigmates latéraux (pour la respiration) et de nombreuses soies et écailles dont la forme, et la disposition, sont utilisées pour reconnaître les espèces.

Le thorax porte 1 paire d'ailes et 3 paires de pattes.

Le thorax est segmenté en 3 parties visibles (pro-, méso- et méta-thorax) de tailles inégales. Chaque segment porte, au niveau ventral, une paire de pattes, longues et fines,

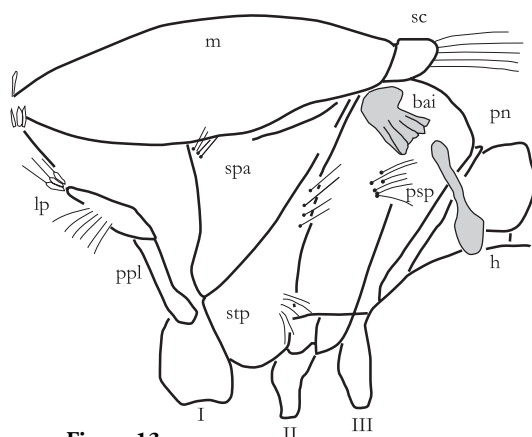


Figure 13

Thorax, vue latérale

[m = mésonotum ou scutum ;

sc = scutellum ; lp = lobe pronotal ;

spa = spiracle antérieur ;

h = haltères ou balanciers ;

stp = sternopleure ; psp = spiracle postérieur ;

pn = post-notum ; ppl = propleure ;

bai = base des ailes ;

I, II et III = base des pattes],

d'après GILLIES et DE MEILLON, 1968

chacune formée de 9 parties successives articulées (arthropodes) : la hanche, le trochanter, le fémur, le tibia et les 5 articles du tarse dont le dernier porte deux griffes latérales permettant au moustique de s'accrocher sur le support. Les pattes peuvent porter de nombreuses écailles dont l'ornementation est utilisée en systématique avec un critère ainsi libellé « pattes tachetées ou non » (GILLIES & DE MEILLON, 1968). De sorte que si un anophèle est mal conservé et les écailles des pattes largement manquantes (« frottées »), la détermination peut ne plus être possible avec les caractères morphologiques habituels.

Le 2^e segment du thorax est le plus développé, c'est le segment alaire. Il comprend les muscles du vol et porte une paire d'ailes membraneuses (fig. 14) d'apparence tachetée car recouvertes d'écailles sombres

ou claires. Cette ornementation alaire caractéristique permet de reconnaître de suite les anophèles des autres Culicinae. Ross, médecin non zoologiste, l'avait d'ailleurs bien noté lors de ses premières infections expérimentales (1897) puisqu'il avait observé des oocystes se développant chez les moustiques aux ailes mouchetées (*dapple-wing mosquitoes*). L'aile est maintenue et tendue par 5 nervures principales et des nervures secondaires, qui ont reçu un nom (costale, sous-costale, radiale, médiane, cubitale, anale) ou un numéro selon les classifications. Le bord d'attaque de l'aile est renforcé par une forte nervure costale soutenue par une nervure sous-costale. Le bord de fuite de l'aile présente une frange continue d'écailles saillantes, blanches ou noires, qui augmentent la surface portante. L'ornementation alaire est très utilisée pour la diagnose spécifique.

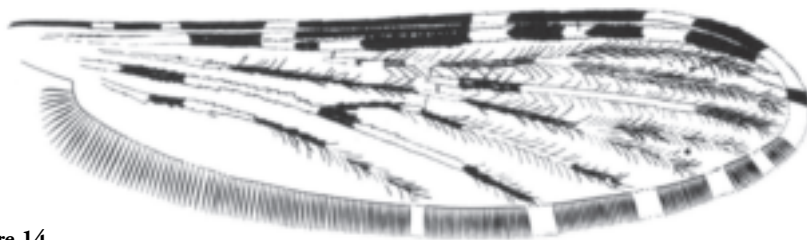


Figure 14

Vue dorsale d'une aile droite d'*An. marshallii*,

d'après GILLIES et DE MEILLON, 1968



Photo 13
Ailes d'*An. minimus*
en vue dorsale

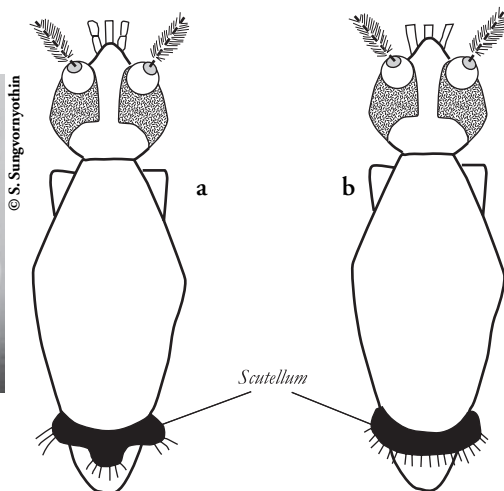


Figure 15
Thorax et scutellum de Culicinae (a)
et d'Anophelinae (b)

Le 3^e segment porte une paire d'haltères, ou balanciers, qui servent d'organe d'équilibration lors du vol.

La plaque dorsale postérieure au scutum est le scutellum. Il est arrondi chez les anophèles à la différence des Culicinae (qui ont un scutellum trilobé) (fig. 15).

L'abdomen

L'abdomen comprend 10 segments dont au moins 7 sont bien visibles (fig. 10). L'abdomen porte également des écailles, en nombre variable, qui sont utilisées pour la détermination (avec, par exemple, la présence de « touffes latérales d'écailles saillantes » chez *An. pharoensis* et les espèces du sous-genre *Nyssorhynchus*).

Les 7 premiers segments sont comparables et composés de 2 plaques chitineuses rigides : une dorsale (tergite) et une ventrale (sternite) maintenues par une membrane pleurale souple qui va permettre à l'abdomen de la femelle de se distendre lors de l'alimentation sanguine et de l'oogenèse. C'est dans l'abdomen que sont situés l'intestin moyen (= estomac) et les deux ovaires qui vont fortement grossir au cours du cycle gonotrophique. Les stigmates respiratoires s'ouvrent au niveau de cette membrane pleurale.

Chez la femelle, le 8^e segment reste bien visible, le 9^e segment « génital », portant le vagin, est réduit à une petite plaque tergale à laquelle font suite les deux cerques dorsaux, sous lesquels s'ouvre le rectum porté par le 10^e segment « anal ». Rectum et vagin sont séparés par une plaque vaginale bien visible, le vagin est fermé par deux lèvres.

Chez le mâle, la situation est plus compliquée. Peu après la naissance, l'extrémité abdominale subit une hémirrotation de 180° qui dure environ 24 h, les tergites des

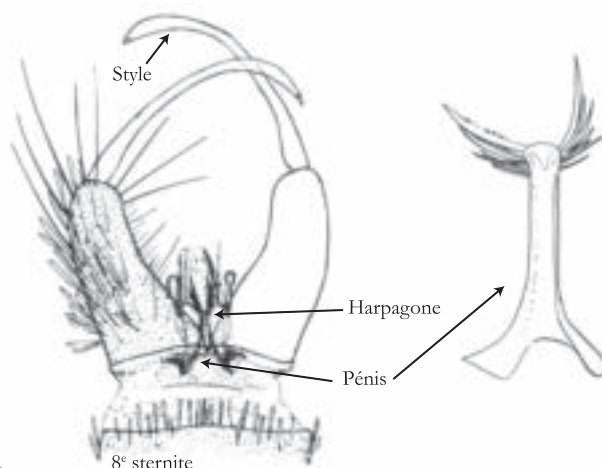


Figure 16
Genitalia de l'anophèle mâle,
d'après GILLIES et DE MEILLON, 1968

trois derniers segments passent alors en position ventrale et dans le même mouvement les sternites passent en position dorsale ; au niveau du 8^e segment se croisent l'intestin qui devient dorsal et le spermiducte qui devient ventral. Le 9^e segment (génital) est très modifié, avec le 10^e, il constitue l'hypopigium (ou genitalia) dont la morphologie, très complexe et variable, permet de reconnaître les différentes espèces de *Culex*, d'*Eretmapodites*, d'*Aedes*, de *Coquillettidia* en particulier. Par contre, ce n'est pas un bon critère spécifique chez les anophèles. À l'extrémité de l'abdomen, le mâle porte des claspers ou forcipules (composés chacun de 3 articles) (fig. 16), assimilables à des pinces qui lui permettent d'accrocher la femelle au moment de la copulation ; en position médiane se trouve le pénis ou phallosome, de forme et d'ornementation variables selon les espèces.

Encadré 5
Le sexe se reconnaît aisément
chez les anophèles adultes

	Chez le mâle	Chez la femelle
Tête avec antennes	plumeuses	glabres
Extrémité de l'abdomen	genitalia visibles	cerques

L'ANATOMIE INTERNE DES ADULTES

L'anatomie interne des anophèles est typique de celle des insectes. Elle est composée de plusieurs appareils dont les plus immédiatement perceptibles à la dissection sont les appareils digestif et génital (fig. 17).

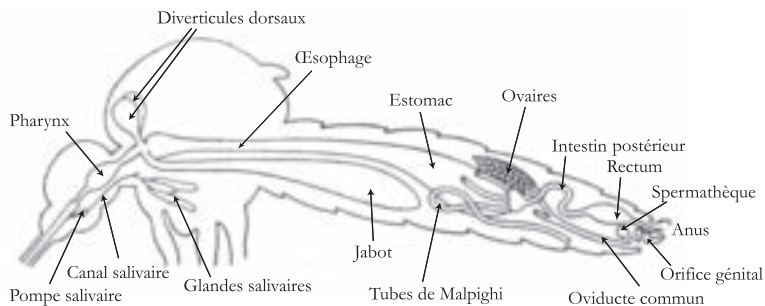


Figure 17
Anatomie interne d'un moustique femelle, d'après BRUCE-CHWATT, 1985

L'appareil digestif

Il comprend :

- le cibarium au niveau de la cavité buccale, puis le pharynx qui lui fait suite ; les pompes cibariale et pharyngienne permettant l'absorption du sang ;
- l'intestin antérieur, ou œsophage, auxquels aboutissent les canaux du jabot et des deux diverticules dorsaux ;
- un volumineux estomac, ou intestin moyen (*midgut* en anglais), où se fait la digestion du sang ;
- un intestin postérieur qui se termine à l'anus ; les « tubes de Malpighi » débouchent à la limite entre intestins moyen et postérieur.

En position latéro-ventrale, au niveau du prothorax, sont situées les glandes salivaires (une paire de glandes trilobées) avec un lobe médian court et deux lobes latéraux (tous deux identiques) plus longs chez les Anophelinae, alors que les trois lobes sont de

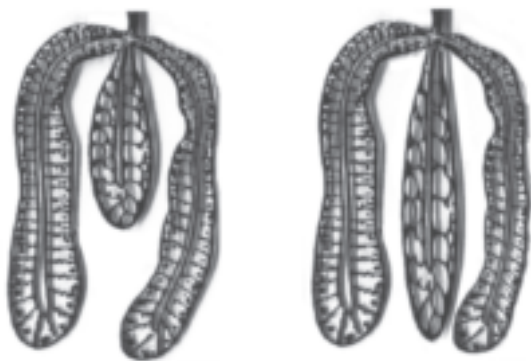


Figure 18
Glande salivaire trilobée d'Anophelinae (à gauche) et de Culicinae (à droite), d'après RUSSELL *et al.*, 1963

même taille chez les Culicinae (fig. 18). Le lobe médian et les lobes latéraux diffèrent par leurs structures histologiques et par la composition des sécrétions qui forment la salive. Le canal salivaire est revêtu de cuticule sur toute sa longueur jusque dans la portion proximale des lobes latéraux, mais pas dans la portion distale de ces lobes ni dans le lobe médian (WRIGHT, 1969).

Classiquement, la recherche de sporozoïtes de *Plasmodium* s'effectue en observant sous un microscope optique les glandes salivaires fraîchement disséquées et placées dans une goutte d'eau physiologique (photo 14).

La salive est synthétisée par les glandes salivaires, puis est éjectée *via* le canal salivaire à l'extrémité distale de l'hypopharynx lors de la piqûre, dès l'insertion des stylets. La salive contient de nombreuses protéines (KERLIN & HUGUES, 1992 ; ARCA *et al.*, 2002 ; CALVO *et al.*, 2006 ; CORNELIE *et al.*, 2007) présentant différentes fonctions, certaines empêchent la coagulation et l'agrégation des plaquettes (YOSHIDA *et al.*, 2008), d'autres ont un rôle digestif (phosphatase, estérase, aminopeptidase, glycosidase) ou vasodilatateur (péroxydase) (JAMES & ROSSIGNOL, 1991 ; CHAMPAGNE & RIBEIRO, 1994 ; CHAMPAGNE *et al.*, 1995).

La salive est impliquée dans les deux phénomènes liés à la piqûre du moustique : le repas sanguin et la transmission de pathogènes. Les protéines salivaires sont libérées dans le derme de l'hôte et participent activement aux relations homme/vecteur, notamment en inhibant la réaction hémostatique et la réaction immunitaire de l'hôte engendrées par la piqûre (RIBEIRO, 1995). Les propriétés pharmacologiques de la salive du moustique peuvent être classées en 3 mécanismes principaux de la réaction hémostatique de l'hôte. En effet, les protéines salivaires agissent comme des inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes, des vasodilatateurs et des inhibiteurs de la coagulation sanguine.

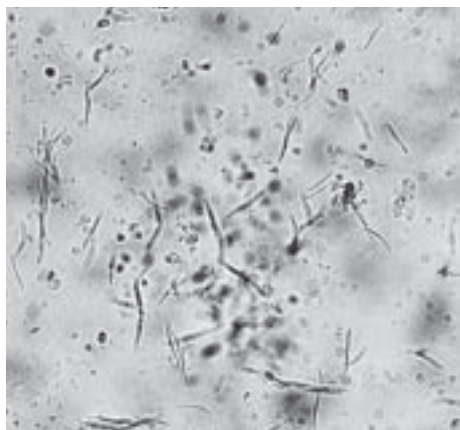


Photo 14
Sporozoïtes de *Plasmodium*
dans les glandes salivaires

© IRD/V. Robert

L'enzyme apyrase, qui hydrolyse l'ATP et l'ADP, représente l'inhibiteur majeur de l'agrégation plaquettaire et semble présente chez l'ensemble des arthropodes hématophages (JAMES & ROSSIGNOL, 1991). L'activité vasodilatatrice implique les protéines tachykinines et catéchol oxydase/péroxydase alors qu'un inhibiteur de la thrombine a été identifié chez les *Anopheles* comme un inhibiteur de la coagulation (FRANCISCHETTI *et al.*, 1999).

De par ces effets pharmacologiques, principalement décrits dans les années 1980-1990, l'identification de toutes les

protéines dans la salive de moustique (nommée « sialome ») représente actuellement une voie intéressante de l'étude des relations homme-vecteur. Des bases de données de gènes exprimant des protéines susceptibles d'être sécrétées au moment de la piqûre ont été mises à disposition pour les *Anopheles*, même si la fonction de nombreuses protéines reste putative ou inconnue (ARCA *et al.*, 1999a, 1999b, 2002 ; FRANCISCHETTI *et al.*, 2002). Grâce à cette caractérisation du sialome, les recherches à venir pourront déterminer la fonctionnalité de ces protéines salivaires afin :

- d'identifier leur rôle pharmacologique,
- d'évaluer leur effet respectif sur l'immunomodulation locale chez l'hôte mammifère,
- de déterminer leur rôle sur la transmission de *Plasmodium*.

L'appareil génital de la femelle

Il est composé par deux ovaires, dont les oviductes externes se joignent pour former un oviducte impair ou commun (avec ses ampoules), un vagin, une spermathèque et une glande annexe (fig. 19). Chaque ovaire est composé d'un grand nombre d'ovarioles, variables selon les espèces, qui aboutissent radialement à un oviducte interne.

L'évolution des ovarioles se fait en 5 stades, dits de CHRISTOPHERS (1911) (fig. 20) :

- stade I : le follicule est arrondi avec un oocyte bien visible en position distale et 7 cellules nourricières ;
- stade II : le follicule s'ovalise, le vitellus apparaît et occupe jusqu'à la moitié du follicule ; ce stade est souvent divisé en II début, II moyen (ou « stade de repos » en attente d'un repas de sang) et II fin ;

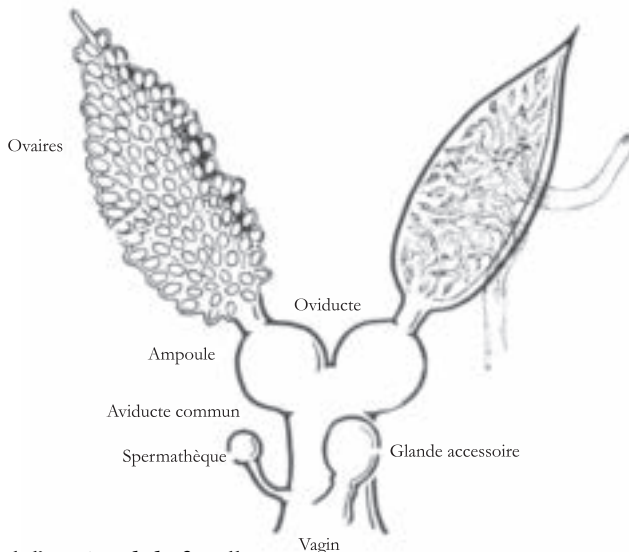


Figure 19
Appareil génital d'un *Anopheles* femelle,
d'après BRUCE-CHWATT, 1985

- stade III : le follicule est de forme ovale et le vitellus occupe entre la moitié et les 3/4 du follicule ; ce stade est aussi souvent divisé en III début, III moyen et III fin (c'est à la fin de ce stade que les chromosomes polytènes des cellules nourricières sont bien visibles) ;
- stade IV : le vitellus occupe pratiquement tout le follicule ($> 9/10$) qui est de forme ovale ;
- stade V : présence des flotteurs, le chorion couvre tout l'œuf ; à la fin de ce stade, l'œuf est mature et prêt à être pondu.

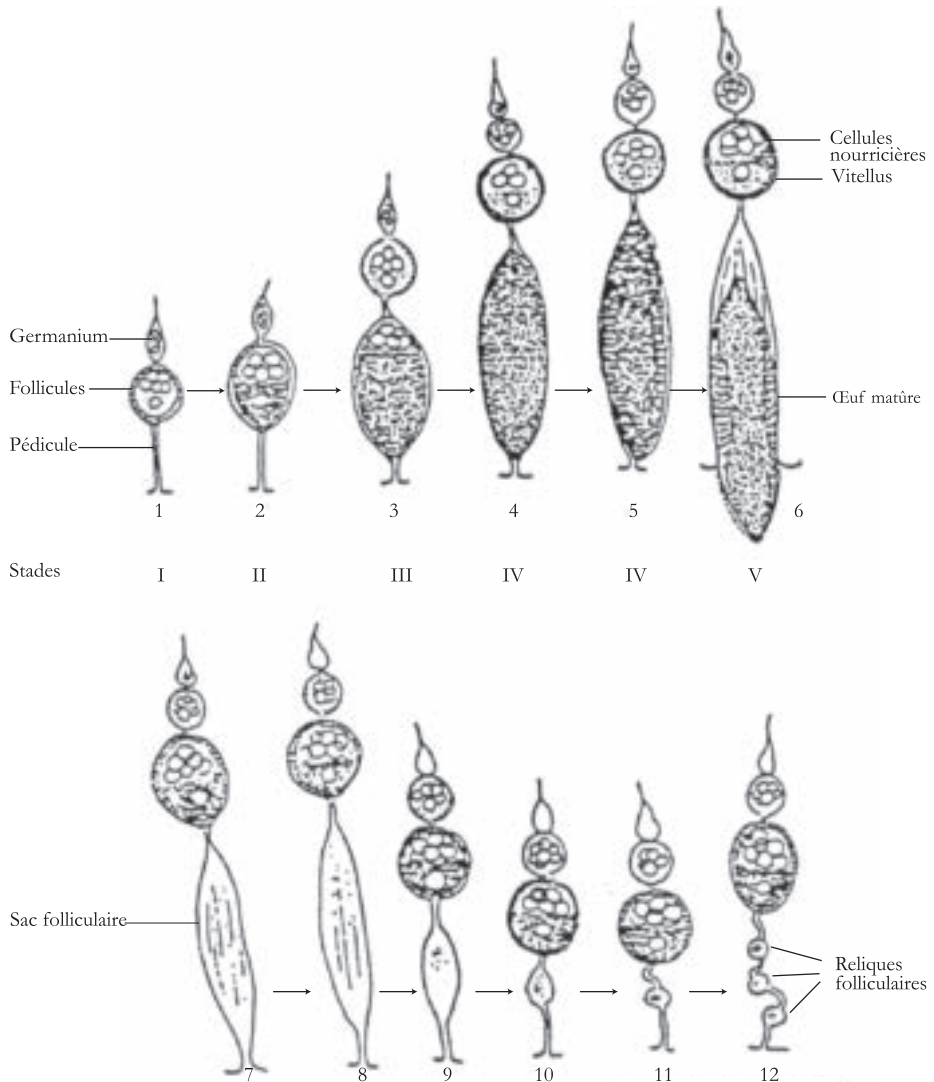


Figure 20
Évolution, maturation des ovarioles d'*Anopheles*
 (les stades de Christophers sont indiqués en chiffres romains), d'après DETINOVA, 1962

MER (1936) distingue un stade supplémentaire N avant le stade I, le follicule est rond et constitué de 8 cellules indifférenciées, les ovaires sont souvent à ce stade lors de l'émergence ; et un stade I-II où des globules de vitellus se forment autour du noyau pour constituer une sorte de couronne tandis que l'ovariole commence à s'ovaliser.

La femelle est généralement fécondée par un seul mâle mais des fécondations multiples ont été démontrées par analyses génétiques des spermatozoïdes stockés dans la spermathèque (TRIPET *et al.*, 2003).

La spermathèque permet à la femelle de stocker et de conserver les spermatozoïdes fonctionnels. Lors de la ponte, les spermatozoïdes sont acheminés depuis la spermathèque, *via* le canal spermathéal dont le débouché est proche du vagin (DETINOVA, 1962). L'œuf, avant d'être libéré est maintenu dans une position précise avec le micropyle du chorion juste en regard du débouché du canal spermathéal. C'est ainsi qu'un spermatozoïde pénètre dans l'œuf pour le féconder.

Tableau I
Critères de reconnaissance morphologique des anophèles
par rapport aux autres Culicinae

	Anophelinae	Culicinae	
	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>	<i>Culex</i>
Œufs	Pondus isolément sur l'eau. Avec des <i>flotteurs</i> latéraux généralement bien visibles.	Pondus isolément à côté de l'eau. Pas de flotteurs visibles. Résistent à la dessiccation.	Pondus regroupés en barquettes (ou nacelles).
Larves	<i>Au repos</i> : parallèle sous la surface de l'eau. Stigmates respiratoires <i>sans siphon</i> .	<i>Au repos</i> : oblique par rapport à la surface de l'eau. <i>Siphon respiratoire</i> ± long et trapu et présence d'un peigne.	
Nymphes	<i>Trompettes respiratoires</i> courtes et évasées.	<i>Trompettes respiratoires</i> longues et fermées.	
Adultes	<i>Position au repos</i> : généralement oblique par rapport au support. <i>Femelle</i> : Palpes maxillaires aussi longs que la trompe. <i>Mâle</i> : Palpes maxillaires : extrémités renflées.	<i>Position au repos</i> : parallèle au support. <i>Femelle</i> : Palpes maxillaires < la trompe. <i>Mâle</i> : Palpes maxillaires : extrémités effilées.	

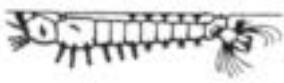
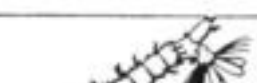
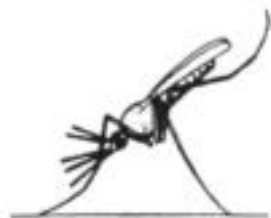
	ANOPHELINAE	CULCINAE	
	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>	<i>Culex</i>
Oufs			
Larves			
Tête			
Position au repos			

Figure 21
Principales caractéristiques morphologiques
permettant de différencier les Anophelinae des Culicinae,
d'après BRUCE-CHWATT, 1985

Les autres appareils

L'appareil génital du mâle est composé de deux testicules avec leurs canaux déférents et de volumineuses glandes accessoires basales qui aboutissent à un canal éjaculateur dont le débouché se situe à l'extrémité du pénis.

Le système nerveux est composé d'un « cerveau » dorso-céphalique d'où partent deux cordons qui entourent l'œsophage et se réunissent ventralement. Ces cordons se prolongent par une double chaîne ventrale le long du corps du moustique avec, au niveau de chaque segment, des ganglions nerveux avec des nerfs qui innervent le segment correspondant.

Le système « circulatoire » est essentiellement composé d'un vaisseau pulsatile en position dorsale, aussi appelé aorte, dans lequel la circulation de l'hémolymphe est postéro-antérieure ; ce vaisseau dorsal est ouvert aux deux extrémités sur la cavité générale.

Les organes du moustique baignent dans l'hémocèle, « sang » incolore, presque dépourvu d'éléments figurés mis à part l'exception notable des hémocytes, qui véhiculent les substances nutritives ou les déchets, mais sans rôle notable dans le transport de l'oxygène.

Le système excréteur est composé de cinq tubes de Malpighi, régulièrement disposés sur la face externe de l'estomac. Ils font office d'organe de filtration, comme les reins chez les mammifères. Comme chez la plupart des insectes, le produit ultime du catabolisme des composés azotés est l'urate qui est éliminé avec d'autres substances non digérées *via* l'intestin postérieur et l'anus.

Le système endocrinien est composé de plusieurs organes tels que les *corpora cardiaca*, *corpora allata* et autre glande pro-thoracique, situés dorsalement entre le prothorax et le cou. Les différentes hormones qui y sont synthétisées jouent un rôle crucial dans la régulation de la métamorphose, et de diverses fonctions physiologiques liées notamment chez l'adulte à la reproduction.

Le système immunitaire emploie un large spectre de défenses antimicrobiennes qui sont partiellement efficaces contre les agents du paludisme et qui peuvent ainsi limiter l'infection chez le moustique.

Le système musculaire, présent pour assurer la fonctionnalité de toutes les articulations, atteint un développement spectaculaire avec les muscles mésothoraciques reliés aux ailes pour le vol.

Le système respiratoire apporte l'oxygène et évacue le gaz carbonique sous forme gazeuse, directement au niveau des organes par un réseau arborescent de trachées et trachéoles maintenues ouvertes par une sorte de spirale de chitine.

3 Bio-écologie

*There are two principal reasons which justify the intensive study of the biology of mosquitoes.
A detailed knowledge of their manner of life is often the key to control them
and the diseases which they transmit.
A quantitative study of the contact between the human population and the adult Anopheles,
especially those which bite man more than once and become infected, is an important part
of the epidemiology of malaria, or of other diseases transmitted by these insects
(Buxton & Leeson in BOYD, 1949).*

BIOLOGIE LARVAIRE

Au niveau de la biologie larvaire trois éléments fondamentaux sont à retenir.

- La durée de vie larvaire est variable selon les espèces et les conditions de température. En zones tropicales, la phase aquatique des anophèles dure de 1 à 3 semaines. En zones tempérées, le stade larvaire peut durer plusieurs semaines, ou mois, car certaines espèces peuvent hiberner à l'état larvaire comme *An. claviger* (KASAP, 1986 ; SIMSEK, 2006). À l'opposé, il a été trouvé, en Égypte, des larves d'*An. pharoensis* dans des casiers rizicoles où la température était de 40 °C. Les températures estivales sur *An. merus* produisent des larves de petite taille à l'origine d'adultes dont les ailes sont relativement courtes (LE SUEUR & SHARP, 1991).
- Les larves (et les nymphes) vivent dans l'eau mais ont une respiration aérienne, une particularité biologique utilisée dans la stratégie de lutte antilarvaire qui vise à empêcher les larves et les nymphes d'atteindre la surface et de respirer, ce qui entraîne alors leur asphyxie.
- Les gîtes larvaires sont très variés ; des anophèles peuvent se développer dans :
 - les eaux douces (*An. gambiae*) ou saumâtres (*An. melas* et *An. merus* en Afrique sud-saharienne, respectivement sur la façade occidentale et orientale, *An. aquasalis* en Amérique du Sud ; *An. sundaicus s.l.* en Asie du Sud-Est dans la péninsule indochinoise), voire sursalées (*An. azaniae* en Somalie) ;
 - des sites ensoleillés (*An. gambiae*, *An. arabiensis* en Afrique tropicale, *An. pseudo-punctipennis* et *An. albimanus* en Amérique ; *An. sundaicus s.l.* en Asie du Sud-Est) ou dans les forêts ombragées (*An. dirus s.l.* dans le Sud-Est asiatique, *An. vestitipennis* en Amérique centrale) ;

Encadré 6

Les principales méthodes de collecte de moustiques,

d'après *Techniques entomologiques pratiques pour la lutte antipaludique*,
Partie I, Guide du stagiaire (OMS, 1994)

Les enquêtes entomologiques constituent le principal moyen de connaissance des anophèles. Elles sont aussi un composant essentiel des programmes de lutte antianophélienne. Ces enquêtes relèvent de deux approches différentes, ponctuelle ou répétée.

Les enquêtes ponctuelles sont des enquêtes ordinairement uniques et de courte durée. Elles fournissent une information sur l'identité des espèces vectorielles potentielles, leurs préférences trophiques et de repos, leurs densités saisonnières, leur longévité, leur infectivité, les types de collections d'eau utilisés comme gîtes larvaires, leur sensibilité aux insecticides pour faciliter la sélection du produit selon des critères de coût-efficacité.

Les observations périodiques ou de tendances sont des observations répétées, par exemple tous les mois pendant une année, dans le but d'évaluer les variations saisonnières ou l'impact de mesures de contrôle. Elles fournissent une information sur les changements temporels des densités de vecteurs, leurs taux d'infection, leurs comportements et leurs sensibilités aux insecticides. Répétées dans les mêmes conditions et avec les mêmes techniques, ces observations périodiques permettent une estimation relative (par exemple, l'évolution des densités apparentes d'anophèles par chambre à coucher) plus qu'une estimation absolue (par exemple, le nombre d'anophèles d'une population).

Les principales méthodes d'échantillonnage sont les suivantes.

■ Récoltes des larves et nymphes dans les gîtes aquatiques. Chaque espèce de moustique a des préférences pour pondre ses œufs dans une collection d'eau particulière. Pour identifier les gîtes préférés dans une localité, il est essentiel d'examiner tous les gîtes possibles, même ceux qui sont difficiles d'accès. Cela permet de déterminer les types de gîtes préimaginaux des anophèles.

En pratique, on dispose de plateaux, louches, etc. L'eau du gîte est prélevée et attentivement examinée pour rechercher les larves et les nymphes qui sont prises à la pipette et mises dans un flacon. Une variante dont le bon rendement a été démontré dans les grands gîtes utilise un filet à maille fine, passé à la surface de l'eau.

■ Captures directes de moustiques endophiles au repos. Beaucoup d'anophèles vecteurs de *Plasmodium* humains se reposent à l'intérieur des maisons. La récolte à la main fournit une information sur les endroits et surfaces de repos habituels, les densités au repos et les changements saisonniers de densité. Elle fournit aussi des spécimens vivants pour tests de sensibilité et essais biologiques, observations sur la mortalité des moustiques dans des maisons traitées par un insecticide ou avec moustiquaires imprégnées.

En pratique, il convient de récolter les moustiques tôt le matin, aussitôt après que les occupants de la maison se sont réveillés. Dans chaque localité, il faut : 1) faire des captures dans au moins 10 maisons pour avoir un échantillon représentatif ; 2) examiner toute la maison ou, si elle est trop grande, capturer pendant 15 minutes dans chaque chambre où des personnes ont dormi la nuit précédente ; 3) à l'aide d'une lampe torche, chercher les moustiques sur les murs, le plafond, derrière et sous les meubles, sur les vêtements, dans les grands récipients, sous les lits et dans les endroits sombres.

■ Captures intra-domiciliaires au pyrèthre de moustiques endophiles au repos. Cette capture implique la pulvérisation spatiale de pyrèthrine à l'intérieur de la maison pour assommer les moustiques se reposant à l'intérieur. Ces derniers sont alors ramassés sur des draps préalablement étendus par terre. On peut utiliser du pyrèthre naturel (difficile à se procurer) ou un pyrèthrinoïde (effet *knockdown* moins rapide). Cette méthode est plus efficace que la précédente, mais les moustiques récoltés sont ici morts ou moribonds. Cette méthode a parfois été utilisée pour évaluer le taux de piqure en rapportant le nombre d'anophèles vecteurs collectés au nombre de personnes dormant dans la pièce.

En pratique, on étanchéfie au mieux les ouvertures par où pourraient s'échapper les moustiques. On dispose des draps de couleur claire, au sol et sur toute autre surface plane de l'habitation. Après la pulvérisation, on attend une dizaine de minutes pour que l'insecticide agisse. La récolte des moustiques et autres insectes (par exemple des phlébotomes) se fait directement sur les draps. L'expérience montre que les villageois sont ordinairement ravis de proposer leurs habitations pour ce type de capture.

■ Captures à l'extérieur de moustiques exophiles au repos. Certains moustiques entrent dans les maisons la nuit pour piquer mais quittent la maison aussitôt après avoir piqué. D'autres n'entrent jamais dans les maisons et piquent à l'extérieur. Les données de collectes à l'extérieur sont importantes pour évaluer l'antropophilie d'une population anophélienne et l'impact d'une lutte anti-vectorielle (qui favorise souvent un comportement exophile des anophèles cibles). Cette méthode est particulièrement adaptée dans une optique de faunistique pour obtenir un grand nombre d'espèces anophélienne ou culicidienne.

En pratique, la capture à l'extérieur est faite dans les aires naturelles de repos telles que la végétation, les endroits protégés comme les bords de cours d'eau ou de fossés, des trous de rochers, des fentes dans les murs, des grottes, des abris pour animaux, des troncs de grands arbres ou des termitières abandonnées, des abris spécialement construits à cette intention (tels les puits de Muirhead-Thomson). On procède soit « à vue » comme pour la capture directe de moustique endophile décrite précédemment, soit en utilisant un filet à main que l'on passe dans les herbes ou encore en utilisant un abri artificiel, mobile, en moustiquaires. Des abris artificiels judicieusement placés procurent généralement plus de moustiques que l'environnement naturel.

■ Captures directes de moustiques agressifs. Cette méthode permet la capture de moustiques en phase I du cycle gonotrophique et plus précisément en fin de phase de recherche d'un repas de sang. La capture sur homme reste la méthode de référence pour évaluer à la fois le taux de piqure et le taux d'infection de la fraction anthropophile des anophèles, paramètres indispensables à l'évaluation du taux d'inoculation entomologique. En fonction des heures de capture et en comparant des captures faites à l'intérieur et à l'extérieur, on peut aussi connaître le comportement de piqure des moustiques et plus particulièrement celui des anophèles vecteurs et leurs variations naturelles ou induites (insecticide).

En pratique, cette technique utilise des adultes qui œuvrent à la fois comme appâts et comme captureurs. La capture commence à la tombée de la nuit et dure jusqu'au lever du soleil ; cette activité est un véritable travail. Chaque captureur dispose d'une lampe torche et son habileté est requise pour attraper avec un tube ou avec un aspirateur à bouche tous les moustiques qui viennent se poser sur ses jambes dénudées. Plus rarement cette méthode utilise comme appât un animal (zébu, cheval, mouton...).

Encadré 6 (suite)

Il n'est pas nécessaire de laisser les moustiques piquer ; idéalement, le moustique tout juste posé (*landing* des anglophones) est capturé avant la piqure. On postule alors que tout moustique femelle à jeun se posant dans ces conditions va rapidement se mettre à piquer. Mais il y a des objections éthiques à ce type de capture dans le cas de risque accru d'infection des sujets servant d'appâts. Il faut évaluer la réalité de l'accroissement de ce risque et, dans tous les cas, obtenir une permission du comité d'éthique compétent et proposer une prophylaxie appropriée et efficace aux captureurs.

■ Captures avec des pièges appâtés. Les moustiques obtenus par ce type de capture sont des moustiques agressifs. Les simples moustiquaires pièges avec appâts animaux fournissent en général plus de moustiques que les captures directes sur animaux. Mais c'est l'inverse pour les doubles moustiquaires avec appâts humains. Une variante utilise un piège lumineux CDC pourvu d'une petite lampe, installé à 1,5 m du sol, à proximité d'un lit avec moustiquaire non traitée. Un « dormeur » est sous la moustiquaire, seul dans la maison. Les moustiques qui entrent dans la chambre pour le piquer sont attirés par la lumière du piège et aspirés dans une nasse où ils sont collectés le lendemain matin.

■ Captures avec des pièges de sorties. Des dispositifs *ad hoc* (par exemple « en chicane ») autorisent le passage d'un moustique en vol dans un sens mais contrarient le retour dans le sens inverse. Ces pièges d'interception sont disposés aux passages utilisés habituellement par les moustiques pour sortir des maisons. Ils sont alors des pièges de portes, fenêtres, vérandas, et largement utilisés dans les stations expérimentales testant les impacts des traitements insecticides.

En conclusion, on constate que, quelle que soit la méthode pratiquée, c'est seulement une fraction de la population anophélienne qui est échantillonnée (par exemple, la fraction au repos, ou exophile, ou en quête d'un repas sanguin...). Ces méthodes doivent donc être choisies pour répondre à des questions précises, et sont complémentaires.

- les eaux stagnantes (*An. gambiae*, *An. funestus*, *An. dirus s.l.*, *An. vestitipennis*) ou dans les eaux courantes, petites rivières (*An. labranchiae*, *An. minimus s.l.*) ou grandes rivières (*An. moucheti*, *An. nili*, *An. darlingi*) ;
- les flaques d'eaux temporaires ensoleillées (gîte typique d'*An. gambiae*) ou flaques résiduelles dans le lit des rivières (gîte typique d'*An. pseudopunctipennis*) ou relativement permanentes comme les rizières (*An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. coustani*, *An. pharoensis*) ou marécages (*An. albimanus*) ;
- des gîtes sans végétation dressée (*An. gambiae*) ou avec végétation dressée (*An. funestus*, *An. pharoensis*, *An. albimanus*, *An. sudaicus s.l.*) ou avec présence d'algues filamenteuses vertes (*An. pseudopunctipennis*) ou cyanophycées (*An. albimanus*) ;
- des gîtes naturels comme les marais et les marécages, les trous d'arbres (*An. plumbeus*), les trous de rochers, les vasques des feuilles engainantes des broméliacées (anophèles du sous-genre *Kerteszia*), ou des gîtes anthropiques comme les citernes (*An. gambiae* en Grande Comore, *An. arabiensis* en Somalie, *An. stephensi* en Inde ou *An. minimus*

à Hanoï, *An. dirus* s.l. au Myanmar), les puits et céanes (*An. arabiensis* à Djibouti et à Dakar), les traces de pneus sur le sol, les empreintes de pas humains ou de sabots, les trous d'emprunt de terre pour la fabrication des briques, etc.

Certaines espèces ont des contraintes écologiques strictes. Les larves d'*An. bwambae* (du complexe *An. gambiae*) sont inféodées aux eaux natronnées de la forêt de Semliki en Ouganda (WHITE, 1985). Au contraire, d'autres ont une grande amplitude écologique : les larves d'*An. melas* et *An. merus* (également du complexe *An. gambiae*), d'*An. sudaicus* s.l. et d'*An. pseudopunctipennis* peuvent vivre aussi bien en eau douce qu'en eau saumâtre. Les larves d'*An. pseudopunctipennis* se développent dans des gîtes salés alimentés par l'océan jusqu'à des gîtes d'eau douce à une altitude de 3 200 m dans la cordillère des Andes (MANGUIN *et al.*, 1996b). *An. gambiae* s.s. est observé des forêts dégradées du Congo aux zones de savanes présahariennes (COETZEE *et al.*, 2000) ainsi qu'en zone urbaine comme en zone rurale (COLUZZI, 1994), dans des gîtes naturels (flaques) ou anthropiques (céanes).

De façon générale, les larves d'anophèles se développent dans des eaux relativement propres contrairement aux larves de *Culex quinquefasciatus* qui peuvent se développer dans des eaux souillées de matières organiques et se retrouvent alors abondamment dans les zones urbaines où l'hygiène n'est pas assurée. Cependant, des larves d'*An. gambiae* ont pu être récoltées dans des drains pollués en zones urbaines (Abidjan, Dakar, Brazzaville, Yaoundé, etc.), mais cela reste peu fréquent.

La connaissance des gîtes larvaires permet :

- d'associer certaines espèces d'anophèles à certaines formations végétales, par exemple *An. moucheti*, entre autres, se développe parmi les plantes flottantes du genre *Pistia*, ce qui permet de dresser des cartes écologiques identifiant les gîtes, actuels ou potentiels, afin de prendre des mesures préventives ;

- de comprendre l'influence des conditions environnementales sur la transmission (intensité et dynamique) du paludisme. Par exemple :

- au Sud-Cameroun : dans des villages installés près de la rivière Sanaga, en zone forestière, une transmission permanente est assurée par *An. nili* dont les larves se développent près des berges au milieu de la végétation dressée. Mais lors de l'étiage du fleuve les petites flaques d'eau des creux de rochers et des bancs de sables sont rapidement colonisées par les larves d'*An. gambiae* (MOUCHET, 1962). Ces gîtes naturels de saison sèche provoquent une pullulation de l'espèce et une accentuation de la transmission. Dans cette région, une opération de lutte antivectorielle doit donc débiter à cette période pour éliminer le pic de transmission de saison sèche ! Ces habitats larvaires disparaissent soit par assèchement, soit par lessivage, les larves étant emportées par le courant avec la montée des eaux du fleuve. Le même phénomène se produit avec *An. pseudopunctipennis* dont les gîtes préférentiels sont des flaques résiduelles d'eau dans le lit des rivières, cette espèce étant ainsi particulièrement abondante durant la saison sèche (MANGUIN *et al.*, 1996b) ;

- au Sénégal : dans la région septentrionale et dans celle des Niayes, *An. funestus*, vecteur majeur, abondant avant 1970, avait disparu du fait de la sécheresse entraînant une réduction drastique du paludisme dans la zone (MOUCHET *et al.*, 1996). Mais des aménagements environnementaux pour l'agriculture irriguée le long du fleuve Sénégal ont créé des conditions favorables à la réimplantation d'*An. funestus* retrouvé en abondance dans des villages des périmètres aménagés près de Richard-Toll (KONATÉ *et al.*, 2001) et un système de surveillance a dû être mis en place pour prévenir toute augmentation de l'incidence du paludisme ;
- au Pakistan : *An. subpictus*, *An. culicifacies* s.l., *An. stephensi* et *An. pulcherrimus* ont été associés à toute une série de biotopes larvaires précis en zones irriguées permettant une meilleure planification des mesures de lutte par modifications de l'environnement et des systèmes d'irrigation (HERREL *et al.*, 2001) ;
- au Kenya : la nature du substrat des gîtes larvaires (substrats argileux ou substrat sableux ou eau du lac sans substrat) influence la compétence vectorielle d'*An. gambiae* vis-à-vis de *P. falciparum* (OKECH *et al.*, 2007).

Deux autres éléments importants sont à relever.

- La même espèce peut coloniser différents types de biotopes comme *An. gambiae* trouvé dans des petites flaques d'eau temporaire (de type empreinte de pas ou de sabot) ou des grands casiers à riz, ou *An. albimanus* qui se développe dans les pâturages inondés ou les rivières en fonction de la disponibilité des gîtes. On parle alors d'une espèce ubiquiste dont les critères de sélection des gîtes préimaginaux ne sont pas très précis et qui s'adapte en fonction de leur disponibilité.
- Le même biotope peut abriter plusieurs espèces anophéliennes. Par exemple :
 - trois vecteurs aux préférences écologiques différentes, *An. darlingi*, *An. albimanus* et *An. pseudopunctipennis*, peuvent être en sympatrie dans des gîtes d'eau stagnante (au Belize) lorsque les habitats larvaires se font rares ;
 - en début de riziculture, les casiers à riz hébergent des larves d'*An. gambiae* en Afrique de l'Ouest, *An. sinensis* en Extrême-Orient ou *An. hyrcanus* en Eurasie ;
 - en fonction de l'évolution du riz, les casiers rizicoles en Afrique de l'Ouest peuvent héberger successivement des larves d'*An. gambiae* (au début de la riziculture), puis d'*An. pharoensis*, puis d'*An. coustani* (lors de la récolte) (ROBERT *et al.*, 1989). Au Mali, les larves d'*An. gambiae* s.s. sont surtout présentes dans les 6 semaines suivant la transplantation du riz puis d'autres espèces anophéliennes se développent au fur et à mesure de la montaison et maturation du riz alors que de moins en moins de lumière atteint la lame d'eau (KLINKERBERG *et al.*, 2003). À Madagascar, les casiers hébergent successivement, *An. arabiensis*, puis *An. funestus*, le vecteur majeur, lors de l'épiaison et la montaison. Selon les espèces anophéliennes ainsi favorisées, il est alors possible de prévoir les périodes de poussées de transmission du paludisme concordantes avec certaines phases de la riziculture dans les zones considérées.

De façon générale, les aménagements à visées agricoles, comme la riziculture ou la pisciculture, peuvent entraîner une forte augmentation de la densité anophélienne s'accompagnant (ou non) d'une accentuation de la transmission du paludisme selon les conditions entomologiques et épidémiologiques initiales de la zone concernée : paludisme stable ou instable (MOUCHET, 1998 ; CARNEVALE *et al.*, 1999).

En zones de paludisme instable, des poussées épidémiques de paludisme, liées à la riziculture, ont été notées sur les hautes terres centrales de Madagascar (LAVENTURE *et al.*, 1966 ; MOUCHET, 1998) et dans la plaine de la Rusizi au Burundi (COOSEMANS *et al.*, 1984) ; de grandes mesures de lutte antivectorielle ont dû être prises (LANTOARILALA *et al.*, 1998), associées à la prise en charge des cas, pour stopper les épidémies. Au Sud-Vietnam, les densités d'*An. epiroticus* (espèce du complexe Sundaicus) ont fortement augmenté avec l'explosion des élevages de crevettes dans le delta du Mékong ; toutefois, cette pullulation reste une nuisance et ne s'est pas traduite jusque-là par une augmentation de la transmission palustre (TRUNG *et al.*, 2005 ; DUSFOUR *et al.*, 2004). La surveillance de ce vecteur doit cependant être renforcée pour éviter toute flambée épidémique.

En zones de paludisme stable, la riziculture accroît les surfaces des gîtes favorables aux anophèles et, par là même, les densités de piqûres sans que cela se traduise automatiquement par une augmentation particulière de la transmission et de la morbidité palustre comme cela a été observé dans la vallée du Kou au Burkina Faso (ROBERT *et al.*, 1989). Cependant, le rythme de la transmission peut être influencé par les phases de la riziculture, en plus des variations saisonnières classiques. Par exemple, en zones de savane septentrionale de Côte d'Ivoire, dans les villages proches de bas-fonds aménagés pour une riziculture irriguée (autorisant 2 récoltes par an), il a été noté des poussées de transmission et du taux d'incidence des accès palustres en saison sèche lors de la récolte de la deuxième culture (HENRY *et al.*, 2003).

Ainsi, avant toute opération de modifications de l'environnement, à visée agricole ou sanitaire, l'écologie larvaire des espèces locales, ou des espèces qui pourraient s'y implanter, doit être bien connue (HERREL *et al.*, 2001). Les risques ainsi créés ou augmentés doivent être évalués et éventuellement être accompagnés de la mise en œuvre des mesures adaptées de lutte préventive (COOSEMANS & MOUCHET, 1990 ; MOUCHET & BRENGUES, 1990 ; MOUCHET *et al.*, 1993 ; MOUCHET, 1999 ; IJUMBA *et al.*, 2002a, 2002b).

BIOLOGIE DES ADULTES

La biologie de l'adulte est caractérisée par deux comportements principaux : l'alimentation et la reproduction qui, chez la femelle, s'accompagnent de la dispersion à la recherche successive de l'hôte vertébré, du site de repos et du gîte de ponte.

L'ensemble de ces comportements s'inscrit dans le « cycle gonotrophique » qui ne concerne évidemment que la femelle puisque le mâle se nourrit exclusivement de jus sucrés et n'est pas hématophage.

Émergence et accouplement

Les premiers jours de la vie imaginale permettent le durcissement de la cuticule, la prise d'alimentation sucrée et la maturation des organes sexuels. Un délai de 24 heures est nécessaire à la femelle pour que ses pièces buccales durcissent assez pour pouvoir percer l'épiderme des hôtes vertébrés et prendre un repas de sang.

L'alimentation sucrée concerne les mâles et les femelles. Elle procure les substances énergétiques (hydrates de carbone) nécessaires pour le vol. Chez les femelles, elle peut aussi stimuler le début de développement des ovarioles, du stade N ou I au stade II moyen. L'alimentation sucrée est prise par la femelle tout au long de sa vie et à n'importe quel moment de son cycle biologique selon ses besoins.

L'accouplement se fait peu après l'éclosion imaginale chez la femelle (2^e ou 3^e jour), avant ou après le premier repas de sang. Les mâles sont fertiles après le 3^e jour de vie imaginale, ce délai est nécessaire pour le bon fonctionnement des organes reproducteurs après l'hémirotation de 180° de l'appareil génital et de l'extrémité abdominale. L'accouplement peut être précédé d'un essaimage des mâles observable à quelques mètres du sol et qui a attiré l'attention des chercheurs depuis longtemps (ANNETT *et al.*, 1902 ; CAMBOURNAC & HILL, 1940 ; RUSSELL & RAO, 1942 ; MUIRHEAD-THOMSON, 1951 ; NIELSEN & HAEGER, 1960 ; CHARLWOOD *et al.*, 2002 ; DIABATÉ *et al.*, 2006). Cet essaimage se forme généralement au crépuscule, mais aussi parfois à l'aube, à des heures très répétitives, et à des localisations parfois très constantes du jour au lendemain, voire d'une année à l'autre. Les essais peuvent varier de quelques dizaines à plusieurs milliers de mâles. Il semble que les stimuli qui attirent la femelle dans un essaim seraient d'ordre optique, olfactif (phéromones) et auditif tandis que le mâle serait attiré par la fréquence des vibrations des ailes de la femelle. Les mâles des différentes espèces auraient des fréquences de battement des ailes caractéristiques et ces essais réagiraient à plusieurs sons (NACHTIGALL, 1974). En Inde, il a été observé des essais regroupant deux espèces, *An. sundaicus* et *An. subpictus*, les modalités de reconnaissance spécifique par les femelles entrant dans de tels essais n'ont pas été déterminées.

La copulation peut se dérouler entièrement en vol ou bien commencer en vol et se poursuivre lorsque le couple (la femelle accrochée par les claspers du mâle) est au sol. Cette copulation est de courte durée (quelques secondes) et le mâle rejoint ensuite l'essaim dans l'attente d'autres partenaires.

La plupart du temps une seule insémination est réalisée au cours de la vie de chaque femelle. Dans le cas de plusieurs copulations, il était admis que seule la première serait efficace en termes de transfert de spermatozoïdes dans la spermathèque. Mais récemment

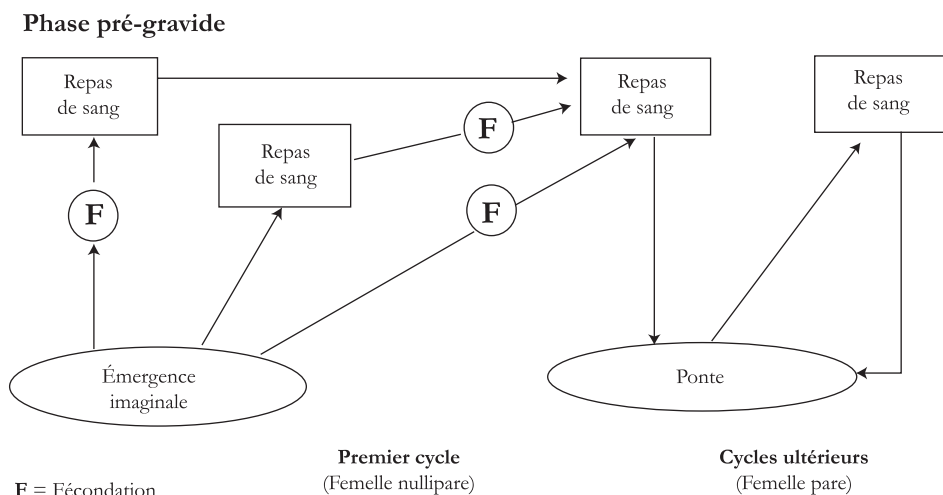


Figure 22
Schéma des cycles gonotrophiques des anophèles

TRIPET *et al.* (2003) ont montré l'existence de multiples inséminations par l'analyse ADN des spermatozoïdes de la spermathèque de femelles sauvages d'*An. gambiae*; cette polyandrie a été observée chez 2,5 % des spermathèques (sur 239 étudiées).

Peu après la copulation, les voies génitales des femelles contiennent un bouchon de fécondation (« spermatophore ») qui proviendrait à la fois de la sécrétion des glandes accessoires du mâle et des glandes génitales de la femelle. Ce bouchon de fécondation se dissout en quelques heures si bien que sa présence signe une copulation récente (GILLIES, 1956, 1958).

La copulation peut avoir lieu avant ou après le premier repas de sang (BRENGUES & COZ, 1973) (fig. 22). Elle ne doit pas être confondue avec la fécondation des ovarioles par les spermatozoïdes stockés dans la spermathèque et qui a lieu lors de la ponte.

Le cycle gonotrophique

Le cycle gonotrophique (ou, pour certains auteurs, trophogonique) est la succession des phénomènes physiologiques qui se produisent chez le moustique entre deux repas de sang successifs.

BEKLEMISHEV (1940) a précisé les 3 phases du cycle gonotrophique.

- Phase 1 : la recherche de l'hôte par la femelle à jeun pour son repas de sang ; elle se termine par la prise du repas de sang.
- Phase 2 : l'ingestion et la digestion du sang accompagnée de la maturation des follicules ovariens (= « concordance gonotrophique »). En zone tropicale, la concordance

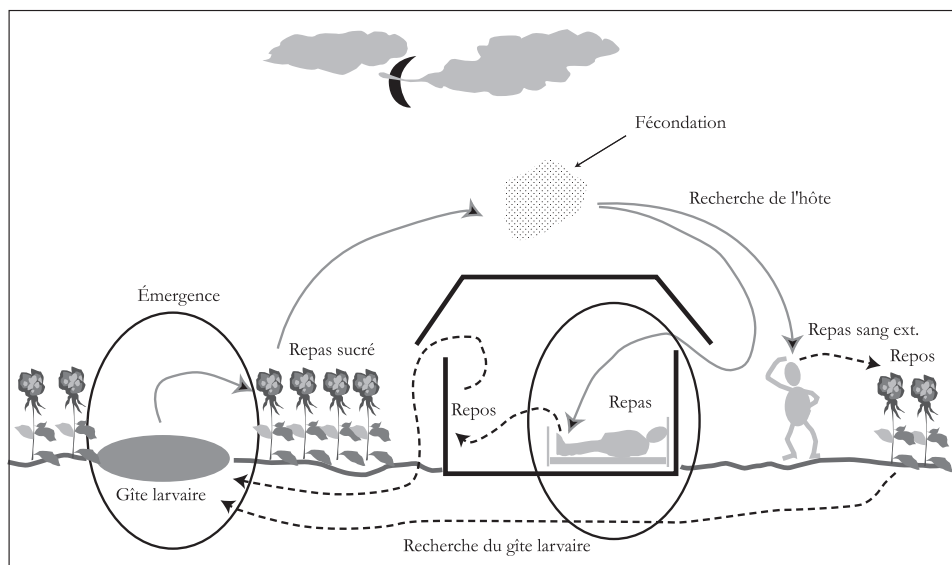


Figure 23
Les principales phases du cycle biologique des femelles d'anophèles,
 d'après International Water Management Institute

gonotrophique (= alimentation et digestion sanguine suivie de la maturation ovarienne) est de règle chez les femelles pares, mais 5 % des femelles présenteraient une dissociation (ou « discordance ») gonotrophique avec la nécessité de plusieurs repas pour que le développement des follicules soit complet (CAVALIÉ & MOUCHET, 1961).

– Phase 3 : la recherche du lieu de ponte par la femelle gravide et l'oviposition.

Les phases 1 et 3 correspondent à une intense activité des femelles, contrairement à la phase 2 qui s'effectue au repos. La durée de chacune de ces 3 phases est influencée par le biotope (disponibilité des hôtes et des lieux de ponte), les conditions climatiques (température, humidité relative, photopériode) et micro-climatiques (intérieur/extérieur des maisons, etc.), les comportements des anophèles, ainsi que des facteurs intrinsèques (à médiation hormonale ?) d'ordre génétique qui restent à élucider. Mais, surtout, le premier cycle diffère des suivants notamment en termes de durée.

Le cycle gonotrophique est l'élément de base de la biologie des femelles d'anophèles ; il incorpore la phase de maturation des ovaires, consécutive à l'alimentation sanguine. Il rythme ainsi la fréquence des contacts entre le vecteur et l'hôte et il revêt donc une considérable importance épidémiologique en conditionnant le passage éventuel du parasite de l'un à l'autre.

Le cycle gonotrophique est de durée différente chez les femelles qui n'ont pas encore pondu (dites « nullipares ») ou qui ont déjà effectué au moins une oviposition (dites « pares »).

Encadré 7
Les différentes modalités d'évolution
des ovaires

Le plus souvent, un repas de sang entraîne le développement ovarien mais il existe trois autres possibilités d'évolution des ovaires.

■ Chez les femelles dites « *autogènes* » (ROUBAUD, 1929), la maturation de la première ponte se fait sans repas de sang, à partir des réserves accumulées pendant les stades larvaires ; pour les autres cycles, l'alimentation sanguine est nécessaire. Ce phénomène est habituel chez *Culex pipiens* forme autogène, ou « *autogenicus* », mais rare chez les anophèles où il a été noté chez *An. claviger* (MARCOVITCH, 1941) ; un développement autogène de la première ponte a aussi été noté dans des régions froides ou tempérées chez *An. bifurcatus* (= *An. claviger*), *An. hyrcanus*, *An. plumbeus* (DETINOVA, 1962).

■ Chez les femelles qui hibernent à l'état adulte, il peut y avoir une dissociation gonotrophique (SWELLENGREBEL, 1929) induite par une réduction de la photopériode, avec 2 possibilités :

– une « semi-diapause hivernale », par exemple chez *An. sacharovi*, *An. superpictus* et *An. atroparvus* ; les femelles fécondées survivent en s'alimentant de substances sucrées, voire de sang, mais sans qu'il y ait développement des ovaires ;

– une diapause complète comme chez *An. messeae*, les femelles hibernent sans se nourrir et leurs ovaires ne commencent à évoluer qu'au printemps suivant, à la fin de la diapause. Il semble que la levée de la diapause serait influencée par une augmentation de température.

■ Chez les femelles qui estivent en zone tropicale chaude, comme *An. arabiensis* au Soudan (OMER & CLOUDSLEY-THOMSON, 1970), les femelles pares qui ne peuvent accéder à des gîtes de ponte en saison sèche prennent alors des repas de sang incomplets avec un développement très progressif des ovaires, sur plusieurs mois, permettant l'oviposition au début de la saison des pluies lorsque des gîtes sont à nouveau disponibles.

Il existe aussi des oogenèses abortives (NICHOLSON, 1921), quel que soit le stade de développement du follicule ovarien, aboutissant à sa dégénérescence, tandis que des follicules adjacents se développent normalement. Cette dégénérescence folliculaire serait vraisemblablement due à plusieurs facteurs comme une quantité insuffisante de sang ingéré ou une infestation de l'estomac des anophèles par des microsporidies par exemple.

Premier cycle gonotrophique :
de l'émergence imaginale à la première ponte

De façon générale, les femelles néonates commencent par ingérer des substances sucrées (fig. 23), puis leur 1^{er} repas de sang. Il y a alors deux possibilités.

Ce 1^{er} repas peut être complet et permet le développement des follicules ovariens jusqu'à leur maturité.

Ou bien ce 1^{er} repas est de faible quantité et permet seulement le développement de l'ovocyte du stade N ou I au stade II moyen ; l'ovocyte est alors bloqué à ce stade de repos et la femelle nullipare pré-gravide doit prendre un 2^e repas de sang, complet,

pour que le follicule reprenne, et poursuive, sa maturation jusqu'à son terme (stade V) (fig. 20). Au Burkina Faso, BRENGUES et COZ (1973) ont noté que pour 42 % des femelles d'*An. gambiae* et 63 % de celles d'*An. funestus* la maturation de la première ponte nécessite un 2^e repas de sang un jour après le 1^{er} repas.

MER (1932) avec *An. sacharovi*, puis SHLENOVA (1938) avec *An. messeae* et DETINOVA (1940) avec *An. atroparvus* ont montré que la concordance gonotrophique ne s'applique qu'aux femelles dont les follicules ovariens sont déjà au stade II au moment du repas de sang. Or, à leur naissance, les femelles, d'*An. atroparvus* ou *An. messeae* par exemple, ont, pour 98 % d'entre elles, leurs follicules au stade N ou I de sorte qu'un repas de sang, ou d'hydrates de carbone, est nécessaire pour les développer jusqu'au stade II.

La présence et la fréquence, variables selon les espèces et les régions, de ce stade pré-gravide, est à analyser précisément dans la mesure où il peut allonger la durée du premier cycle gonotrophique qui peut alors se prolonger jusqu'à 5 jours (DAVIDSON, 1964) au lieu des 2 à 3 jours habituels dans le cas d'*An. gambiae* et *An. funestus*. En Égypte, le premier cycle gonotrophique d'*An. pharoensis* et *An. multicolor* dure en moyenne 6,1 et 7,4 jours, respectivement, mais les cycles suivants sont moins longs (KENAWY, 1991).

Lorsque les ovarioles sont matures la femelle nullipare fécondée primigravide va rechercher un lieu de ponte favorable (fig. 23) et déposer ses œufs ; cette oviposition est généralement crépusculaire. Pendant cette première maturation des ovarioles, les nouveaux follicules ont commencé leur développement de sorte que chez la femelle pare à jeun, les ovocytes sont déjà au stade II moyen ; la poursuite de leur développement se produira uniquement après un repas de sang complet.

Lors de la ponte, l'œuf passe par le pédicule, puis l'oviducte interne, l'oviducte impair, le vagin et il est expulsé par les contractions de la femelle. Le passage des œufs mûrs par le pédicule se traduit par la présence d'un sac résiduel de ponte, constitué par l'intima, qui a enveloppé l'œuf, et la distension du pédicule. Ce sac va progressivement se rétracter pour être complètement fermé 24 heures environ après la ponte tandis que pourra subsister une dilatation relictuelle (= relique folliculaire) indiquant l'emplacement où le follicule s'est développé (fig. 20). Ce processus va se répéter pour les autres cycles gonotrophiques.

Deuxième cycle gonotrophique et suivants

Phase 1 : recherche de l'hôte

L'examen de l'état du sac folliculaire (« ouvert », ou « en cours de rétraction », ou « fermé ») des femelles capturées au moment de leur piqure, permet de préciser le délai qui sépare la ponte de l'alimentation sanguine. En effet, après la ponte, la femelle pare va à la recherche d'un hôte pour effectuer son repas de sang et elle peut :

– trouver un hôte favorable et piquer la même nuit que l'oviposition alors que les sacs folliculaires sont encore ouverts ;

– ne pas trouver d’hôte et attendre, dans un lieu de repos, pour prendre un repas de sang la nuit d’après celle du dépôt des œufs ; les sacs folliculaires sont alors fermés.

La durée de cette phase 1 est essentiellement fonction de la disponibilité des hôtes à partir du site de ponte. Elle influence la durée moyenne du cycle gonotrophique qui dépend de la proportion de femelles présentant ces deux types de comportements post-ovipositionnels. Cela a été intégré dans une formule permettant de calculer la durée du cycle gonotrophique (CARNEVALE *et al.*, 1978, 1979).

Phase 2 : digestion sanguine et maturation ovarienne

Lorsqu’elle a trouvé un hôte qui lui convient, la femelle pare à jeun ingère le sang et devient « gorgée ». L’abdomen est alors distendu et les plaques tergaux et sternales sont maintenues par la membrane pleurale entièrement dépliée. Au fur et à mesure de la digestion, les ovarioles de la femelle pare évoluent régulièrement du stade II moyen au stade V de Christophers (fig. 20). La détermination des stades de Christophers se fait en disséquant les femelles et en examinant les ovarioles au microscope. La croissance du vitellus a fait l’objet d’analyses mathématiques permettant d’évaluer le temps nécessaire à la maturation ovarienne (CARNEVALE *et al.*, 1977, 1978).

Au cours de la digestion du sang, la femelle devient « semi-gravide » puis « gravide ». SELLA (1920) a identifié 7 stades physiologiques selon ce degré de réplétion sanguine et du développement ovarien simultané, observés macroscopiquement. La détermination des stades de Sella se fait simplement en examinant l’abdomen de la femelle à l’œil nu ou mieux, à la loupe binoculaire (fig. 24).

La digestion du sang et la maturation des ovaires s’effectuent dans un lieu de repos qui peut être à l’intérieur ou à l’extérieur des sites d’alimentation selon les conditions endogènes spécifiques (endo- ou exophilie) et exogènes (disponibilité des sites, etc.).

Chez *An. maculipennis*, DETINOVA (1962) a noté que la maturation n’est complète que si le poids du sang ingéré est égal, ou supérieur, à celui de l’anophèle. Une femelle

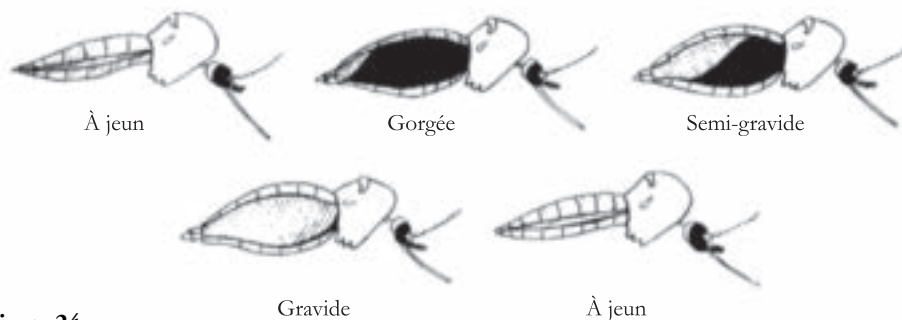


Figure 24
Les principaux stades de digestion du sang et de maturation des ovaires,
d’après DETINOVA, 1962

d'anophèle peut ingérer un volume de sang représentant jusqu'à 2 fois son propre poids. *An. dirus s.l.* absorberait 1,8 mg de sang (CHOMCHARIN & HARINASUTA, 1981), *An. stephensi* 2 µl ; *An. albimanus* 3 µl (CLEMENTS, 1992). Le volume de sang ingéré est fonction de l'espèce et de la taille de l'anophèle ainsi que de son âge physiologique, de la composition du sang, de la température ambiante, etc.

Le sang humain contient une grande quantité d'eau (80 %) dont une partie (> 50 %) est expulsée par le moustique pendant l'alimentation (« diurèse ») pour augmenter l'ingestion des protéines (20,5 g/100 ml) qui seront utilisées pour la maturation des follicules ovariens, des lipides (0,65 g/100 ml) et des glucides (0,09 g/100 ml) utilisés pour les réserves énergétiques. DIMOND *et al.* (1956) ont identifié dans le sang les 10 acides aminés nécessaires à la production des œufs.

Pendant l'alimentation, certaines espèces d'anophèles excrètent du plasma avec quelques érythrocytes intacts, concentrant ainsi davantage leur bol alimentaire en hématies. Il a été calculé une concentration de 1,85 fois pour *An. gambiae*, 1,39 pour *An. arabiensis* et 1,23 pour *An. dirus s.l.* (VAUGHAN *et al.*, 1991). C'est d'ailleurs une observation courante que cette goutte de plasma plus ou moins rosée ou rougeâtre à l'extrémité de l'abdomen pendant que l'anophèle se gorge. Dans les heures suivant le repas le moustique femelle va réduire le volume ingéré jusqu'à 50 à 60 %.

Le sang est absorbé par le canal alimentaire (diamètre d'environ 11 µm, alors qu'un globule rouge humain fait $\pm$ 7,5 µm) grâce à la pompe cibariale (au niveau de la cavité buccale, sous le clypeus) suivie de la pompe pharyngienne, mais les détails des mécanismes permettant l'ingestion du sang ne sont pas encore tous connus. Une réduction de l'hématocrite diminue la viscosité du sang et permettrait une alimentation plus rapide (DANIEL & KINGSOLVER, 1983).

Le sang passe ensuite par l'œsophage et entre dans l'intestin moyen (estomac) où se font la digestion et l'absorption. Ce bol alimentaire est rapidement entouré d'une membrane (ou matrice) péritrophique, acellulaire, composée de mucopolysaccharides (dont la chitine), de protéines et de lipides. La membrane péritrophique est sécrétée par délamination de l'épithélium stomacal. Son rôle n'est toujours pas élucidé ; elle est absente chez l'insecte à jeun et n'est produite qu'après la prise du repas de sang. La présence de cette membrane chitineuse autour du bol alimentaire est d'une grande importance dans les relations vecteur/*Plasmodium* (BILLINGSLEY & RUIN, 1992) car l'oocinète doit produire certaines chitinases pour la traverser, première étape incontournable pour quitter l'estomac (BEIER, 1998).



© CDC/J. Gathany

Photo 15
Anopheles albimanus

La première phase de la digestion du sang est la lyse des hématies grâce à toute une série de facteurs physiques et chimiques en commençant par les dents de l'armature cibariale : 2 à 4 % des hématies sont lysées par *An. atroparvus* ayant une rangée de dents cibariales, 10 à 20 % chez *An. stephensi* ayant 2 rangées de dents (45-50 % chez *Cx. pipiens* ayant une rangée de dents en forme de cuillère et une voûte du cibarium très denticulée). Cette hémolyse « physique » non due à la salive ou aux enzymes de l'estomac participe à la digestion des globules rouges (COLUZZI, 1982). En réponse à l'ingestion du sang, le moustique synthétise et sécrète de nombreuses enzymes protéolytiques et glycolytiques (trypsine, aminopeptidases, carboxypeptidases, α -glucosidases, etc.) (BRIEGEL & LEA, 1975 ; BILLINGSLEY, 1990). Les enzymes digestives sont produites peu après l'ingestion du sang, elles augmentent pendant la digestion, puis cessent lorsque le sang est entièrement digéré. Les enzymes (et leur quantité) sécrétées seraient fonction de la nature, et du volume, du repas sanguin. Il semblerait aussi que les enzymes digestives puissent détruire le parasite encore au stade zygote ou oocinète (GASS & YEATES, 1979) et que la digestion soit modifiée par la présence des protéines parasitaires dans le sang infecté (BILLINGSLEY, 1994). Les détails des mécanismes physiologiques d'absorption des produits de digestion du sang sont encore peu connus.

Par ailleurs le développement des ovaires est sous la dépendance de la production d'une hormone juvénile par des glandes endocrines (*corpora allata*) situées derrière le cerveau et qui sont stimulées par la distension de l'estomac (DETINOVA, 1962). D'autres mécanismes doivent intervenir, les glandes des femelles en diapause par exemple ne produisent pas d'hormones même après la prise d'un repas de sang (qui est généralement de moindre quantité) et les ovaires ne se développent pas.

Cette phase 2 est de durée variable, selon les espèces anophéliennes, la nature du sang ingéré, mais surtout les conditions de température et d'humidité relative. Elle doit être précisée pour chaque vecteur de paludisme, dans chaque région. En Afrique sud-saharienne, chez les vecteurs majeurs de paludisme comme *An. gambiae*, *An. funestus*, cette digestion/maturation s'accomplit en quelque 35 à 40 heures aux températures habituelles, mais elle est ralentie si la température diminue ; chez *An. quadrimaculatus* le temps moyen de digestion est de 60 heures.

Phase 3 : recherche du site de ponte par la femelle gravide

Lorsque le repas est digéré, la femelle gravide cherche un site de ponte adéquat, dépose ses œufs, puis repart à la recherche d'un nouveau repas de sang et le cycle reprend (fig. 23).

La recherche et le choix du site de ponte sont variables selon les espèces et dépendent de plusieurs paramètres, physiques, chimiques, olfactifs, etc. (PICKETT & WOODCOCK, 1996).

La qualité de l'eau est appréciée par les femelles gravides grâce à des chémorécepteurs situés sur les pattes, mais les mécanismes du choix définitif du site de ponte ne sont pas encore connus. En 1945 au Sierra Leone, MUIRHEAD-THOMSON a montré qu'*An. gambiae* s.s. et *An. melas* ne pondaient que dans des gîtes dégagés, la présence de broussailles sur le gîte aurait un effet dissuasif ; cette observation, ancienne et toujours d'actualité, explique l'écologie d'*An. gambiae* en zone boisée ou en mosaïque forêt-savane.

Pour estimer la durée de la recherche du gîte de ponte, on peut utiliser des techniques de marquage-lâcher-recapture avec :

- des femelles sauvages capturées gorgées à l'issue de leur alimentation sanguine, marquées par des poudres micronisées fluorescentes, et relâchées sur le site de leur capture. Leur recapture au moment d'un nouveau repas de sang permet de connaître la durée du cycle gonotrophique complet et aussi d'en déduire la durée moyenne de la phase 3 en connaissant celles des phases 1 et 2 ;
- des femelles sauvages gravides marquées, lâchées et recapturées lors de leur alimentation sanguine suivante. L'examen de l'état des sacs folliculaires permet d'en déduire la durée moyenne des phases 3 + 1.

En toute logique, la durée de la phase 3 (recherche du gîte) est comparable à celle de la phase 1 (recherche de l'hôte) puisqu'elle dépend de la distance (ou l'accessibilité et la disponibilité) des maisons et des gîtes larvaires. De façon générale, plus les gîtes larvaires sont proches des sites d'alimentation plus la recherche de l'hôte après la ponte (= phase 1) et la recherche du gîte favorable par la femelle gravide (= phase 3) seront courtes. Dans ces conditions, la durée du cycle gonotrophique sera raccourcie et la fréquence des contacts hôtes/vecteurs sera augmentée, donc les risques de transmission du parasite pourront être accrus. Cela rejoint les observations faites par Hippocrate (IV^e siècle avant J.-C.) qui avait remarqué que les gens vivant près des marécages avaient des grosses rates et des fièvres intermittentes, signes et symptômes absents chez les gens vivant à distance de ces zones insalubres. Et pour éviter ces problèmes, Hippocrate conseillait de vivre loin des marais, une observation bien compréhensible par l'étude du cycle gonotrophique des vecteurs et sa recommandation reste toujours d'actualité.

Le comportement de la femelle après la ponte a fait l'objet d'intéressants travaux. Selon CHARLWOOD *et al.* (1988), les femelles d'*An. farauti* auraient une certaine mémorisation de leur trajet en vol, elles accompliraient ainsi un vol vers leur site de ponte, puis retourneraient à leurs villages habituels pour leur alimentation sanguine. À partir de marquages-lâchers-recaptures d'*An. arabiensis* en Tanzanie, MAC CALL *et al.* (2001) considèrent qu'après l'oviposition les femelles non seulement retourneraient dans leurs villages habituels (*memorized site-fidelity*), mais auraient aussi une tendance significative à retourner dans les maisons où elles avaient déjà pris un repas de sang (68 % choisissant la même maison), ou qui avaient servi de lieux de repos après l'alimentation

sanguine. Toujours en Tanzanie, cette tendance au « *homing* » d'*An. arabiensis* avait été relevée précédemment (CURTIS & LINES, 1987 ; MNZAVA *et al.* 1995) mais n'a pas été trouvée dans une autre étude sur *An. gambiae* s.l. et *An. funestus* (LINES *et al.*, 1986) dans la région côtière. Cette tendance des vecteurs à retourner dans le même village, et dans les mêmes maisons, est d'une grande importance épidémiologique car cela pourrait permettre d'identifier des zones (*clusters*) particulièrement à risques et de mieux cibler ainsi les actions de lutte antivectorielle en les rendant plus sélectives (CARTER *et al.*, 2000) avec un meilleur rapport coût/efficacité.

Des formules mathématiques ont été développées pour calculer la durée moyenne du cycle gonotrophique d'une population anophélienne considérée en fonction de la durée de chacune des trois phases et de la proportion des spécimens ayant des phases 1 et 3 rallongées (CARNEVALE *et al.*, 1978), ainsi que de la configuration spatiale des gîtes par rapport aux maisons des villages.

Les cycles gonotrophiques vont ainsi se dérouler tout au long de la vie de la femelle, rythmés par les disponibilités des hôtes et des gîtes, ainsi que par les conditions de température et d'humidité qui vont influencer sa longévité. En règle générale, on admet, en conditions naturelles, jusqu'à 5 à 8 cycles gonotrophiques chez les vecteurs habituels en Afrique sud-saharienne.

Chez les vecteurs majeurs en Afrique sud-saharienne, *An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. nili*, le cycle gonotrophique des femelles pures est de l'ordre de 2 à 3 jours (GILLIES, 1953 ; BRENGUES & COZ, 1973 ; VERCROY, 1983 ; QUIÑONES *et al.*, 1997 ; CARNEVALE *et al.*, 1979). Une durée comparable a été estimée pour *An. balabacensis* par HUI *et al.* (1990) en Malaisie après des marquages-lâchers-recaptures de femelles sauvages.

La durée du cycle gonotrophique rentre dans le calcul de la probabilité quotidienne de survie p de la population anophélienne considérée (MACDONALD, 1957) et permet d'estimer alors sa longévité (voir p. 65).

Âge physiologique et longévité

Dans la nature, l'évaluation de la durée de vie des adultes est complexe car de nombreux paramètres interviennent, notamment l'espèce et les conditions écologiques et climatiques générales et locales telles que le degré d'humidité ou la température, l'influence des prédateurs, etc.

Dans des conditions d'élevage précises, *An. annularis* survit 17 jours alors qu'*An. subpictus* ne survit qu'une semaine (MAYNE, 1930). Dans la nature, on considère que la longévité moyenne est de 3 à 4 semaines pour les principaux vecteurs de *Plasmodium* en Afrique sud-saharienne (GILLIES, 1961 ; GILLIES & WILKES, 1965), mais elle est très variable selon les espèces. En Europe septentrionale, avec le phénomène d'hibernation, *An. atroparvus* pourrait survivre de 6 semaines à 6 mois selon les conditions extérieures (RUSSELL *et al.*, 1944).

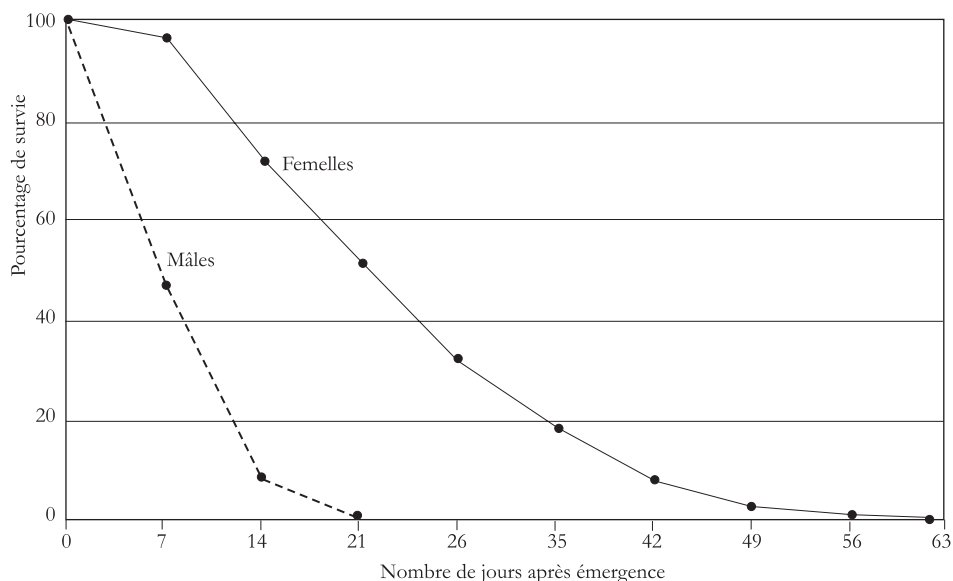


Figure 25
Longévité des mâles et femelles d'*Anopheles quadrimaculatus* au laboratoire,
 d'après Keener, 1945, in BOYD, 1949

La durée de vie des mâles est nettement inférieure à celle des femelles (fig. 25) et se limite à quelques jours.

L'estimation de la longévité des femelles est la base du calcul du risque de propagation du paludisme (MACDONALD, 1957). En effet, seules les femelles ayant une espérance de vie élevée peuvent transmettre les plasmodies puisqu'il faut au moins 10-12 jours pour que s'accomplisse le développement sporogonique complet de *P. falciparum* dans les conditions climatiques habituelles en Afrique (8 jours pour *P. vivax*).

De nombreuses techniques ont été développées pour déterminer l'âge physiologique des femelles d'anophèles (HAMON *et al.*, 1961a, 1961b ; DETINOVA, 1962) et suivre ainsi l'évolution, naturelle ou induite, de la structure en âge des populations (femelles jeunes/femelles âgées).

Parmi les techniques envisagées, on peut citer l'examen :

- des écailles des ailes (PERRY, 1912) ;
- des modifications de la taille des ampoules des oviductes (MER, 1932 ; POLOVODOVA, 1941) ;
- d'hydracariens ectoparasites, davantage présents sur le corps des femelles néonates (GILLET, 1957) ;
- de la présence d'un bouchon de copulation chez les jeunes femelles (GILLIES, 1956) ;
- de l'accroissement du nombre de stries sur les apodèmes intrathoraciques (SCHLEIN & GRATZ, 1973).

Les méthodes de détermination de l'âge physiologique des femelles d'anophèles relèvent surtout des travaux des écoles russes (KOJEVNIKOV, 1903 ; DETINOVA, 1962) en se basant sur l'évolution de l'appareil génital femelle.

Actuellement, on retient deux méthodes :

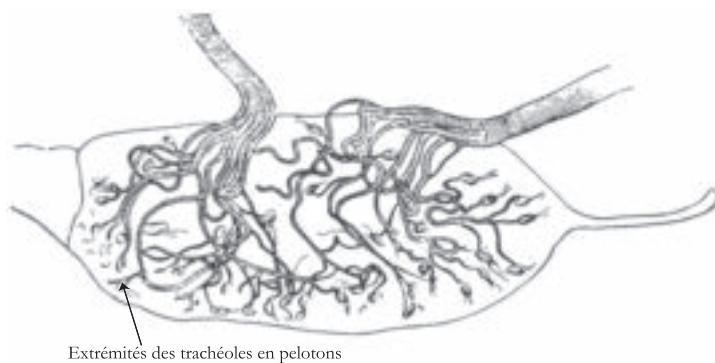
– Celle de POLOVODOVA (1949) qui consiste à dénombrer les dilatations sur le pédicule (ou « reliques folliculaires », fig. 20), ce qui implique des dissections fines des ovaires et leur observation minutieuse ; chaque dilatation signe le passage d'un œuf mûr donc un cycle gonotrophique complet. En connaissant la durée du cycle gonotrophique, il est alors possible d'estimer l'âge chronologique des spécimens et la structure d'âge de la population considérée. La méthode est précise mais longue et ne paraît pas s'appliquer à toutes les espèces ; elle convient bien à *An. maculipennis*, mais les ovaires d'*An. gambiae* semblent mal se prêter à ce type d'examen, quoique des études complètes aient été menées à bien, notamment en Tanzanie (GILLIES & WILKES, 1965).

– Celle de DETINOVA (1962) consiste à examiner l'état de déroulement des extrémités des trachéoles sur les ovaires (fig. 26). Chez la femelle néonate, l'ovaire est petit (≈ 1 mm) et il grossit au cours de la maturation suivant la digestion du sang pour atteindre 3 à 4 mm lorsque les ovarioles sont au stade V, puis il diminue de taille (après la ponte) tout en restant de taille supérieure à celle enregistrée initialement. Les ovaires ont un métabolisme intense et ont besoin de beaucoup d'oxygène de l'air qui leur parvient *via* un système trachéen très développé. Chez les femelles nullipares, les extrémités des fines trachées et trachéoles se présentent enroulées sous forme de « pelotes » de 17 à 31 μm de longueur pour une largeur de 7 à 20 μm . Ces pelotes se déroulent pendant la croissance de l'ovaire et au terme de la première oogenèse, elles sont entièrement déroulées. Il s'agit là d'un processus irréversible de sorte que la présence de trachéoles déroulées traduit une femelle *pare*, sans que l'on puisse connaître le nombre de pontes que cette femelle a effectuées, elle peut être « paucipare » ou « multipare ». L'avantage de la méthode de Detinova est sa rapidité. Les ovaires des femelles sont facilement extraits de l'abdomen (fig. 27) pour être placés dans une goutte d'eau et isolés pendant quelques heures jusqu'à dessiccation complète. Leur examen, à sec, au microscope, permet facilement d'observer la présence, ou l'absence, des pelotons et d'assigner le spécimen « nullipare » ou « pare ». Cet examen est possible tant que les ovarioles n'ont pas dépassé le stade III de Christophers.

Ces informations permettent alors d'estimer le taux quotidien de survie (nommé P dans les modèles) de la population anophélienne considérée, si elle est en équilibre. Plusieurs formules ont été développées (COZ *et al.*, 1961). La formule de base est :

$$P = \frac{l}{\sqrt{P/(NP + P)}}$$

où P = nombre de femelles paires ; NP = nombre de femelles nullipares dans l'échantillon examiné et l = durée moyenne du développement gonotrophique.



Extrémités des trachéoles en pelotons

Femelle nullipare



Extrémités des trachéoles déroulées

Femelle pare

Figure 26
Détermination du stade physiologique selon les extrémités des trachéoles,
 d'après DETINOVA, 1963

À partir de ce paramètre p relatif à la population anophélienne, en considérant que la courbe de survie est régulière tout au long de l'âge des adultes (fig. 28), et connaissant la durée du développement sporogonique n de l'espèce plasmodiale concernée, il est possible d'estimer (MACDONALD, 1957 ; BLACK, 1968) :

- le pourcentage de spécimens p^n qui, théoriquement, pourraient dépasser l'âge épidémiologiquement dangereux et pourraient donc transmettre les plasmodies ;
- l'espérance de vie des anophèles ($1/-\ln p$), [où $\ln p$ désigne le logarithme népérien de p], en jours ;
- leur espérance de vie infectante ($p^n/-\ln p$), en jours.

Malgré ses imperfections, car la durée de vie des différentes tranches d'âge dans les populations naturelles n'est pas constante, les femelles jeunes et les femelles âgées

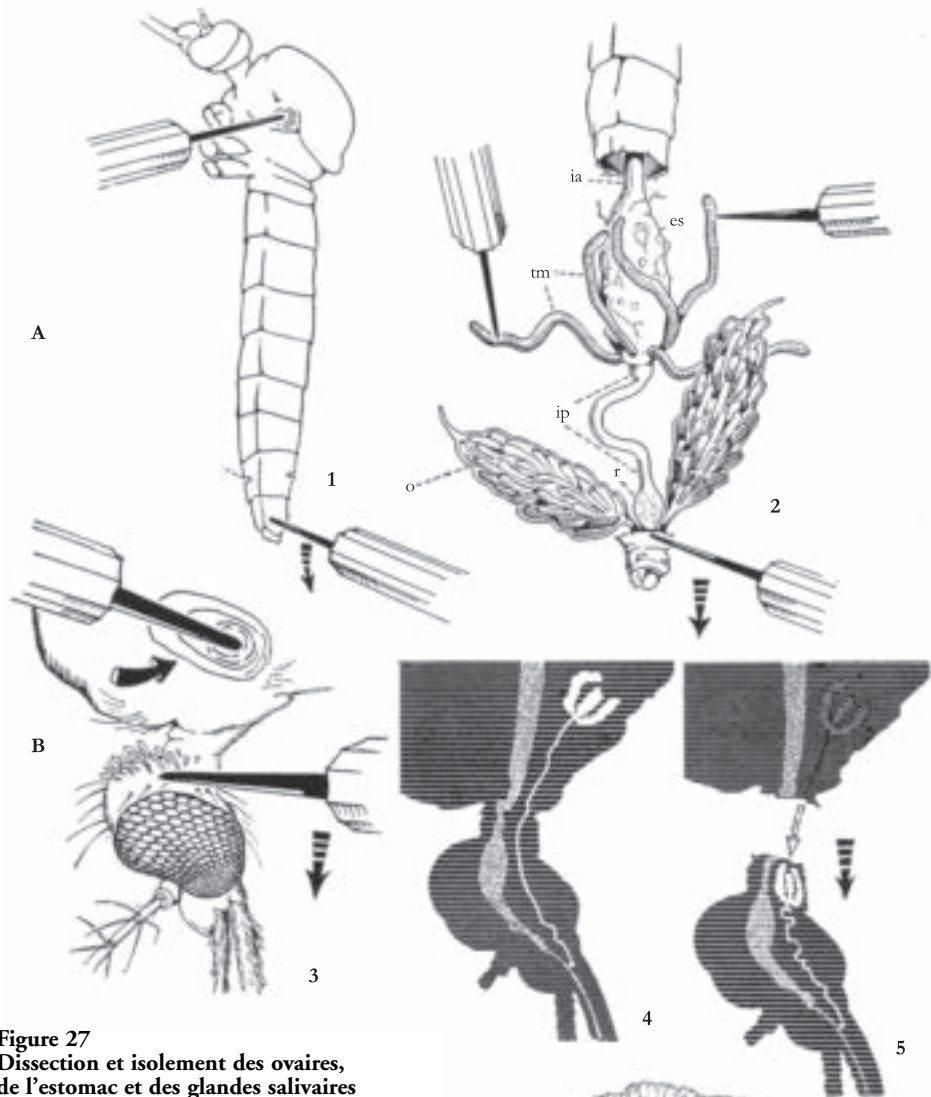


Figure 27

Dissection et isolement des ovaires,
de l'estomac et des glandes salivaires

A – Dissection de l'estomac

1 : encoches dans le tégument avant traction
sur l'extrémité abdominale ;

2 : extraction des organes abdominaux ;

ia : intestin antérieur ;

es : estomac ;

ip : intestin postérieur ;

tm : tubes de Malpighi ;

r : rectum ; *o* : ovaire.

B – Dissection des glandes salivaires

3 : position de départ ;

4 : position naturelle des glandes salivaires dans le thorax ;

5 : rétraction des glandes salivaires dans la tête après rupture du cou ;

6 : aspect d'une glande salivaire trilobée,

d'après RUSSELL *et al.*, 1963

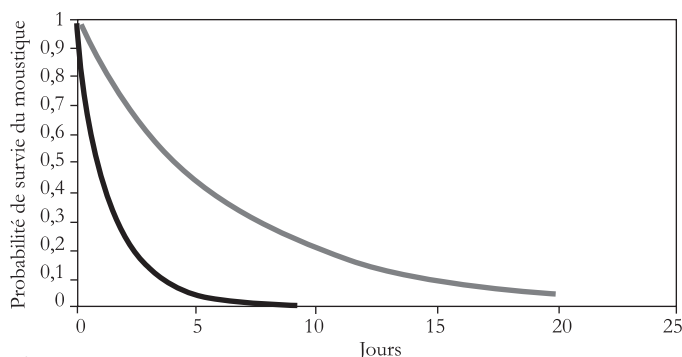


Figure 28
Courbes de survie théorique en considérant des probabilités quotidiennes de survie p de 0,5 (trait noir) et 0,85 (trait gris)

étant sûrement soumises à une surmortalité (KOELLA, 1999), cet indice p est très utilisé pour mesurer soit l'évolution naturelle des populations (variations saisonnières), soit l'effet de traitements insecticides.

Fécondité

La fécondité varie selon les espèces, l'âge, la saison, etc. Pour *An. gambiae*, le nombre moyen par ponte est de l'ordre de 150 œufs et la fécondité diminue avec l'âge. Pour les femelles hibernantes d'*An. maculipennis*, la fécondité est réduite (pontes de printemps) par rapport aux femelles ayant un cycle normal (pontes d'été). Le nombre total d'œufs pondus par une femelle est essentiellement fonction de sa longévité ; on a pu enregistrer une fécondité de 2 500 œufs pondus par des spécimens d'*An. labranchiae* en 10 pontes, tandis que des estimations de 12 à 13 cycles gonotrophiques ont pu être faites chez des femelles sauvages.

ÉTHOLOGIE ET ÉCOLOGIE DES ADULTES

Préférences alimentaires et comportements trophiques

La prise d'un repas de sang est un phénomène essentiel du comportement des anophèles femelles (Encadré 8, fig. 23).

Logiquement, il y a un lien entre endophilie et anthropophilie, de même qu'entre exophilie et zoophilie. Il est évident que plus un moustique est anthropophile, plus sa capacité vectorielle augmente puisque c'est au moment de la piqûre que peut se faire :

Encadré 8
Vocabulaire relatif à la prise
d'un repas de sang

Le comportement de l'anophèle vis-à-vis des sujets humains est caractérisé par trois couples de termes :

■ *selon le choix de l'hôte*, homme ou animal, sur lequel est pris le repas de sang, la femelle est dite « anthropophile » ou « zoophile » (puisque'il s'agit bien de prise alimentaire, il serait plus logique d'utiliser « anthropophage » et « zoophage », mais ces termes ne sont pas consacrés par l'usage) ;

■ *selon le lieu de l'alimentation*, la femelle est dite « endophage » si le repas est pris à l'intérieur des maisons, « exophage » s'il est pris à l'extérieur ;

■ *selon le comportement après le repas de sang* (phase post-prandiale), la femelle est dite « endophile » si elle reste dans la maison au cours de la deuxième phase du cycle ou « exophile » si elle en sort rapidement.

- le passage du parasite de l'hôte infecté porteur de gamétocytes au vecteur ;
- l'inoculation du parasite du vecteur à l'hôte.

Plus une espèce, ou une population, a une tendance à la zoophilie, plus son potentiel à transmettre des plasmodies humaines est réduit. L'étude des préférences trophiques (anthropophilie ou zoophilie) est capitale pour évaluer le pouvoir vecteur des populations d'anophèles.

L'indice d'anthropophilie (*human blood index*, HBI des auteurs anglo-saxons) doit être précisé pour chaque population de vecteurs. Il peut être estimé :

- en analysant le contenu sanguin prélevé dans l'estomac des anophèles capturés dans leurs lieux de repos à l'intérieur et à l'extérieur des habitations humaines et animales par des méthodes immuno-enzymologiques de type ELISA (BEIER *et al.*, 1988 ; LEMASSON *et al.*, 1997) ou par analyse de l'ADN avec des outils de type PCR (*polymerase chain reaction*, cf. p. 132) (MICHAEL *et al.*, 2001) ;
- en capturant les moustiques directement sur certains « appâts » humains ou animaux ;
- en utilisant des systèmes de piégeages avec différents attractifs olfactifs (odeurs humaines ou animales), utilisés en laboratoire (MILLER & GIBSON, 1994) ou sur le terrain (COSTANTINI *et al.*, 1998 ; DUCHEMIN *et al.*, 2001).

Les comportements des femelles à la recherche d'un hôte sont souvent caractéristiques de l'espèce culicidienne, ils sont sous le contrôle de facteurs exogènes (disponibilité des hôtes, configuration du biotope, conditions climatiques, etc.) et endogènes (préférences trophiques, état physiologique, etc.).

Dans la nature, ces comportements sont rarement univoques au sein d'une population anophélienne ; la disponibilité de l'hôte doit aussi être prise en considération, au-delà de la préférence trophique du moustique (KILLEEN *et al.*, 2001). SHARP et LE SUEUR

Encadré 9
Inégalité des hommes
face aux piqûres de moustiques

Il est d'observation courante que certaines personnes sont plus attractives, et plus piquées par les moustiques, que d'autres. Il a été démontré, par exemple, que les enfants sont moins piqués que les adultes par *An. gambiae* (MUIRHEAD-THOMSON, 1951 ; BOREHAM *et al.*, 1978 ; CARNEVALE *et al.*, 1978 ; PORT *et al.*, 1980) ; dans ce cas, la surface corporelle étant liée à l'âge, c'est probablement de simples considérations de surfaces accessibles aux piqûres qui sont à mettre en avant pour expliquer cette attractivité différentielle. Mais à âge et taille équivalents, l'attractivité est variable. L'étude du comportement de *Culex quinquefasciatus* dans la région de Pondicherry a montré que > 55 % des piqûres étaient reçues par < 20 % de la population humaine (MICHAEL *et al.*, 2001). Dans ces conditions les modèles doivent intégrer, dans les calculs du taux de reproduction et de la prévalence de l'infection, une distribution non aléatoire et non homogène des piqûres (DYE & HASIBEDER, 1986 ; BURKOT, 1988 ; KILLEEN *et al.*, 2001). Il apparaît alors que les taux de reproduction, et la capacité vectorielle, sont supérieurs à ceux obtenus en considérant une distribution homogène (DYE & HASIBEDER, 1985). L'analyse des résultats du projet Garki (Nord-Nigeria) montre ainsi qu'une sélection de l'hôte par *An. funestus* pourrait augmenter de 25 % le taux de reproduction du paludisme par rapport à une situation de répartition homogène des piqûres.

(1991) ont noté chez *An. arabiensis* une déviation trophique, de l'homme vers le bétail, dans les zones où les maisons ont été traitées avec des insecticides. À Madagascar, *An. funestus* est essentiellement anthropophile, *An. arabiensis* est surtout zoophile sur les hautes terres et *An. gambiae* est anthropophile sur les côtes (MOUCHET *et al.*, 2004) avec quelques exceptions (DUCHEMIN *et al.*, 2001). En Afrique continentale, *An. gambiae* est surtout anthropophile et *An. arabiensis* est réputé plus zoophile. Mais, dans les régions d'élevage au Sénégal, *An. gambiae* et *An. arabiensis* ont des préférences identiques (DIATTA *et al.*, 1998). Des variations locales des préférences trophiques sont évidentes et KILLEEN *et al.* (2001) ont estimé que les populations d'*An. gambiae* s.s. de Gambie ont une zoophilie spontanée 77 fois plus importante que celles d'*An. gambiae* s.s. de Tanzanie. Au Kenya, dans la région de Mwea, *An. funestus* est zoophile en zone rizicole (MUTURI *et al.*, 2008), et dans l'ensemble du pays, *An. arabiensis* a un taux d'anthropophilie plus faible dans les zones où le bétail est en stabulation à proximité des habitations humaines que dans les zones où hommes et bétail sont séparés (respectivement 26 % et 57 %) (GITHEKI *et al.*, 1994). À l'inverse, au Pakistan, *An. culicifacies* a un taux d'anthropophilie supérieur dans les villages où le bétail est à proximité, et l'incidence palustre est élevée dans les familles ayant leur bétail gardé dans le village (BOUMA & ROWLAND, 1995), de sorte qu'il a été envisagé de traiter le bétail avec des insecticides dans le cadre d'opérations de lutte antipaludique (BOUMA & ROWLAND, 1995 ; HEWITT & ROWLAND, 1999). Cette stratégie a aussi été envisagée en Éthiopie en traitant des zébus avec de la deltaméthrine pour lutter contre *An. arabiensis* et réduire la transmission (HABTEWOLD *et al.*, 2004).

Il en est de même avec *An. minimus* qui présente un comportement généralement anthropophile comme confirmé au centre du Vietnam et au Laos, toutefois, cette espèce est plus zoophile au nord du Vietnam et au Cambodge, régions à fortes densités de bovins (TRUNG *et al.*, 2005). *Anopheles dirus*, généralement exophage, a été défini comme endophage, de même qu'*An. minimus*, dans des villages où les maisons sont construites à même le sol et faites de bambous largement disjoints. Ces constructions ouvertes permettent aux vecteurs de s'introduire facilement dans les habitations, attirés par les stimuli que dégagent les hôtes humains (TRUNG *et al.*, 2005).

En laboratoire, TAKKEN *et al.* (2001) ont observé, chez *An. gambiae*, une forte inhibition de la recherche d'un repas de sang pendant les 40 heures suivant une alimentation sanguine, elle s'accompagne d'une inhibition des facultés olfactives vis-à-vis de certaines substances (transpiration, indole, etc.). Par contre, 72 heures après un repas de sang, le comportement alimentaire habituel est rétabli.

Pour GIBSON (1996), les comportements trophiques d'*An. gambiae s.l.* auraient un support génétique, mais la base physiologique des corrélations observées entre certains caryotypes et les préférences alimentaires n'a pas encore été élucidée. Il semblerait que cette préférence vis-à-vis de certains hôtes soit liée à des différences dans la réponse à leurs stimuli olfactifs spécifiques et au dégagement en CO₂. HII (1985) et HII *et al.* (1991) ont noté de la variabilité génétique chez *An. balabencensis* qui pourrait expliquer une tendance à l'anthropophilie et l'endophilie.

La localisation de l'hôte par le moustique se fait à plusieurs niveaux :

- à longue distance, ce sont essentiellement les courants de convection provoqués par la respiration, puis les stimuli olfactifs perçus par les chémorécepteurs situés sur les antennes qui interviendraient (MEIJERINK & VAN LOON, 1999 ; VAN DEN BROEK & DEN OTTER, 2000) ;
- à courte distance, les facteurs visuels interviendraient davantage (taille, mouvements de l'hôte...).

Les mécanismes qui régissent la phase de vol au hasard (Encadré 10) ne sont pas connus. L'insecte effectuerait un vol en zig-zag à la recherche des stimuli attractifs et il passerait à la phase de vol dirigé en remontant le vent, après la perception de certains signaux. L'activation est faite lors de la perception de l'hôte, et va déclencher un vol orienté vers cette source. Pour les insectes hématophages nocturnes, comme les anophèles, l'olfaction est probablement le facteur le plus important (LAARMAN, 1958 ; DE JONG & KNOLS, 1995a ; PICKETT & WOODCOCK, 1996 ; COSTANTINI, 1996 ; COSTANTINI *et al.*, 1998 ; MOHAMMED, 1997 ; CLEMENTS, 1999 ; RICCI *et al.*, 2002). De nombreux travaux ont été récemment consacrés à l'olfaction des anophèles et les comportements induits par différentes odeurs (TAKKEN & KNOLS, 1999 ; COSTANTINI *et al.*, 2001).

Encadré 10
Séquence d'un vol en quête
d'un repas de sang

De façon générale, on admet que le comportement de la femelle à la recherche de l'hôte comprend 3 phases incluses dans un continuum (LEHANE, 1991) :

- vol au hasard (*appetitive searching*) pour entrer en contact avec un stimulus émanant de l'hôte ;
- vol orienté (*activation* et *orientation*) vers l'hôte dès la perception du stimulus qui peut être d'origine variée (mais surtout d'ordre olfactif) et dont l'intensité augmente en se rapprochant de l'hôte ;
- vol attiré (*attraction*) lié à l'attractivité de l'hôte, lorsque le moustique arrive au proche contact et décide de se poser (*landing*), et piquer ou non l'hôte.

Parmi les plus significatifs, ou les plus originaux, on peut citer :

- l'attractivité qui serait exercée par l'odeur des pieds (DE JONG & KNOLS, 1995a) qui correspond à s'y méprendre, selon KNOLS (1996), à celle du fromage hollandais Limburger ;
- l'importance de la microflore épidermique dans la production d'odeurs attractives pour les anophèles (BRAKS *et al.*, 1999).

Le CO₂ est un puissant facteur attractif (GILLIES, 1980 ; HEALY & COPLAND, 1995 ; COSTANTINI *et al.*, 1996 ; TAKKEN *et al.*, 1997) qui participe à l'activation des anophèles. Il est normalement présent dans l'atmosphère à 0,03-0,05 % ; au niveau de l'hôte, il est sécrété par la peau et est présent dans le souffle expiré par la respiration (KHAN & MAIBACH, 1972) qui contient 4,5 % de CO₂. Son dégagement est senti par le moustique, à distance variable selon le sens du vent. KNOLS *et al.* (1994a) ont récemment confirmé cette attractivité du CO₂ à 4,5 % sur *An. gambiae*. Les moustiques sont sensibles aux changements de concentration en CO₂ ; chez *Aedes aegypti*, des variations de l'ordre de 0,05 % induisent des réactions (MAYER & JAMES, 1969) et des changements de 0,01 % sont perceptibles par les récepteurs des palpes (KELLOGS, 1970). Le CO₂ active le vol et oriente l'insecte vers la source d'émission. Mais, selon COSTANTINI *et al.* (2001), il ne représente que 50 % de l'attractivité des sujets humains pour *An. gambiae*.

L'acide lactique est également un bon stimulus (ACREE *et al.*, 1968 ; SMITH *et al.*, 1970), mais seulement si du CO₂ est aussi présent.

D'autres composants de la respiration présents dans l'expiration interviennent en synergie avec le CO₂ en excitant des récepteurs antennaires différents.

Certains composants volatils de la sueur sont attractifs pour *An. gambiae* (CORK & PARK, 1996 ; BRAKS & TAKKEN, 1999 ; MEIJERINK *et al.*, 2001). En laboratoire, avec un système d'électroantennogrammes « EAG », puis sur le terrain avec des pièges particuliers « OBET », COSTANTINI *et al.* (2001) ont démontré que deux composants majeurs de

la sueur humaine, l'acide (E/Z)-3-méthyl-2-hexénoïque et l'acide 7-octonéïque, sont particulièrement attractifs à courte distance pour *An. gambiae*. En outre, les combinaisons des odeurs testées ont des influences différentes sur les comportements de cette espèce démontrant sa capacité à moduler ses activités en fonction du mélange d'odeurs perçues. Pour COSTANTINI *et al.* (2001), les moustiques seraient capables d'utiliser les odeurs des individus pour déterminer s'ils lui conviennent ou non et d'adapter alors leurs comportements (piqûres ou non) en conséquence. Cette hypothèse pourrait expliquer les différences d'attractivité précédemment notées.

Par ailleurs, SHIRAI *et al.* (2002b) ont montré expérimentalement qu'*Aedes albopictus* piquait davantage les sujets ayant bu de la bière sans que cela puisse être définitivement attribué à une augmentation de température de l'épiderme ou de dégagement de CO₂ ou de présence d'éthanol dans la sueur.

Les sensibilités à ces stimuli olfactifs varient selon les espèces hématophages et participent aux comportements trophiques, anthropophiles et (ou) zoophages, naturels ou induits (COSTANTINI *et al.*, 1998 ; DUCHEMIN *et al.*, 2001). Ils ont un support génétique, en cours d'études actuelles (RICCI *et al.*, 2002).

La vision intervient également dans l'activation et l'orientation (ALLAN, 1994). Selon BIDLINGMAYER (1994), les moustiques perçoivent certains objets à une distance de l'ordre de 5 à 20 m. Leurs yeux permettraient de distinguer des variations de forme et d'intensité lumineuse, notamment le contraste (pour les insectes hématophages nocturnes). Les moustiques sont sensibles aux UV et à certaines couleurs (bleu, vert), ils sont attirés surtout par le bleu, le rouge, le noir et repoussés par le blanc ou le jaune (LEHANE, 1991 ; GOUAGNA & ROBERT, 1993).

L'approche de l'hôte se fait ainsi en combinant différents paramètres notamment la perception, la détection et la réaction de l'hôte. Sans que l'on en saisisse les mécanismes et l'utilité, il a été noté que les insectes hématophages peuvent émettre, au moment de la prise du repas de sang, des odeurs attirant vers cet hôte d'autres familles d'insectes hématophages (*invitation effect*) (AHMADI & MAC CLELLAND, 1985) ; la phéromone n'étant émise que lorsque l'hôte tolère la piqûre (EDMAN *et al.*, 1985).

L'endroit où le moustique se pose sur l'hôte (*landing*) et pique a fait l'objet d'études particulières (KNOLS *et al.*, 1994b ; SHIRAI *et al.*, 2002a) et diffère selon l'espèce culicidienne et la position du sujet, debout ou couché. Pour DEKKER *et al.* (1998), *An. gambiae* piquerait indifféremment n'importe quelle partie du corps lorsque le sujet est couché, par contre pour les sujets debout, les anophèles piquent préférentiellement en bas du corps et plus précisément au niveau des chevilles et des pieds. Pour la piqûre elle-même, la température et le niveau de vascularisation de la peau paraissent essentiels avec des variations selon les espèces anophéliennes : *An. atroparvus* pique préférentiellement les zones de la tête au voisinage du nez et les zones épidermiques à température élevée, alors qu'*An. gambiae* piquerait plutôt les zones fraîches (DE JONG & KNOLS, 1995b ; 1996) (fig. 29).

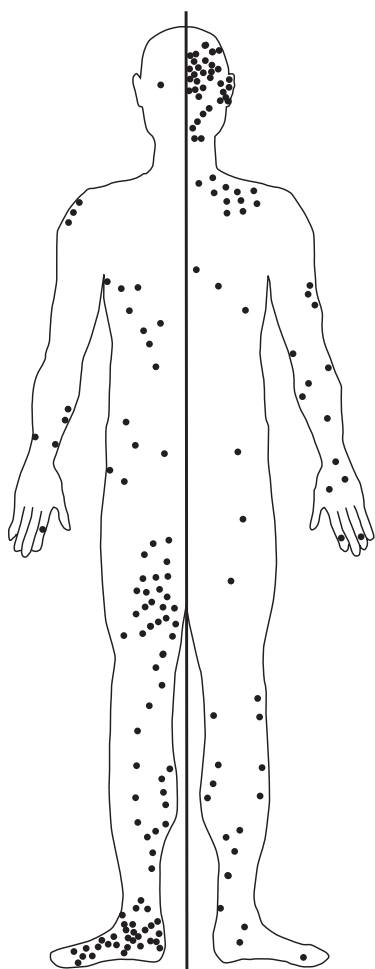


Figure 29
Lieux de piqûres préférentielles
 d'*An. gambiae* (gauche)
 et d'*An. atroparvus* (droite),
 d'après DE JONG & KNOLS, 1995b

La prise d'un repas de sang est indissociable de la piqûre, elle-même complexe, qui peut être divisée en 4 phases (Encadré 11).

Lorsque la femelle se pose sur la peau de l'hôte, elle demeure immobile pendant quelques secondes et les moindres mouvements de l'hôte peuvent alors la faire fuir. Ensuite l'exploration débute là où la femelle s'est posée, cette période dure aussi quelques secondes (30 s chez *An. plumbeus*).

La femelle applique l'extrémité du labium sur la peau, puis commence le *sondage*. Les fascicules pénètrent dans l'épiderme (grâce aux mouvements alternatifs des maxilles fortement dentelées), tandis que le labium se désolidarise des autres pièces buccales et se replie postérieurement. Le labre (= lèvre supérieure) procure la solidité de l'ensemble des stylets. Dans l'épiderme, l'extrémité des stylets se recourbe alors vers l'avant à la recherche des vaisseaux sanguins. La salive est constamment libérée dès la pénétration des stylets. Il a été calculé que la femelle d'*Aedes aegypti* injecterait quelque $4,7 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ de salive au cours de la piqûre (DEVINE *et al.*, 1965), tandis que le volume de salive dans les glandes

Encadré 11 **La piqûre proprement dite**

La piqûre comprend 4 phases (CLEMENTS, 1992) :

- l'exploration : entre le moment où la femelle se pose sur la peau et le moment où les stylets commencent à entrer dans la peau ;
- le sondage (*probing*) : de la pénétration des stylets à l'apparition du sang dans les stylets ;
- l'ingestion (*feeding*) : de la première apparition du sang à l'arrêt du gorgement ;
- le retrait : du raidissement des pattes antérieures et la reprise de la mobilité des palpes au retrait complet des fascicules.

d'*An. quadrimaculatus* serait de $21,6 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ (METCALF, 1945). Si un vaisseau sanguin n'est pas rapidement trouvé, la femelle retire ses fascicules, se déplace et pique ailleurs. On estime que la femelle trouve du sang un sondage sur deux. La durée de ce sondage est de l'ordre d'une minute et demie, mais elle varie selon le niveau de vascularisation de la zone sondée. La vitesse de localisation du vaisseau sanguin lors du sondage est aussi fonction de la quantité d'apyrase dans les glandes salivaires (RIBEIRO *et al.* 1985). La fin du sondage et le début de l'ingestion du sang se traduisent par les mouvements des palpes qui cessent lorsque le sang est ingéré.

Lorsque les stylets ont percé la paroi du vaisseau, l'*ingestion* du sang se fait rapidement par aspiration grâce à l'action des pompes cibariale et pharyngienne, la salive empêche l'agrégation plaquettaire et la coagulation sanguine. Le sang peut être prélevé directement du capillaire mais aussi du microhématome formé dans le derme. Au fur et à mesure de cette ingestion, l'abdomen devient distendu par le sang absorbé.

Lorsque la femelle a terminé son repas, le *retrait* s'effectue rapidement en 3 s. La femelle retire ses stylets par l'extension de ses pattes antérieures, les stylets reprennent leur place dans la gouttière labiale et 5 s après ce retrait (SERVICE, 1971), la femelle peut décoller, pour un court vol à la recherche d'un lieu de repos. Le repas complet se déroule en 3 à 4 min si le moustique n'est pas dérangé.

Les comportements alimentaires des anophèles font l'objet de nombreuses recherches importantes, aux plans opérationnel et fondamental. Par exemple, des travaux ont été consacrés à l'impact des actions de lutte antivectorielle (moustiquaires imprégnées ou aspersions intradomiciliaires notamment avec le DDT qui a un effet irritant) qui pourraient avoir un effet « dissuasif » et dévier les anophèles de leur hôte habituel ou des maisons traitées (FERNANDEZ-SALAS *et al.*, 1993 ; BØGH *et al.*, 1998) ou augmenter leur exophilie. L'emploi des techniques PCR pour l'analyse des repas sanguins des anophèles a permis de mieux évaluer la protection conférée par les moustiquaires imprégnées (GOKOOL *et al.*, 1992).

Pour LINDSAY *et al.* (2000), les femmes enceintes seraient deux fois plus attractives pour *An. gambiae* que celles non enceintes et cette attractivité se ferait sentir jusqu'à une distance de 15 mètres. À leur suite, ANSELL *et al.* (2002), ont confirmé que cette attractivité différentielle se faisait également sentir à courte distance, le nombre de spécimens d'*An. gambiae* prélevés sous une moustiquaire occupée par une femme enceinte étant 1,7 à 4,5 fois supérieur à celui du groupe témoin. Les causes de cet effet ne sont pas encore élucidées, mais ces observations démontrent le besoin de protection antivectorielle des femmes enceintes lorsqu'on connaît l'impact du paludisme sur la grossesse et les nouveau-nés (BRABIN, 1983 ; BRABIN *et al.*, 1996 ; MCGRÉGOR *et al.*, 1983 ; MENENDEZ, 1995 ; VERHOEFF *et al.*, 1999 ; STEKETEE *et al.*, 2001 ; COTTRELL *et al.*, 2007).

Un autre sujet d'actualité est l'influence de la présence de *Plasmodium* sur le comportement des anophèles, notamment le comportement de piqure (ROSSIGNOL *et al.*, 1984, 1986 ; WEKESA *et al.*, 1992) et la longévité du vecteur (KOELLA, 1999 ; KOELLA & PARKER, 1996) (Encadré 12).

Encadré 12
Particularisme du comportement de piqure
des anophèles porteurs de sporozoïtes

Pour KOELLA *et al.* (1998), l'infestation par *P. falciparum* se ferait sentir à deux niveaux :

- les spécimens porteurs de sporozoïtes prendraient un repas de sang plus important que les femelles non infectées : 82 % des spécimens infectés capturés dans la nature auraient pris un repas complet contre 72 % pour les spécimens non infectés ;
- les femelles avec des sporozoïtes piqueraient davantage de personnes la même nuit (pour avoir leur repas complet) que les non infectées. En effet, 34 % des moustiques infectés contenaient du sang de plusieurs personnes dans leur estomac contre 18 % chez les moustiques non infectés.

Cette multiplication de prises de nourriture sur plusieurs hôtes aurait deux conséquences antagonistes concernant la fitness du système vecteur/*Plasmodium* :

- elle augmenterait la transmission du parasite qui serait inoculé à plusieurs hôtes au lieu d'un seul la même nuit ;
- elle serait associée à un risque accru de décès des anophèles. Par exemple, la proportion d'*An. gambiae* avec des sporozoïtes de *P. falciparum* serait deux fois moins importante parmi les spécimens quittant les maisons le matin après avoir pris leur repas de sang que parmi ceux étant entrés la veille pour piquer et capturés par des fenêtres pièges avant la piqure.

Selon ANDERSON *et al.* (2000), la présence de sporozoïtes de *P. falciparum* augmenterait de 37 % la probabilité de décès pendant la période d'alimentation sanguine car les femelles infectées auraient plus de difficultés à effectuer un repas de sang complet et la multiplication de la prise des repas augmenterait les risques d'être soumis aux mécanismes de défense de l'hôte. L'influence de la présence de *Plasmodium* sur le comportement du moustique semble être étroitement liée à une variation de l'expression de certaines protéines salivaires (RIBEIRO, 1995). En particulier, la sécrétion de l'apyrase, enzyme neutralisant l'aggrégation des plaquettes, donc la coagulation du sang, est inhibée chez les anophèles porteurs de *Plasmodium* comparativement aux spécimens non infectés (CHAMPAGNE & VALENZUALA, 1996). En outre les anophèles infectés mettant plus de temps pour s'alimenter, il y aurait une injection d'une plus grande quantité de protéines salivaires, ce qui faciliterait la neutralisation de la réaction locale de l'hôte (JAMES & ROSSIGNOL, 1991).

Au niveau des préférences trophiques des anophèles et des facteurs qui les attirent, ou les repoussent, et des comportements particuliers des spécimens infectés, il y a encore tout un champ de recherches à mener, au laboratoire et sur le terrain, aux niveaux physiologiques et épidémiologiques (MAIBACH *et al.*, 1966 ; DYE & HASIBEDER, 1985). Ces travaux acquièrent une nouvelle dimension grâce aux techniques de biologie moléculaire adaptées à l'entomologie (ARCA *et al.*, 1999a, 1999b ; ANSELL *et al.*, 2000 ; COLLINS *et al.*, 2000).

Cycles d'agressivité

La notion de cycle d'agressivité s'entend du point de vue de l'hôte, et principalement de l'hôte humain. Elle correspond à la prise de repas de sang, transition entre les phases 1 et 2 du cycle gonotrophique.

L'étude de l'agressivité des anophèles permet de préciser les lieux et périodes de risques maximaux de transmission afin d'adapter des pratiques individuelles de prévention, et de planifier des opérations de lutte, adaptées aux comportements du (des) vecteur(s) considéré(s).

Ces comportements sont très variables, selon les espèces anophéliennes et leur âge physiologique ; cinq points sont à retenir.

1) *Les anophèles piquent essentiellement la nuit* et plus précisément entre le coucher et le lever du soleil, soit généralement entre 18 h et 6 h (HAMON, 1963) ; cependant des piqûres diurnes ont été observées chez certaines espèces vivant en zone boisée (zones forestières indochinoises, amazoniennes et africaines). À Trinidad, *An. homunculus*

présente un pic de piqûres entre 16 h et 20 h (CHADEE, 1994). *An. sinensis* en Chine, *An. hircanus* en Camargue et *An. albimanus* en Amérique Centrale attaquent dès le crépuscule.

2) *La distribution de l'agressivité est variable selon les espèces* (fig. 30) (HAMON, 1963 ; GILLIES & DE MEILLON, 1968 ; ELLIOTT, 1972). Certaines espèces, comme *An. gambiae*, *An. funestus*, en Afrique sud-saharienne, *An. darlingi* au Brésil, *An. minimus* au Laos, Myanmar et Vietnam, *An. leucosphyrus* à Bornéo piquent surtout au cours de la 2^e partie de la nuit ; d'autres, comme *An. nili* au Burkina, *An. wellcomei*, *An. squamosus*, piquent surtout en début de nuit, *An. albimanus*, *An. pseudopunctipennis* ont leur pic en début, puis en fin de nuit. Aux îles Salomon, *An. punctulatus* et *An. koliensis* ont un pic d'agressivité aux environs de minuit (SAMARAWICKREMA *et al.*, 1992).

En Inde et au Vietnam, DUTTA *et al.* (1996) et TRUNG *et al.* (2005), respectivement, ont observé qu'*An. dirus s.l.*,

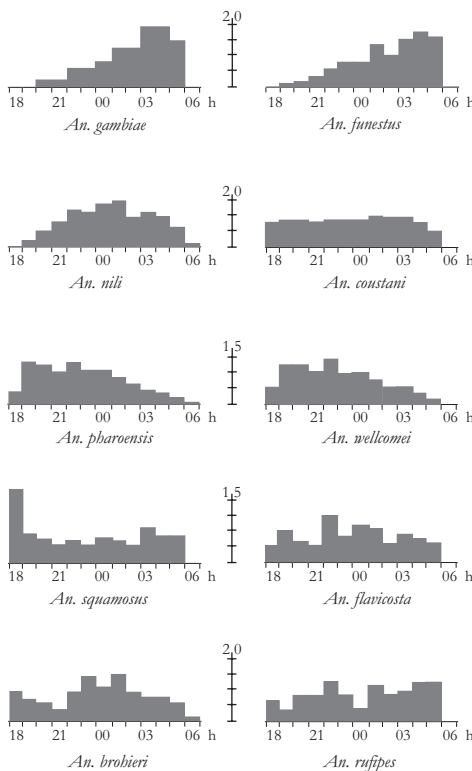


Figure 30
Principaux cycles d'agressivité des *Anopheles*
d'Afrique sud-saharienne,
d'après HAMON, 1963

vecteur majeur de *Plasmodium* en zone forestière, est très anthropophile, exophage, et pique essentiellement en début de nuit.

En Gambie, QUINONES *et al.* (1997) ont montré que chez *An. gambiae* s.l. le pic de piqûres se situe vers 2, 3, 4, voire 5 heures du matin. En Asie du Sud-Est, les pics d'agressivité d'*An. sundaicus* s.l. peuvent survenir dès 20 h jusqu'à 3 h (DUSFOUR *et al.*, 2004).

Il est intéressant de noter que les meilleurs vecteurs piquent généralement après 23-24 heures (WERNSDORFER & MCGREGOR, 1988).

Ce rythme de piqûres paraît suivre, chez *An. gambiae*, l'évolution nycthémerale de l'humidité relative (qui augmente à partir de 18 h) et être inversé par rapport à celui de la température qui chute fortement à partir de 18 h (HADDOW, 1945).

Il a aussi été noté, avec *An. sergentii*, que le rythme des piqûres pouvait se présenter sous formes de « vagues » avec une forte activité pendant une demi-heure à trois quarts d'heure puis une période plus calme suivie d'autres vagues de piqûres (Saliternik & Beferman, 1944, *in* BOYD, 1949).

3) *Le cycle d'agressivité peut être différent selon l'âge physiologique* : les femelles nullipares ou unipares peuvent piquer préférentiellement en début de nuit et les multipares au cours de la seconde moitié de la nuit.

Au Brésil, CHARLWOOD et WILKES (1979) ont noté une telle différence de rythme de piqûres entre les femelles nullipares et pares d'*An. darlingi*.

Chez *An. gambiae*, l'activité de vol diffère si la femelle est vierge (intense en début de nuit, elle décroît brutalement et reste faible le restant de la nuit) ou fécondée (la propension à voler se maintient toute la nuit), indiquant un rythme endogène qui interviendrait dans le cycle d'agressivité (JONES, 1980).

BOCKARIE *et al.* (1996) ont observé, chez *An. gambiae* en Sierra Leone et *An. punctulatus* en Nouvelle-Guinée, que les femelles pares avaient tendance à piquer plus tardivement que les nullipares, ce qui se traduit par une augmentation du risque d'inoculation au cours de la nuit. En effet, sur les 76 femelles d'*An. punctulatus* porteuses de sporozoïtes de *P. falciparum*, une seule a été prise entre 18 et 21 heures.

Ce phénomène a été aussi observé en Côte d'Ivoire (DOSSOU-YOVO *et al.*, 1999) où, dans la région de Bouaké, l'agressivité d'*An. gambiae* est caractérisée notamment par :

- un pic de piqûres entre minuit et une heure ;
- un taux de parturité ($\approx$ proportion de femelles âgées) qui augmente entre 18 h et 3 h et reste élevé jusqu'à 6 h ;
- une fréquence élevée d'anophèles porteurs de sporozoïtes dans la deuxième partie de la nuit, 97 % des spécimens infectés ont été capturés entre 23 h et 4 h.

Dans ce contexte, le risque d'inoculation peut être fortement réduit par l'emploi des moustiquaires imprégnées même pour les personnes allant se coucher vers 22-23 h, après les habituelles activités sociales. Il l'est davantage encore pour les enfants

entrant se coucher plus précocement que leurs parents, et qui bénéficient alors d'une protection efficace contre les anophèles et les parasites qu'ils transmettent.

L'exposition aux piqûres infectées avant l'heure du coucher est un important sujet de réflexion en vue de la faisabilité et de l'évaluation des méthodes de protection personnelle et de lutte antivectorielle comme les moustiquaires imprégnées. En effet, la présence de piqûres infectées, même en faible nombre, peut avoir un double impact selon les sujets exposés :

- d'une part, elle souligne l'existence du risque le soir pour les sujets non immuns où une piqûre infectée peut suffire à déclencher un accès palustre ;
- d'autre part, ces piqûres infectées signent la persistance de stimulations antigéniques chez les sujets prémunis dont l'immunité de prémunition est entretenue par l'infestation plasmodiale.

Par ailleurs, il est possible que le cycle d'agressivité soit modifié par les opérations de lutte antivectorielle basée sur les adulticides. Par exemple, les moustiquaires imprégnées d'insecticide pyréthrinoloïde comme la perméthrine (ou les aspersions intradomiciliaires avec un produit irritant) pourraient induire une modification du comportement de piqûres qui auraient lieu plus tôt ou davantage à l'extérieur par leur effet répulsif à longue distance.

Au Congo, ZOULANI *et al.* (1994) ont observé que la présence de moustiquaires imprégnées (de deltaméthrine) dans le village de Djoumouna, n'avait pas modifié le comportement de piqûres d'*An. gambiae*. Par contre, il a été noté dans les îles Salomon qu'après l'aspersion des maisons au DDT, *An. farauti* aurait adopté un comportement exophile (KERE *et al.*, 1996). Ce changement pourrait être imputable à l'effet irritant du produit ou à une sélection des spécimens exophiles.

De façon générale, il n'y a pas un comportement spécifique de piqûre, mais des tendances qui peuvent être modifiées selon les conditions écologiques ou des actions particulières de lutte.

4) *Le cycle d'agressivité peut être variable selon les sites et les saisons.*

Les pics d'agressivité des vecteurs peuvent être très variables d'une région à l'autre, voire d'un village à l'autre. Par exemple, *An. minimus* pique préférentiellement de 21 h à 22 h en Thaïlande et au Cambodge, alors que son agressivité s'étend de 22 h à 03 h au Laos et Vietnam et peut également présenter 2 pics, un au coucher du soleil et l'autre avant le lever du soleil en Thaïlande (GARROS *et al.*, 2006).

En Inde, GUNASEKARAN *et al.* (1994) ont noté que l'agressivité d'*An. fluviatilis* diffère selon les villages du même district, de sorte que les risques de transmission sont également différents selon les zones. De plus, le pic de piqûres est plus précoce dans la nuit au cours de la saison froide.

Au Congo, *An. nili* présente, dans le même village, des cycles d'agressivité variables selon les saisons (CARNEVALE, 1974).

En Afrique de l'Ouest, SNOW (1982) a noté que le cycle d'agressivité d'*An. melas* était différent selon la distance des maisons par rapport aux gîtes larvaires, le rythme est plus tardif dans les maisons éloignées (2 km) que dans les maisons proches de la zone de mangrove où se développe cette espèce. Cela a été vu également au Cameroun avec *An. moucheti* dans la zone forestière d'Ebogo (NJAN NLONGA *et al.*, 1993).

En Corée, REE (2005) a noté qu'*An. sinensis* pique en début de nuit (20-23 h) en mai-juin (période froide) et après minuit en juillet-août (période chaude) ; mais en cours d'hibernation cette espèce pique les bœufs pendant la journée (12-17 h).

5) *Les anophèles vecteurs de paludisme peuvent piquer aussi bien à l'intérieur (= endophagie) qu'à l'extérieur (= exophagie) des maisons ou des étables en fonction de leurs préférences trophiques, variables selon les espèces anophéliennes, et selon la disponibilité ou accessibilité des hôtes.*

Au sud de l'Iran, les gens qui dorment dehors, pendant la saison chaude, sont soumis aux piqûres d'*An. dthali*, *An. fluviatilis s.l.* et *An. stephensi*, la majorité des piqûres survenant avant minuit (MANOUCHERI *et al.*, 1976).

En Gambie, lors d'une évaluation de l'influence des moustiquaires imprégnées de perméthrine, QUIÑONES *et al.* (1997) ont noté pour *An. gambiae* que :

- ce moustique pique aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des maisons en fonction du comportement des villageois ;
- le ratio piqûres à l'intérieur/piqûres à l'extérieur est comparable dans les villages avec moustiquaires traitées ou non.

Au Congo, CARNEVALE et ZOULANI (1975) ont montré qu'*An. nili* pique à l'intérieur et à l'extérieur des maisons installées près de rivières permanentes servant de gîtes larvaires pour cette espèce.

En Côte d'Ivoire, il a été observé qu'en zone de savane, modifiée ou non par les aménagements rizicoles, *An. gambiae* pique à l'intérieur et à l'extérieur des habitations humaines.

Ces informations traduisent la variabilité de comportements des anophèles, reflétant leur grande adaptabilité aux changements et, par là même, la fluctuation des risques d'inoculation. Il y a un réel besoin de connaissances entomologiques pour adapter les actions de lutte aux situations considérées, à l'opposé de tout modèle monolithique importé.

Lieux de repos

Il existe une abondante littérature sur les lieux de repos des anophèles dont la connaissance est importante pour planifier, et évaluer, des actions de lutte basées sur les adulticides répandus dans les maisons ou à l'extérieur. Il est évident que les aspersion intradomiciliaires pariétales ne sont que de peu (voire d'aucune) d'utilité contre les populations anophéliennes exophiles. En revanche, des espèces comme *An. funestus*

ou *An. minimus*, particulièrement endophiles, sont bien contrôlées par des traitements intradomiciliaires. Dès 1934, DE MEILLON avait noté qu'*An. funestus*, sitôt après la ponte, se dirigeait rapidement, et directement, vers les maisons pour y prendre le repas et y demeurer pendant toute la durée du cycle gonotrophique ; la femelle grévise sort alors pondre ses œufs, puis retourne dans une habitation. Cette endophilie a permis de contrôler ce vecteur, et le paludisme en Afrique du Sud, par des aspersions intradomiciliaires de DDT pendant des années. Cette endophilie a également permis d'intervenir efficacement avec la même méthode contre les récentes poussées épidémiques du KwaZulu-Natal. En effet, des pressions écologistes ont fait que le DDT a été remplacé en 1996 par des pyréthrinoides, mais la résistance d'*An. funestus* à ces insecticides (HARGREAVES *et al.*, 2000 ; BROOKE *et al.*, 2001) introduite à partir de pays voisins s'est alors traduite par une forte poussée épidémique et il a fallu revenir au DDT, associé à des traitements des accès palustres par des combinaisons incluant des dérivés d'artémisinine pour contrôler l'épidémie.

La forte tendance à l'endophilie d'*An. funestus* a aussi été récemment observée au Sénégal (DIA *et al.*, 2002) avec une corrélation positive entre les échantillons prélevés dans les maisons en captures de nuit sur sujets humains et en faune résiduelle matinale, les deux méthodes traduisant également, et de façon comparable, les variations saisonnières de densité anophélienne.

Au Sud-Cameroun, les aspersions intradomiciliaires dans les années 1955 ont été très efficaces contre *An. gambiae* malgré une endophilie relativement réduite (6 à 8 heures dans les maisons) grâce à une anthropophilie marquée faisant entrer dans les maisons les femelles à la recherche de leur repas sanguin (Mouchet, comm. pers.).

Après la prise du repas de sang, la femelle d'anophèle, qui a doublé, voire triplé son poids, effectue d'abord un court vol pour chercher un lieu de repos à proximité où elle commence sa digestion (BATES, 1949). Elle peut rester dans le site même de piqure (maison, étable, etc.), en choisissant un lieu de repos adéquat, ou en sortir pour chercher un site de repos favorable, à l'ombre ; ce déplacement qui a lieu tôt le matin est probablement lié au changement de luminosité au moment de l'aube.

Généralement, les femelles qui piquent à l'intérieur restent plutôt dans la maison, sur les murs, dans les anfractuosités, sous les meubles, sur les vêtements, etc., voire sous les moustiquaires qui, lorsqu'elles sont non traitées et trouées, constituent de remarquables pièges à anophèles, bien connus de tous les entomologistes de terrain. Pour une espèce à tendance endophile, comme *An. gambiae*, il semblerait qu'environ 15 % des femelles sortiraient de la maison peu après le repas de sang, tandis que cette sortie intéresserait 43 à 90 % des femelles d'*An. melas* (GELFAND, 1955) ; 50 % des femelles d'*An. gambiae* ayant piqué dans une maison y resteraient pendant toute la durée de leur cycle gonotrophique.

Il est possible également que le repas soit pris à l'extérieur, sur homme ou sur animal, puisque la femelle utilise la maison (ou l'étable) comme lieu de repos pour la digestion,

ce qui a été observé avec *An. nili* au Congo (CARNEVALE & BOREHAM, 1978) et, plus récemment, au Sénégal avec *An. gambiae*, *An. arabiensis* (FAYE *et al.*, 1997) et *An. funestus* (DIA *et al.*, 2002). En Jordanie, *An. sergentii* pique à l'extérieur et se repose dans les maisons ou les grottes.

Outre les facteurs environnementaux, il semblerait y avoir un support génétique à ces comportements. COLUZZI *et al.* (1977, 1979) ont observé chez *An. gambiae* et *An. arabiensis* une fréquence d'inversions chromosomiques statistiquement différentes dans les échantillons prélevés à l'intérieur et à l'extérieur des maisons.

Les lieux de repos extérieurs sont nombreux et variés, terriers, crevasses de termitières, trous d'arbres, feuillages, rebord de berges de rivières, puits ; etc. Il semble que l'intensité lumineuse et la température soient des facteurs importants dans le choix de ces lieux de repos (GILLIES, 1988).

Ces comportements endo-exophiles ne varient pas selon une loi de tout ou rien, ils ont une base endogène mais ils sont influencés par les facteurs extérieurs tels que température, disponibilité des sites, répulsivité des maisons traitées aux insecticides, etc.

Il faut prendre garde à ne pas extrapoler le comportement des vecteurs à partir de ce qui a été observé avec la même espèce dans un biotope différent. L'étude précise de la biologie du vecteur est donc une étape fondamentale avant la planification, pendant la réalisation, puis pour l'évaluation d'opérations de lutte antivectorielle, que ce soit par aspersions intradomiciliaires avec des insecticides de contact ou avec des moustiquaires imprégnées qui peuvent accentuer l'exophilie naturelle des anophèles (LINES *et al.*, 1987). C'est ainsi que le modèle établi à Garki (nord du Nigeria) après l'épandage de propoxur dans les maisons a dû être revu en considérant qu'une fraction de la population d'*An. gambiae* ne restait pas dans les maisons et donc échappait au produit, permettant ainsi le maintien d'une transmission plasmodiale dans les zones traitées (MOLINEAUX *et al.*, 1978 ; MOLINEAUX & GRAMICCIA, 1980).

Parmi les anophèles vecteurs de *Plasmodium* humains à tendance endophile, on cite : *An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus* en Afrique, *An. culicifacies s.l.*, *An. minimus* en Asie, *An. darlingi* en Amérique, groupe *An. punctulatus* dans le Pacifique Sud. Parmi ceux à tendance exophile : *An. coustani*, *An. nili*, *An. pharoensis* en Afrique, *An. dirus s.l.*, *An. balabacensis*, *An. maculatus* en Asie, *An. flavirostris* aux Philippines, *An. nuneztovari*, *An. albimanus* en Amérique centrale et du Sud.

Vol et dispersion

La vitesse de vol des moustiques peut être de l'ordre de 50 cm/seconde, mais des arrêts fréquents aboutissent à des déplacements avoisinant 500 m/heure et leur rayon d'action est variable selon les espèces, l'âge, le sexe, la recherche de l'hôte ou du site de ponte et les conditions climatiques (SERVICE, 1997). On admet un vol actif qui

peut être de l'ordre de 1 à 9 km avec une moyenne autour de 3 km (CHARLWOOD & ALECRIM, 1989 ; TAKKEN *et al.*, 1998 ; MEEK, 1995) et des vols contre le vent seraient même faits en routine lors de la recherche du repas de sang.

La dispersion active

Les possibilités de dispersion active des anophèles sont importantes à connaître pour évaluer les risques d'expansion du paludisme ou la zone à traiter (CARTER *et al.*, 2000).

De façon générale, les anophèles se dispersent peu autour de leurs gîtes larvaires si les sources d'alimentation sanguine (humaine ou animale) sont accessibles. Ce phénomène a été observé en zone urbaine au Sénégal (TRAPE *et al.*, 1992).

Pour COSTANTINI *et al.* (1996b) les femelles d'*An. gambiae s.l.* auraient, en zone de savane du sud du Burkina Faso, une dispersion de l'ordre de 350 à 650 m par jour en moyenne. Différentes études menées en Afrique, notamment au Mozambique (THOMPSON *et al.*, 1997) ont montré qu'en s'éloignant d'environ 1 km du principal gîte larvaire, les accès palustres diminuaient très fortement, mais en Éthiopie des cas de paludisme ont été observés dans des villages situés à plusieurs kilomètres du gîte larvaire connu (GHEBREYESUS *et al.*, 1999). Ces variations sont effectivement fonction des espèces anophéliennes et de la configuration du biotope avec, surtout, la disponibilité des hôtes et des possibilités de lieux de repos créant ainsi des « foyers de transmission palustres » au niveau d'un même village ou d'une zone. Ces foyers peuvent être de dimensions plus ou moins importantes, par exemple lorsque les gîtes larvaires et les sources d'alimentation sont proches, les foyers sont de l'ordre d'une centaine de mètres (CARTER *et al.*, 2000), mais ils peuvent généralement être de 2-3 km. Le paludisme se présente alors sous forme de cas groupés (grappes ou *clusters*) (GAMAGE-MENDIS *et al.*, 1991), où les risques sont maximaux et les actions de lutte doivent se concentrer. Ces foyers confirment la grande diversité des niveaux de transmission (HAY *et al.*, 2000c) et ils sont désormais plus facilement cartographiés avec les outils modernes (GPS, système d'information géographique, télédétection, etc.) (SMITH *et al.*, 1995 ; RIBEIRO *et al.*, 1996 ; ROBERTS *et al.*, 1996 ; MANGUIN & BOUSSINESQ, 1999 ; THOMAS & LINDSAY, 2000).

Cette possibilité de dispersion doit être prise en compte lors d'études de l'efficacité des moustiquaires imprégnées car les anophèles peuvent provenir de zones non traitées vers les zones traitées et fausser les analyses ou « repeupler » les zones traitées lorsque l'efficacité de l'insecticide a disparu. Les caractéristiques des villages sont donc cruciales pour ces études.

La dispersion passive

La dispersion passive peut fortement accroître la dispersion active. Elle peut être le fait de nombreux facteurs extérieurs au moustique, tels que facteurs humains, atmosphériques, etc.

Le transport accidentel d'anophèles par route, bateau ou avion est fréquent et comporte des risques au niveau de l'implantation locale du vecteur ainsi transporté et au niveau des poussées épidémiques consécutives. Les exemples sont nombreux notamment :

- le cas d'*An. arabiensis* transporté du Sénégal au Brésil dans les années 1930, s'implantant et se dispersant dans la région du Natal et causant des épidémies meurtrières (on parle de 160 000 morts en 10 ans) maîtrisées par de grandes actions de lutte antivectorielle permettant l'éradication de cette espèce (SOPER & WILSON, 1943 ; PARMAKELIS *et al.*, 2008) ;
- le cas d'anophèles du complexe Gambiae, probablement *An. arabiensis*, transportés par bateaux sur le Nil (peut-être aussi par avion ou camion) en 1942 en Égypte méridionale et causant environ 60 000 morts avant d'être éliminés (SHAWARBY *et al.*, 1967) ;
- les cas bien documentés d'introductions répétées, par bateaux, d'*An. gambiae s.l.* dans les îles Maurice, la Réunion (XIX^e siècle), et la Grande Comore en 1922, avec, à chaque fois, des poussées épidémiques dramatiques (JULVEZ & BLANCHY, 1988 ; JULVEZ *et al.*, 1990 ; JULVEZ, 1995) ;
- les cas sporadiques de paludisme dans des lieux d'arrivée d'avion (paludisme des aéroports) ou de bateaux dus à l'entrée d'anophèles déjà infectés et qui peuvent infecter quelques personnes mais ne peuvent s'implanter durablement et faire souche, en tout cas, pour le moment ;
- les cas plus anecdotiques de transports par dromadaires, en Somalie, d'adultes d'*An. arabiensis* qui resteraient emprisonnés dans les bagages domestiques lors du démantèlement du camp et seraient ainsi déplacés jusqu'au prochain campement des populations nomades (RISHIKESH, 1962).

La dispersion des anophèles peut être augmentée avec le vent et le front intertropical (FIT) qui pourraient transporter des spécimens à plusieurs dizaines, voire centaines, de kilomètres de leurs sites habituels (GARRETT-JONES, 1950).

Parmi les cas rapportés les plus spectaculaires, on peut noter :

- des poussées de paludisme dans la région de Gaza (frontière israélo-égyptienne) par *An. pharoensis* provenant probablement de gîtes à 280 km de distance et poussés par le vent (Saliternic, *in* GARRETT-JONES, 1962) ;
- l'arrivée passive d'*An. pharoensis* avec piqûres intenses dans une zone désertique occidentale ; les gîtes larvaires les plus proches étant situés à quelque 29-45 km (GARRETT-JONES, 1950) ;
- l'invasion par *An. gambiae* d'oasis du Sud-Sahara (Bilma, Largeau) restées plusieurs années sans pluie.

La possibilité d'introduction d'*An. gambiae s.l.* en Afrique du Nord, grâce à la route transsaharienne et l'augmentation de la circulation de part et d'autre du Sahara, est un sujet récurrent de préoccupation (SMITH, 1981 ; RAMSDALE & DE ZULUETA, 1983). Les moustiques en général, et les anophèles en particulier, voyagent en effet très bien

dans les conditions de véhicules climatisés qui traversent en deux jours le Sahara. Récemment, en été 2007, des larves d'*An. gambiae* ont été trouvées dans des mares naturelles du lit de l'oued Tinzaouatine, à la frontière algéro-malienne (Boubidi, comm. pers.). À ce sujet, il faut distinguer le transport ponctuel d'anophèles, éventuellement infectés, qui pourraient être à l'origine de cas sporadiques de paludisme (comparable à du « paludisme d'aéroport » dans les pays du Nord) et l'introduction suivie d'une implantation durable d'une espèce dont les capacités vectrices et les possibilités d'adaptation sont remarquables (cf. son adaptation au Brésil). Si l'introduction d'anophèles est très probable, quoique difficilement mesurable, force est de reconnaître qu'elle n'a pas jusqu'à présent été suivie par l'installation, au nord du Sahara, d'espèces anophéliennes intertropicales.

Hibernation et estivation

Les phénomènes d'hibernation et d'estivation, ou diapause, des culicides et des anophèles ont fait l'objet de nombreuses études physiologiques sur les phénomènes de dissociation gonotrophique (GUELMINO, 1951, 1952 ; WASHINO, 1977 ; CAI *et al.*, 2003) et de transmission de virus par les femelles hibernantes (DANIELOVA, 1975).

Dans les régions tempérées, des anophèles hibernent à l'état de femelles inséminées. Certaines espèces, comme *An. messeae* en Europe du Nord, présentent une diapause complète (JAENSON & AMENESHEWA, 1991) et survivent à partir des réserves stockées dans les corps gras sans s'alimenter. Mais des repas de sang peuvent aussi être pris avant l'entrée en hibernation sans affecter la longévité des femelles. Pendant cette hibernation les femelles peuvent conserver le virus Batai et le transmettre lors de la reprise des comportements de piquûre (BELETSKAIA & ALESKEEV, 1988).

D'autres espèces, comme *An. atroparvus*, présentent une semi-hibernation avec dissociation gonotrophique (LACHMAJROWA, 1952). Les changements de photopériode (raccourcissement de la durée d'éclaircissement) et la diminution de la température entraînent une modification de la régulation hormonale de l'oogenèse et l'absence de développement des œufs. La femelle peut conserver une certaine activité de vol et, de temps en temps, d'alimentation sanguine, mais celle-ci sert à la constitution des réserves énergétiques et non à la production des œufs. La réactivation du processus de régulation alimentation-oogenèse se fait au printemps avec, de nouveau, la possibilité de transmission des plasmodies.

WALLACE ET GRIMSTAD (2002) ont récemment montré que les anophèles qui hibernent à l'état adulte, comme *An. quadrimaculatus* et *An. punctipennis* aux États-Unis, pouvaient supporter des températures de - 15 °C et - 17 °C respectivement grâce à des mécanismes physiologiques particuliers (*freeze-avoidance strategy*) ; pour passer l'hiver, ils peuvent se réfugier dans différents sites (*hibernacula*) dont les microclimats restent à étudier. *An. punctipennis* prendrait un repas de sang pendant l'hiver (WASHINO & BAILEY, 1970) mais ce point est encore discuté.

En Corée, *An. sinensis*, espèce à tendance zoophile et vecteur de *P. vivax*, hiberne à l'état adulte à l'extérieur, parmi la végétation, d'octobre à mars, et à la fin de l'hibernation elle pique de jour le bétail (REE, 2005).

L'estivation présente des caractéristiques différentes. Pendant les 9 mois de saison sèche au Soudan, les femelles gravides d'*An. arabiensis* prennent de temps en temps, à plusieurs semaines d'intervalle, un petit repas de sang, sans effectuer d'oviposition et se reposent dans les crevasses du sol. Les œufs mûrent lentement, en plusieurs mois, et une fois mûrs, restent dans les ovaires ; la ponte se fait au début des pluies (OMER & CLOUDSLEY-THOMSON, 1970).

Le problème de survie des anophèles en zone et saison sèches est le sujet d'importantes études récentes avec plusieurs hypothèses : maintien local ou survenue de nouvelles populations avec le FIT ou autres.

En zone de savane sèche de Tanzanie et au cours de la saison sèche, CHARLWOOD *et al.* (2000) n'ont pas noté de phénomènes d'estivation chez *An. gambiae*, *An. arabiensis* et *An. funestus*. De plus, 6 % des adultes d'*An. gambiae*, 2 % des *An. arabiensis* et 4 % des *An. funestus* survivraient à 4 (ou plus) cycles gonotrophiques nécessaires à l'accomplissement du développement sporogonique des plasmodies. Des oocystes ont été trouvés chez 5 % de ces *An. funestus* et 2 % des *An. arabiensis*. Les trois espèces survivraient bien pendant la saison sèche, avec une densité élevée mais sous forme de populations « réfugiées » et « cachées ».

Le maintien de faibles populations anophéliennes a été observé pendant la saison sèche au nord du Mali, du Nigeria et du Burkina Faso (TAYLOR *et al.*, 1993). L'examen du polymorphisme des inversions chromosomiques (essentiellement du chromosome II) chez *An. gambiae* et *An. arabiensis* montre la forte pression de sélection exercée par les conditions environnementales avec un cline des fréquences d'inversions entre les zones humides et sèches (TOURÉ *et al.*, 1998a, 1998b).

Au nord du Sénégal, SIMARD *et al.* (2000), par l'examen des structures génétiques (microsatellites) des populations d'*An. arabiensis* de la zone sahélienne pendant 4 années successives, ont apporté de forts arguments pour le maintien sur place de populations à faible densité et de façon cachée et dispersée (*diffused deme scenario*). Ces études révèlent aussi l'existence de flux géniques entre des populations anophéliennes distantes d'environ 250 km indiquant la possibilité de diffusion de certains gènes comme ceux de la résistance aux insecticides ou ceux impliqués dans l'accomplissement du développement sporogonique (COLLINS & BESANSKY, 1994 ; CRAMPTON *et al.*, 1994).

Quant au maintien d'une population et (ou) à l'arrivée de nouvelles populations avec les changements de saison et le déplacement du FIT, la question reste d'actualité notamment dans le cadre de mise en œuvre et d'évaluations d'opérations de lutte antivectorielle.

4 Les principales espèces vectrices

La reconnaissance des espèces est capitale pour mesurer le rôle joué par chacune d'elles dans la transmission, en particulier en zone de sympatrie, pour identifier et donc « cibler » les vecteurs dans un programme de lutte. Cette phase d'identification des vecteurs n'est pas qu'un simple exercice académique de taxonomiste mais une étape fondamentale dans toute opération de lutte, de la planification à l'évaluation. Ainsi, en Afrique du Sud, dans la région du Nord-Transvaal, des femelles attribuées à *An. funestus* ont été retrouvées à l'extérieur des habitations suite à des traitements insecticides intradomiciliaires. Ces observations ont laissé croire à un échec des campagnes de lutte contre ce vecteur majeur. En fait, un examen attentif des adultes survivants a montré qu'il s'agissait d'une autre espèce morphologiquement très proche, appartenant au groupe *Funestus* et décrite sous le nom d'*An. vaneedeni*, mais qui n'est pas vecteur (DE MEILLON *et al.*, 1977).

LES NOTIONS D'ESPÈCE, COMPLEXE ET GROUPE D'ESPÈCES

La définition de l'espèce est toujours sujette à discussion. La majorité de la communauté scientifique s'accorde à considérer, suivant MAYR (1942) qu'« une espèce est un groupe de populations naturelles réellement ou potentiellement interfécondes, isolées du point de vue reproductif des autres groupes équivalents » : c'est la définition biologique et génétique de l'espèce.

En entomologie, les espèces ont d'abord été décrites sur des critères essentiellement morphologiques, bien que parfois minimes. Cependant, de nombreuses autres données ont été utilisées en taxinomie, telles que des observations étho-écologiques et biogéographiques, l'étude d'inversions paracentriques de chromosomes polytènes, des travaux sur l'interfécondité (en particulier la production de mâles F1 stériles signalée par HALDANE dès 1922), des analyses génétiques et, plus récemment, des études de génétique des populations et de séquençage de l'ADN. Elles ont permis de discriminer des espèces ayant une apparence morphologique très proche, voire indiscernable, qui étaient auparavant désignées sous le même vocable.

La plupart du temps, il n'est pas possible de vérifier l'interfécondité des espèces suspectées, en particulier lorsque les populations ne sont pas sympatriques, ou lorsque

la réalisation de croisements en élevage n'est pas envisageable. Dans ce cas, un seul de ces critères n'est en général pas suffisant pour conclure à une espèce différenciée, c'est la conjonction de plusieurs de ces facteurs qui permet aussi de reconnaître l'existence de plusieurs espèces.

Le terme de sous-espèce est fréquemment employé en entomologie. Au sens strict, une sous-espèce est une race géographique. Les individus de deux sous-espèces sont parfaitement interféconds, mais se différencient par quelques caractères morphologiques. Les sous-espèces sont soit séparées géographiquement (allopatrie), soit elles possèdent une zone de recouvrement (parapatricie) dans laquelle on trouve des hybrides, soit elles vivent dans le même biotope (= sympatricie).

Les espèces vectrices majeures de *Plasmodium* ont toutes été répertoriées sur une base morphologique avant les années 1950. La description puis l'identification de ces espèces se faisaient alors uniquement sur des critères morphologiques.

Dès le début du XX^e siècle, des sous-divisions intitulées forme, race, variété, sous-espèce, etc. ont été signalées sur la base de critères comportementaux, de niveaux variables de transmission plasmodiale ou de petites différences morphologiques à un stade donné du cycle des anophèles. Par exemple, en Europe, dans les années 1920, certaines zones restaient indemnes de paludisme (situation connue sous le nom d'anophélisme sans paludisme) dans l'aire de distribution d'« *Anopheles maculipennis* », alors que cette maladie sévissait dans d'autres régions ; cet état de fait suggérait qu'*An. maculipennis* n'était pas une entité homogène.

De même, dès le début du XX^e siècle, deux formes d'*An. gambiae* Giles, 1902, étaient reconnues : une dont le développement préimaginal se déroule en eau douce, l'autre en eau saumâtre. Plus tard, l'étude de l'héritabilité de la résistance à la dieldrine par des croisements entre populations sensibles et résistantes à cet insecticide (DAVIDSON, 1964) et l'étude des croisements entre populations d'eau salée et d'eau douce (PATERSON, 1964a, 1964b ; BURGESS, 1962), ont permis de démontrer qu'*An. gambiae* était un ensemble d'espèces morphologiquement identiques mais génétiquement différentes (RAMSDALE, 1967).

Dans ces deux cas, *An. maculipennis* et *An. gambiae*, plusieurs espèces étaient rattachées à la même entité morphologique et regroupées sous le même nom. C'est ce qu'on appelle un complexe d'espèces, composé d'espèces jumelles.

Une nuance sémantique veut qu'on appelle :

- groupe : des espèces très proches morphologiquement mais qui présentent de petites différences à un stade au moins de leur développement,
- complexe : des espèces morphologiquement identiques à tous les stades.

Une partie d'un groupe peut être constituée d'un complexe (HARBACH, 1994, 2004).

En pratique, on utilise le terme complexe dès que l'identification morphologique spécifique devient inopérante. C'est par défaut de critères morphologiques discriminants

que deux espèces d'anophèles sont considérées identiques. Ainsi, les espèces européennes du groupe *Maculipennis* peuvent être séparées par les dessins réticulés du chorion des œufs (voir fig. 3, page 23) (KITZMILLER, 1976 ; WHITE *et al.*, 1978) alors que ce n'est pas possible dans le complexe *Gambiae* (LOUNIBOS *et al.*, 1999). Parmi les espèces du groupe *Funestus*, certaines peuvent être séparées morphologiquement au niveau larvaire, d'autres au niveau adulte (GILLIES & DE MEILLON, 1968). Les vraies espèces jumelles ne sont pas seulement similaires morphologiquement, mais également proches génétiquement. Elles ont la même origine phylogénétique. Par convention, deux espèces polyphylétiques mais morphologiquement identiques à l'issue d'une convergence de forme n'appartiennent pas au même complexe ; en pratique, aucun exemple de telle convergence n'est connu chez les anophèles.

Par définition, la spéciation est un mécanisme évolutif (COYNE & ORR, 1998). Les mutations s'accumulent au cours du temps, et les différences entre espèces jumelles sont proportionnelles au temps de divergence de sorte que l'analyse des génomes peut permettre de reconstituer la phylogénie du complexe. La présence d'hybrides n'est pas contradictoire avec le phénomène de spéciation. Des flux restreints de gènes peuvent encore exister entre populations sympatriques en voie de différenciation. La spéciation est considérée comme aboutie lorsque ces populations ont atteint le stade (ou seuil) où elles ne perdent plus leur divergence, même en sympatrie vraie, et continuent à se différencier (WU, 2001).

Les anophèles vecteurs de *Plasmodium* humains n'échappent pas à ces grands principes. De plus, ils vivent dans un environnement partiellement ou totalement anthropisé qui se modifie sans cesse. Ces modifications du milieu s'effectuent à vitesse croissante au cours des derniers siècles et constituent un puissant moteur des phénomènes de spéciation toujours en cours (COLUZZI, 1999). Le non-achèvement de cette spéciation conduit à la présence de rares hybrides dans certaines zones de sympatrie, alors que dans d'autres régions les flux de gènes sont quasiment nuls. C'est le cas entre *An. gambiae* et *An. arabiensis* dont les hybrides représentent 0,02 % des individus dans les zones de sympatrie au Mali (TOURÉ *et al.*, 1998b) et jusqu'à 0,15 % sur la côte de Tanzanie (TEMU *et al.*, 1998). Des hybrides ont également été décrits entre les formes moléculaires M et S d'*An. gambiae* au Mali (TRIPET *et al.*, 2001, WONDJI *et al.*, 2002) et entre *An. minimus* (sp. A) et *An. harrisoni* (sp. C) au Nord-Vietnam (VAN BORTEL *et al.*, 1999).

Peu d'études ont été conduites visant à comprendre comment et pourquoi se fait la spéciation chez les moustiques. Si la spéciation allopatrique est évidente dans certains cas (îles, régions montagneuses, îlots forestiers), une spéciation parapatricque, voire sympatrique semble avoir pu se produire.

Parmi les espèces reconnues d'anophèles, HARBACH (2004) signale que 72 appartiennent à 17 complexes d'espèces jumelles comprenant des espèces vectrices et des espèces non vectrices. Presque tous les vecteurs majeurs de *Plasmodium* appartiennent à des groupes ou complexes d'espèces. À l'intérieur de chaque complexe, certaines espèces

Encadré 13
Les principaux anophèles
impliqués dans la transmission
des plasmodies humaines,
 d'après HARBACH, 2004

Les taxa s'organisent dans l'ordre suivant, du taxon le plus vaste au taxon le plus restreint : genre, sous-genre, série, groupe, sous-groupe, complexe, espèce, sous-espèce.

■ Région paléarctique

- Sous-groupe Maculipennis : 9 espèces au moins en Europe, avec comme vecteurs : *An. atroparvus*, *An. labranchiae*, *An. maculipennis*, *An. melanoon*, *An. messeae*, *An. sacharovi*, *An. martinus*.
- Sous-groupe Quadrimaculatus : 6 espèces dont 5 néarctiques et le vecteur *An. becklemishevi* distribué en région paléarctique (Scandinavie et Russie).
- Complexe Claviger : 2 espèces : *An. claviger* et *An. petragnani*.

■ Région orientale

- Sous-groupe Culicifacies : 5 espèces : *An. culicifacies* A, B, C, D et E.
- Complexe Minimus : 3 espèces : *An. minimus*, *An. harrisoni*, *An. minimus* espèce E.
- Complexe Dirus : 7 espèces : *An. dirus*, *An. cracens*, *An. scanloni*, *An. baimaii*, *An. elegans*, *An. nemophilous* et *An. takasagoensis*.
- Complexe Leucosphyrus : 4 espèces : *An. balabacensis*, *An. introlatus*, *An. latens* et *An. leucosphyrus*.
- Groupe Maculatus : ce groupe de 8 espèces décrites se subdivise en 2 sous-groupes avec *An. maculatus* comme espèce vectrice principale.
- Complexe Fluviatilis : 3 espèces : *An. fluviatilis* S, T et U.
- Groupe Hyrcanus : ce groupe de 27 espèces décrites, est subdivisé en 2 sous-groupes avec 3 espèces vectrices : *An. sinensis*, *An. lesteri* et *An. nimpe*.

■ Région afro-tropicale

- Complexe Gambiae : 8 espèces selon Harbach qui inclut *An. comorensis* dans ce complexe (mais voir p. 110 et suivantes), dont les principales espèces vectrices suivantes : *An. gambiae* avec ses 2 formes moléculaires M et S, *An. arabiensis*, *An. melas*, *An. merus*, *An. bwambae*.
- Groupe Funestus : ce groupe de 28 espèces a 3 de ses 5 sous-groupes entièrement ou partiellement présents en région afro-tropicale, dont le sous-groupe Funestus avec 5 espèces : *An. funestus*, *An. aruni*, *An. confusus*, *An. parensis* et *An. vaneedeni* ; le sous-groupe Rivulorum avec 4 espèces : *An. rivulorum*, *An. rivulorum-like*, *An. brucei* et *An. fuscivenosus* ; et le sous-groupe Minimus avec 8 espèces dont *An. lesoni* est la seule espèce afro-tropicale.
- Complexe Nili : 4 espèces : *An. nili*, *An. carnevalei*, *An. somalicus*, et *An. ovengensis* qui est à ce jour la dernière espèce décrite vectrice de plasmodies humaines.

■ Région australasienne

- Groupe Punctulatus : 12 espèces : *An. punctulatus*, *An. koliensis*, *An. clowi*, *An. rennelliensis*, « *An. sp. near punctulatus* », et les espèces suivantes qui relèvent toutes les 7 du complexe Farauti :

Encadré 13 (suite)

An. farauti (ancien *farauti* n° 1), *An. hinesorum* (ancien *farauti* n° 2), *An. torresiensis* (ancien *farauti* n° 3), *An. farauti* n° 4, *An. farauti* n° 5, *An. farauti* n° 6, *An. irenicus* (ancien *farauti* n° 7).

■ Région américaine

- Groupe Maculipennis : 23 espèces dont 4 espèces hors sous-groupe dont *An. aztecus* et 19 espèces organisées en 3 sous-groupes : sous-groupe Maculipennis avec 9 espèces, sous-groupe Quadrimaculatus avec 6 espèces et le sous-groupe Freeborni avec 4 espèces, *An. freeborni*, *An. earlei*, *An. occidentalis*, *An. hermsi*.
- Groupe Pseudopunctipennis : 7 espèces dont *An. pseudopunctipennis*.
- Groupe Albitarsis : 5 espèces : *An. albitarsis*, *An. albitarsis* espèces B et E, *An. deaneorum*, *An. marajoara*.
- L'espèce *An. darlingi*.
- L'espèce *An. albimanus*.
- Groupe Oswaldoi : 16 espèces dont le complexe Nuneztovari composé de 2 espèces jumelles : *An. nuneztovari* (anciennement cytotypes B/C) et *An. nuneztovari* A.
- Série Arribalzagia avec 24 espèces dont le vecteur *An. vestitipennis*.
- Sous-genre Kerteszia avec 12 espèces dont les vecteurs *An. bellator*, *An. cruzii*, *An. homunculus* et *An. neivai*.

sont des vecteurs avec une anthropophilie marquée et une grande longévité, alors que d'autres espèces ne transmettent pas de *Plasmodium*, soit en raison d'un contact avec l'homme réduit, soit à cause de leur durée de vie courte, soit par incompétence génétique.

LA RÉPARTITION DES PRINCIPAUX ANOPHÈLES VECTEURS

La transmission du *Plasmodium* est assurée par différentes espèces anophéliennes selon des régions.

Origine des grandes régions biogéographiques

Les grands mouvements tectoniques qui ont remanié la surface du globe à partir du permien et de l'ère secondaire, ont individualisé un certain nombre de « régions biogéographiques » dont la faune et la flore ont évolué de façon isolée par rapport aux autres espèces du reste du monde.

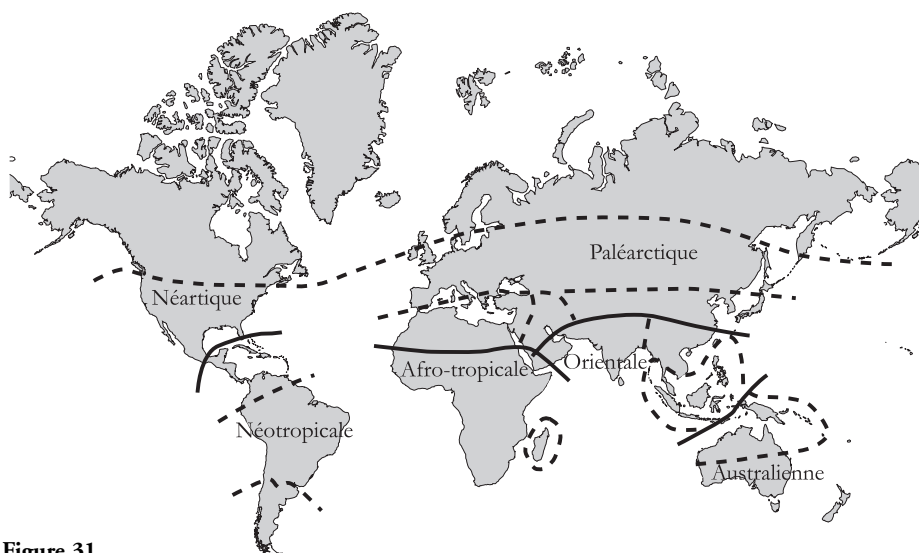


Figure 31
Les six principales régions biogéographiques et leurs sous-régions (en trait discontinu)

L'évolution des grandes régions biogéographiques reflète celle de chaque région, mais des événements plus récents se sont traduits par l'extension de l'aire de répartition de certaines espèces. Par exemple, des espèces orientales *An. culicifacies s.l.*, *An. fluviatilis s.l.*, *An. stephensi* ont colonisé le sud de la région Paléarctique en Iran, Irak et Arabie. Les vecteurs des agents du paludisme à Madagascar et dans les îles de l'océan Indien, *An. gambiae*, *An. arabiensis* et *An. funestus*, sont probablement d'arrivée plus récente.

La division en 12 « régions du paludisme » par MACDONALD (1957) n'évite pas les chevauchements entre les régions paléarctique, orientale et néotropical ; aussi il semble préférable d'adopter une présentation selon les régions biogéographiques naturelles. Nous avons adopté la division classique du globe en 6 régions : région paléarctique, région orientale, région australasienne ou australienne (suivant les auteurs), région afro-tropicale (ou éthiopienne), région néarctique et région néotropical (parfois réunies en régions américaines). En l'absence d'anophèles dans l'Antarctique, cette région ne sera pas envisagée (fig. 31).

Région paléarctique

Cette région, la plus vaste des régions du monde, a été subdivisée en 4 sous-régions.

La sous-région eurasiatique (Europe et Russie)

Cette sous-région comprend trois domaines :

- le domaine atlantique avec *An. atroparvus* (fig. 32) où le paludisme est resté présent jusqu'au XX^e siècle, aux Pays-Bas notamment ; cet anophèle garde une activité hivernale (pendant laquelle se maintient le parasite chez le vecteur) grâce à un phénomène de dissociation gonotrophique ;



Figure 32
Distribution d'*Anopheles atroparvus* et *An. labranchiae*

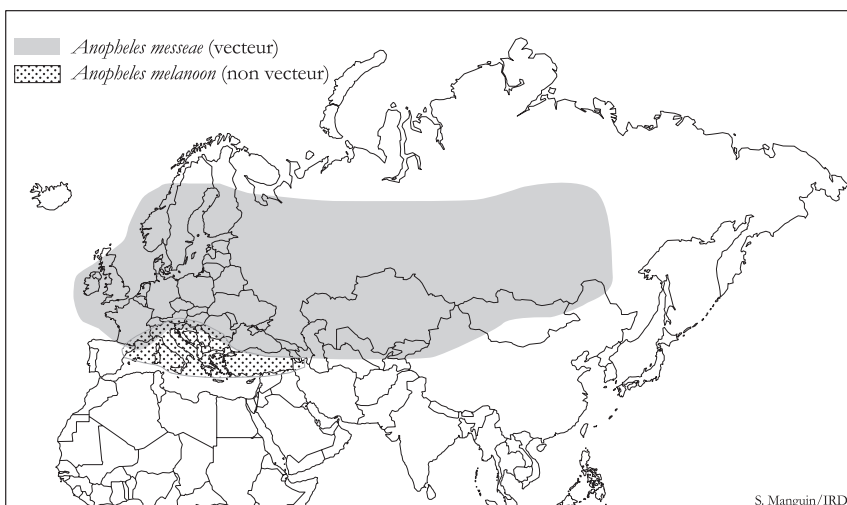


Figure 33
Distribution d'*Anopheles messeae* et *An. melanoon*

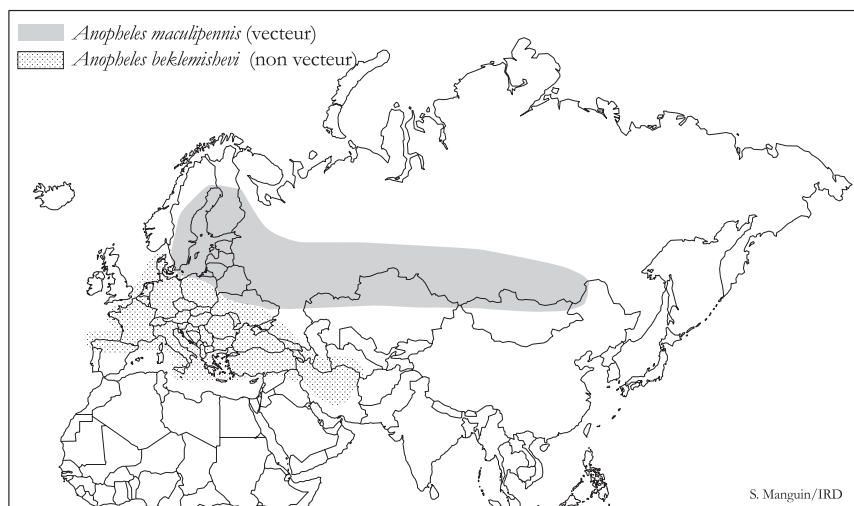


Figure 34
Distribution d'*Anopheles maculipennis* et *An. beklemishevi*

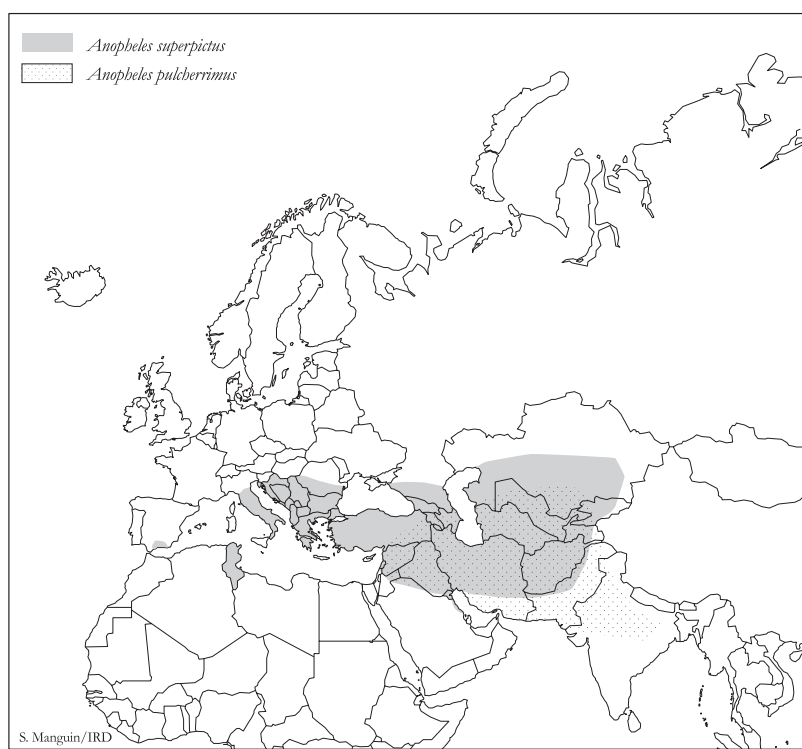


Figure 35
Distribution d'*Anopheles superpictus* et *An. pulcherrimus*

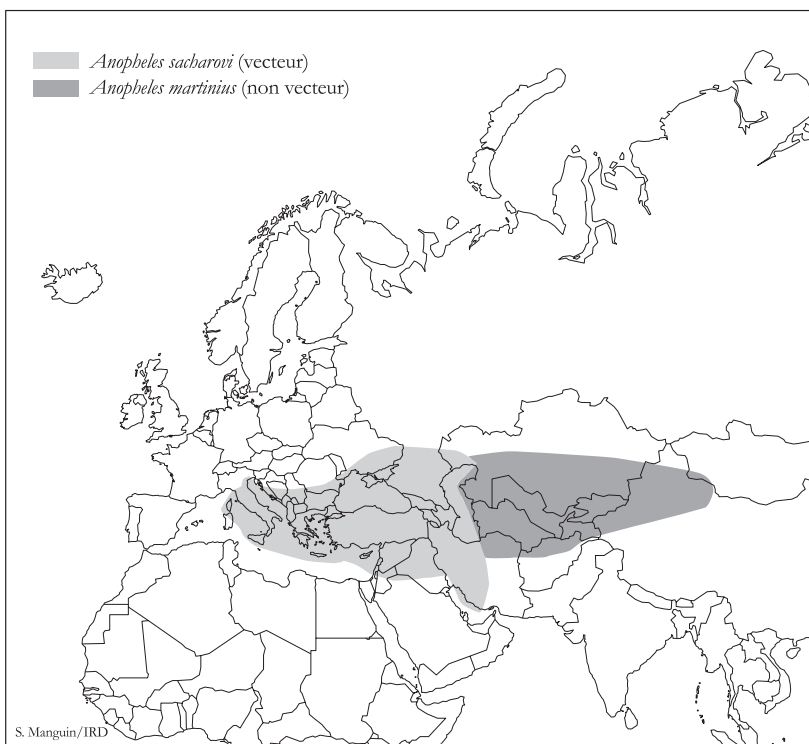


Figure 36
Distribution d'*Anopheles sacharovi* et *An. martinius*

- le domaine continental où les espèces *An. messeae* (fig. 33) et *An. maculipennis* (fig. 34) étaient des vecteurs très médiocres du fait de leur zoophilie. Ils ont cependant été responsables de l'épidémie (9 millions de cas par an) qui a ravagé l'URSS après la Révolution, de 1923 jusqu'en 1936, suite à l'abattage du bétail qui a accru l'anthropophilie des anophèles. *An. plumbeus*, espèce utilisant ordinairement les creux d'arbres comme gîtes préimaginaux, a été récemment incriminé dans deux cas de paludisme autochtone à *P. falciparum* en Allemagne (KRÜGER *et al.*, 2001) ;
- le domaine des péninsules méditerranéennes, Italie et Balkans : *An. labranchiae* (fig. 32) (Italie, Corse), *An. superpictus* (fig. 35) (Italie) et *An. sacharovi* (fig. 36) (Corse, Balkan) assuraient la transmission de *P. falciparum* et *P. vivax* ; ces espèces sont toujours présentes et maintiennent un risque de reprise de la transmission (ROMI *et al.*, 1994, 1997).

La sous-région méditerranéenne

À l'ouest et au sud de la méditerranée, le principal vecteur au Maghreb est *An. labranchiae*, dont un synonyme, *An. sicaulti*, est souvent mentionné comme vecteur au Maroc.

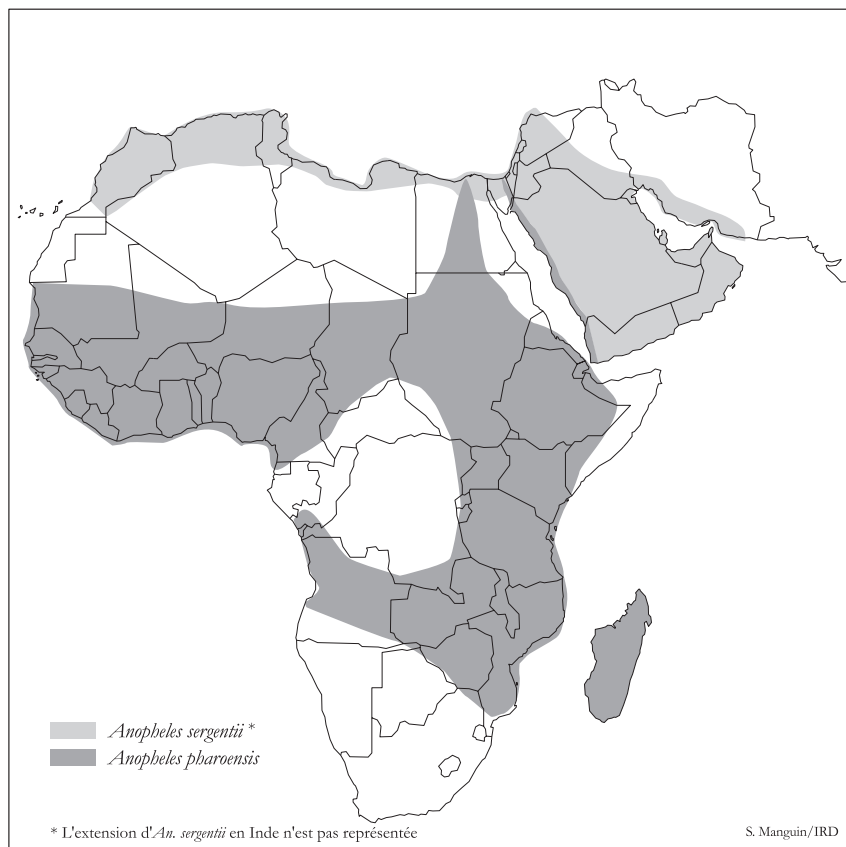


Figure 37
Distribution d'*Anopheles pharoensis* et *An. sergentii*

An. sergentii (fig. 37), vecteur dans les oasis au Sahara septentrional, est présent dans toute l'Afrique du Nord, du Maroc (Faraj *et al.*, 2003) en Égypte (SHEHATA *et al.*, 1989 ; MORSY *et al.*, 1995a, 1995b ; BASSIOUNY *et al.*, 1999) et au-delà, au Yémen (ASSABRI, 1989), en Iran (VATANDOOST *et al.*, 2004) et en Inde (GUNASEKARAN *et al.*, 1989) mais son rôle vecteur est très inégal.

Dans la partie orientale, les vecteurs sont *An. superpictus* (fig. 35) et *An. sacharovi* (fig. 36) en particulier en Turquie qui reste le plus grand foyer du Proche-Orient (RAMSDALE & HAAS, 1978).

An. claviger supporte le froid et « monte » en altitude pendant la saison chaude ; il a d'ailleurs été cité comme vecteur au Maroc, dans le Haut Atlas. Des larves de cette espèce ont été trouvées dans les citernes au Liban et en Israël (Jérusalem) où, actuellement, il n'y a plus de transmission due à cet anophèle.

An. pharoensis est une espèce afro-tropicale (fig. 37) mentionnée comme vecteur en Égypte (MORSY *et al.* 1995a, 1995b ; BASSIOUNY *et al.*, 1999) (avec *An. sergentii*) et en Arabie.

La sous-région arabo-iranienne

C'est une sous-région charnière entre les régions paléarctiques, orientales et afro-tropicales.

Dans le nord de l'Irak, l'Iran, l'Afghanistan, les vecteurs sont les espèces paléarctiques : *An. sacharovi* et *An. superpictus* ; la première présente des phénomènes d'hibernation de décembre à mars. *An. superpictus*, espèce des ruisseaux clairs, était connu pour se réfugier le jour dans les grottes.

Dans la partie sud de ces pays, et en Arabie, ce sont les trois espèces indo-pakistanaïses : *An. culicifacies* s.l. (fig. 38), *An. fluviatilis* s.l. (fig. 39) et *An. stephensi* (fig. 40) qui sont les vecteurs (les deux premières sont des complexes d'espèces).

Le sud-ouest de la péninsule arabe, et notamment le Yémen, appartient à la région afro-tropicale où le vecteur est *An. arabiensis* (page 109 et suivantes) en plus des espèces nommées plus haut.

Les moustiques des anciennes républiques russes d'Asie centrale sont, pour l'heure, assez mal connus. Au Kazakhstan, BISMIL'DIN *et al.* (2001) rapportent la présence d'*An. messeae* comme principal vecteur dans tout le pays et d'*An. hyrcanus*, *An. claviger*,

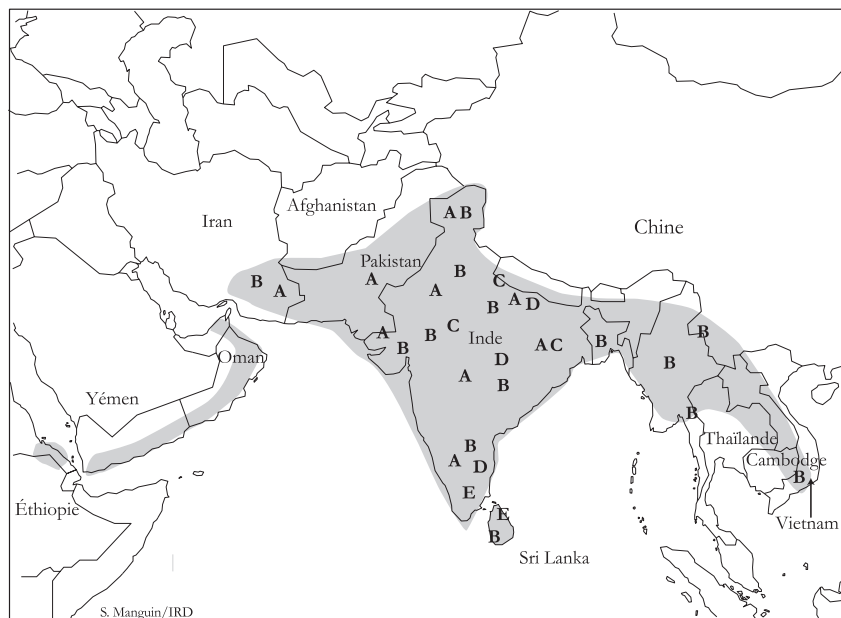


Figure 38
Distribution des cinq espèces (A-E) du complexe *Anopheles culicifacies*

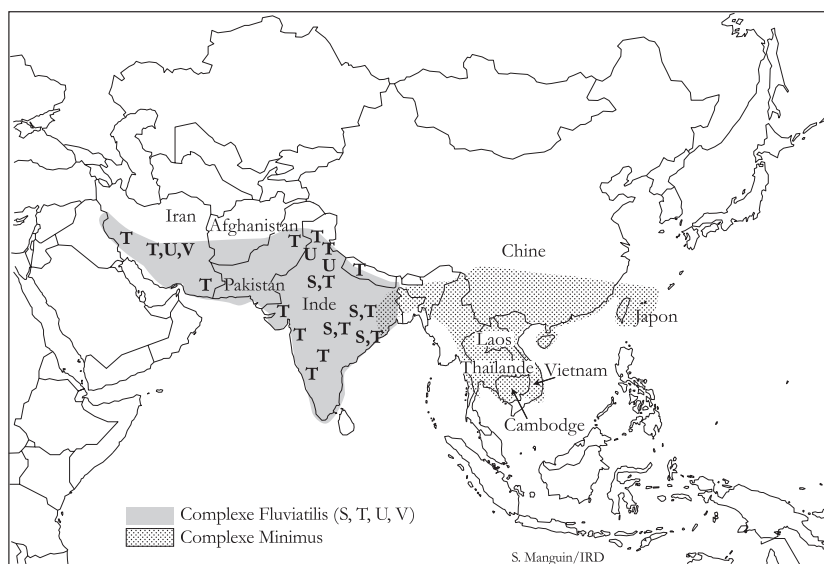


Figure 39
Distribution des complexes *Anopheles fluviatilis* et *An. minimus*

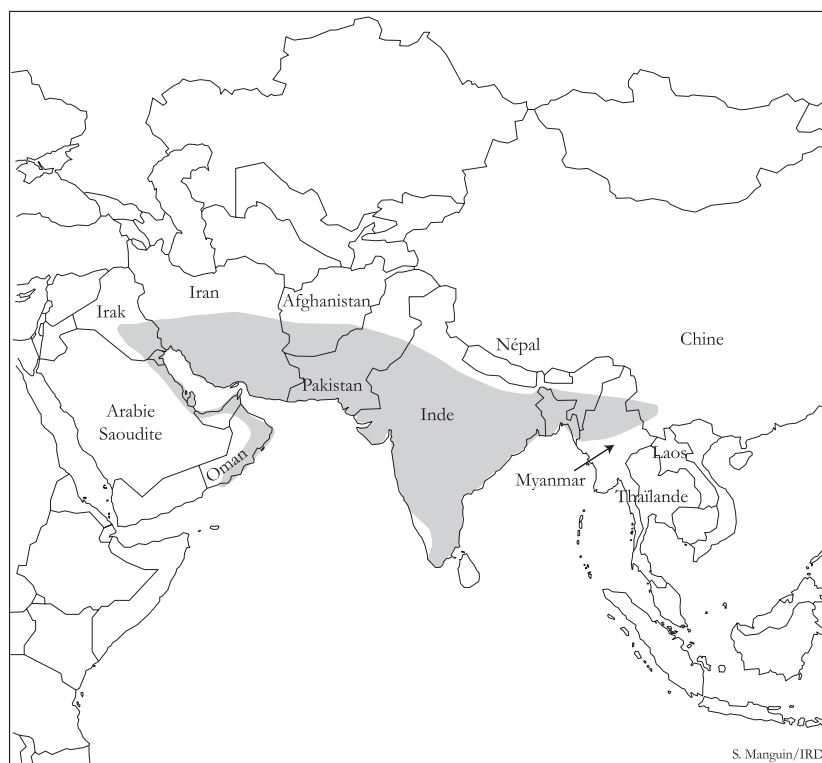


Figure 40
Distribution d'*Anopheles stephensi*

An. pulcherrimus (au sud) et plus récemment d'*An. superpictus*, *An. plumbeus* et *An. algeriensis*. Des foyers au Tadjikistan et en Afghanistan (Panshir) ont été attribués à *An. pulcherrimus* (fig. 35) et *An. hyrcanus*. Dans les zones montagneuses, *An. superpictus* est présent dans tous ces pays mais la répartition actuelle des espèces est à revoir. Au Tadjikistan, *An. superpictus*, *An. pulcherrimus* (qui joue un rôle important dans l'extension du paludisme au nord du pays) et *An. hyrcanus* sont les espèces prédominantes (GORDEEV *et al.*, 2004) avec *An. maculipennis* s.s. (fig. 34) dont la présence vient d'être mise en évidence.

La sous-région chinoise

Au nord du 25° parallèle, la faune chinoise est paléarctique, comme d'ailleurs celle de la Corée et du Japon (sauf l'archipel des Ryukyu). En Chine centrale et du Sud, le principal vecteur *An. lesteri* (ex *An. anthropophagus*) est très anthropophile et, aux stades préimaginaux, colonise les canaux plutôt que les rizières ; sa particularité physiologique est de passer l'hiver sous forme d'œufs qui résistent au gel. *An. sinensis* occupe toute la Chine et les deux Corées. Le paludisme, alors qu'il était éradiqué, est revenu récemment en Corée du Nord, (plus de 100 000 cas) près de la ligne de démarcation au sud du pays (SLEIGH *et al.*, 1998).

Au sud de la Chine, deux espèces du complexe *Minimus*, *An. minimus* et *An. harrisoni* (fig. 41), sont vecteurs, *An. harrisoni* se trouvant jusqu'à 32,5° de latitude nord (CHEN *et al.*, 2002).

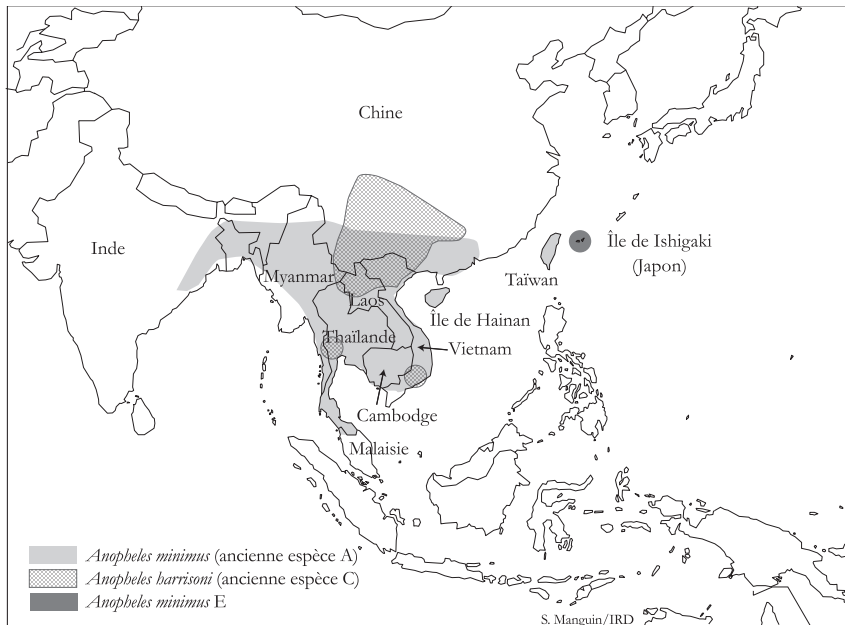


Figure 41
Distribution du complexe *Anopheles minimus*

Récemment, *An. minimus* espèce E a été décrite de l'île d'Ishigaki (archipel des Ryukyu). Le paludisme a été éradiqué au Japon où *An. sinensis* était le vecteur. On avait signalé *An. sacharovi* jusqu'au Xing Kiang en Chine, mais il semblerait que cet anophèle soit, en fait, *An. martinius* qui n'est pas vecteur (fig. 36).

Région orientale

La région orientale englobe toute l'Asie au sud de l'Himalaya et à l'est de l'Hindu Kuch en Afghanistan, à l'est sa limite avec la région océanienne est marquée par la ligne de Wallace. Elle comprend trois sous-régions :

- la sous-région indo-pakistanaise : de l'Hindu Kuch à l'ouest à la bouche du fleuve Brahmapoutre à l'est (est de l'Afghanistan, Pakistan, Inde à l'ouest de l'Assam, ouest du Bangladesh, Sri Lanka, Maldives) ;
- la sous-région indochinoise : du Brahmapoutre au sud du Japon : Inde à l'est de l'Assam, Myanmar, Thaïlande, Chine au sud du 25^e parallèle, Laos, Cambodge, Vietnam, Taïwan, Ryukyu au Japon ;
- la sous-région malayo-indonésienne : Malaisie continentale, Philippines, Indonésie à l'ouest de la ligne de Wallace.

La délimitation entre la région orientale et océanienne est basée sur des critères faunistiques et floristiques ; elle sépare les Moluques et la Nouvelle-Guinée océaniques des autres îles indonésiennes considérées comme asiatiques.

La sous-région indo-pakistanaise

C'est une sous-région séparée de la zone paléarctique par la chaîne himalayenne. Les principaux vecteurs sont *An. culicifacies* s.l., *An. fluviatilis* s.l. et *An. stephensi*.

An. culicifacies s.l. est un complexe de 5 espèces au moins (fig. 38). Les espèces A, C et D jouent un rôle mineur dans la transmission palustre d'Inde en Iran. L'espèce B est zoophile et a une large distribution qui s'étend d'Iran jusqu'au sud de la Chine, Cambodge et Vietnam (HARRISON *et al.*, 1990 ; VAN BORTEL *et al.*, 2002). L'espèce E, récemment séparée de B (SURENDRAN *et al.*, 2000), est le principal vecteur du complexe. Son comportement très anthropophile (90 %) et endophile lui vaut d'être un vecteur très actif au Sri Lanka et en Inde du Sud (SUBBARAO, 1988). Aucune donnée n'est actuellement disponible sur les espèces de ce complexe qui se trouvent sur la péninsule arabique et en Éthiopie (MANGUIN *et al.*, 2008).

An. fluviatilis est également un complexe de 3 espèces (S, T, U) et d'une forme V localisée à la province de Hormozgan (Iran) ; leurs larves vivent dans les eaux courantes (fig. 39). L'espèce S est un vecteur très important dans les régions collinaires de l'Inde. L'espèce T est largement distribuée de l'Inde au Népal, jusqu'en l'Iran, alors que l'espèce U est limitée au nord de l'Inde et à l'Iran (CHEN *et al.*, 2006). Les espèces du Bangladesh et au Myanmar ne sont pas encore identifiées. Une PCR allèle-spécifique permet

d'identifier chacune des 3 espèces (SINGH *et al.*, 2004). *An. stephensi* (fig. 40) est une des rares espèces monotypiques (= qui ne se divisent pas en complexes d'espèces dites jumelles) de la région. En Inde, il colonise les réserves d'eau des maisons et est à l'origine d'un véritable paludisme urbain ; en Inde du Sud (Madras, Pondichéry, Salem), les villes sont impaludées alors que les campagnes ne le sont pas. Cet anophèle est souvent associé à *An. subpictus s.l.*, un complexe de 4 espèces dont le rôle vecteur semble très médiocre malgré son abondance dans toute la région orientale.

Dans l'Himalaya, *An. willmori* atteint plus de 3 000 mètres et serait même vecteur à haute altitude. Dans le delta du Bengale, *A. philippinensis* et *An. nivipes*, espèces du groupe Annularis, étaient vecteurs au Bangladesh où ils tendent à être supplantés par *An. aconitus* dans les zones rizicoles (fig. 42).

An. tessellatus a une large distribution allant de l'Inde, à la Thaïlande, Sri Lanka, aux îles Maldives jusqu'à Sarawak (Bornéo). Cette espèce a été trouvée avec des oocystes en Thaïlande et elle est vectrice au Sri Lanka. *An. varuna* et *An. annularis* colonisent les zones irriguées en particulier au Népal.

La sous-région indochinoise

Cette sous-région présente deux vecteurs majeurs, *An. minimus s.l.* et *An. dirus s.l.*, qui sont des complexes d'espèces. Elle a longtemps été caractérisée par la présence d'*An. minimus s.l.*, dans les zones collinaires (fig. 41). Les habitats larvaires sont principalement des petits ruisseaux ombragés ou les canaux irrigant les rizières. Les deux espèces *An. minimus* (ancienne espèce A) et *An. harrisoni* (ancienne espèce C) sont

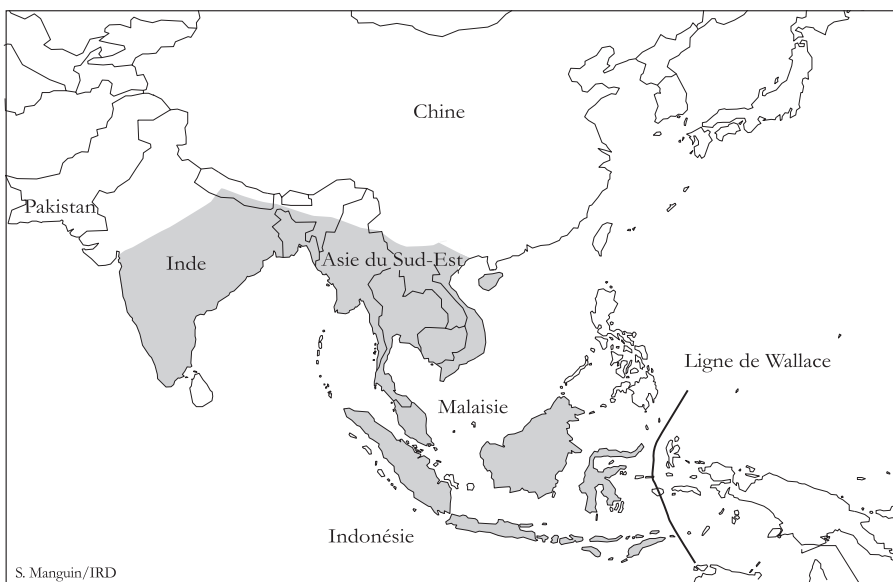


Figure 42
Distribution d'*Anopheles aconitus*

présentes dans la sous-région où elles montrent des comportements trophiques opportunistes. *An. minimus* est endophile et anthropophile au Nord-Vietnam et a été une cible de choix pour les pulvérisations intradomiciliaires et l'installation des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides. *An. harrisoni* a été identifié plus tard lorsque l'on a observé des *An. minimus* s.l. anthropozoophiles et plutôt exophiles dans des régions où l'espèce avait quasiment disparu. On a récemment trouvé des larves dans des citernes domestiques de collecte d'eau de pluie (à la périphérie d'Hanoï, zone sans paludisme), ces spécimens ont été moléculairement identifiés comme appartenant à *An. minimus* (VAN BORTEL *et al.*, 2003). Deux PCR allèle-spécifique ont été mis au point pour séparer *An. minimus* et *An. harrisoni* (GARROS *et al.*, 2004). *An. minimus* est considéré comme un vecteur important sur le continent sud-est asiatique. La lutte antivectorielle ciblant cette espèce a eu un impact marqué sur la santé des populations et, notamment, des minorités ethniques, confinées dans leurs montagnes, précisément à cause du paludisme. Le statut vectoriel d'*An. harrisoni* reste encore à évaluer (GARROS *et al.*, 2006) ; il pourrait être un vecteur important dans le sud de la Chine (CHEN *et al.*, 2002).

An. dirus (fig. 43 et 44) est le vecteur majeur en zone forestière ; c'est un complexe de 7 espèces séparées par cytogénétique (GREEN *et al.*, 1992) et biologie moléculaire



Figure 43
Distribution des complexes *Anopheles dirus* et *An. leucosphyrus*

(WALTON *et al.*, 1999 ; MANGUIN *et al.*, 2002) : *An. dirus* (ancienne espèce A), *An. dirus* B, C et D – qui ont récemment reçu une appellation formelle respectivement *An. cracens*, *An. scanloni* et *An. baimaii* (SALLUM *et al.*, 2005) –, *An. elegans* (ancienne espèce E), *An. nemophilous* (ancienne espèce F) et *An. takasagoensis* (PEYTON, 1989). *An. dirus* (sp. A) et *An. baimaii* (sp. D) sont de redoutables vecteurs ; la première espèce se trouve dans l'est du Myanmar, la Thaïlande, le Laos, le Cambodge et le Vietnam, et la seconde dans l'ouest de la Thaïlande, le Myanmar, le sud de la Chine, l'est de l'Inde et le Bangladesh. *An. scanloni* (sp. C) joue également un rôle vecteur dans le sud de la Thaïlande et le long de la frontière avec le Myanmar. *An. cracens* (sp. B) joue un rôle dans la transmission du paludisme le long de la péninsule malaise, ainsi que *An. elegans* localisé en Inde du Sud-Ouest. *An. nemophilous* distribué en foyers à l'est et ouest de la Thaïlande et au sud de la péninsule malaise et *An. takasagoensis* localisé à Taïwan sont zoophages. Les espèces du complexe *An. dirus* sont forestières et piquent l'homme en forêt ou en lisière, principalement à l'extérieur des maisons ; c'est le modèle classique de l'exophagie, comportement qui limite les moyens de lutte antivectorielle.

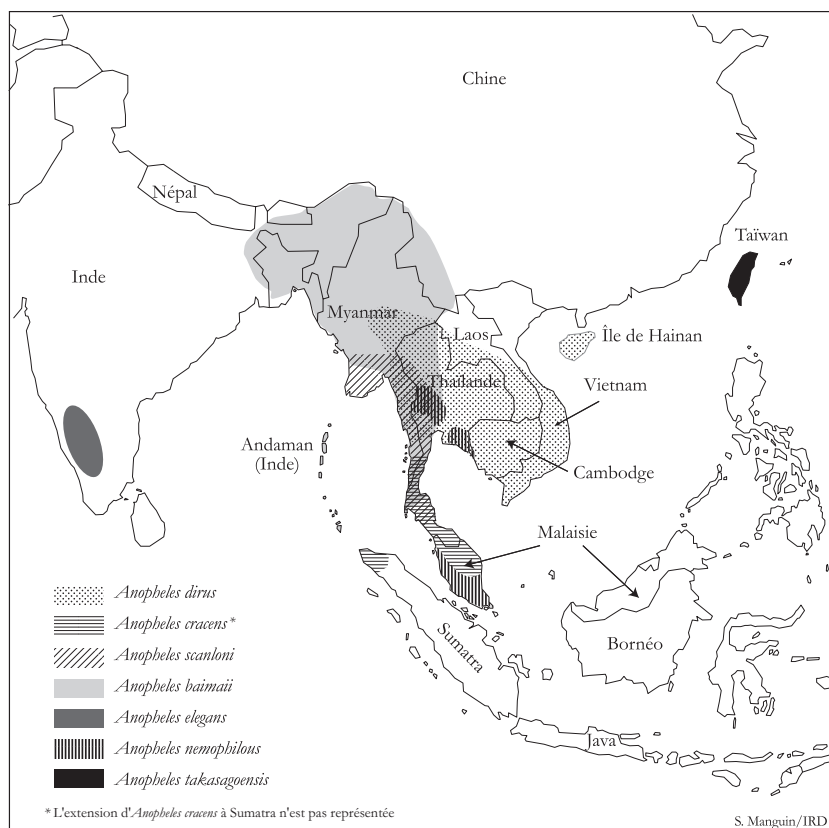


Figure 44
Distribution des sept espèces du complexe *Anopheles dirus*

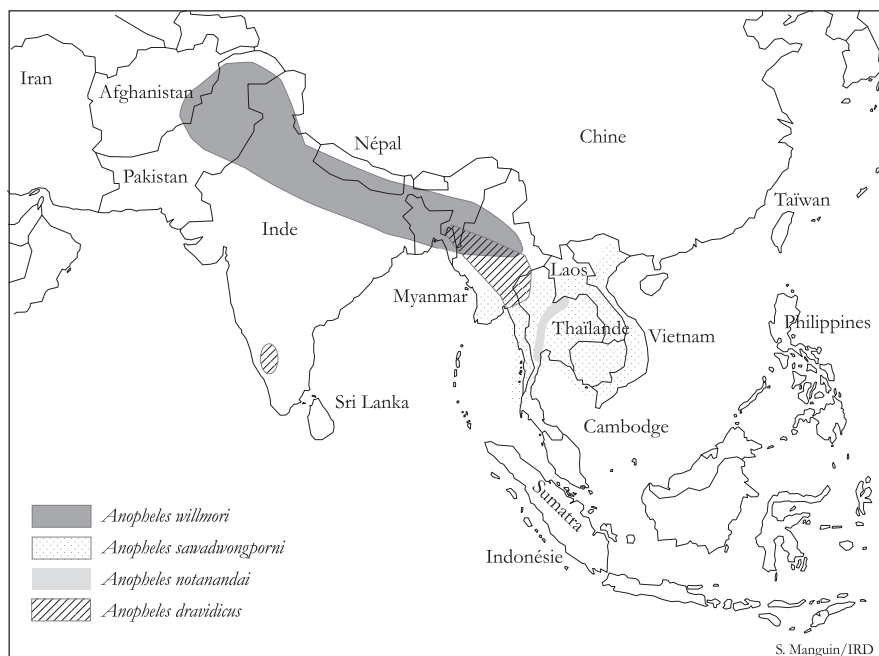
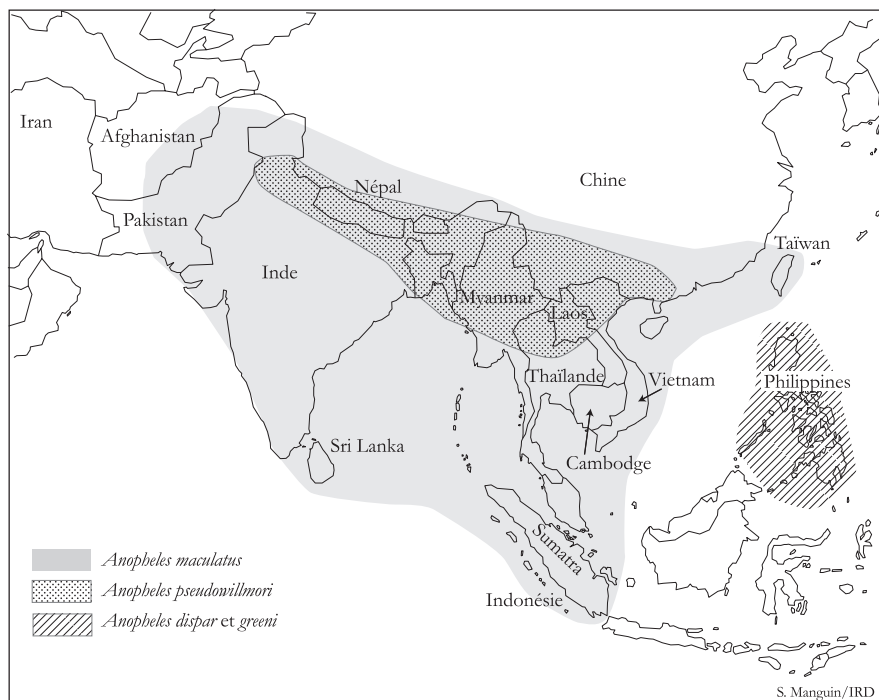


Figure 45
Distribution des huit espèces du groupe *Maculatus*

Le groupe *Maculatus* comprend 8 espèces (fig. 45), parmi lesquelles 4 vecteurs importants : *An. maculatus* qui a une distribution très large allant du Pakistan à Taïwan et Sumatra (Indonésie), *An. pseudowillmori* et *An. willmori* qui se trouvent au nord de l'Inde, au Népal et jusqu'au sud de la Chine, et *An. sawadwongporni* qui s'étend de l'est du Myanmar au Vietnam. Ils occupent les zones collinaires et montagneuses, souvent les régions déforestées qui deviennent de plus en plus nombreuses dans le Sud-Est asiatique (RATTANARITHIKUL *et al.*, 2006 ; TORRES *et al.*, 2000). Une PCR allèle-spécifique a été mise au point pour identifier les espèces sympatriques (WALTON *et al.*, 2007).



Visualiser *Anopheles dirus* sur le site :

http://www.zoo.ox.ac.uk/images/groups/clip_image002_0006.jpg

La sous-région malayo-indonésienne

Le vecteur dominant est *An. sundaicus s.l.* (fig. 46). C'est une espèce essentiellement d'eau saumâtre qui ne se retrouve donc pas dans l'arrière-pays. Sa distribution borde le littoral asiatique du Bengale au Sud-Vietnam (11^e parallèle), les côtes des îles indiennes d'Andaman et Nicobar, des îles malaises et indonésiennes à l'ouest des Moluques. C'est un complexe d'au moins 4 espèces : *An. sundaicus*, qui se trouve à Bornéo (Malaisie), *An. epiroticus* qui couvre le littoral du continent sud-est asiatique (Thaïlande, Cambodge et Sud-Vietnam), l'espèce D dans les îles d'Andaman et Nicobar et l'espèce E en Indonésie (DUSFOUR *et al.*, 2007). Ce sont d'excellents vecteurs de *P. falciparum*, autant que de *P. vivax*. Les larves sont principalement halophiles, mais elles peuvent aussi se développer dans les eaux douces riches en végétation chlorophyllienne (algues et phanérogames) (NGUYEN TANG *et al.*, 1993). La récente pullulation d'*An. epiroticus* au Sud-Vietnam est directement liée à l'explosion de l'aquaculture (élevage de crevettes et poissons) dans le delta du Mékong où cette espèce trouve les conditions favorables à un développement en masse. Le comportement du complexe, plutôt anthropophile et endophile, présente toutefois une grande plasticité d'une région à l'autre.



Visualiser *Anopheles sundaicus* sur le site :

http://www.th.ird.fr/images/photos_legendes/anophele.jpg

Le complexe *Anopheles leucosphyrus* comprend 4 espèces, *An. latens* (sp. A), *An. leucosphyrus* (sp. B), *An. balabacensis* et *An. introlatus*, qui sont proches du complexe Dirus. Trois espèces sont vectrices *An. balabacensis*, *An. leucosphyrus* et *An. latens*, impliquées dans la transmission du *Plasmodium* et de la filaire de Bancroft (SALLUM *et al.*, 2005). Tout comme le complexe Dirus, ces espèces sont inféodées aux régions forestières.

En Malaisie continentale, *An. campestris* côtoie *An. dirus s.l.* dans les forêts et les espèces du groupe *Maculatus* dans les espaces déforestés.

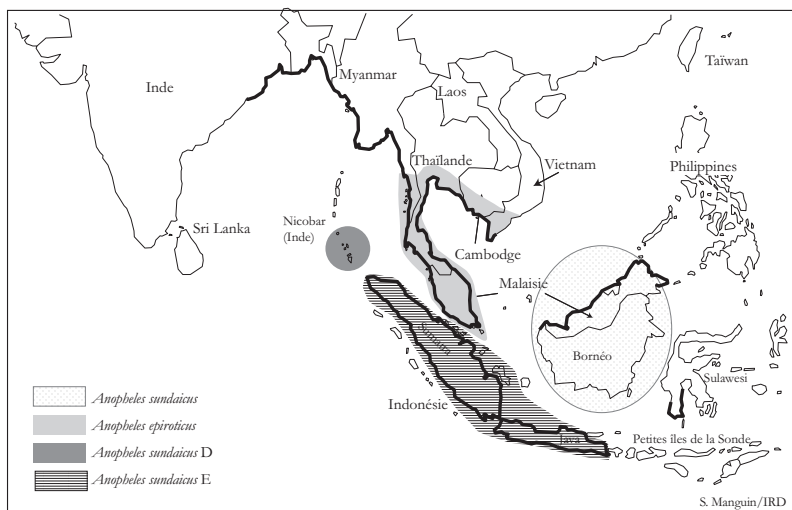


Figure 46
Distribution des 4 espèces du complexe Sundaicus,
représentée en trait noir épais le long du littoral
On note qu'il reste des zones (golfe du Bengale, Indonésie de l'Est)
où les déterminations n'ont pas été faites au niveau spécifique.

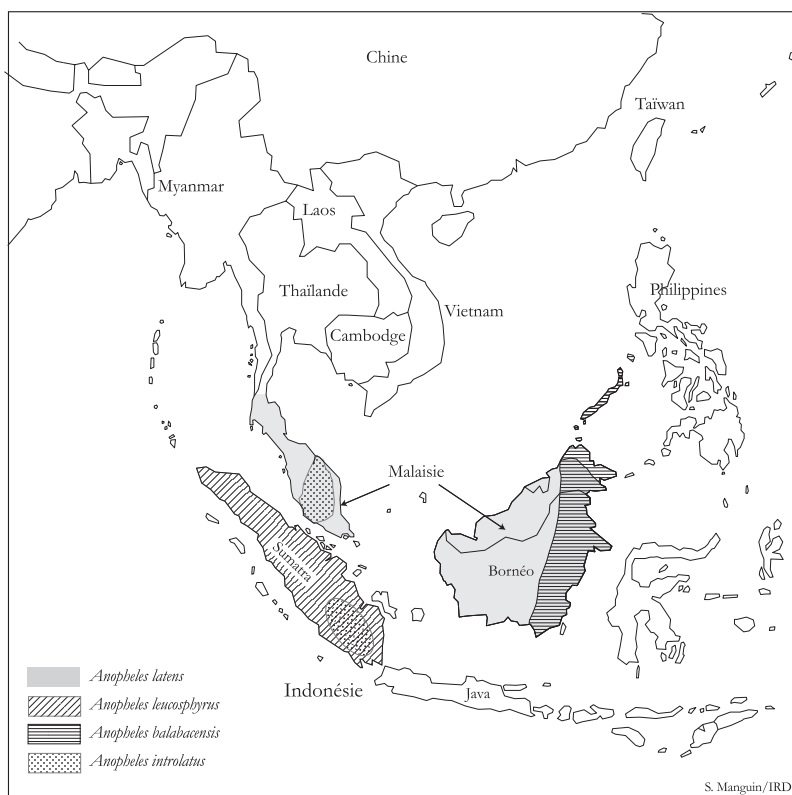


Figure 47
Distribution des quatre espèces du complexe *Anopheles leucosphyrus*

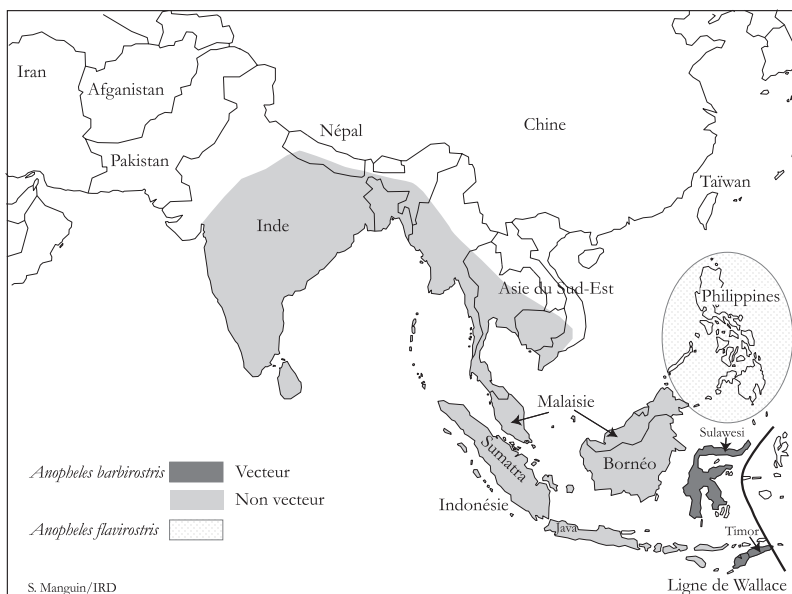


Figure 48
Distribution d'*Anopheles barbirostris* et *An. flavirostris*

À Java, Sumatra et Bali, à part *An. sundaicus* espèce E, le principal vecteur est *An. aconitus* (fig. 41) qui transmet surtout *P. vivax*; c'est une espèce des rizières et d'agriculture irriguée qui atteint de très fortes densités mais dont l'indice sporozoïtique est très faible.

À Bornéo, dans la région de Sabah, où *An. sundaicus* est présent, *An. balabacensis* (espèce du complexe *Leucosphyrus*) (fig. 47) est le vecteur majeur de *P. falciparum*, mais *An. donaldi* a été trouvé en abondance et porteur de sporozoïtes (VYTHILINGAM *et al.*, 2005).

À Sulawesi et dans les petites îles, le vecteur principal est *An. sundaicus s.l.* mêlé, comme sur le continent asiatique, à *An. subpictus*. *An. barbirostris* est aussi considéré comme vecteur, ainsi que dans les petites îles de la Sonde (fig. 48).

Aux Philippines, *An. flavirostris* a une distribution en foyers le long des cours d'eau rapides (fig. 48). Deux espèces du groupe *Maculatus* (fig. 45), *An. dispar* et *An. greeni*, pourraient avoir un rôle dans la transmission bien qu'elles soient principalement zoophiles et exophages (TORRES *et al.*, 1997); *An. litoralis* et *An. balacensis* seraient de bons vecteurs.

Région australasienne

Dans le Pacifique à l'est de la ligne de Wallace, le paludisme est endémique dans les Moluques, en Indonésie, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, aux îles Salomon et au

Vanuatu. Le paludisme a été éradiqué de l'Australie où il était d'ailleurs limité au nord du pays. Dans les îles du Pacifique, au nord, à l'est et au sud du Vanuatu, il n'y a pas d'anophèle. Ce phénomène reste inexpliqué car, soit par bateau, soit par avion, il est pratiquement certain que les anophèles ont été introduits en Nouvelle-Calédonie et aux Fidji, mais force est de constater qu'ils ne s'y sont pas établis. À cet égard, cette partie du monde fait figure d'exception encourageante, avec un climat *a priori* favorable aux anophèles, et de fait, dénué d'anophélisme.

Les vecteurs de la région australasienne (fig. 49 et 50) appartiennent tous au groupe *Punctulatus* [*An. punctulatus*, *An. koliensis*, *An. clowi*, *An. rennelliensis*, *An. farauti* (ancien *farauti* n° 1), *An. hinesorum* (ancien *farauti* n° 2), *An. torresiensis* (ancien *farauti* n° 3), *An. farauti* n° 4, *An. farauti* n° 5, *An. farauti* n° 6, *An. farauti* n° 7] (SCHMIDT *et al.*, 2001). Seuls *An. punctulatus*, *An. koliensis* et *An. farauti* sont des vecteurs avérés. *An. farauti* n° 4 est probablement vecteur, *An. farauti* n° 7 est zoophile et n'a probablement aucun rôle dans la transmission. Il y a peu d'information sur les autres espèces. Seul *An. farauti* atteint le Vanuatu.

Plusieurs espèces dont *An. subpictus* ont été introduites à Guam, mais cette île n'est pas occupée par le groupe *Punctulatus* dont les espèces sont d'excellents vecteurs de paludisme. En Nouvelle-Guinée, dans les terres basses, ils entretiennent un paludisme holoendémique stable qui devient méso, puis hypoendémique en altitude. Comme en Afrique, les habitants de cette partie du monde développent une bonne immunité. Dans les populations importées, comme les colons javanais de Papouasie-Occidentale, l'immunité se développe en moins de 2 ans chez les adultes (KEENIHAN *et al.*, 2003).

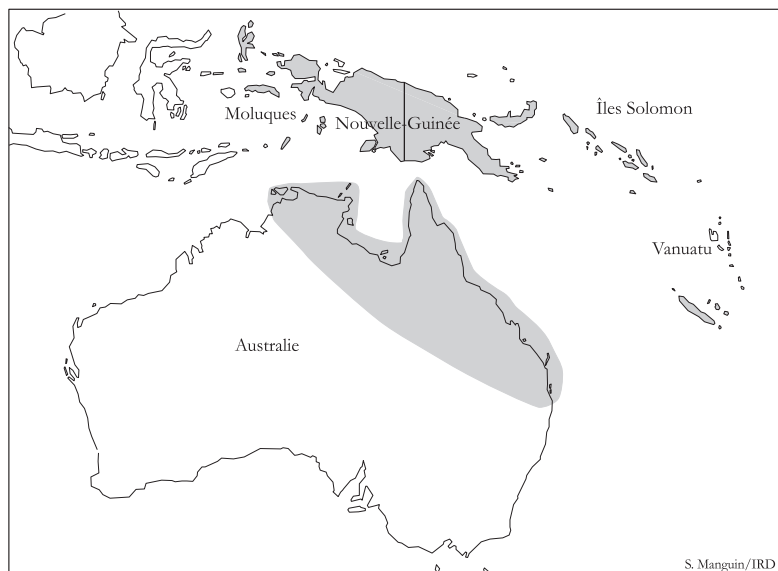


Figure 49
Distribution du complexe *Anopheles farauti*

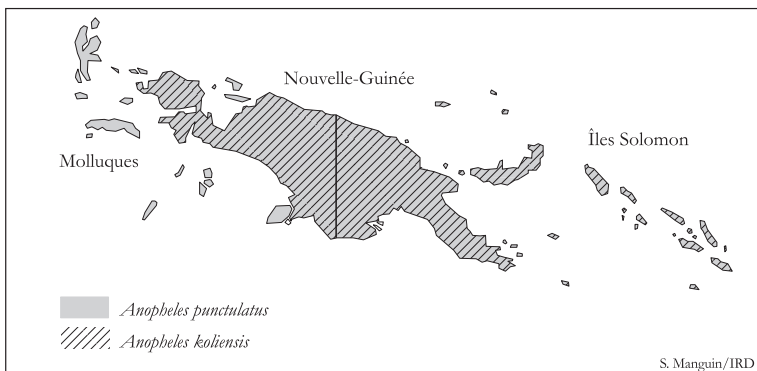


Figure 50
Distribution d'*Anopheles punctulatus* et *An. koliensis*



© R. C. Russell

Photo 16
Anopheles annulipes (à gauche) et *Anopheles hilli* (à droite)

An. farauti, au moins l'espèce 1, se développe dans les plaines basses, en eaux douces ou éventuellement salées, ce qui lui permet de coloniser tous les milieux. *An. punctulatus* est plus spécialisé à l'orée des forêts ; *An. koliensis* a une distribution en foyers.

Région afro-tropicale

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.

La sous-région sud-saharienne, autrefois appelée éthiopienne

Elle est constituée par l'Afrique au sud du Sahara (limite nord du plateau du Tagant, Adrar des Iforas, Aïr, Tibesti). S'y rattache le



**Visualiser les timbres illustrant
des anophèles africains hilli sur le site :
<http://malaria stamps.com/>**

sud-ouest de l'Arabie qui a dérivé vers l'est, en entraînant une partie de sa flore et de sa faune (*Glossina tachinoides*, *Simulium damnosum*, *An. arabiensis*).

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 sud-saharienne, et maintiennent cette région sous une forte emprise du paludisme. Actuellement, on y recense plus de 85 % des cas de paludisme et plus de 90 % des porteurs de parasite dans le monde. La cause première de cette situation est essentiellement entomologique : les vecteurs africains sont les plus efficaces au monde.

Le complexe *An. gambiae*

Plusieurs critères ont été utilisés pour démembrer *An. gambiae s.l.* (Encadrés 14 et 15). Actuellement, on reconnaît 7 espèces dans ce complexe (fig. 51) :

- 2 espèces d'eau saumâtre, vecteurs côtiers, *An. merus* sur les côtes de l'Afrique de l'Est et *An. melas* sur les côtes de l'Afrique de l'Ouest, du Sénégal à l'Angola ;
- 1 espèce d'eau minérale : *An. bwambiae* présent dans la forêt de Semliki, Ouganda, et bon vecteur mais d'importance très locale ;
- 4 espèces d'eau douce : *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis*, *An. quadriannulatus* A et *An. quadriannulatus* B.

Chez *An. gambiae s.s.*, actuellement, on reconnaît 5 formes chromosomiques (COLUZZI *et al.*, 1985, 2002) partiellement panmictiques. Entre ces formes, on admet

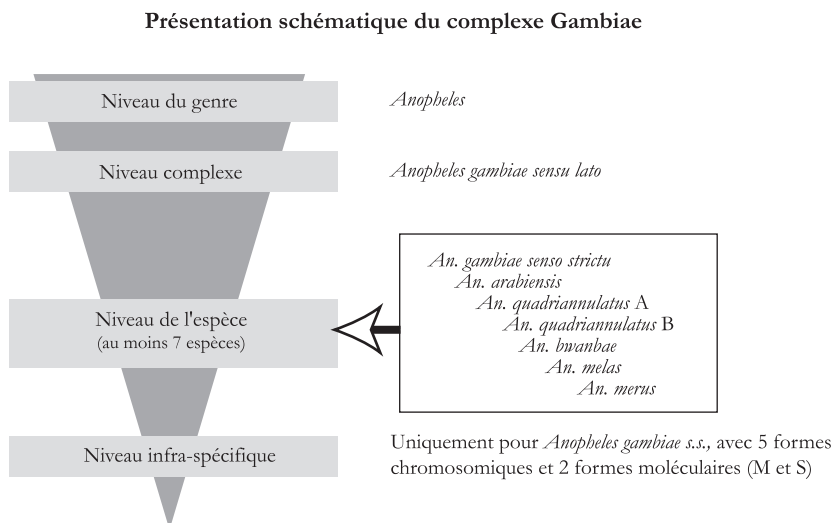


Figure 51
Présentation schématique du complexe Gambiae

Encadré 14
Critères de discrimination utilisés
à l'intérieur du complexe *An. gambiae*

Critères biologiques

- capacité vectorielle variable,
- sensibilité variable aux insecticides,
- descendance plus ou moins féconde.

Critères cytogénétiques

- inversions visibles sur les chromosomes polytènes.

Critères moléculaires

- essentiellement sur des séquences d'ADNr,
- et, plus récemment, sur les éléments transposables.

les correspondances exposées dans les encadrés 16 et 17 (DELLA TORRE *et al.*, 2001) où la forme moléculaire S correspond au type moléculaire I et la forme moléculaire M correspond au type moléculaire II. Aussi, est-il convenu désormais de parler de forme moléculaire plutôt que de type moléculaire.

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 *Gambiae*. Ces formes chromosomiques se différencient principalement par les caractéristiques bio-écologiques de leurs gîtes larvaires (Encadré 17). La forme chromosomique Forest présente notamment l'arrangement standard, sans inversions.

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.

En Afrique de l'Ouest, la forme moléculaire S est caractérisée par une fréquence élevée de l'arrangement standard sur le chromosome 2 en zones humides (Côte d'Ivoire, Bénin, Cameroun) et par une augmentation de la fréquence des inversions 2R*b* et 2L*a* en zones de savanes sèches ; d'autres inversions sur le bras 2R (*j*, *c*, *u* et *d*) ont aussi été trouvées dans les échantillons du Mali et de Guinée. La forme moléculaire S présente alors le polymorphisme typique de la forme chromosomique Savanna. Au Mali, les échantillons déterminés S par PCR-RFLP présentent les arrangements chromosomiques typiques de la forme Bamako (2R*jcu*, 2R*jbcu* et 2L*a*).

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 (2R*bc*, 2R*u* et 2L*a*) au Mali et au Burkina Faso. Mais ce polymorphisme typique de Mopti n'est pas ou peu retrouvé dans les échantillons prélevés en zone de savanes du Sénégal, de Gambie, de Côte d'Ivoire et du Bénin où les inversions sont du type Savanna ou Bissau ou autres.

Encadré 15
Dates essentielles de l'histoire du complexe
Anopheles gambiae

- 1902 : Description princeps d'*Anopheles gambiae* par Giles.
- Années 1940 : Observations de différences de capacités vectrices du paludisme selon les régions.
- 1944 : Découverte de l'existence de stades préimaginaux halophiles (à l'est et à l'ouest de l'Afrique).
- Années 1950 : Suite à des traitements insecticides, mise en évidence de comportements-réponses variables selon les localités.
- 1962 : Éclatement du taxon originel grâce à la méthode des croisements (mixiologique) avec des souches de référence (DAVIDSON & JACKSON, 1962).
- Fin des années 1960 : Observations cytogénétiques sur les chromosomes polytènes (glandes salivaires des larves IV). Démonstration de l'impossibilité de l'identification des espèces par caractères morphologiques (COLUZZI, 1968) (à l'exception des espèces halophiles *vs* dulçaquicoles, ou dans certaines populations marginales comme à Madagascar).
- Années 1970 : Les observations cytogénétiques des chromosomes polytènes sont pratiquées sur les cellules trophocytaires des femelles semi-gravides (COLUZZI *et al.*, 1977).
- Années 1980 : Abandon de la nomenclature linéenne pour *An. gambiae s.s.* avec indication de la forme chromosomique (COLUZZI *et al.*, 1985).
- Années 1990 : Utilisation routinière de techniques de biologie moléculaire, telle que la PCR, pour la détermination spécifique (cf. *infra* « Identification des espèces »).
- 1998 : Éclatement d'*An. quadriannulatus* en 2 espèces A et B (HUNT *et al.*, 1998).
 Observation de la mutation kdr chez *An. gambiae s.s.* Savanna (MARTINEZ-TORRES *et al.*, 1998).
- 2000 : Découverte de l'introgression de la mutation kdr chez *An. gambiae s.s.* Mopti (WEILL *et al.*, 2000).
- Années 2000 : Réalisations de nombreuses études moléculaires. Identification de 2 formes moléculaires chez *An. gambiae s.s.* Établissement d'un lien avec les formes chromosomiques (DELLA TORRE *et al.*, 2001).

La coïncidence entre la forme chromosomique Mopti et la forme moléculaire M s'observe au Mali et au Burkina Faso mais ne s'applique pas dans les autres régions où le polymorphisme d'inversions chromosomiques rattache les spécimens capturés aux formes Savanna, mais aussi Bissau, Mopti ou Forest selon les biotopes.

En forêt, la forme chromosomique Forest peuple des clairières naturelles où elle pique mais ne colonise pas le sous-bois ombragé.

La situation reste compliquée malgré l'abondance des travaux consacrés à ces espèces et l'apport des techniques fines de biologie moléculaire (WONDJI *et al.*, 2002). Par exemple après des études de populations basées sur l'emploi de microsatellites (voir p. 142),

Encadré 16
Correspondances entre inversions
chromosomiques, formes chromosomiques
et formes moléculaires au sein de l'espèce
An. gambiae s.s.

Principales inversions sur le chromosome 2		Forme chromosomique	Forme moléculaire
Bras 2R	Bras 2L		
<i>jbcl/jbcu</i>	<i>a</i>	Bamako	S (= type I)
<i>b / + (cu / bcu / d / j)</i>	<i>a / +</i>	Savanna	
<i>+ / (b)</i>	<i>+ / (a)</i>	Forest	
<i>bc / u / (+)</i>	<i>a / (+)</i>	Mopti	M (= type II)
<i>d / (+)</i>	<i>+ / (a)</i>	Bissau	

Le polymorphisme est symbolisé par un slash.
 Les inversions mineures sont entre parenthèses.

SLOTMAN *et al.* (2007) considèrent la possibilité d'une subdivision supplémentaire au sein de la forme moléculaire M, correspondant aux formes chromosomiques Mopti M et Forest M.

La tendance générale est de considérer les formes chromosomiques comme des adaptations aux milieux et les formes moléculaires comme des entités de niveau spécifique.

An. gambiae s.s. est très anthropophile et présente des indices sporozoïtiques très élevés, quelquefois supérieurs à 5 % (sauf la forme chromosomique Mopti).

En Afrique centrale, les formes M et S ont été trouvées au Cameroun (WONDJI *et al.*, 2002), en Guinée Équatoriale (REIMER *et al.*, 2005), en Angola (CUAMBA *et al.*, 2006), etc.

En Afrique de l'Est, la situation est beaucoup plus simple, puisque seule la forme S est observée.

An. arabiensis est savanicole et souvent sympatrique avec *An. gambiae s.s.* Il peut être abondant en saison sèche. *An. arabiensis* est absent des zones forestières à l'exception des zones urbaines comme la ville de Bénin City au Nigeria (COLUZZI *et al.*, 1979), mais il s'étend sur toute la corne de l'Afrique et le sud-ouest de la péninsule arabique. De façon schématique, en dehors de l'Afrique de l'Ouest, on tend à considérer qu'*An. gambiae* est l'espèce de zones ou saison humides et *An. arabiensis* l'espèce de zones ou saison sèches.

An. arabiensis est classiquement décrit comme moins anthropophile qu'*An. gambiae s.s.* et ses indices sporozoïtiques varient suivant le comportement trophique ; à Madagascar, il se nourrit surtout sur le bétail, il présente alors des indices sporozoïtiques très bas (moins de 0,1 %).

Encadré 17
Répartition des formes chromosomiques
de l'espèce *An. gambiae* s.s.,
selon les conditions environnementales
et les caractéristiques des gîtes larvaires

Forme chromosomique	Répartition géographique	Caractéristique des gîtes larvaires
Savanna	Toute la zone <i>An. gambiae</i> s.s., sauf forêt humide	Non identifiée
Forest	Zone de forêt, Afrique de l'Ouest et du Centre	Non identifiée
Bamako	Delta du fleuve Niger Sud-Ouest Mali, Nord-Est Guinée	Sol cuirassé
Mopti	Fleuve Niger (pas en aval de Niamey) Sud-Mali, Burkina, Nord-Côte d'Ivoire	Afrique de l'Ouest Sub-permanent, rizière
Bissau	Guinée Bissau, Sud-Sénégal	
		Non identifiée

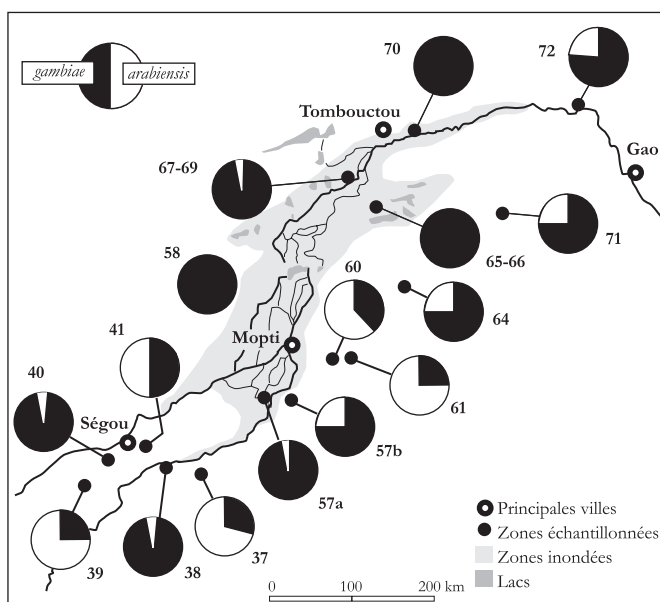


Figure 52
Fréquences relatives des espèces *An. gambiae* et *An. arabiensis*
dans la zone du delta intérieur du fleuve Niger, au Mali,
d'après TOURÉ *et al.*, 1998b

L'abondance relative d'*An. gambiae* vs *An. arabiensis* est très variable selon les conditions locales et la proximité des zones inondées (fig. 52) (TOURÉ *et al.*, 1998b).

An. quadriannulatus A, zoophile, est présent en Afrique Australe (fig. 53).

An. quadriannulatus B, zoophile, a été décrit d'Éthiopie à partir des techniques classiques de croisements en l'absence de différences cytogénétiques avec l'espèce A (HUNT *et al.*, 1998). Elle se distingue désormais plus facilement d'*An. quadriannulatus* s.s. par une nouvelle technique PCR (FETTENE *et al.*, 2002 ; FETTENE & TEMU, 2003) qui pourrait être appliquée aux autres membres du complexe *An. gambiae*.

On mentionnera pour mémoire l'espèce *An. comorensis* BRUNHES, LE GOFF & GEOFFROY, 1997, apparentée au complexe Gambiae mais morphologiquement discernable. Cette espèce est connue par un unique exemplaire adulte femelle collecté sur homme en 1971 à Mayotte ; elle n'a jamais été rencontrée depuis.

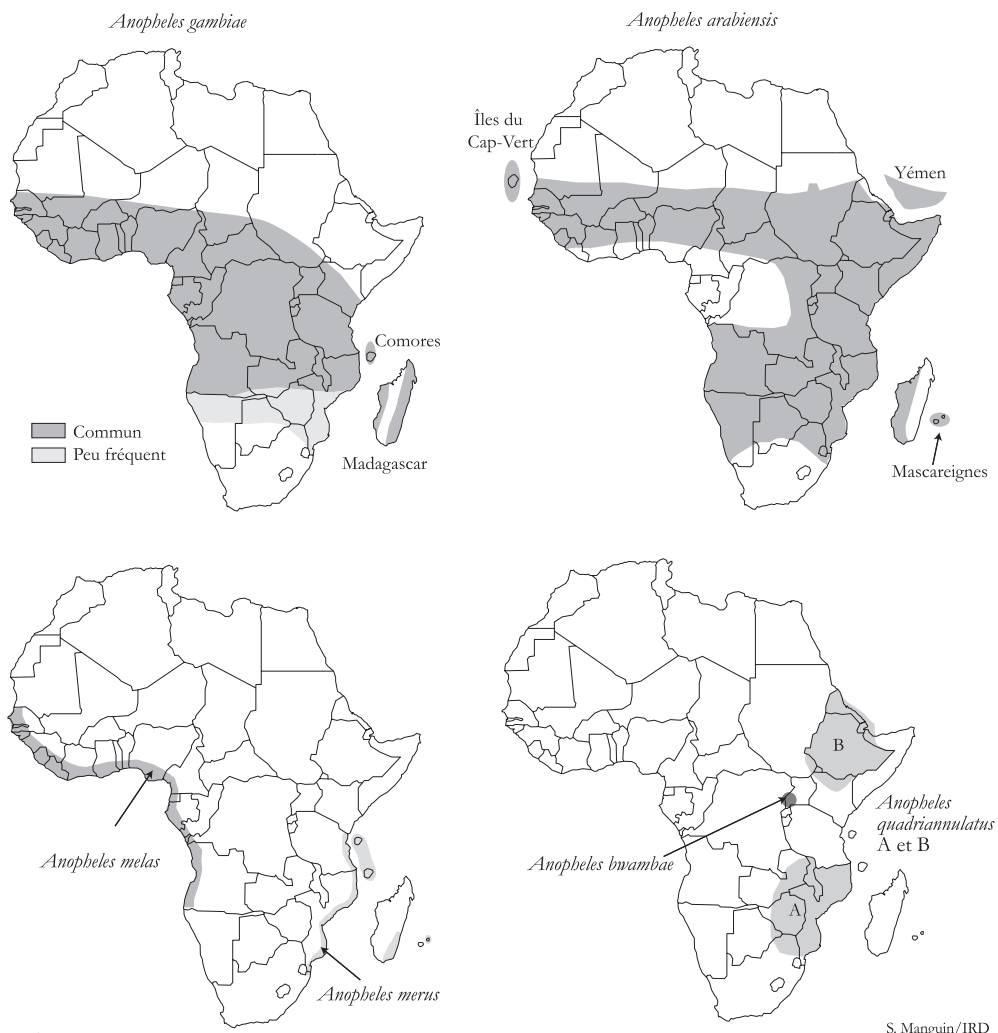


Figure 53
Distribution des espèces du complexe *Anopheles gambiae*

S. Manguin/IRD

Le groupe *Funestus*

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

- 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).

An. 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 sud-saharienne (fig. 54).

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 préimaginaux 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 (KOEKEMOER *et al.*, 2002) puis validé pour toute l'Afrique.

Parmi l'ensemble des espèces des sous-groupes *Funestus* et *Rivulorum*, *An. funestus* est le vecteur principal avec des indices sporozoïtiques analogues à ceux d'*An. gambiae*, qui peuvent dépasser 5 % (COHUET *et al.*, 2004b). À Madagascar, il est le vecteur principal dans les zones de rizières des hautes terres et du Sud, à partir du moment où les plants de riz sont bien développés. La raréfaction d'*An. funestus* dans le Sahel a été notée à la suite de la sécheresse de 1973 (FAYE *et al.*, 1995b ; MOUCHET *et al.*, 1996) puis son « retour » dans les années 1990, accompagné d'une hausse des densités, vraisemblablement dû à des modifications anthropiques de l'environnement (irrigations) (KONATÉ *et al.*, 2001).

En Tanzanie, *An. rivulorum*, *An. parensis* et *An. lesoni* ont aussi été trouvés positifs pour *P. falciparum* et doivent donc être considérés comme des vecteurs secondaires (WILKES *et al.*, 1996).

Récemment, des analyses moléculaires ont mis en évidence l'existence d'une nouvelle entité, *An. rivulorum-like* présente au Burkina Faso et au Cameroun, dont le statut taxonomique et l'implication en termes de transmission de plasmodies restent à déterminer (HACKETT *et al.*, 2000 ; COHUET *et al.*, 2003) mais laissent présager l'existence d'espèces encore non décrites.

En Afrique de l'Ouest, *An. funestus* présente un important polymorphisme génétique mis en évidence par l'étude des inversions chromosomiques (COSTANTINI *et al.*, 1999 ; DIA *et al.*, 2000). Deux formes chromosomiques ont ainsi été identifiées, Folonzo et Kiribina.

Encadré 18
***Anopheles lesoni* :**
groupe *Funestus* ou groupe *Minimus* ?

Anopheles lesoni est nommé par EVANS (1931) suite à l'observation par LEESON (1930) de variations morphologiques au sein des populations d'*An. funestus* au Zimbabwe. En effet, Evans constate des différences morphologiques à tous les stades de développement entre *An. funestus* et *An. lesoni*, et rapproche celui-ci d'*An. listoni* (= *An. fluviatilis*), espèce orientale décrite par CHRISTOPHERS et PURI (1931). Par la suite, du fait de sa distribution afro-tropicale, *An. lesoni* est considéré comme appartenant au groupe *Funestus* (GILLIES & DE MEILLON, 1968), malgré les distinctions morphologiques.

GREEN (1982) analyse les chromosomes de 10 espèces de la série *Myzomyia*, dont *An. confusus*, *An. culicifacies*, *An. fluviatilis*, *An. funestus*, *An. fuscivenosus*, *An. lesoni*, et *An. rivulorum*. Il observe la proximité phylogénétique des deux espèces orientales, *An. culicifacies* s.l. et *An. fluviatilis* s.l. avec *An. lesoni*, et suggère de ne plus considérer cette dernière espèce comme un membre du groupe *Funestus*.

PAPE (1992) avec des outils cytogénétiques, démontre la proximité phylogénétique d'*An. lesoni* et *An. fluviatilis* et recommande aussi la révision du groupe *Funestus* décrit par GILLIES et DE MEILLON (1968).

Il faut attendre HARBACH (1994) et sa redéfinition de la classification des anophèles pour que ces informations soient prises en compte. Il classe alors *An. lesoni* au sein du groupe *Minimus* sur la base des travaux de GREEN (1982) et PAPE (1992). Cette position a depuis été confirmée par une analyse phylogénique extensive des deux groupes *Funestus* et *Minimus* (GARROS *et al.*, 2005a, 2005b).

L'étude des fréquences alléliques de marqueurs microsatellites ou de séquences nucléotidiques ne montre pas de structuration génétique suffisante qui suggérerait l'existence d'espèces cryptiques (COHUET *et al.*, 2004a ; COETZEE & FONTENILLE, 2004 ; SHARAKOV *et al.*, 2004) ; toutefois, une exception existe au Burkina où la différenciation génétique en sympatrie de ces deux formes chromosomiques est compatible avec un processus de spéciation en cours (MICHEL *et al.*, 2005a, 2006).

Toutefois, chez *An. funestus*, trois types moléculaires majeurs appelés M (populations d'Afrique de l'Est et de Madagascar), W (populations d'Afrique de l'Ouest et du Centre) et MW (populations d'Afrique du Sud) ont été identifiées sur la base de variations intraspécifiques du Domaine 3 du gène 28S de l'ADN ribosomal et de l'ADN mitochondrial, divergeant pour deux nucléotides fixés et pour 2 % de la séquence du gène mitochondrial ND5. Ces différences indiquent que ces lignages ont évolué séparément pendant 1 million d'années (GARROS *et al.*, 2004 ; MICHEL *et al.*, 2005 ; KOEKEMOER *et al.*, 2006).

An. nili est largement répandu en Afrique intertropicale (fig. 54) (GILLIES & DE MEILLON, 1968). Il est maintenant considéré comme un complexe d'au moins quatre espèces : *An. nili* s.s. (Theobald) 1904, *An. somalicus* (RIVOLA & HOLSTEIN, 1957), *An. carnevalei*

(BRUHNE *et al.*, 1999) et une nouvelle espèce à distribution très restreinte découverte en 2002 dans la localité d'Oveng au Cameroun, *An. ovengensis* (AWONO-AMBÉNÉ *et al.*, 2004). Les différences morphologiques spécifiques initialement observées ont été confirmées par des analyses isoenzymatiques (AWONO-AMBÉNÉ *et al.*, 2006). Ce sont des espèces d'eaux douces, courantes, rapides. *An. somalicus* se distingue par les soies clypéales très courtes des larves et n'est probablement pas vecteur. Les trois autres espèces sont plus difficiles à différencier et jouent un rôle important dans la transmission dans les forêts et les savanes humides ; elles ont un comportement exophile, quittant les maisons dès l'aube. L'indice sporozoïtique varie entre 0,5 % et 3 %. Un indice sporozoïtique très élevé a récemment été observé dans des populations d'*An. carnevalei* en Guinée équatoriale (CANO *et al.* 2006). Une PCR allèle-spécifique multiplexe basée sur des variations de séquences de l'ITS2 permet d'identifier les quatre espèces (KENGNE *et al.*, 2003a, 2003b).

An. moucheti, hôte des cours d'eau lents, encombrés de végétation flottante ou horizontale, est le vecteur des agents du paludisme en bordure de ces cours d'eau dans la forêt d'Afrique centrale (MOUCHET & GARIOU, 1966 ; MANGA *et al.*, 1995 ; ANTONIO-NKONDJIO *et al.*, 2002b ; CANO *et al.*, 2006). Trois « sous-espèces morphologiques », *An. moucheti moucheti*, *An. moucheti nigeriensis* et *An. moucheti bervoetsi*, avaient été retenues mais des études isoenzymatiques au Cameroun ont démontré que les variations morphologiques observées au sein des populations naturelles n'étaient que des variations intraspécifiques sans conséquences en termes de spéciation (ANTONIO-NKONDJIO *et al.*, 2002a). Des analyses de marqueurs microsatellites récemment menées au Sud-Cameroun ont confirmé le faible niveau de différenciation génétique entre les populations considérées (ANTONIO-NKONDJIO *et al.*, 2006).

De nombreux vecteurs secondaires ont été signalés dans la région afro-tropicale (HAMON & MOUCHET, 1961 ; ANTONIO-NKONDJIO *et al.*, 2006) ; parmi ceux qui ont été confirmés :

- *An. pharoensis* est vecteur en Égypte, dans la zone d'El Fayum où il a été capturé avec *An. sergentii*, *An. multicolor* et *An. coustani* (synonyme *An. tenebrosus*) (MORSY *et al.*, 1995a). Cette espèce est très abondante dans les villages installés près des rizières aménagées dans le delta du fleuve Sénégal (FAYE *et al.*, 1995a) et elle a été trouvée infectée par recherches des protéines circumsporozoitaires (CARRARA *et al.*, 1990 ; DIA *et al.*, 2008). *An. pharoensis* a aussi été trouvé positif par ELISA au Cameroun (ANTONIO-NKONDJIO *et al.*, 2006). Cette espèce a été capturée en abondance dans la zone rizicole de la vallée du Kou (Burkina Faso) mais plus de 4 000 dissections de glandes salivaires n'ont pas révélé de spécimens porteurs de sporozoïtes (Hervy, comm. pers.).

- *An. paludis* qui appartient au groupe Coustani est une espèce habituellement exophile et exophage avec une tendance à l'endophilie en zone forestière méridionale de la République Démocratique du Congo, cette tendance s'accompagne d'un fort indice

sporozoïtique (6 spécimens positifs sur 97 disséqués) de sorte que dans la zone étudiée la transmission due à cette espèce atteint 0,26 piqûre d'anophèle infecté par homme et par nuit, soit une piqûre d'anophèle infecté tous les 4 jours (KARCH & MOUCHET, 1992) ; il est possible qu'il s'agisse d'un complexe d'espèces ;

– *An. hancocki* a été retrouvé vecteur dans plusieurs localités du Sud-Cameroun (FONTENILLE *et al.*, 2000) ;

– *An. brunnipes* a été régulièrement trouvé infecté à Kinshasa et dans ses environs (RDC), avec un indice sporozoïtique de 0,53 %, nettement moindre que les vecteurs principaux *An. gambiae* s.s. forme chromosomique Forest (7,85 %), *An. funestus* (6,60 %) et *An. nili* forme chromosomique (6,63 %) (COENE, 1993).

Les infections relevées chez *An. coustani* et *An. hargreavesi* n'ont à ce jour qu'un caractère accidentel.

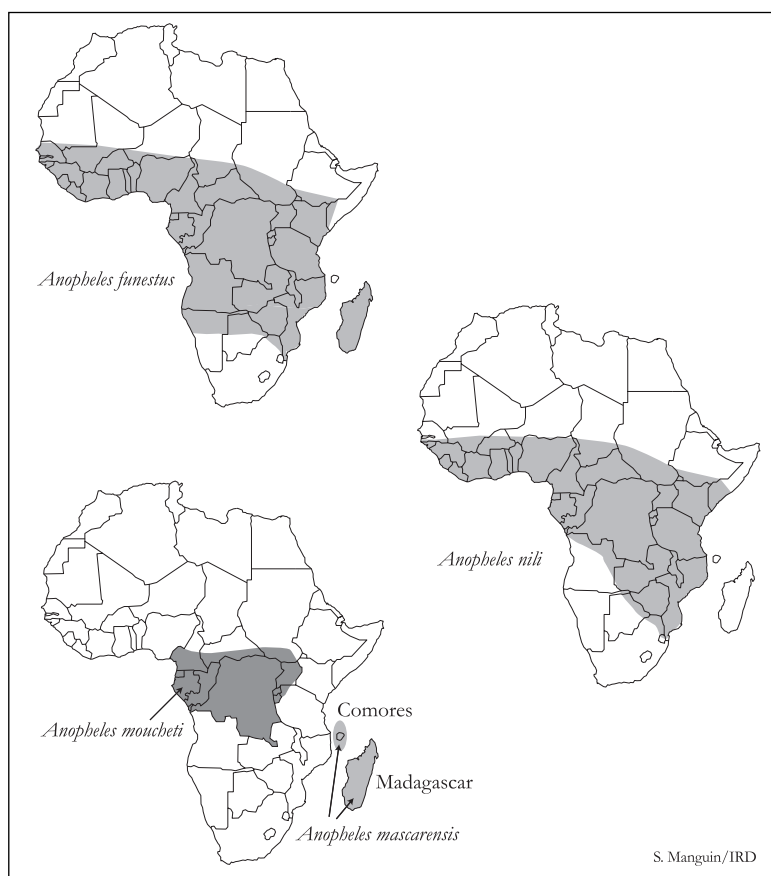


Figure 54
Distribution d'*Anopheles funestus*, *An. moucheti*, *An. mascarensis*
et du complexe *An. nili*

La sous-région malgache

Madagascar, qui s'est séparé du continent africain, il y a quelque 120 millions d'années, a une faune originale comprenant plus de 90 % d'espèces endémiques, mais des apports récents y ont introduit de nombreuses espèces dont les anophèles du complexe *An. gambiae* et *An. funestus*. La faune anophélienne des autres îles de la sous-région est sans originalité et composée d'espèces d'importations plus ou moins récentes, voire très récentes (Maurice et la Réunion).

Les principaux vecteurs à Madagascar sont *An. gambiae* forme S, sur la côte est, *An. arabiensis* sur la côte ouest et dans le sud, *An. funestus* sur les hautes terres centrales. Ces espèces semblent des apports exogènes relativement récents, compte tenu des polymorphismes génétiques des espèces (MICHEL *et al.*, 2005).

Toutefois, à Madagascar et au Mozambique, deux lignages de mt DNA ont été observés chez *An. funestus*, divergeant pour deux nucléotides fixés et pour 2 % de la séquence du gène mitochondrial ND5, indiquant que ces lignages ont évolué séparément pendant 1 million d'années (KOEKEMOER *et al.*, 2006). Les populations d'*An. funestus* de Madagascar ont un fort lien de parenté avec les populations d'Afrique situées à l'est de la vallée du Rift (Mozambique, Tanzanie, Malawi) comme l'atteste l'appartenance au type M défini sur la base de variations intraspécifiques du Domaine 3 du gène 28S de l'ADN ribosomal et de l'ADN mitochondrial (GARROS *et al.*, 2004 ; MICHEL *et al.*, 2005).

La bioécologie des vecteurs et la diversité des biotopes expliquent l'épidémiologie complexe du paludisme à Madagascar.

Parmi les 13 espèces d'anophèles endémiques une seule, *An. mascarensis* (fig. 54), est un vecteur notable sur la côte est, en particulier dans l'île Sainte-Marie (FONTENILLE *et al.*, 1992) avec un indice sporozoïtique de 0,4 à 0,9 % mais le rôle vecteur majeur est tenu par *An. gambiae* avec un indice de 1,7 à 3,2 %. *An. mascarensis* joue un rôle vecteur localement important ; c'est le vecteur majeur aux alentours de Fort-Dauphin (Tôlanaro, S-E de Madagascar) (MARRAMA *et al.*, 1999) en étant responsable de plus des 2/3 des piqûres infectées, supplantant *An. funestus* et *An. gambiae s.l.* Dans certains villages de l'Androy, ancien golfe marin asséché, le vecteur dominant est *An. merus*, ce qui est cohérent avec la nature halophile de la zone.

Aucun anophèle n'existait à Maurice et à la Réunion. *An. arabiensis* et *An. funestus*, ont été introduits à Maurice en 1865 et *An. arabiensis* à la Réunion en 1867 (JULVEZ *et al.*, 1982) ; *An. arabiensis* a fait souche tandis qu'*An. funestus* a été éliminé par les insecticides rémanents. Le complexe *An. gambiae*, après quelques essais avortés, ne s'est pas implanté aux Seychelles (MATTINGLY & BROWN, 1956).

■ ■ ■
**Télécharger la carte
de la transmission
et diversité du paludisme
à Madagascar sur le site :**
[http://www.mara.org.za/pdfmaps/
MadSeasonality.PDF](http://www.mara.org.za/pdfmaps/MadSeasonality.PDF)

Région néartique et région néotropicale

La séparation entre l'Amérique du Nord (région néarctique), centrale et du Sud (région néotropicale) se situe au niveau de l'isthme de Tehuantepec au Yucatan (Mexique). Mais des espèces néotropicales (*An. pseudopunctipennis*, *An. albimanus*) remontent jusqu'au sud des États-Unis.

Aux États-Unis, où le paludisme a été éradiqué en 1950, les vecteurs sont des membres du groupe Maculipennis et plus spécifiquement de 2 sous-groupes, *An. quadrimaculatus*, et *An. freeborni*, tels que *An. freeborni* et *An. hermsi* à l'origine de petites bouffées de paludisme à *P. vivax* en Californie (fig. 55). Quelques cas de paludisme autochtone ont été diagnostiqués à New York en 1993 (un cas à *P. falciparum*), au Maryland et en Virginie en 2002 et en Floride en 2003 (4 cas à *P. vivax*) (WIRTZ *et al.*, 2002 ; CDC, 2004).



Figure 55
Distribution d'*Anopheles freeborni* et *An. quadrimaculatus*

An. pseudopunctipennis (fig. 56) s'étend de l'État du Kansas (40° N) au nord de l'Argentine (30° S) avec une extension au Venezuela et dans certaines îles des Caraïbes (Haïti, Grenade). Cette espèce est un vecteur dans les zones collinaires du Mexique jusqu'en Amérique du Sud le long de la cordillère des Andes. *An. pseudopunctipennis* colonise les régions basses (niveau de la mer) comme celles de haute altitude (3 200 m) et se retrouve souvent le seul vecteur au-dessus de 600 m, pouvant transmettre jusqu'à une altitude de 2 800 m en Bolivie (HACKETT, 1945). Ses habitats larvaires sont le plus souvent des flaques résiduelles d'eau douce chargées d'algues filamenteuses vertes (*Spyrogira*) présentes dans les ruisseaux clairs à l'été, mais cette espèce peut aussi coloniser les flaques d'eau de mer. *An. pseudopunctipennis* peut être collecté en



Figure 56
Distribution d'*Anopheles pseudopunctipennis*

sympatrie avec d'autres espèces d'anophèles comme *An. albimanus*, *An. darlingi*, *An. aquasalis*. En Amérique du Sud, ses larves se trouvent le long des ruisseaux qui descendent des Andes à travers les déserts péruviens et nord-chiliens (MANGUIN *et al.*, 1996). Trois formes isoenzymatiques ont été décrites (MANGUIN *et al.*, 1995), l'une couvre l'Amérique du Nord et le Guatemala, la deuxième le Belize et l'Amérique du Sud et la troisième, présente sur l'île de Grenade, est considérée comme étant une espèce à part entière (COETZEE *et al.*, 1999).

An. albimanus est le principal vecteur du sud du Mexique, de toute l'Amérique centrale, du Venezuela, de Colombie et d'Équateur (fig. 57), où il est relayé par *An. pseudo-punctipennis* en altitude ; dans la Caraïbe, il est vecteur à Haïti et à Saint-Domingue.



Figure 57
Distribution d'*Anopheles albimanus*

Exophage et exophile, il a souvent une activité aux premières heures de la nuit. Son rôle dans la transmission est essentiellement dû à ses fortes densités (MOLEZ *et al.*, 1998). Au Mexique, au nord-ouest de l'Amérique du Sud, à travers la Caraïbe et l'Amérique centrale, *An. albimanus* occupe les terres basses, éventuellement maritimes ; il peut même se développer en eau salée.

An. vestitipennis est vecteur au Belize, au sud du Mexique et au Guatemala. Il est inféodé aux zones fortement boisées.

An. aquasalis est un vecteur médiocre, à présence souvent épisodique dans toutes les Antilles au sud de la Martinique, sur la côte atlantique du Venezuela, des Guyanes et



Figure 58
Distribution d'*Anopheles aquasalis*



Figure 59
Distribution d'*Anopheles darlingi*

du Brésil (jusqu'à Espírito Santo) et au nord de la côte Pacifique (fig. 58). En Guyane française où il est très abondant, il ne transmet pas le *Plasmodium* en raison de son espérance de vie trop courte (SILVAIN & PAJOT, 1981 ; CLAUSTRE *et al.*, 2001).

An. darlingi est le grand vecteur néotropical. Sa distribution est disjointe (fig. 59). Il occupe tout le bassin amazonien, les Guyanes et les zones de forêt claire du bassin du Parana et du Paraguay ; au nord de l'Amérique centrale, il se retrouve au sud du Mexique, au Guatemala, au Belize et au Honduras. C'est un bon vecteur de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*, plutôt endophile et anthropophile, bien que certaines populations aient un comportement différent. C'est une des rares espèces monotypiques de la région néotropicale (MANGUIN *et al.*, 1999b). Son indice



© L. P. Lounibos

Photo 17
Anopheles darlingi

sporozoïtique varie de 0,1 à 2 %. Ses larves se développent dans des rivières et ruisseaux partiellement ombragés et à courant lent et se répartissent dans des amas flottants de débris végétaux (MANGUIN *et al.*, 1996a). Cette espèce est capable de voler à des distances importantes allant jusqu'à 7 km pour trouver son hôte et effectuer son repas sanguin. Ainsi, les populations humaines vivant le long des rivières encourrent un



Figure 60
Distribution d'*Anopheles nuneztovari*

Tableau II
Les vecteurs de *Plasmodium*, agents du paludisme

Régions	Sous-régions	Vecteurs principaux	Vecteurs locaux et (ou) secondaires
paléarctique	Eurasie (paludisme en majeure partie éradiqué mais espèces présentes)	<i>An. atroparvus</i> <i>An. labranchiae</i> <i>An. sacharovi</i> <i>An. messeae</i> <i>An. maculipennis</i>	<i>An. plumbeus</i>
	méditerranéenne (Afrique du Nord, Levant, Turquie)	<i>An. labranchiae</i> <i>An. sacharovi</i> <i>An. superpictus</i> <i>An. sergentii</i>	<i>An. claviger</i>
	arabo-iranienne États d'Arabie, Irak, Iran, ex-rép. soviétiques d'Asie, Afghanistan, Xi Kiang	<i>An. sacharovi</i> <i>An. superpictus</i> <i>An. culicifacies s.l.</i> <i>An. stephensi</i> <i>An. fluviatilis s.l.</i>	<i>An. dthali</i> <i>An. sergentii</i> <i>An. pulcherrimus</i> <i>An. byrcanus</i> <i>An. martinus</i>
	chinoise (au nord 25° parallèle Chine, Corée, Japon)	<i>An. sinensis</i> <i>An. lesteri</i> (syn. <i>An. anthropophagus</i>) <i>An. harrisoni</i> (ex <i>An. minimus</i> C)	
orientale	indo-pakistanaise Inde, Pakistan, ouest du Bengladesh, Népal, Sri Lanka	<i>An. culicifacies s.l.</i> <i>An. fluviatilis s.l.</i> <i>An. stephensi</i> <i>An. nivipes</i> <i>An. philippinensis</i> <i>An. aconitus</i>	<i>An. annularis</i> <i>An. varuna</i> <i>An. tessellatus</i> <i>An. subpictus</i>
	indochinoise Inde (est du Brahmapoutre), Myanmar, Chine (sud du 25°), Laos, Vietnam, Cambodge, Thaïlande	<i>An. minimus s.l.</i> <i>An. dirus s.l.</i> <i>An. maculatus s.l.</i> <i>An. sundaicus s.l.</i>	<i>An. liangshanensis</i> (syn. <i>An. kunningensis</i>) <i>An. sinensis s.l.</i> <i>An. philippinensis s.l.</i> <i>An. subpictus</i> <i>An. jeyporiensis</i>
	malayo-indonésienne Bornéo Philippines	<i>An. sundaicus s.l.</i> <i>An. balabacensis s.l.</i> <i>An. flavirostris</i> <i>An. barbirostris s.l.</i> <i>An. aconitus</i>	<i>An. maculatus s.l.</i> <i>An. subpictus</i> <i>An. letifer</i> <i>An. campestris</i>
australasienne	Indonésie, PNG, Salomon, Vanuatu	<i>An. farauti</i> n° 1 <i>An. punctulatus</i> <i>An. koliensis</i>	

Tableau II(suite)

Régions	Sous-régions	Vecteurs principaux	Vecteurs locaux et (ou) secondaires
afro-tropicale	sud-saharienne, et sud-ouest péninsule arabique	<i>An. gambiae</i> s.s. <i>An. arabiensis</i> <i>An. melas</i> <i>An. merus</i> <i>An. funestus</i> <i>An. moucheti</i> <i>An. nili</i>	<i>An. pharoensis</i> <i>An. paludis</i> <i>An. hargreavesi</i> <i>An. brunnipes</i>
	malgache et îles océan Indien,	<i>An. gambiae</i> s.s. <i>An. arabiensis</i> <i>An. merus</i> <i>An. funestus</i>	<i>An. mascarensis</i>
américaine	Amérique du Nord		<i>An. quadrimaculatus</i> <i>An. freeborni</i> <i>An. hermsi</i>
	Amérique centrale	<i>An. albimanus</i> <i>An. darlingi</i> <i>An. pseudopunctipennis</i>	<i>An. vestitipennis</i>
	Caraïbes	<i>An. albimanus</i>	<i>An. bellator</i> <i>An. aquasalis</i>
	Pays andins (Colombie, Venezuela, Bolivie, Pérou, Équateur)	<i>An. albimanus</i> <i>An. darlingi</i> <i>An. pseudopunctipennis</i> <i>An. aquasalis</i> <i>An. nuneztovari</i>	<i>An. neivai</i> <i>An. oswaldoi</i>
	Amazonie, Guyane, Cône Sud	<i>An. darlingi</i> <i>An. albimanus</i> <i>An. aquasalis</i> <i>An. nuneztovari</i> <i>An. pseudopunctipennis</i>	<i>An. bellator</i> <i>An. cruzii</i> <i>An. oswaldoi</i>

risque élevé. Les défrichements de la forêt et les remaniements des zones minières sont très favorables au développement d'*An. darlingi*, responsable de la ré-émergence massive du paludisme dans les zones de colonisation et de mines.

Dans le bassin amazonien et l'Amérique centrale, un certain nombre de vecteurs secondaires ont été signalés, surtout sur la base de la détection de la CSP, tels que le groupe Albitarsis avec *An. deaneorum* et *An. marajoara* qui sont des vecteurs locaux au Brésil respectivement dans l'Ouest amazonien (États de Rondônia et Acre) et dans les zones déforestées de l'État d'Amapa ; le sous-groupe Oswaldoi avec *An. oswaldoi*, *An. trinkae* et *An. rangeli* et le sous-groupe Strodei (CONN *et al.*, 2002 ; BRANQUINHO *et al.*, 1993 ; HAYES *et al.*, 1987).

An. nuneztovari est considéré comme vecteur dans l'ouest du Venezuela, l'est de la Colombie, et, éventuellement, en différents points d'Amazonie (fig. 60). C'est une espèce qui couvre tout le bassin amazonien et qui, dans beaucoup de localités, ne semble jouer aucun rôle vecteur. C'est un complexe d'au moins deux espèces dont le rôle vecteur reste ambigu (CONN *et al.* 1993 ; SIERRA *et al.*, 2004).

Le sous-genre néotropical *Kerteszia* comprend 12 espèces dont les larves se développent dans les eaux stockées dans les feuilles de Broméliacées (voir hors-texte couleurs). Ce sont des espèces à activité en général précrépusculaire, qui peuvent être très abondantes autour des habitations. *An. bellator* a été un vecteur autrefois important à Trinidad avec *An. homunculus* ; *An. cruzii*, *An. homunculus* et *An. bellator* ont été trouvés infectés dans les forêts subatlantiques de São Paulo, Sainte-Catherine et Paraná au Brésil. *An. neivai* est un vecteur sur la côte Pacifique de Colombie. Ces différentes espèces sont, en général, des vecteurs de *P. vivax* et peuvent être très anthropophiles, endophages et endophiles.

LES MÉTHODES D'IDENTIFICATION DES ESPÈCES

Le genre *Anopheles* est probablement l'un des mieux étudiés parmi les insectes d'importance médicale et même parmi tous les insectes. Sur les 484 espèces d'anophèles actuellement répertoriées dans le monde (HARBACH, 2004), une soixantaine sont des vecteurs d'agents du paludisme, et une trentaine assurent l'essentiel de la transmission. Le rôle des anophèles vecteurs d'agents pathogènes a motivé de nombreuses études de systématique et de taxonomie avec les outils classiques (morphologie, biométrie, écologie) ou sur la base de caractères moléculaires. Ces travaux ont permis la découverte de nouvelles espèces, le démantèlement de complexes d'espèces et la publication d'inventaires taxonomiques. Ces efforts ont été menés afin de cerner la dimension spécifique qui constitue le niveau taxonomique central en biologie et aussi dans le but d'élucider le rôle de chaque espèce dans l'épidémiologie des maladies à vecteurs.

Très tôt il est apparu que la plupart des vecteurs majeurs faisaient partie de complexes dont les membres sont isomorphiques ou très proches morphologiquement, ce qui rend leur identification difficile, voire impossible. Ces espèces jumelles ou cryptiques (*sibling/cryptic species*) diffèrent souvent dans leur capacité à transmettre des agents de maladies, mais aussi dans leurs caractéristiques biologiques, chorologiques, écologiques et leur niveau de sensibilité aux insecticides.

Pouvoir identifier précisément les espèces anophéliennes et celles qui transmettent l'agent pathogène, connaître les liens ancestraux entre les espèces et évaluer les relations génétiques entre les populations sont donc nécessaires pour toutes études biologiques et luttes antivectorielles.

La détermination morphologique des espèces reste la méthode de base et continue à être très utilisée, à juste titre, mais elle ne s'applique évidemment pas aux espèces isomorphes. Les techniques cytomorphologiques et, depuis peu, de biologie moléculaire ont permis d'améliorer ces identifications et d'arriver au niveau des populations (grâce à l'emploi notamment des microsatellites), de sorte que l'on peut maintenant parler d'entomologie moléculaire (COSTANTINI & BESANSKY, 2000). Dans le cas de complexes d'espèces où l'identification morphologique montre ses limites, les entomologistes ont développé des outils d'identification moléculaire précis, rapides, peu onéreux, faciles à utiliser, ne nécessitant pas un équipement sophistiqué, applicables sur tous les stades de développement et sur des spécimens conservés simplement. L'objectif de ces identifications est de mettre en œuvre des programmes de lutte antivectorielle ciblant uniquement et efficacement les vecteurs.

Lorsque le déterminateur est contraint d'aller au-delà de l'observation morphologique classique, les techniques les plus utilisées actuellement sont basées sur le principe de la PCR. Plusieurs synthèses concernant ce sujet ont été publiées dans lesquelles les détails techniques sont disponibles (PASKEWITZ & COLLINS, 1990 ; WALTON *et al.*, 1999a). Toutefois, deux techniques ont longtemps été considérées comme « *golden standard* » des tests d'identification, l'une basée sur la cytogénétique et l'autre sur les profils isoenzymatiques qui, avant l'avènement de la biologie moléculaire, ont servi de base à l'étude de nombreux complexes d'espèces.

Méthodes morphologiques

La détermination de l'espèce (ou des espèces), voire de la sous-espèce (ou cytotype ou forme moléculaire), capturée dans la zone considérée est la première, et indispensable, étape. Classiquement, la détermination repose sur des caractères morphologiques et l'emploi de « clés de détermination » établies pour chaque grande région zoogéographique car les vecteurs sont différents selon ces régions.

La morphotaxonomie classique initialement compliquée par la nécessité de la connaissance de la nomenclature des soies et des plaques a reçu un regain d'intérêt avec l'apport de l'informatique qui a permis la réalisation de CD-Rom comme celui de la détermination des anophèles d'Afrique tropicale (HERVY *et al.*, 1998) et d'Europe (SCHAFFER *et al.*, 2001). Il est alors possible, même à des non-spécialistes, de reconnaître les spécimens récoltés grâce à un système à plusieurs entrées incluant non seulement des caractères morphologiques mais aussi des informations géographiques, écologiques, biologiques, etc. Le grand avantage de ce système expert est qu'il permet de s'affranchir des contraintes de la clé dichotomique qui ne tolère pas la moindre erreur dans l'examen des caractères morphologiques considérés séquentiellement et un à un. De plus, les photos de haute qualité des caractères diagnostiques facilitent la comparaison aisée avec ceux des spécimens à identifier.

Méthodes cytogénétiques

Dans les années 1940-1950, les méthodes d'identification des complexes d'anophèles ont fait appel à des études cytogénétiques (analyse des profils de bandes d'hétérochromatine des chromosomes). Cette méthode permet l'analyse de la structure génétique des populations, la discrimination de nouvelles espèces au sein du complexe et l'identification de ces espèces.

Le principe de cette caractérisation chromosomique est basé sur l'observation et l'étude des chromosomes polytènes (KITZMILLER & BAKER, 1965 ; KITZMILLER *et al.*, 1973 ; KITZMILLER, 1976 ; COLUZZI *et al.*, 1979, 1982, 2002). Chez les anophèles, qui possèdent tous $2n = 6$ chromosomes (deux paires d'autosomes, une paire d'hétérochromosomes XX chez la femelle et XY chez le mâle), les chromosomes géants se forment par l'accumulation de plusieurs mitoses non suivies de fission des chromatides filles. On les trouve principalement dans les glandes salivaires de larves de 4^e stade (L4), ou dans les cellules trophocytaires des ovaires de femelles semi-gravides. Après coloration, on observe au microscope à contraste de phase une succession de bandes sombres et claires sur les chromosomes polytènes.

Certains segments des chromosomes peuvent être en position inverse sur un ou les deux chromosomes par rapport à d'autres individus, on parle alors d'inversions chromosomiques (fig. 61). Certaines de ces inversions peuvent être fixées pour tous les individus d'une espèce, qui sont alors homozygotes pour cette inversion. Dans ce cas, les inversions constituent des marqueurs d'identification.

Les premiers travaux de cytogénétique sur les anophèles ont été conduits par Frizzi dans les années 1950 sur le complexe *Maculipennis* (FRIZZI, 1953). Cette technique a été très utilisée chez les espèces des complexes *Gambiae* (COLUZZI *et al.*, 2002), *Culicifacies* (SUBBARAO, 1988 ; SUBBARAO *et al.*, 1993) et *Leucosphyrus* (BAIMAI, 1988). Avec le développement des outils moléculaires, elle est de nos jours moins employée

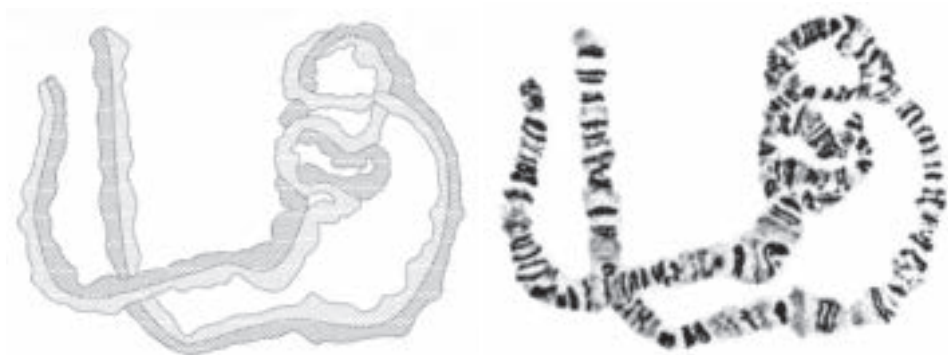


Figure 61
Chromosome polytène : bras 2R d'*Anopheles gambiae* s.s. montrant trois boucles d'inversion avec l'arrangement chromosomique 2Rbc/u, d'après TOURÉ *et al.*, 1998b

à cause de la contrainte de travailler sur des stades de développement spécifiques frais, congelés ou fixés, ce qui ne permet pas d'études à large échelle. La préparation des chromosomes est longue et fastidieuse et la lecture des bandes requiert une grande expertise. De plus, la méthode n'est pas applicable à tous les anophèles, certains ne possédant pas de chromosomes polytènes avec des bandes distinctes. Pour d'autres anophèles, cette technique ne permet pas la distinction des espèces, comme entre *An. quadriannulatus* espèces A et B (HUNT *et al.*, 1998) ou *An. minimus* espèces A et E (SOMBOON *et al.*, 2001) qui sont homogènes pour les inversions chromosomiques.



Visualiser les chromosomes polytènes d'*Anopheles nili* sur le site :

http://agambiae.vectorbase.org/imgs/chromosome_map_small.gif

Méthodes iso-enzymatiques

Cette technique est basée sur la mobilité électrophorétique de certaines enzymes due au polymorphisme des séquences d'acides aminés. Ces différentes formes alléliques sont appelées isoenzymes. Sur gel d'amidon ou d'acétate de cellulose, lors d'une électrophorèse, à pH donné, ces allèles peuvent migrer différenciellement. Certains allèles s'avèrent spécifiques d'une espèce et peuvent être utilisés comme marqueur d'identification. Cette technique a largement été décrite et utilisée dans les années 1980-1990 (PASTEUR *et al.*, 1987). Tout comme la méthode précédente, elle a permis l'identification de nombreuses espèces jumelles au sein de complexes, tels Dirus (GREEN *et al.*, 1992), Minimus (VAN BORTEL *et al.*, 1999), Sundaicus en Asie du Sud-Est (SUKOWATI *et al.*, 1999), Punctulatus en Australasie (FOLEY *et al.*, 1993), d'espèces du groupe Oswaldoi en Amérique du Sud dans lequel ont été séparées les trois espèces *An. rangeli*, *An. nuneztovari* (sp. A) et *An. dunhami* (TRINDADE & SCARPASSA, 2002). Enfin, la technique iso-enzymatique a permis de documenter la génétique des populations de vecteurs tels *An. pseudopunctipennis* et *An. darlingi* (MANGUIN *et al.*, 1995, 1999b). Dans le cas du complexe Gambiae, quatre systèmes enzymatiques ont permis de séparer six espèces du complexe. Cependant en Afrique de l'Ouest, la spécificité de ces allèles n'était pas de 100 %, en particulier pour séparer *An. gambiae* d'*An. arabiensis*. D'autres inconvénients ont peu à peu réduit l'usage de cette méthode, en particulier la nécessité d'utiliser des spécimens frais ou congelés vivants, ce qui implique d'avoir de l'azote liquide ou de la carboglace sur le terrain, condition difficile à réunir. De plus, la chaîne du froid ne doit pas être rompue sous peine de perte de l'activité enzymatique, ainsi les échantillons doivent être stockés dans des congélateurs jusqu'à leur utilisation.

Méthodes moléculaires

Depuis les années 1990, le développement des techniques d'amplification de l'ADN principalement par réaction de polymérisation en chaîne ou PCR, accompagnée de

l'analyse du polymorphisme de l'ADN, a pris le pas sur toutes les autres techniques d'identification d'espèces. Cet essor considérable des outils moléculaires est dû à leurs usages faciles, à leurs sensibilités, fiabilités et leurs rapidités. De plus, ces outils s'appliquent sur n'importe quel stade de développement, utilisent des spécimens simplement conservés à l'état sec ou dans l'éthanol, et une petite partie de l'insecte est suffisante (pattes du moustique par exemple). Ainsi, un même spécimen peut être identifié par PCR à partir de l'ADN de pattes et subir plusieurs autres tests, pour des expériences d'hybridation ou pour des tests ELISA (sur la tête-thorax pour la détection de protéines circumsporozoïtiques, sur l'abdomen pour l'identification du repas sanguin) ou pour être préservé comme spécimen de collection. Ces derniers peuvent aussi être utilisés pour leur identification moléculaire, même après des années en collection.

La biologie moléculaire s'est constamment enrichie d'une pléiade de techniques, dont le point commun reste l'étape de la PCR qui permet l'amplification de fragments d'ADN localisés dans des régions, soit prises au hasard dans le génome pour la RAPD-PCR (*Random Amplified Polymorphism DNA*), soit connues pour la PCR allèle-spécifique et ses variantes.

Le but n'est pas ici de faire une présentation exhaustive de tous les tests moléculaires d'identification développés à ce jour pour les anophèles, et les espèces de complexes, mais plutôt de donner des indications sur ceux qui sont les plus employés, avec leurs avantages et leurs inconvénients. L'étape de la PCR, commune à tous les tests décrits ci-après, n'est pas répétée et seules sont présentées les étapes qui différencient chaque technique.

La **RFLP-PCR** (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) comprend l'amplification d'un locus connu du génome suivie de sa digestion par une enzyme de restriction. L'identification des différents taxa est faite grâce au polymorphisme de la région d'ADN ciblée, révélée par l'endonucléase, et résultant en des profils de digestion différents. Chaque espèce est caractérisée par un profil de digestion avec des bandes de tailles différentes. La nécessité d'avoir deux étapes (amplification et digestion) rend cette technique longue à effectuer (la digestion peut prendre entre 1 à 3 heures) et onéreuse. Mais un test d'identification basé sur cette méthode reste particulièrement approprié dans le cas d'enquête entomologique où la faune anophélienne d'une région n'est pas connue. En effet, un test de ce type est *a priori* non sélectif et toutes les espèces rencontrées donneront un profil de digestion. À titre d'exemples de tests RFLP-PCR, on peut citer les travaux sur les formes moléculaires M et S d'*An. gambiae* (FAVIA *et al.*, 1997), le groupe *Funestus* (KOEKEMOER *et al.*, 1998 ; GARROS *et al.*, 2004a, 2004b), le groupe *Punctulatus* (BEEBE & SAUL, 1995), le complexe *Minimus* (VAN BORTEL *et al.*, 2000) et le complexe *Farauti* (BEEBE *et al.*, 2000).

La **SSCP-PCR** (*Single Strand Conformation Polymorphism*) nécessite une deuxième étape de dénaturation par la chaleur des produits PCR, qui sont ensuite refroidis très rapidement afin de générer la formation de structures secondaires d'ADN monobrin. Ces formations migrent de manière différentielle en fonction de leur taille et de leur

conformation, liées au polymorphisme de la région ciblée. Le profil de migration est donc spécifique aux espèces et permet ainsi leur identification. Cependant, cette méthode est longue (notamment avec une électrophorèse de plusieurs heures), et peut poser des problèmes de reproductibilité. Elle nécessite un équipement particulier et l'utilisation de gel de polyacrylamide, plus cher que l'agarose. Ce type de test est donc peu recommandé pour l'identification d'un grand nombre de spécimens. À titre d'exemples de tests SSCP-PCR, on peut citer les travaux sur le groupe *Funestus* (KOEKEMOER *et al.*, 1999) et le groupe *Minimus* (SHARPE *et al.*, 1999).

L'AS-PCR ou PASA-PCR. La généralisation du séquençage partiel ou complet de nombreux génomes a permis le développement de tests d'identification en une seule étape de type allèle-spécifique (AS-PCR ou PASA-PCR) plus faciles à mettre en œuvre et surtout plus rapides. Ce type de test est très spécifique et robuste (fig. 62). Il permet de tester rapidement un grand nombre de spécimens, et même si sa mise au point n'est pas toujours aisée, c'est la technique la plus développée actuellement. La base de ces tests d'identification est l'amplification ciblée d'une région de taille connue et spécifique aux différents taxa étudiés. Ce test nécessite donc au préalable le développement d'amorces spécifiques à chacun des taxa.

L'association des différentes amorces peut varier : 1) deux couples d'amorces pour deux amplifications différentes (PASKEWITZ & COLLINS, 1990), 2) un couple d'amorces externes universelles et des amorces spécifiques internes (PORTER & COLLINS, 1991), 3) une amorce universelle et plusieurs amorces espèces spécifiques (WALTON *et al.*, 1999a ; KOEKEMOER *et al.*, 2002 ; FETTENE & TEMU, 2003 ; KENGNE *et al.*, 2003 ; GARROS *et al.*, 2004a), ou 4) plusieurs amplifications avec des couples d'amorces espèces spécifiques (MANGUIN *et al.*, 2002).

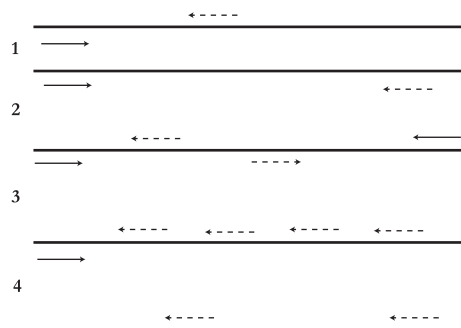


Figure 62
Représentation schématique
des différents types d'AS-PCR.
Les flèches en trait continu indiquent
les amorces universelles,
et les flèches en pointillés indiquent
les amorces spécifiques,
d'après SHARPE *et al.*, 1999

Le choix du locus d'hybridation des amorces peut être fait, soit à partir d'un séquençage systématique des régions d'intérêt pour les espèces étudiées, soit à partir d'un criblage aléatoire de régions non localisées sur le génome.

Dans le premier cas, un séquençage préalable des régions d'ADN étudiées est nécessaire. Le choix des amorces est alors fait sur la base des différences nucléotidiques observées entre les taxa sur la région ciblée afin d'obtenir des fragments de tailles différentes spécifiques de chaque espèce (plus de 25 pb de différence). Ainsi, l'identification est basée sur le polymorphisme de taille des fragments d'ADN amplifiés.

La plupart des tests d'identification développés récemment sont des AS-PCR basés sur les différences situées sur l'ITS (PASKEWITZ *et al.*, 1993 ; WALTON *et al.*, 1999b ; HACKETT *et al.*, 2000 ; MANONMANI *et al.*, 2001 ; KOEKEMOER *et al.*, 2002 ; KENGNE *et al.*, 2003 ; PHUC *et al.*, 2003 ; GARROS *et al.*, 2004a), sur l'IGS pour les espèces du complexe *Gambiae* (SCOTT *et al.*, 1993 ; FETTENE & TEMU, 2003) et sur le domaine D3 de l'ADNr 28S pour le groupe *Minimus* (SHARPE *et al.*, 1999).

Dans le deuxième cas, le choix des amorces spécifiques est fait à partir d'un criblage aléatoire de régions non localisées sur le génome. Le criblage peut mettre en évidence des fragments amplifiés de taille spécifique aux taxa, et dans ce cas être utilisés pour l'identification. Une fois certaines bandes reconnues comme spécifiques d'espèces, celles-ci sont clonées et séquencées. Le fragment généré est appelé SCAR (*Sequence Characterized Amplified Region*). De ces séquences nucléotidiques seront définis des couples d'amorces spécifiques de l'espèce à identifier.

Des tests AS-PCR ont été développés pour : le complexe *Dirus* (WALTON *et al.*, 1999b), le complexe *Fluviatilis* (MANONMANI *et al.*, 2001), le groupe *Funestus* (KOEKEMOER *et al.*, 2002 ; GARROS *et al.*, 2004a), le complexe *Gambiae* (PASKEWITZ *et al.*, 1993), le groupe *Maculipennis* (PORTER & COLLINS, 1991), le groupe *Minimus* (GARROS *et al.*, 2004a), le sous-groupe *Quadrifasciatus* (CORNEL *et al.*, 1996) et le complexe *Nili* (KENGNE *et al.*, 2003b).

La **RAPD** (*Random Amplified Polymorphism DNA*). L'identification aléatoire de fragments spécifiques peut être réalisée avec des amorces de type RAPD, décarnères (10 nucléotides) et arbitraires, c'est-à-dire provenant de différentes régions du génome. Cette méthode a aussi été utilisée dans l'analyse de génétique des populations et avec plus ou moins de succès pour l'identification d'espèces cryptiques chez les anophèles (SCHARIT & KOMALAMISRA, 1997). Les inconvénients majeurs de ce type d'amorces sont l'amplification d'un grand nombre de régions qui nuit à la lecture des gels et le manque de reproductibilité des amplifications (grande sensibilité à la qualité et la concentration de l'ADN, au changement de Taq polymérase, de thermocycleur ou de manipulateur). Cette approche a été utilisée pour identifier différentes espèces du groupe *Minimus* (KENGNE *et al.*, 2001) et du complexe *Dirus* (MANGUIN *et al.*, 2002).

L'**AFLP** (*Amplified Fragment Length Polymorphism*). Un autre moyen de sélectionner des fragments de type espèce-spécifique pourrait être l'utilisation des régions criblées à partir de fragments AFLP. Le principe de base est l'amplification secondaire de fragments de restriction de l'ADN génomique auxquels des adaptateurs, servant de sites d'hybridation des amorces, ont été fixés. Deux amplifications sont nécessaires. La première, universelle, amplifie tous les fragments de restriction. La seconde utilise des amorces ayant en extrémité 3' une base supplémentaire sélective. Cette technique n'a jamais été utilisée pour le développement d'un diagnostic spécifique chez les anophèles.

La **PCR multiplexe**. Lorsque les amorces de plusieurs espèces sont combinées dans une même réaction d'amplification, on parle alors de « PCR multiplexe ». Lors du

développement d'un test moléculaire d'identification, le choix des amorces se doit avant tout d'être espèce spécifique et doit inclure un contrôle positif. En d'autres termes, les résultats attendus doivent être « amplification », plutôt que « non-amplification » ; en effet, les non-amplifications ne peuvent être distinguées d'un problème technique de type faux-négatif.

Lorsque les critères morphologiques ne sont pas fiables ou sont inexistants pour différencier les espèces de complexes d'anophèles, les tests d'identification moléculaire doivent être utilisés, d'autant que de nombreuses méthodes sont déjà disponibles et qu'elles sont de plus en plus simples et efficaces. Leur utilisation doit être généralisée, voire devenir systématique, si l'on veut correctement évaluer la biologie, le comportement, le rôle dans la transmission et le niveau de résistance aux insecticides de chacune des espèces. Ces connaissances sont indispensables pour la mise en place de programmes de lutte antivectorielle sélective, appropriée et efficace.

PHYLOGÉNIE DU GENRE *ANOPHELES*

La phylogénie permet de classer et d'étudier les relations entre les espèces. Ainsi, il est possible de délimiter des entités monophylétiques pouvant être désignées comme espèces (CRACRAFT, 1983). Une fois ce « contour » défini, il est plus facile d'identifier des caractères morphologiques diagnostiques pour chaque espèce.

La phylogénie des anophèles a longtemps été basée sur des critères morphologiques des différents stades de développement (œufs, larves, nymphes et adultes). Cependant devant la difficulté d'observation de certains caractères morphologiques et le temps nécessaire, les caractères morphologiques ont peu à peu été supplantés par les caractères moléculaires. À partir des reconstructions phylogénétiques, il devient aussi plus aisé de comprendre les mécanismes de colonisation, spéciation, radiation évolutive, et d'appréhender les déterminants génétiques des traits écologiques et comportementaux de la compétence vectorielle. Cela est essentiel lorsque l'on étudie des espèces vectrices d'agents pathogènes, où toute erreur d'identification peut amener à des programmes de lutte supposée antivectorielle mais qui ciblent en fait des anophèles non vecteurs.

Les méthodes de reconstruction phylogénétique

Un arbre phylogénétique est une représentation graphique de la phylogenèse d'un groupe de taxa, où les nœuds externes représentent les unités taxonomiques étudiées et les branches les relations entre les taxa en termes de descendance. Les nœuds internes représentent des ancêtres hypothétiques. On distingue deux grands groupes de méthodes d'analyses phylogénétiques : les méthodes de distances (approche phénétique)

et les méthodes de caractères dans lesquelles on inclut les méthodes de parcimonie MP (*Maximum Parsimony*), le maximum de vraisemblance ML (*Maximum Likelihood*) et, développée plus récemment, l'analyse bayésienne.

Les méthodes phénétiques se proposent de reconstruire des arbres en partant des ressemblances observées entre chaque paire d'unités évolutives. Plus la ressemblance globale entre deux unités est importante, plus leur lien de parenté est étroit. L'analyse phénétique de séquences commence par le calcul d'une matrice de distances, puis par la construction d'un arbre phylogénétique. Ces méthodes sont rapides et permettent d'analyser de larges bases de données en testant un grand nombre d'hypothèses évolutives. Cependant, la réduction de la matrice de caractères (séquences) en une matrice de distances induit une perte d'information.

La reconstruction phylogénétique selon le principe de parcimonie postule que pour un groupe d'espèces, la phylogénie la plus vraisemblable est celle qui nécessite le plus petit nombre de changements évolutifs. C'est une méthode fréquemment utilisée. Elle ne réduit pas l'information à un nombre unique et essaie de fournir l'information sur les séquences ancestrales. Par contre, elle est très lente comparée aux méthodes de distances et n'utilise qu'une partie de l'information (les sites informatifs).

La méthode du maximum de vraisemblance repose sur un raisonnement probabiliste : elle suppose que les événements évolutifs obéissent à certaines lois de probabilité définies *a priori*, et cherche l'arbre et les longueurs de branches dont la survenue est la plus vraisemblable, compte tenu des données. La méthode calcule donc la probabilité d'observer les données sachant les hypothèses d'un modèle évolutif. Il existe environ 64 modèles évolutifs. La méthode du maximum de vraisemblance est considérée comme la plus fiable de toutes les méthodes phylogénétiques, celle qui conduit au résultat le plus proche de l'arbre évolutif réel. Par contre, c'est une méthode qui demande une grosse puissance de calcul et qui prend le plus de temps.

Afin d'estimer la fiabilité des branches internes, des méthodes statistiques sont utilisées, telles que le *bootstrapping*. On considère généralement que les branches définies par une valeur de bootstrap supérieure à 70 % sont fiables. Cette méthode de ré-échantillonnage s'applique aux méthodes phénétiques et cladistiques (MP et ML).

La méthode de distances et les analyses en maximum de parcimonie sont très rapides, mais se sont révélées moins performantes que le maximum de vraisemblance. Cependant, il est important de considérer ces méthodes comme des outils avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Avant de débiter toute reconstruction phylogénétique, il faut considérer son jeu de données et sa problématique afin d'évaluer quelle méthode de reconstruction sera la plus appropriée.

Plus récemment, les statistiques bayésiennes ont été mises au service de la phylogénie. L'approche bayésienne combine un modèle probabilistique d'évolution des caractères et la rapidité de l'approximation par la Chaîne de Markov Monte Carlo. Les arbres

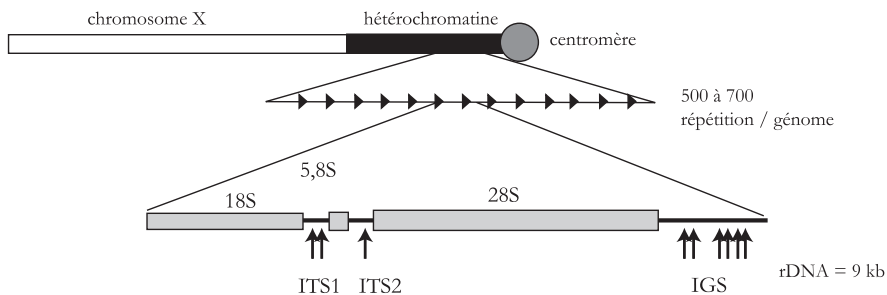
obtenus sont conservés selon leur probabilité. L'arbre consensus produit des probabilités bayésiennes pour chaque clade. Elles sont globalement équivalentes à des pourcentages de bootstrap calculés sur le maximum de vraisemblance (HUELSENBECK *et al.*, 2001 ; DOUADY *et al.*, 2003).

L'utilisation conjointe de marqueurs morphologiques et moléculaires [ADN nucléaire, ADN ribosomal (ADNr) et ADN mitochondrial (ADNmt)] permet d'obtenir l'histoire évolutive de plusieurs marqueurs et de confronter ces informations, afin de reconstruire au plus vrai les relations historiques entre les espèces (Encadrés 19 et 20).

Encadré 19 L'ADN ribosomal

L'ADN ribosomal (ADNr) est une des régions les plus utilisées dans la discrimination et l'identification des espèces d'anophèles. L'ADNr est multigénique, situé sur le chromosome X et soumis à l'évolution concertée et à la recombinaison, ce qui en fait un marqueur de choix pour des évolutions récentes. Ses séquences sont répétées en unités transcriptionnelles (plusieurs centaines de fois) séparées les unes des autres par l'IGS (*InterGenic Spacer*), région non codante peu soumise à pression de sélection et donc plus variable. Chacune de ces unités contient aussi des séquences codant pour les sous-unités ribosomales 18S, 5,8S et 28S, séparées par des séquences non codantes, les ITS1 ou 2 (*Internal Transcribed Spacer 1* ou 2). Ces séquences non codantes sont en général conservées entre les individus d'une même espèce, mais elles présentent des différences constantes, donc fixées, entre espèces même très proches (COLLINS & PASKEWITZ, 1996).

Études moléculaires sur l'ADN ribosomal (rDNA) d'*An. gambiae* s.s.



ITS = *internal transcribed spacer*

IGS = *intergenic spacer*

ITS1 Positions 59 et 100

ITS2 Position 834

IGS Positions 542, 573, 837, 877, 916 et 1 023

} Type gI et type gII

} Formes moléculaires M et S

Encadré 20 L'ADN mitochondrial

L'ADN mitochondrial (ADNmt) est plus polymorphe que l'ADN nucléaire. Les mitochondries sont en grand nombre dans le génome, l'amplification des gènes est ainsi facilitée. L'héritabilité du génome mitochondrial est maternelle et la recombinaison absente (SIMON *et al.*, 1994 ; HWANG & KIM, 1999). Ainsi, l'ADN mitochondrial est informatif sur l'histoire de la lignée matrilinéaire et peut permettre la mise au jour de phénomènes d'introgession. Les gènes mitochondriaux sont donc des marqueurs de choix dans les phylogénies et sont utilisés en phylogéographie. Les marqueurs mitochondriaux ont été utilisés pour différencier des espèces chez certains complexes. Grâce à la publication du séquençage de l'ADNmt d'*An. gambiae*, certaines régions du génome ont été très souvent utilisées lors des analyses génétiques. C'est le cas des régions codantes comme les sous-unités de la NADH déshydrogénase (ND5 par exemple) ou des cytochromes (COI, COII, Cyt-b) ou des régions non codantes comme les sous-unités 16S ou 12S.

Il faut là encore retenir qu'il n'y a pas de méthode ou de marqueur meilleur qu'un autre et que le choix doit dépendre du type de jeu de données, de ses caractéristiques et des hypothèses que l'on veut tester.

Biogéographie

Le genre *Anopheles* comprend six sous-genres (HARBACH, 2004). Les sous-genres *Anopheles*, cosmopolites, et *Cellia*, présent dans l'Ancien Monde, possèdent le plus grand nombre d'espèces, 189 et 239 respectivement (fig. 63). Les sous-genres *Nyssorhynchus* et *Kerteszia* comportent 33 et 12 espèces respectivement. Les espèces des sous-genres *Lophopodomyia* (6 espèces) et *Stethomyia* (5 espèces) n'incluent aucune espèce vectrice. Ces quatre derniers sous-genres sont uniquement présents dans le Nouveau Monde. Les sous-genres sont ensuite classés en section, série, groupe, sous-groupe et complexe d'espèces (HARBACH, 2004). Un tel découpage est propre au genre *Anopheles* et n'est pas reconnu par le Code international de la nomenclature zoologique (International Code of Zoological Nomenclature, 1985).

La place basale du genre néotropical *Chagasia* et la distribution néotropicale de quatre des six sous-genres du genre *Anopheles* (fig. 64) permettent de penser que l'origine des Anophelinae se place dans le Nouveau Monde (HARBACH & KITCHING, 1998 ; KRZYWINSKI *et al.*, 2001a, 2001b ; KRZYWINSKI & BESANSKY 2003). L'origine monophylétique des sous-genres *Anopheles* et *Cellia*, leur position dans la phylogénie et leur distribution géographique datent l'origine des Anophelinae en Amérique du Sud avant la séparation du Gondwana. La première radiation à l'intérieur du sous-genre *Anopheles* a eu lieu avant la perte du pont terrien entre l'Amérique du Sud et l'Afrique il y a 95 millions d'années (Ma). La radiation du sous-genre *Cellia*,

absent du Nouveau Monde, aurait eu lieu après la fin de l'éocène (~35 Ma), lorsque la connexion entre Europe et Amérique du Nord a disparu (KRZYWINSKI *et al.*, 2001a). Des études doivent encore être menées pour connaître toutes les routes de colonisation, mais les fossiles de moustiques sont trop rares pour être utilisés (STATZ, 1944 ; ZAVORTINK & POINAR, 2000 ; POINAR, 2005).

Implications taxonomiques et systématiques

L'apport des reconstructions phylogénétiques moléculaires a permis d'apporter de nouvelles informations taxonomiques. Aux niveaux sous-générique et spécifique, les modifications sont fréquentes. HARBACH en 2004 note 14 modifications dans les séries ou groupes par rapport à sa synthèse de 1994, avec un total de 35 ajouts d'espèces et de 10 retraits dont cinq pour cause de synonymie avec d'autres espèces. Pour la plupart, les espèces ajoutées à cette mise à jour sont des espèces jumelles appartenant à des complexes et révélées par les analyses moléculaires.

Encadré 21 Exemples de modifications taxonomiques internes au genre *Anopheles*

- Sous-genre *Anopheles*, série Anopheles, groupe Punctipennis. Le complexe *An. crucians* a été étendu afin d'inclure toutes les espèces du sous-groupe Crucians (WILKERSON *et al.*, 2004) sur la base de séquences de l'ITS2. Le sous-groupe Crucians n'existe plus.
- Sous-genre *Cellia*, série Myzomyia. Sur la base d'une étude morphologique et de reconstructions phylogénétiques moléculaires, la fusion des deux groupes Funestus et Minimus en un unique groupe Funestus a été proposée (GARROS *et al.*, 2005a, 2005b). Il est composé de cinq sous-groupes : Aconitus, Culicifacies, Funestus, Minimus et Rivulorum. Le sous-groupe Culicifacies remplace le complexe *An. culicifacies*, et *An. jeyporiensis* est maintenant inclus dans le nouveau groupe Funestus.
- Sous-genre *Anopheles*, série Myzorhynchus, groupe Umbrosus. En plus du sous-groupe Letifer (quatre espèces), trois sous-groupes ont été ajoutés pour trois espèces qui sont présentes en Thaïlande : le sous-groupe Baezai pour *An. baezai*, le sous-groupe Separatus pour *An. separatus* et le sous-groupe Umbrosus pour *An. umbrosus* (RATTANARITHIKUL *et al.*, 2006).
- Sous-genre *Cellia*, série Pyretophorus. *Anopheles sundaicus* (Rodenwaldt) était un complexe de trois espèces (A, B et C) basé sur une analyse cytogénétique et confirmé par une étude isoenzymatique (SUKOWATI *et al.*, 1999). Puis, un quatrième type cytogénétique (espèce D) a été défini sur les îles Car Nicobar (NANDA *et al.*, 2004). LINTON *et al.* (2001) ont désigné le néotype d'*An. sundaicus* s.s. provenant du nord de Bornéo. Grâce à l'étude de l'ITS2, du COI et du Cyt-b, trois espèces allopatriques ont depuis été distinguées des formes cytogénétiques A, B et C décrites par SUKOWATI *et al.* (1999), dont *An. epiroticus* sur le continent asiatique et *An. sundaicus* espèce E en Indonésie (DUSFOUR *et al.*, 2004, 2007).

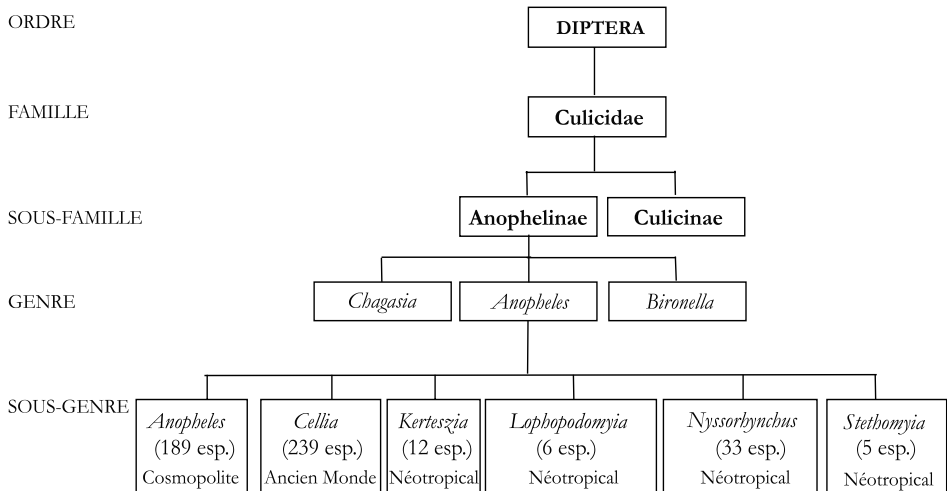


Figure 63
Classification des anophèles de l'ordre au sous-genre.
 Le nombre d'espèces dans les sous-genres est indiqué entre parenthèses, ainsi que l'origine géographique.
 Les cadres inférieurs sont des exemples de vecteurs avec leur classification, d'après HARBACH, 2004

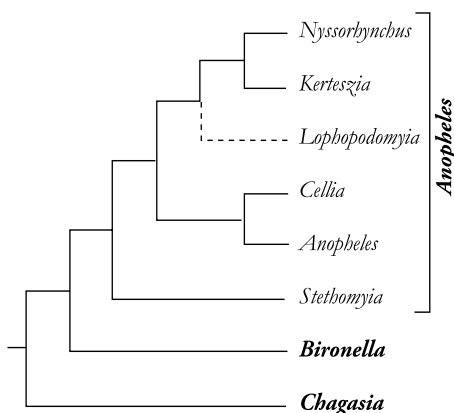


Figure 64
Relation phylogénétique hypothétique dans la sous-famille des Anophelinae
 Les genres (en gras) et les sous-genres du genre *Anopheles* sont représentés.
 La position non résolue du sous-genre *Lophopodomyia* est représentée en pointillé
 d'après KRZYWINSKI & BESANSKY, 2003

Avec l'utilisation de plus en plus systématique du séquençage de certaines parties du génome des espèces jumelles d'anophèles et du stockage de ces données dans des banques moléculaires internationales, des synonymies entre les taxa sont révélées (SALLUM *et al.*, 1999 ; MA *et al.* 2000 ; SHIN & HONG, 2001 ; LINTON *et al.*, 2002 ; WILKERSON *et al.*, 2003 ; HWANG *et al.*, 2004 ; GARROS *et al.*, 2005b). Le programme international de code-barre (*bar-coding*), base de données, interfacée sur le web, permettant l'identification des insectes à intérêt médical et agricole à l'aide de marqueurs moléculaires, devrait permettre à l'avenir de réduire ce type d'erreur. Elle comprendra des séquences d'au moins un gène mitochondrial (COI) et nucléaire (ITS2) qui seront utilisées comme des codes-barres permettant une identification spécifique. Ce type de base

permettra, en outre, de disposer pour chaque espèce, identifiée par des spécialistes, d'une fiche contenant des informations taxonomiques, écologiques, biologiques, médicales, vétérinaires ou agronomiques.

GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS DE VECTEURS

La connaissance de la structuration et des flux génétiques des populations d'espèces vectrices peut être le point de départ d'une meilleure compréhension des maladies à transmission vectorielle. D'une part, elle permet l'identification de populations génétiquement distinctes dont la biologie et la capacité vectorielle peuvent être différentes et, d'autre part, elle permet d'établir la présence de flux de gènes entre ces populations. Ces flux de gènes facilitent l'échange et la dispersion de gènes d'intérêt (*i.e.* gène de résistance à un insecticide). Leur étude est donc nécessaire pour assurer le succès de campagnes de lutte antivectorielle sélective et pour prédire les risques épidémiologiques. La génétique des populations permet de répondre à de telles problématiques (DONNELLY *et al.*, 2002). Cette approche permet de connaître la variabilité au sein et entre les populations et d'estimer les forces qui régissent sa modification. En effet, la structuration des populations des organismes reflète l'action combinée des flux de gènes contemporains (liés aux phénomènes de dispersion), de la dérive génétique (avec comme facteur clé N_e , la taille efficace de la population), de la sélection et de l'histoire démographique.

Les outils

Les méthodes indirectes d'évaluation de la structuration des populations nécessitent l'évaluation de leur variabilité génétique et l'estimation de paramètres, tel que le déficit en hétérozygotes. Les moyens d'accès à cette variabilité se sont multipliés avec les avancées en biologie moléculaire. Les marqueurs moléculaires les plus adaptés à une étude génétique des populations doivent répondre à plusieurs critères : ils doivent avoir une transmission mendélienne, être codominants, polymorphes et neutres.

Parmi les marqueurs hautement polymorphes, les microsatellites sont très utilisés pour les études génétiques des populations d'anophèles. On appelle « microsatellites » des répétitions en tandem de motifs nucléotidiques courts. Une fois la difficulté du développement des amorces et de l'évaluation du polymorphisme passée, le génotypage de nombreux individus est très facile. Les microsatellites sont considérés comme neutres, très polymorphes au sein des populations naturelles et codominants, ce qui fait du génotypage un outil très efficace pour l'analyse génétique des populations, malgré quelques inconvénients (JARNE & LAGODA, 1996). L'homoplasie (analogie

Tableau III
Exemples d'études génétiques sur les anophèles

Marqueurs	Continents	Références
Microsatellites		
<i>An. arabiensis</i>	Afrique	DONNELLY & TOWNSON, 2000 ; KENT <i>et al.</i> , 2007
<i>An. darlingi</i>	Amérique	CONN <i>et al.</i> , 2001 ; SCARPASSA & CONN, 2007
<i>An. dirus s.l.</i>	Asie	WALTON <i>et al.</i> , 2000b, 2001
<i>An. funestus</i>	Afrique	COHUET <i>et al.</i> , 2004, 2005
<i>An. gambiae s.s.</i>	Afrique	LANZARO <i>et al.</i> , 1995 ; KAMAU <i>et al.</i> , 1999 ; MORENO <i>et al.</i> , 2007
<i>An. maculatus s.l.</i>	Asie	RONGNOPARUT <i>et al.</i> , 1999, 2006
Séquences nucléotidiques		
<i>An. albimanus</i>	Amérique	DE MERIDA <i>et al.</i> , 1999
<i>An. darlingi</i>	Amérique	MANGUIN <i>et al.</i> , 1999
<i>An. dirus</i>	Asie	WALTON <i>et al.</i> , 2000A
<i>An. funestus</i>	Afrique	HACKETT <i>et al.</i> , 2000
<i>An. gambiae s.l.</i>	Afrique	BESANSKY <i>et al.</i> , 1997 ; THELWELL <i>et al.</i> , 2000
<i>An. punctipennis</i>	Amérique	FAIRLEY <i>et al.</i> , 2000, 2002
<i>An. sundaicus</i>	Asie	JUNG <i>et al.</i> , 2007

ou caractère commun entre différentes espèces, qui ne provient donc pas d'un ancêtre commun) et l'existence d'allèles nuls (allèles qui fournissent des produits géniques non fonctionnels) en sont les principaux et ils peuvent, dans certains cas, induire des erreurs d'estimation des paramètres qui décrivent la structuration des populations. Les microsatellites se montrent cependant assez robustes pour définir la structuration des populations par, notamment, l'évaluation du niveau d'hétérozygotie au sein et entre les populations étudiées avec des indices comme les F_{ST} , F_{IS} ou F_{IT} . Cependant il est souvent difficile de faire la différence entre l'histoire démographique des populations et les flux de gènes actuels. Des matériels génétiques très utilisés pour approcher l'histoire évolutive des anophèles sont l'ADNmt et l'ADNr. L'ADNmt est particulièrement utile pour résoudre l'histoire de la structuration des populations du fait qu'il est non recombinant, et donc chaque molécule d'ADNmt a une histoire unique. Par contre, il n'est informatif que sur les flux de gènes et sur la démographie de la lignée femelle. L'ADNr, en revanche, est multigénique et soumis à l'évolution concertée et à la recombinaison, ce qui en fait un marqueur de choix pour des évolutions très récentes. Il est conseillé d'associer plusieurs marqueurs des deux types (ADNmt et ADNr) dans les études de génétique de populations pour s'assurer que l'on étudie bien l'histoire de l'espèce et non pas celle du marqueur moléculaire.

Les microsatellites ont été développés et utilisés sur des espèces anophéliennes de toutes les régions (tabl. III) surtout pour l'analyse de la structuration des populations (en terme de ressemblance génétique entre les populations) à différentes échelles géographiques.

Quelques exemples

Un peu plus de 150 marqueurs microsatellites sont aujourd'hui connus pour les espèces du complexe Gambiae, principalement chez *An. gambiae* et *An. arabiensis*. La plupart de ces marqueurs ont été cartographiés sur le génome d'*An. gambiae*, ce qui donne aux chercheurs l'avantage de pouvoir choisir un ensemble de microsatellites sur tout le génome ou de sélectionner certaines régions du génome comprenant des traits d'intérêt. La structuration des populations des membres du complexe Gambiae a été largement étudiée avec les microsatellites à une échelle micro- comme macro-géographique, avec un intérêt plus particulier pour *An. gambiae* et ses formes chromosomiques (DELLA TORRE *et al.*, 2005). De plus en plus de travaux s'intéressent aussi à la structure génétique, aux flux de gènes et à l'histoire des populations d'*An. arabiensis* et d'*An. funestus* (BESANSKY *et al.*, 1997 ; DONNELLY & TOWNSON, 2000 ; COHUET *et al.*, 2004a, 2005). La règle semble plutôt être l'hétérogénéité génétique des espèces sur leur aire de répartition avec des histoires évolutives différentes entre les populations de l'Est et de l'Ouest de l'Afrique. La vallée du Rift en Afrique de l'Est a été clairement identifiée comme une barrière aux flux de gènes chez *An. gambiae* (LEHMANN *et al.*, 2003) et *An. funestus* (KAMAU *et al.*, 2003). Une autre limitation des flux de gènes a également été mise en évidence à Madagascar entre les populations d'*An. funestus* de l'Ouest et celles des hautes terres centrales (AYALA *et al.*, 2006). Au Sénégal (COHUET *et al.*, 2004a), les marqueurs microsatellites ne retrouvent pas la différenciation des deux formes chromosomiques « Folonzo » et « Kiribina » d'*An. funestus* décrites au Burkina Faso ; il en résulterait que les inversions chromosomiques seraient plutôt une adaptation à l'environnement qu'un marqueur d'espèce.

De nombreuses études ont utilisé l'ADNmt pour mieux comprendre la structuration génétique des membres du complexe Gambiae (DELLA TORRE *et al.*, 2005). Ces études ont surtout révélé une histoire évolutive complexe qui reste encore largement discutée. Le manque de différenciation des marqueurs mitochondriaux entre les populations et les espèces au sein du complexe amène aux conclusions que des flux de gènes sur de très longues distances existent et qu'il y a des phénomènes contemporains d'introgression entre les espèces du complexe. Cependant, d'autres marqueurs (microsatellites et ADNr) contredisent ces conclusions. FAIRLEY *et al.* (2000) ont utilisé un fragment de la région COI pour comprendre la structuration des populations d'*An. punctipennis* dans le Vermont (É.-U.). Les diversités intra-populationnelles trouvées apparaissent significativement différentes entre les populations et une structuration inter-populationnelle existe. Les auteurs montrent que les fluctuations des tailles des populations et certaines

barrières aux flux de gènes peuvent expliquer ces résultats. De nombreux exemples confirment l'intérêt de l'ADNmt pour répondre à des questions de structuration des populations sur une large échelle, mais il faut garder à l'esprit que ce type de marqueur peut être non informatif comme c'est le cas chez *An. gambiae s.l.* ou *An. maculipennis*.

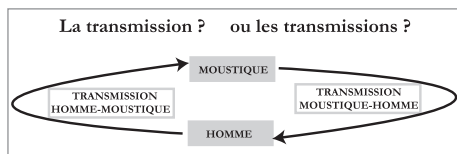
Comme on le voit, l'un des problèmes majeurs d'avoir un large choix de marqueurs moléculaires pour analyser et comprendre l'histoire des populations d'une espèce fait que les conclusions issues de différents jeux de données ne sont pas toujours congruentes. Pour autant, c'est la confrontation des résultats et des jeux de données de différents types de marqueurs qui permettent de mieux comprendre et cerner l'histoire de l'espèce.

La lutte antivectorielle actuelle s'appuie sur des données précises en termes d'identification des espèces vectrices et de flux de gènes (résistance aux insecticides) qui peuvent mettre en péril les stratégies de contrôle. Les perspectives actuelles de la lutte antivectorielle passent par une meilleure gestion des phénomènes de résistance aux insecticides. À plus long terme, d'autres voies seront tentées comme la diminution de la taille des populations de vecteurs par le remplacement de populations compétentes par des populations génétiquement modifiées, réfractaires aux parasites ou par l'amélioration des lâchers de mâles stériles. Même si ces perspectives semblent encore loin d'être opérationnelles, elles ne pourront être réellement efficaces et contrôlées que si la structure des populations et les flux de gènes entre elles sont parfaitement connus.

5 La transmission vectorielle des plasmodies humaines

Dans le cycle biologique des plasmodies, la transmission entomologique peut désigner le passage du *Plasmodium* :

- de l'hôte vertébré à l'hôte vecteur et
 - de l'hôte vecteur à l'hôte vertébré,
- selon un schéma en boucle :



En pratique, la transmission entomologique désigne surtout l'inoculation aux sujets humains des sporozoïtes présents dans les glandes salivaires de l'anophèle.

Encadré 22 Principales conditions nécessaires pour qu'il y ait inoculation de sporozoïtes de *Plasmodium* de l'anophèle aux sujets humains

- La présence dans la population humaine de porteurs de gamétocytes infectants pour l'anophèle.
- La présence, dans la zone considérée d'anophèles génétiquement réceptifs au développement complet du *Plasmodium* (développement sporogonique ou sporogonie) considéré. Sur les 484 espèces d'anophèles, seulement une soixantaine transmettent et une trentaine peuvent être considérées comme vecteurs majeurs, d'autres ont un rôle localisé ou relativement « secondaire » (HAMON & MOUCHET, 1961) et la grande majorité ne sont pas vectrices.
- La longévité des femelles d'anophèles considérées, qui doit être supérieure à la durée de la sporogonie c'est-à-dire dépassant l'âge épidémiologiquement dangereux.
- La fréquence élevée des contacts hôte – vecteur qui est liée à une forte anthropophilie des anophèles et un cycle gonotrophique court, de sorte qu'il y a de nombreux contacts vecteurs – hommes et une grande probabilité des passages homme – vecteur du *Plasmodium*.
- Les paramètres entomologiques (densité, parturité, anthropophilie) de la population anophélienne considérée sont supérieurs aux seuils critiques définis par MACDONALD (1957).
- Les conditions de température doivent permettre le déroulement de la sporogonie (en deçà de 16 °C aucun développement sporogonique ne se réalise).

INFECTIVITÉ DES SUJETS HUMAINS POUR LES VECTEURS

L'identification des facteurs permettant à des sujets humains d'être infectants pour les anophèles fait l'objet de recherches, fondamentales et appliquées (BOUDIN & ROBERT, 2003 ; TALMAN *et al.*, 2006). Cela permet d'évaluer les situations épidémiologiques et leurs évolutions, notamment au cours d'opérations de lutte antiplasmodiale permettant éventuellement de réduire le « réservoir » de parasites par l'emploi de médicaments ayant des effets gamétocytocides comme les dérivés de l'artémisinine.

Pour s'infecter, un anophèle doit ingérer, au moment de son repas de sang, un certain nombre de gamétocytes matures mâles et femelles. Les facteurs qui conditionnent l'infectivité des gamétocytes pour le vecteur ont été groupés sous le vocable de *quality* par BOYD (1949) et font l'objet de travaux pour la mise au point d'un vaccin « altruiste » qui bloquerait l'évolution du parasite chez l'anophèle. Une synthèse de ces travaux sur la transmission du parasite de l'hôte au vecteur, et ses conséquences épidémiologiques, est disponible (BOUDIN & ROBERT, 2003).

Ces facteurs appartiennent à deux groupes :

- les facteurs qui dépendent du parasite lui-même ;
- les facteurs qui dépendent de l'hôte vertébré.

Facteurs d'infectivité des vecteurs liés aux gamétocytes

Au niveau des gamétocytes, trois paramètres sont importants.

La densité gamétocytaire

GREEN (1929), TCHUINKAM *et al.* (1993), BONNET *et al.* (2000) et SINDEN *et al.* (2007) font partie des nombreux auteurs qui se sont intéressés à l'infectivité des gamétocytes, à partir d'infections naturelles ou expérimentales, notamment d'*An. gambiae s.l.* avec différentes souches de *P. falciparum*.

Pour Green les densités minimales et maximales pour infecter les vecteurs seraient fonction de l'espèce plasmodiale avec les valeurs indiquées par le tableau IV.

Tableau IV
Densités minimale et maximale des gamétocyte pour l'infection du vecteur par le *Plasmodium*

<i>Plasmodium</i>	Densité minimale/ μ l	Densité maximale/ μ l
<i>P. falciparum</i>	42	2 310
<i>P. vivax</i>	10	900
<i>P. malariae</i>	27	300

Cette notion de densité gamétocytaire maximale a été récemment précisée comme un seuil supérieur au-delà duquel le succès de l'infection des anophèles n'augmente plus (PAUL *et al.*, 2007).

Pour COZ et PICQ (1972) le pourcentage d'*An. gambiae* infectés serait fonction de la densité de gamétocytes de *P. falciparum* avec les résultats suivants :

- 20 gamétocytes/ μ l = > 5 % d'*An. gambiae* infectés ;
- 50 gamétocytes/ μ l = > 61 % d'infections ;
- 175 gamétocytes/ μ l = > 79 % d'infections ;
- 500 gamétocytes/ μ l = > tous les spécimens infectés.

L'examen du graphique synthétisant 6 études d'infectivité naturelle à partir de volontaires naturellement infectés par *P. falciparum* vis-à-vis d'*An. gambiae* en Afrique de l'Ouest (CARTER & GRAVES, 1988) fait ressortir 2 éléments :

- une grande variabilité des pourcentages d'anophèles infectés en fonction des densités gamétocytiques, allant de 0 % (même avec des gamétocytemies > 1 000 gamétocytes/ μ l) à 100 % (même avec des gamétocytemies < 100 gamétocytes/ μ l) ;
- une tendance générale à une augmentation de l'infectivité du porteur de gamétocytes avec la densité gamétocytaire jusqu'à, semble-t-il, un seuil maximal de 10 000 gamétocytes/ μ l.

Par ailleurs, des anophèles peuvent s'infecter en piquant un sujet dont la gamétocytemie n'est pas décelable par les techniques parasitologiques habituelles.

Ces études montrent aussi que la relation entre la gamétocytemie de l'hôte et le nombre moyen d'oocystes par anophèle se caractérise surtout par :

- un faible nombre d'oocystes lorsque les gamétocytemies sont < 100 gamétocytes/ μ l ;
- une tendance générale à l'augmentation du nombre d'oocystes avec la charge gamétocytaire dans l'intervalle 100 à 10 000 gamétocytes/ μ l ;
- une grande variabilité du nombre d'oocystes lorsque les densités gamétocytiques sont élevées.

Le sex-ratio des gamétocytes

L'influence du sex-ratio des gamétocytes sur le développement sporogonique est encore discutée ; pour certains, il n'aurait pas d'influence (BOUDIN *et al.*, 1989 ; READ *et al.*, 1992 ; NODEN *et al.*, 1994), par contre BOYD (1935) considèrerait que la variation de la densité en microgamétocytes affecterait l'infectivité des porteurs de gamétocytes.

Une série d'infections expérimentales d'*An. gambiae* réalisée au Cameroun avec des porteurs de gamétocytes de *P. falciparum* (ROBERT *et al.*, 1996a, 1996b) a mis en évidence une légère, mais significative, influence du sex-ratio des gamétocytes sur l'infectivité du vecteur avec 5 informations majeures :

- la densité moyenne de gamétocytes dans l'échantillon étudié est de 247 gamétocytes/ μ l (56-1 416/ μ l ; médiane 160/ μ l) ;

- le sex-ratio moyen dans le sang circulant est de 3,6 gamétocytes mâles pour 1 gamétocyte femelle mais le phénomène d'exflagellation du microgamétocyte dans l'estomac de l'anophèle rétablirait un sex-ratio équilibré puisque sur les 8 gamètes pouvant être produits, seuls 4 à 6 seraient viables (READ *et al.*, 1992) ;
- la probabilité qu'un porteur de gamétocytes infecte au moins un anophèle n'est pas statistiquement reliée au sex-ratio des gamétocytes ;
- le sex-ratio mâle/femelle des gamétocytes chez l'hôte (avec des valeurs de 1/3 ; 1/5 et 1/8) n'est pas statistiquement relié à la proportion d'anophèles infectés pour des densités gamétocytiques < 15 gam/μl. Il est toutefois logique de supposer qu'aux très faibles gamétocytémies un sex-ratio élevé pourrait être favorable à la réussite de la fécondation ; en effet, *a minima*, le volume d'un repas de sang contenant au moins un gamétocyte femelle doit aussi contenir au moins un gamétocyte mâle ;
- le sex-ratio aurait une influence sur la proportion d'anophèles infectés pour des gamétocytémies > 15/μl. De façon générale, cette proportion augmente avec la proportion de gamétocytes mâles ; il en est de même pour la prévalence et la densité d'oocystes, sans que des valeurs optimales de sex-ratio aient pu être mises en évidence.

Deux facteurs semblent influencer le sex-ratio :

- l'anémie de l'hôte est associée à une augmentation de la proportion de gamétocytes mâles. L'érythropoïétine, une hormone humaine qui stimule la production d'érythrocytes, sert probablement de signal au parasite pour augmenter sa production de gamétocytes mâles (PAUL *et al.*, 2000, 2002) ;
- la densité de gamétocytes : une forte proportion de gamétocytes femelles est observée au moment d'un pic de gamétocytémie et pendant la phase de décroissance de la gamétocytémie, au cours des deux semaines qui suivent le pic (ROBERT *et al.*, 2003b).

L'âge des gamétocytes

Les gamétocytes présentent une infectivité maximale quand ils ont un âge moyen, ni trop jeune ni trop vieux. Les gamétocytes qui viennent d'apparaître dans la circulation sanguine ne sont pas (ou peu) infectants et ils doivent subir un vieillissement (= une maturation) de quelque 24 heures pour le devenir. Par contre, ceux présents dans la circulation périphérique depuis plus d'une semaine présenteraient une infectivité réduite. *In vitro*, seules les cultures synchrones de gamétocytes morphologiquement matures depuis 4-9 jours ont la capacité d'infecter des moustiques avec un maximum d'infectivité limité à deux jours consécutifs (LENSEN *et al.*, 1999).

Cette notion de fonctionnalité des gamétocytes dans le sang périphérique revêt une grande importance épidémiologique, notamment en zone de transmission saisonnière courte, ou épisodique, pour autoriser la reprise de la transmission avec les pluies, après une longue période de plusieurs mois (voire années) sans transmission apparente. Dans des régions comme le Sahel, la saison des pluies est courte et c'est la seule favorable

à la transmission, car les populations agressives de vecteurs semblent disparaître dès le début de la saison sèche. Les principales hypothèses qui prévalent actuellement concernent soit la production continue de gamétocytes pendant toute la longue saison sèche, soit un sursaut de cette production dès les premières piqûres de moustiques (ou d'anophèles appartenant à des espèces vectrices) *via* un signal inducteur qui serait constitué par la salive de ces derniers, ou d'autres facteurs encore à identifier. Mais une possibilité n'empêche pas l'autre, il pourrait y avoir production de gamétocytes « à bas bruit » et stimulation avec les nouvelles populations de vecteurs ; le sujet reste à élucider.

Par ailleurs, il semblerait exister une facilitation des infections pluri-spécifiques dans le vecteur car les anophèles avec des infections plasmodiales mixtes sont plus nombreux que ce que le calcul prédit sur la base des prévalences plasmodiales spécifiques dans la population humaine (McKENZIE & BOSSERT, 1997 ; McKENZIE *et al.*, 2002).

Facteurs d'infectivité des vecteurs liés aux sujets humains

Trois principaux facteurs semblent intervenir dans le passage de l'homme à l'anophèle :

– *Des facteurs immunologiques* naturels bloquent, ou réduisent, le développement du *Plasmodium* dans l'estomac du vecteur. Ils ont été mis en évidence, notamment, à partir d'infections expérimentales d'*An. gambiae* avec des gamétocytes de *P. falciparum* prélevés chez des sujets vivant en zone d'endémie (= « immuns ») et mélangés soit à un plasma « substitué » de sujet sans expérience palustre (= immunologiquement « naïf »), soit à celui du sujet immun lui-même. De façon très constante, l'infection avec du plasma substitué aboutit à un plus fort pourcentage d'anophèles infectés (MULDER *et al.*, 1994). Il apparaît alors que les populations humaines vivant en zone d'endémie développent, naturellement, certains facteurs immunologiques qui limitent, ou empêchent, l'évolution du *Plasmodium* dans les anophèles. La présence de ces facteurs, essentiellement des anticorps, est liée à l'âge des porteurs et corrobore la notion ancienne d'une influence de l'acquisition de la prémunition sur la réduction de l'infectivité des sujets humains vis-à-vis des anophèles.

– *Les médicaments antipaludiques* : ce sujet a fait l'objet de nombreuses études (FOWLER *et al.*, 1994 ; BUTCHER, 1997 ; CHEN *et al.*, 1998 ; TARGETT *et al.*, 2001 ; COLEMAN *et al.*, 2001). Des résultats contrastés ont été observés selon les médicaments utilisés. La chloroquine perturbe le métabolisme des jeunes gamétocytes en cours de gamétocytogenèse et pourrait, ainsi, s'opposer à l'apparition dans le sang périphérique de gamétocytes matures sensibles, mais elle paraît aussi avoir un effet stimulant l'infectivité des gamétocytes eux-mêmes. La sulfadoxine-pyriméthamine a un double effet : gamétocytogène (qui se manifeste chez le sujet humain) et sporonticide (qui se manifeste chez l'anophèle). Les dérivés de l'artémisine (comme l'arthéméter) ont aussi un effet gamétocytocide qui réduit, sans la bloquer complètement, l'infectivité

post-thérapeutique. Au Sénégal, lors d'études *in vivo* de la chimiosensibilité de *P. falciparum* (ROBERT *et al.*, 2000 ; SOKHNA *et al.*, 2001), la gamétocythémie post-thérapeutique à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine a été plus élevée chez les patients avec des infections chimiorésistantes que chez ceux ayant des infections chimiosensibles. L'augmentation de la gamétocythémie a été d'autant plus forte que le niveau de résistance a été plus élevé. Au 7^e jour après un traitement à la chloroquine les sujets ayant des souches résistantes paraissent 4 fois plus infectants pour les vecteurs que les sujets à souches sensibles et il n'a pas été observé de différences d'infectivité, que les souches plasmodiales soient de type RI ou RII ou RIII (qui correspondent à des niveaux croissants de résistance). Ces résultats ont été confirmés en Gambie (HALLETT *et al.*, 2006).

– *Le trait drépanocytaire* du sujet porteur de gamétocytes facilite le développement sporogonique. Les gamétocytes qui se développent dans des hématies contenant une hémoglobine de type S (génotypes AS ou SS) sont morphologiquement normaux en conditions d'oxygénation habituelle. Les gamétocytes des sujets AS sont capables d'infecter des anophèles et ils ont un potentiel infectant accru, de l'ordre de quatre fois supérieur chez un sujet drépanocytaire par rapport à un sujet AA. Cette augmentation du pouvoir infectant des gamétocytes chez les drépanocytaires (peut-être liée à la falciformation spontanée des érythrocytes AS dans l'estomac des anophèles) pourrait avoir une implication épidémiologique dans les zones à forte prévalence du trait (par exemple 20 % au Congo), par l'augmentation du niveau global de transmission (ROBERT *et al.*, 1996c).

À l'opposé, d'autres facteurs se sont montrés neutres dans leur influence sur l'infectivité des gamétocytes vis-à-vis des anophèles ; en particulier, le sexe des porteurs de gamétocytes, leur groupe sanguin, leur facteur rhésus, leur température, ainsi que la présence et la densité de parasites sanguins asexués.

De nombreux facteurs restent certainement à découvrir car, jusqu'à présent, seule la moitié de la variabilité des résultats est expliquée. La recherche des principaux facteurs d'infectivité des vecteurs, liés aux sujets humains reste donc largement ouverte.

COMPATIBILITÉ ANOPHELES-PLASMODIUM ET COMPÉTENCE VECTORIELLE

Le moustique anophèle est à la fois hôte et vecteur biologique, ce qui soulève de très intéressantes questions aux plans fondamental et opérationnel.

Depuis les travaux de HUFF (1929, 1931, 1934) sur l'évolution de *P. cathemerium* chez *Culex pipiens* et *C. quinquefasciatus*, puis de TRAGER (1942) sur *Aedes aegypti*/*P. lophurae*,

de MICKS (1949) sur *Cx. pipiens/P. elongatum*, puis de WARD (1963) et de KILAMA et CRAIG (1969) sur *Ae. aegypti/P. gallinaceum*, jusqu'aux travaux plus récents (WARREN *et al.*, 1977 ; AL-MASHHADANI *et al.*, 1980 ; COLLINS *et al.*, 1986 ; 1997, 1999 ; FELDMANN & PONNUDURAL, 1989 ; VERNICK & COLLINS, 1989 ; VERNICK *et al.*, 1989, 1995, 2005 ; CREWS-OYREN *et al.*, 1993 ; ZHENG *et al.*, 1997, 2003 ; RICHMAN *et al.*, 1997 ; FELDMAN *et al.*, 1998 ; ROMANS *et al.*, 1999a, 1999b ; DIMOPOULOS *et al.*, 1999, 2001, 2002 ; CHRISTOPHIDES *et al.*, 2002 ; LEVASHINA, 2004 ; COHUET *et al.*, 2006 ; MICHEL *et al.*, 2006), un très grand nombre de recherches ont été consacrées aux supports génétiques de la résistance du moustique au développement des plasmodies et ses mécanismes de défense.

Ce problème de la relation vecteurs (réfractaires ou réceptifs)/*Plasmodium* (selon l'espèce, voire la souche) est l'objet d'études approfondies, notamment pour développer d'une part des moustiques transgéniques résistants au développement du *Plasmodium* et d'autre part un « vaccin bloquant » complétant les autres axes des vaccins dirigés contre le parasite chez l'homme incluant les sporozoïtes.

Les moustiques possèdent un système immunitaire leur permettant de combattre différents microorganismes tels que des bactéries mais aussi les plasmodies et ainsi limiter l'infection plasmodiale chez le moustique. Mais, de leur côté, les *Plasmodium* peuvent éviter ces défenses immunitaires non spécifiques des anophèles au point de leur permettre une évolution complète et leur transmission biologique par le moustique.

Les récentes observations de l'équipe de Dimopoulos suggèrent que les moustiques n'ont pas développé de système de défense spécifique contre les *Plasmodium* (DIMOPOULOS *et al.*, 2001 ; DONG *et al.*, 2006) mais utilisent leur système antimicrobien. Leur degré de réceptivité aux *Plasmodium* et leur capacité à les développer, et à les transmettre, dépendraient de leur exposition antérieure à des microbes, ce qui peut être très variable d'une région géographique à l'autre. L'idée de cette équipe serait d'activer le système immunitaire des anophèles en les exposant à des microbes (non transmissibles à l'homme) afin d'augmenter leur capacité à tuer le parasite du paludisme s'ils le rencontrent.

RICHMAN *et al.* (1997) ont montré que la présence de *Plasmodium berghei* dans l'estomac d'*An. gambiae* stimulait une réponse immune du vecteur 20-30 heures après l'ingestion du repas de sang infecté avec synthèse d'un ARN qui code pour la production d'un peptide anti-bactérien et une protéine anti-Gram, dite « *Gram-negative bacteria-binding protein* ».

Par croisements de moustiques, sur le couple *Ae. aegypti/P. gallinaceum*, KILAMA et CRAIG (1969) ont identifié un locus pls (= *Plasmodium susceptibility*) au niveau du « groupe 2 » dans le chromosome 2, près du gène de la résistance à la dieldrine et du phénotype « mésonotum argenté ».

Dans aucun des modèles, le mécanisme physiologique responsable de l'état réfractaire du moustique (*refractoriness*) au *Plasmodium* n'a pu être entièrement élucidé ; les

Encadré 23
Pourquoi effectuer des recherches
sur les anophèles transgéniques ?

Parmi les voies de recherches actuelles, celle des anophèles transgéniques est en cours d'exploration afin, entre autres :

- d'augmenter la résistance (l'immunité) du vecteur au *Plasmodium* ;
- d'élaborer/développer des anophèles réfractaires, incapables d'assurer le développement sporogonique du *Plasmodium* ;
- de développer des anophèles qui produiraient des substances toxiques pour le *Plasmodium*, que ce soit chez l'anophèle ou chez l'homme (CRAMPTON *et al.*, 1999) ;
- de modifier le comportement de piqure et les préférences trophiques de ces vecteurs en les rendant par exemple strictement zoophiles (i. e. qui ne piquent pas l'homme).

Toutes ces approches préserveraient l'équilibre écologique, notamment le maintien des stades larvaires des anophèles qui jouent un rôle important par leur fonction dans l'environnement aquatique et aussi dans la nature où tous les stades participent à la chaîne alimentaire. Le maintien de cet équilibre écologique pourrait s'accompagner de l'amélioration des conditions de vie des populations humaines en réduisant de façon drastique la transmission des agents du paludisme.

Il est possible de développer en laboratoire des moustiques transgéniques ; le problème n'est pas tant de les « fabriquer » expérimentalement, mais plutôt :

- d'intégrer ces génomes modifiés dans le pool génique des populations anophéliennes sauvages ; cela implique, entre autres, des connaissances plus poussées sur la génétique des populations naturelles de vecteurs et les flux géniques (avec leurs barrières naturelles), sur le comportement de reproduction de ces espèces, ou encore sur le coût que représente cette manipulation en terme de *fitness* ;
- de s'assurer, avant le lâcher de moustiques transgéniques, que ceux-ci ne deviendront pas, dans la nature, des vecteurs d'autres agents pathogènes pour l'homme et (ou) les animaux sauvages et domestiques ;
- de prendre en compte les aspects éthiques, déontologiques, légaux et sociaux que soulèvent ces stratégies basées sur le lâcher d'organismes génétiquement modifiés dans la nature.

En fait, la nature a, déjà, « créé » des moustiques qui ne sont pas vecteurs de plasmodies puisque 10 à 15 % seulement des espèces anophéliennes transmettent les agents du paludisme dans les conditions naturelles. En dépit de ces incompatibilités naturelles, la transmission persiste soulignant la nécessité, dans le cadre de la lutte antipaludique, d'une lutte antivectorielle faisant appel à tous les moyens disponibles, efficaces et applicables.

deux principaux phénomènes intervenants sont la lyse des oocinètes dans les cellules de l'épithélium stomacal (VERNICK *et al.*, 1995) et l'encapsulation des oocystes par mélanisation (COLLINS *et al.*, 1986 ; VERNICK & COLLINS, 1989 ; ZHENG *et al.*, 1997).

Une souche réfractaire d'*An. gambiae* (L3.5) a fait l'objet d'études fines sur les mécanismes d'encapsulation/mélanisation de l'oocyste peu après le passage de l'oocinète à travers les cellules épithéliales de l'estomac en se positionnant entre la couche cellulaire et la membrane basale. L'encapsulation est complète dans les 18-36 heures suivant le repas de sang infectant selon l'espèce plasmodiale.

Il faut noter que :

- la souche sélectionnée d'*An. gambiae* est réfractaire à *P. vivax* et à des souches de *P. falciparum* provenant d'Asie ou d'Amérique, « modérément » réfractaire à une souche d'Afrique de *P. ovale*, et faiblement réfractaire (*limited level of refractoriness*) à des souches de *P. falciparum* d'Afrique ; ce qui peut être considéré comme une preuve supplémentaire de la coévolution de *P. falciparum* et *An. gambiae* ;
- les souches réfractaires d'*An. gambiae* le sont vis-à-vis des *Plasmodium* humains, mais aussi aviaires, rongeurs, simiens ;
- les espèces *P. brasilianum* et *P. malariae* sont normalement transmises par les souches « réfractaires » d'*An. gambiae*.

Suite à un grand programme international et multicentrique, le séquençage du génome complet (260 millions de bases) de la souche PEST (*pink eyes standard*) d'*An. gambiae* (une souche d'élevage dont on s'est aperçu postérieurement qu'elle contenait un mélange des formes moléculaires M et S) a été publié en 2002 (HOLT *et al.*, 2002). La publication de ces séquences permet un essor considérable de la génétique et des techniques de biologie moléculaire, de génomique et de protéomique appliquées aux anophèles.

Actuellement, plus de 200 loci microsatellites ont été précisément situés sur les 3 chromosomes d'*An. gambiae* s.s. (The *Anopheles* database, www.anobase.org). Ces microsatellites ont été utilisés pour cartographier et identifier les gènes responsables de l'encapsulation mélanique de la souche *P. cynomolgi* B par la souche réfractaire L3.5 d'*An. gambiae*. Trois régions génomiques (QTL : loci de traits quantitatifs) ont été identifiées. Les gènes présents dans ces QTL expliquent, à 76 %, l'encapsulation de *P. cynomolgi* B (ZHENG *et al.*, 1997, 2003). Ces trois QTL, désignés Pen 1, Pen 2, Pen 3 (= *Plasmodium* encapsulation), le premier étant considéré comme « majeur » et les deux autres comme « mineurs », ont été situés respectivement :

- sur le bras droit du chromosome 2, près du locus microsatellite H 175 ;
- sur le bras gauche du chromosome 3 près du microsatellite H 758 ;
- sur le bras droit du chromosome 2 près du microsatellite H 135.

L'importance de ces 3 QTL n'est pas la même selon l'espèce plasmodiale (ZHENG *et al.*, 2003) :

- avec *P. berghei*, Pen 1 expliquerait la plus grande part de la compétence vectorielle (GORMAN *et al.*, 1997) ;

– avec *P. cynomolgi* souche Ceylan, ce serait Pen 2 (plus un autre gène non encore cartographié) (« Pif-C ») qui interviendrait (ZHENG *et al.*, 1997, 2003).

Pen 1 a été localisé sur le bras 2 droit au niveau des zones 8C-8D de la cartographie des chromosomes polytènes des cellules nourricières des ovaires.

ROMANS *et al.* (1999a, 1999b) ont situé le locus Dox-A2 dans la division 33B du chromosome 3R et l'ont lié à un *cluster* de gènes impliqués dans la production de la mélanine retrouvée lors de la mise en place des mécanismes de défense contre les oocystes mais son expression est soumise à des conditions particulières telles que les infections élevées (> 300 oocystes).

Tout récemment, il a été montré, chez des populations d'*An. gambiae* du Mali, que le gène APL-1 (*Anopheles Plasmodium-response leucine-rich repeat 1*) sur le bras chromosomique 2L gouverne la résistance individuelle à l'infection du moustique par *P. falciparum* avec une réduction du nombre d'oocystes produits (RIEHLE *et al.*, 2006).

Un autre locus, nommé « *East Africa P. falciparum Infection intensity (EA_PfinI)* », a été identifié dans la même région du bras 2L chez des populations d'*An. gambiae* du Kenya. Sa présence expliquerait 75 % de l'absence de développement de *Plasmodium* dans le vecteur (RIEHLE *et al.*, 2007). On notera que le même mécanisme de « résistance » d'*An. gambiae* à *P. falciparum*, ou un mécanisme contrôlé par la même région du génome, est largement distribué dans l'aire de répartition d'*An. gambiae*.

D'autres gènes, impliqués notamment dans les mécanismes de résistance aux *Plasmodium* et aux insecticides, font l'objet d'études fines : séquençages, cartographies, niveaux d'expression.

Des recherches sont entreprises dans deux directions :

– la localisation, le clonage, puis le séquençage de gènes d'intérêt pour le contrôle de la transmission (récepteurs aux *Plasmodium*, cibles des insecticides, hormones, gènes de l'immunité, etc.) (RICHMAN *et al.*, 1996 ; COLLINS *et al.*, 1999 ; MÜLLER *et al.*, 1999) ;

– l'étude de l'expression de ces gènes, au laboratoire et en conditions naturelles, sous différentes pressions de sélection (CHRISTOPHIDES *et al.*, 2002 ; DIMOPOULOS *et al.*, 2002 ; MULLER *et al.*, 2007). Des puces à ADN (*microarrays*), totales (Affymetrix) ou partielles (*Detox chip*, DAVID *et al.*, 2005), permettent de mesurer l'expression et la régulation de ces gènes dans différents tissus. Les techniques de génomique fonctionnelle par RNAi (interférence à ARN) permettent d'inhiber spécifiquement l'expression d'un gène afin d'en étudier les conséquences phénotypiques (effet agoniste ou antagoniste, facilitateur ou inhibiteur de l'infection).

Il est à noter que, même chez les souches de moustiques sensibles à l'infection plasmodiale, le *Plasmodium* est détecté par le système immunitaire de l'insecte qui induit toute une série de réponses (DIMOPOULOS *et al.*, 2001, 2002). Pour TAHAR *et al.* (2002) l'ingestion de gamétocytes de *P. falciparum* déclenche, chez *An. gambiae*, des

réponses locales au niveau de l'estomac, mais aussi systémiques, avec 3 gènes *NOS*, *Defensine* et *GNBP* dont l'expression est régulée par le stade gamétocyte ; dans le modèle *An. gambiae*-*P. berghei* l'expression de ces gènes est différente. Les réponses immunes du moustique au *Plasmodium* sont spatialement complexes, mais aussi temporaires et multiphasiques (selon le stade de développement du *Plasmodium*). Par exemple, il a été enregistré des réponses immunes dès la 22^e heure après le repas de sang, lorsque l'estomac est envahi par les oocinètes avec des marqueurs de réponses locales mais aussi systémiques aux niveaux thoracique et abdominal. De telles réponses sont notées lorsque l'oocinète est encore dans les cellules épithéliales de l'intestin moyen ou entre la couche cellulaire et la lame basale (DIMOPOULOS *et al.*, 1997, 1998 ; RICHMAN *et al.*, 1997). Par contre, il ne semble pas y avoir de réactions pendant la phase de développement de l'oocyste, du 4^e au 9^e jour. Des réponses sont ensuite bien perçues lors de l'ouverture de l'oocyste permettant la libération des sporozoïtes qui baignent alors dans l'hémolymph du moustique. Une induction de réponses locales est aussi perçue lors de l'invasion des glandes salivaires par les sporozoïtes.

De façon générale, une réponse locale interviendrait lors des processus invasifs du *Plasmodium* (oocinète et sporozoïte) tandis que des réponses systémiques interviendraient sur la stimulation indirecte de certaines molécules (DIMOPOULOS *et al.*, 1998, 1999).

La compétence des anophèles pour les plasmodies doit aussi être envisagée au niveau des anophèles d'Europe et d'Amérique face aux *Plasmodium* « tropicaux » avec, en questionnement, les possibilités de reprise d'une transmission locale dans les zones actuellement indemnes de paludisme.

L'évaluation de la compétence de certaines espèces d'anophèles des régions tempérées vis-à-vis des *Plasmodium* des régions tropicales se fait essentiellement avec des infections expérimentales.

Les écoles russes, italiennes et anglo-saxonnes se sont investies sur ce thème. Une longue liste d'études a été menée sur la réceptivité :

- à *P. falciparum* vis-à-vis d'*An. atroparvus*, *An. labranchiae*, *An. subalpinus*, *An. sacharovi*, *An. messeae* (= complexe *An. maculipennis*) d'une part, *An. quadrimaculatus*, *An. freeborni*, *An. albimanus*, etc. d'autre part (Molineaux, in WERNSDORFER & MCGREGOR, 1988) ;
- à *P. vivax* avec *An. atroparvus*, *An. sacharovi*, *An. messeae*, *An. albimanus*, *An. quadrimaculatus* mais aussi *An. punctulatus*, *An. farauti*, etc. ;
- à *P. malariae* avec *An. freeborni*, *An. atroparvus*, *An. quadrimaculatus*, etc. ;
- à *P. ovale* de plusieurs espèces d'anophèles (*An. atroparvus*, *An. freeborni*, *An. albimanus*, etc.) et aucune glande salivaire positive en sporozoïtes n'a été observée.

Plusieurs points sont à noter :

- la souche russe d'*An. atroparvus* assure correctement le développement sporogonique de différentes souches de *P. vivax* venant du Laos, du Brésil, de l'Inde, du Pakistan, du Yémen. *An. sacharovi* et *An. messeae* de Russie ont aussi permis la sporogonie complète de *P. vivax* du Laos ;

- *An. albimanus* est réfractaire à la transmission de souches de *P. vivax* de l’Ancien Monde (taux d’infection de 0,4 %), comparativement à celles du Nouveau Monde (taux d’infection de 21,2 %) ; ce qui a permis, avec le support de marqueurs moléculaires, de différencier deux sous-espèces, « Old World *P. vivax* » et « New World *P. vivax* », dite *P. vivax collins* (LI *et al.*, 2001) ;
- pour *P. falciparum*, les essais ont le plus souvent été négatifs mais :
 - des oocystes ont été trouvés avec des *An. atroparvus* d’Italie infectés avec une souche du Kenya ;
 - de nombreux cas d’infections réussies ont été notés avec des souches venant de Malaisie et infectant des anophèles nord-américains comme *An. freeborni* ou *An. quadrimaculatus* ;
 - un cas de développement complet, jusqu’aux sporozoïtes dans les glandes salivaires, a été reporté par DASKOVA et RASNICYN (1982) avec une souche de *P. falciparum* venant de République centrafricaine infectant une souche d’*An. subalpinus* de Russie ;
 - deux expériences d’infections expérimentales, sur trois, avec des *An. maculipennis* collectés au stade larvaire vers Meudon dans la région parisienne, et des porteurs de gamétocytes de *P. falciparum* naturellement infestés, ont été positives, jusqu’au stade oocystes et sporozoïtes (5 anophèles infectés sur 5 examinés lors de l’expérience 1 ; 3 anophèles sur 3 lors de l’expérience 2 ; ROUBAUD, 1918).

Par ailleurs, des infections réussies (jusqu’au stade sporozoïtes) à *P. malariae* ont été obtenues avec *An. atroparvus* de Grande-Bretagne infectés avec une souche de *P. malariae* du Nigeria.

D’une façon générale, on considère qu’il y a co-adaptation entre le vecteur et le *Plasmodium* de la même région géographique, ce qui procurerait une certaine « protection » contre les parasites (ou les vecteurs) importés. Mais cette règle n’est pas absolue, et le meilleur exemple est donné par *An. arabiensis* qui est arrivé au Brésil en venant probablement du Sénégal par des bateaux rapides de la marine française qui faisaient la traversée Dakar-Natal en une centaine d’heures. *An. arabiensis* s’est alors implanté, il a transmis les souches locales de *P. falciparum* causant de graves épidémies, et il a fallu plus de 10 ans de lutte pour éradiquer (au sens propre du terme) *An. arabiensis* du Brésil (SOPER & WILSON, 1943).

On peut penser que les souches de *P. falciparum* importées d’Afrique en Amérique du Nord, lors des transferts des populations africaines, ont pu être « captées » par les anophèles néarctiques et seraient à l’origine de la transmission locale du paludisme dans ces zones (COATNEY *et al.*, 1971).

Les risques de reprise d’une transmission locale dans des zones actuellement indemnes ne sont pas à écarter, d’autant qu’avec les augmentations du nombre des voyageurs (et la rapidité des voyages transcontinentaux) la vulnérabilité de ces régions ne fera que s’accroître justifiant la mise en place d’un système de veille épidémiologique

pour identifier tout cas primaire et son origine (paludisme importé, paludisme d'aéroport, ou paludisme autochtone), afin de prendre rapidement les mesures adéquates pour éviter toute poussée épidémique.

L'exemple récent d'un cas de paludisme à *P. vivax*, cliniquement déclaré, en 2006, en Corse (sans paludisme autochtone depuis 1972), dans la région de Porto, avec une transmission locale (vraisemblablement due à *An. labranchiae*), après importation de ce *Plasmodium* par un voyageur venant de Madagascar, démontre la persistance de cette possibilité (ARMENGAUD *et al.*, 2006). Au cours du même été 2006, deux autres cas de paludisme à *P. falciparum* ont été enregistrés dans la région de Marseille, et une transmission autochtone a été suspectée (DOUDIER *et al.*, 2007).

LE DÉVELOPPEMENT EXTRINSÈQUE OU SPOROGENIE

Depuis plus d'un siècle chez l'anophèle, la biologie des *Plasmodium* au cours du développement extrinsèque (fig. 65) et l'immunité du moustique ont fait l'objet de très nombreuses études (GRASSI *et al.*, 1899a ; BEIER, 1998 ; SINDEN, 1999 ; MILON & DAVID, 1999 ; COLLINS *et al.*, 1999 ; DIMOPOULOS *et al.*, 1999 ; BREY, 1999 ; ZHENG, 1999 ; TAHAR *et al.*, 2002 ; SINDEN *et al.*, 2007 ; GOKHALE *et al.*, 2007).

L'incubation extrinsèque recouvre plusieurs étapes distinctes : gamétogenèse, fécondation, stade oocinète, stade oocyste dans lequel s'effectue la sporogénèse, libération des sporozoïtes qui colonisent les glandes salivaires. Par abus de langage, on assimile le développement extrinsèque à la « sporogonie », peut-être parce que la sporogénèse est l'étape la plus longue de l'incubation.

De façon schématique, 4 éléments caractérisent le développement du *Plasmodium* chez le moustique :

- la gamétogenèse et la fécondation du *Plasmodium* se réalisent dans l'estomac du moustique qui est donc « l'hôte définitif » du *Plasmodium* et, par voie de conséquence, l'homme est un « hôte intermédiaire » ;
- la fécondation achevée, le zygote de *Plasmodium* se différencie en un oocinète mobile qui va traverser la paroi stomacale pour se transformer en un oocyste où se développent de nombreux sporozoïtes qui, à maturité, vont envahir les glandes salivaires et être présents dans la salive de l'anophèle ;
- le *Plasmodium* passe par plusieurs phases de réduction de densité (*bottleneck*) et de multiplication (BEIER, 1998) durant son développement chez le moustique, du gamétocyte au sporozoïte. Selon SINDEN (1999), dans le cas de *P. berghei*, une femelle d'anophèle ingère 1 à 2 microlitres de sang qui peuvent contenir jusqu'à 100 000 gamétocytes qui vont poursuivre leur évolution chez le vecteur. Parmi les

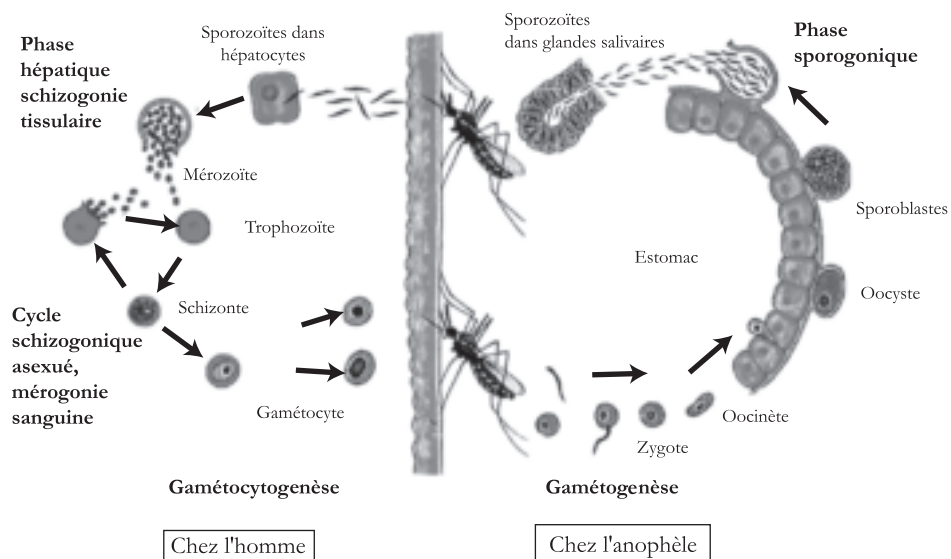


Figure 65
La représentation du cycle du *Plasmodium*
chez le vecteur et chez l'homme

gamétocytes mâles (microgamétocytes) et femelles (macrogamétocytes), environ 12 vont devenir des macrogamètes fécondés par un microgamète, 5-6 des oocinètes et 2 deviendront des oocystes dans les 2 à 7 jours suivants le repas infecté. Chaque oocyste produit des milliers de sporozoïtes qui vont, pour une partie d'entre eux seulement (que l'on estime à 10-20 %), gagner les glandes salivaires où ils vont subir une maturation qui les rend infectieux (SULTAN *et al.*, 1997). Cette valeur de 10 à 20 % des sporozoïtes libérés dans l'hémocèle qui parviennent à gagner les glandes salivaires a aussi été rapportée par ROSENBERG et RUNGSIWONGSE (1991) et HILLYER *et al.* (2007). Les rendements parasitaires avec *P. falciparum* sont nettement supérieurs à ceux de *P. berghei* (GOUAGNA *et al.*, 1998 ; VAUGHAN, 2007) ;

– la durée de l'ensemble du développement sporogonique est fonction, notamment, de l'espèce plasmodiale et des conditions de température (DETINOVA, 1962).

Les différentes étapes de la sporogonie

La gamétocyto-genèse se déroule entièrement dans l'hôte humain (TALMAN *et al.*, 2006). Ce stade parasitaire se trouve dans le sang circulant et est le seul à poursuivre son développement dans l'hôte vecteur. Les autres stades parasitaires asexués sont digérés par le moustique.

Au cours de la demi-heure suivant leur ingestion dans l'estomac de l'anophèle, les micro- et macrogamétocytes subissent une activation (passage à une forme sphérique)

comparable chez les deux sexes et ils sortent de la membrane plasmique de l'érythrocyte qu'ils parasitaient. Le microgamétocyte évolue par fissions multiples (*i. e.* par schizogonie) en microgamètes ; ce phénomène a été décrit sous le terme d'« exflagellation », avec production de jusqu'à 8 « flagelles » qui constituent autant de gamètes mâles. De façon contrastée, le macrogamétocyte évolue en un unique macrogamète femelle.

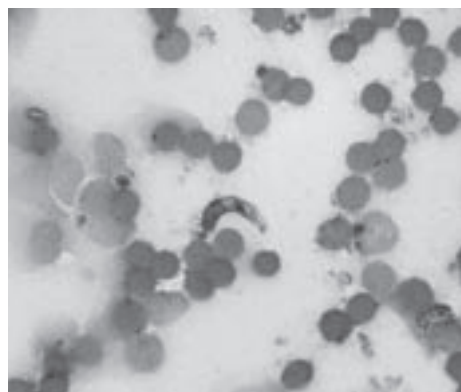
Les deux facteurs principaux qui induisent la gamétogenèse semblent être :

- une diminution de température entre le sang chez l'homme et l'estomac du moustique (poïkilotherme) ;
- la présence de l'acide xanthurénique dans l'estomac du moustique.

Par contre, il apparaît que la baisse de pH dans l'estomac, qui a été incriminée dans le passé, n'est probablement pas impliquée (BILLKER *et al.*, 1997).

Dans l'heure qui suit l'ingestion du sang, la fécondation a lieu avec l'entrée du noyau, petit et dense, du microgamète dans le macrogamète suivi de la fusion des deux noyaux. Cette fusion est accompagnée de l'appariement des chromosomes qui permet la recombinaison entre les génomes paternel et maternel (SINDEN, 1999). À ce stade, l'immunité du sujet humain interviendrait par l'intermédiaire d'anticorps tels que anti-Pfs 25 et Pfs 48/45, qui peuvent limiter, voire empêcher, cette fécondation laissant suspecter l'implication des protéines correspondantes dans la reconnaissance entre les gamètes mâles et femelles avec, pour conséquence, un « blocage » de la transmission.

Entre 5 et 7 heures après le repas, le zygote diploïde subit une endoméiose qui débute comme une méiose classique mais qui ne se termine pas par une division cellulaire, le produit final étant une seule cellule. Pour cette raison, SINDEN & HARTLEY (1985) considèrent que le produit de l'évolution d'un seul zygote pourrait contenir jusqu'à 4 génotypes recombinants, mais ce point nécessite confirmation ; les observations de ANNAN *et al.* (2007) sur des oocystes isolés, contenant au plus deux allèles de chaque gène étudié, ne sont clairement pas en faveur de cette hypothèse.



© T. P. Bucklew, California University of Pennsylvania

Photo 18
Oocinète au milieu de globules rouges
dans l'estomac de l'anophèle

Entre 9 et 24 h après le repas, ce zygote entreprend une différenciation en un oocinète en passant par une forme dite « *retort* » vu son aspect en forme de virgule. Sur l'oocinète ont été trouvées des molécules de poids moléculaire 20 à 70 KDa dont 2, P25 et P28, ont été identifiées pour la préparation d'un vaccin qui bloquerait l'évolution ultérieure du *Plasmodium*, donc la transmission homme – anophèle du parasite. Le contenu en ADN du noyau de l'oocinète est évalué à 4 fois celui du microgamète (JANSE & MONS, 1987).

Les gamètes, zygotes et oocinètes évoluent dans le sang humain ingéré par le moustique et donc sont confrontés aux anticorps et macrophages encore actifs. Il est estimé que certaines activités dans le sang, dont celle du complément, persisteraient quelque 8 heures dans l'estomac du moustique et interviendraient, négativement, dans le développement du *Plasmodium*. Des facteurs cellulaires, comme les phagocytes, peuvent tuer les éléments sexués du parasite dans l'estomac du vecteur (SINDEN *et al.*, 1996).

Dans les 24 heures suivant l'ingestion du repas de sang infectant, l'oocinète traverse la matrice péritrophique qui entoure le sang dans l'estomac, puis passe dans le faible espace entre cette matrice et les cellules de l'épithélium stomacal, adhère à ces cellules, principalement dans la zone distale de l'estomac, et passe entre elles (ou à travers elles). Suite à l'invasion des oocinètes, les cellules épithéliales présentent des modifications pathologiques rapides, culminant en une mort cellulaire programmée (apoptose), en une lyse rapide et une extrusion hors de l'épithélium dans la lumière de l'estomac (ZIELER & DVORAK, 2000 ; BATON & RANFORD-CARTWRIGHT, 2005a). L'ensemble de ces réactions des cellules épithéliales de l'anophèle réduit fortement l'infection des anophèles.

Des études sur le couple *P. gallinaceum/Ae. aegypti* portent sur les possibilités d'empêcher l'oocinète d'adhérer (ZIELER *et al.*, 1998) et d'envahir certaines cellules de la paroi stomacale interne de l'anophèle (SHAHABUDDIN & PIMENTA, 1998) pour bloquer ainsi le développement du *Plasmodium* (BATON & RANFORD-CARTWRIGHT, 2005b).

La réponse immune des anophèles « réfractaires » à l'oocinète est connue pour être liée à l'action de 2 mécanismes distincts (cf. *supra*) : une lyse (VERNICK *et al.*, 1995) et une mélanisation/encapsulation au niveau de l'émergence de l'oocyste sous la membrane basale (PASKEWITZ *et al.*, 1998) avec la formation des *Black Spores* de Ross (SINDEN, 1998).

Il est possible que, même dans des souches anophéliennes parfaitement réceptives, il y ait une lyse ou une encapsulation, de jeunes oocystes (SHAHABUDDIN *et al.*, 1998a, 1998b). La mélanisation/encapsulation est un mécanisme naturel de défense du moustique. En Tanzanie, SCHWARTZ et KOELLA (2002) ont noté que sur 431 *An. gambiae s.l.* avec des oocystes, seuls 2 avaient des oocystes mélanisés, soit une proportion très faible qui suggère que ce mécanisme ne jouerait aucun rôle épidémiologique.

Entre 24 et 36 heures après le repas de sang, l'oocinète se positionne entre la couche cellulaire et la membrane basale de l'estomac et se transforme en un oocyste. Les facteurs déclenchant la différenciation de l'oocinète en oocyste et les modalités de cette transformation ont été récemment découverts. Victoria CARTER *et al.* (2007) ont utilisé un système *in vitro* pour observer ces transformations et mettre en évidence un stade *took* (= *transforming ookinete*), intermédiaire entre l'oocinète et l'oocyste. Les constituants de la lame basale de l'épithélium stomacal ne sont pas impliqués

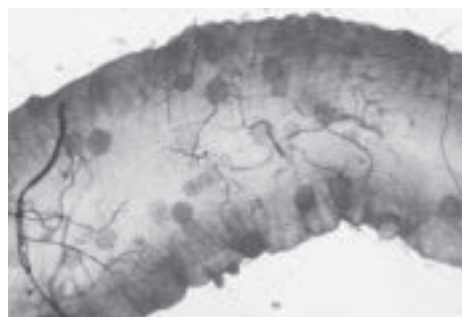
dans le déclenchement de cette transformation, alors que l'addition de bicarbonate dans le milieu est un facteur déclenchant qui n'agit pas uniquement par modification du pH.

Entre 9 et 15 jours après le repas infectant, l'oocyste, situé sous la membrane basale, grossit régulièrement pour atteindre un diamètre de l'ordre de 20 à 60 μm (COATNEY *et al.*, 1971). On se rappelle que c'est ce grossissement qui a particulièrement attiré l'attention de Ross en 1897 et lui a permis d'incriminer l'anophèle (« *dapple wing mosquito* ») dans le déroulement du cycle évolutif du *Plasmodium* (SINDEN, 2007). Le noyau du jeune oocyste entreprend une série d'endomitoses synchrones qui vont produire les sporoblastes, puis les sporozoïtes haploïdes ($n = 14$) (BEIER & VANDENBERG, 1998). Ce processus de multiplication cellulaire par fission multiple est, par définition, une schizogonie. On estime que 13 divisions mitotiques sont nécessaires pour produire jusqu'à 8 000 sporozoïtes par oocystes (SINDEN, 1999). La protéine circumsporozoitaire (CSP) est exprimée dans l'oocyste dès le 5^e jour après le repas infectant. Une invalidation de son gène (l'unique copie du gène CSP a été expérimentalement interrompue et le gène est donc devenu non fonctionnel) conduit à une réduction drastique de la formation des sporozoïtes (MÉNARD *et al.*, 1997).

Dans la nature, le nombre d'oocystes trouvés par estomac d'anophèle est généralement faible (< 10). En zone hyper-endémique de Tanzanie, PRINGLE (1966) trouve 26 % d'*An. gambiae* porteurs d'oocystes avec ≥ 9 oocystes, et 11 % d'*An. funestus*.

Des études pilotes sur l'ADN de *P. falciparum* à partir des oocystes isolés par microdissection (RANFORD-CARTWRIGHT *et al.*, 1991) ont été récemment reprises indiquant qu'en zones de forte transmission du Cameroun et du Kenya, le taux d'autofécondation (*selfing* = fécondation entre deux gamètes de même génotype) est de 0,33 (*i. e.* les deux tiers des fécondations se font entre des génotypes différents), sans différences évidentes entre les oocystes isolés d'*An. gambiae* et d'*An. funestus* (ANNAN *et al.*, 2007).

La durée de maturation de l'oocyste dépend du *Plasmodium* et de la température (cf. *infra*) qui a une influence différente selon le couple *Plasmodium*-anophèle : pour



© IRD/V. Robert

Photo 19
Oocystes de *Plasmodium*
sur un estomac de moustique

P. berghei/*An. stephensi* la température optimale est de 19-21 °C ; elle est de 26 °C pour *P. falciparum* alors que c'est une température létale pour *P. berghei*.

Les sporozoïtes quittent l'oocyste, soit individuellement à travers des micro-perforations de la paroi oocystique, soit massivement à la faveur d'une rupture importante de cette paroi ; les facteurs déclenchant cette rupture (mécaniques et enzymatiques) ne sont pas encore connus.

Les sporozoïtes rejoignent les glandes salivaires *via* l'hémolymphe et les facteurs conditionnant ce tropisme ne sont pas élucidés. Les sporozoïtes s'accumulent préférentiellement dans le lobe médian et l'extrémité distale des lobes latéraux, suggérant l'intervention de récepteurs, ou ligands, spécifiques dans cette invasion. De nombreux travaux ont été consacrés aux mécanismes de reconnaissance des cellules des glandes salivaires par les sporozoïtes libérés dans l'hémocœle de l'anophèle. Ces sporozoïtes passent ensuite à travers le cytoplasme des cellules, puis dans les acini, puis dans les canaux salivaires.

Les sporozoïtes qui pénètrent dans les parties proximales des lobes latéraux se trouvent piégés dans les cellules salivaires car le canal salivaire dispose, dans cette portion, d'un revêtement cuticulaire infranchissable par les sporozoïtes. Les sporozoïtes ne pénètrent pas dans les glandes salivaires des moustiques réfractaires (SINDEN, 1999).

Les sporozoïtes libérés par l'oocyste sont morphologiquement matures, mais ils sont moins infectants que ceux des glandes salivaires (NAITZA *et al.*, 1998). On considère que les anophèles qui ont des sporozoïtes dans leurs glandes salivaires restent potentiellement infectants tout le reste de leur vie (jusqu'à 70 jours en condition de laboratoire), suggérant que les glandes salivaires constituent un environnement très favorable aux sporozoïtes.

Depuis SHUTE (1945), de nombreux travaux ont été consacrés à l'estimation du nombre de sporozoïtes dans les glandes salivaires (ROSENBERG *et al.*, 1990 ; BEIER *et al.*, 1991 ; KABIRU *et al.*, 1997). Par utilisation d'un hémostomètre, KABIRU *et al.* (*loc. cit.*) ont estimé au Kenya que la charge sporozoïtaire des glandes salivaires d'*An. gambiae* variait de 125 à 79 875 sporozoïtes (moyenne géométrique 1 743 sporozoïtes/anophèle) et la moitié des spécimens infectés avaient < 1 000 sporozoïtes. Mais le nombre de sporozoïtes effectivement inoculés est très faible, de l'ordre de 1 % du nombre de sporozoïtes présents dans les glandes salivaires. Seuls 10 à 20 sporozoïtes seraient inoculés lors du repas infectant, mais ce nombre dépendrait de l'espèce anophélienne, *An. gambiae* transmettrait 2 fois plus de sporozoïtes qu'*An. freeborni* (BEIER *et al.*, 1992a). Ce nombre de sporozoïtes inoculés a été estimé à 70 par BEIER *et al.* (*loc. cit.*), 400 par BEIER *et al.* (1991), 500 par PONNUDURAI *et al.* (1991) ou 1 000 par ROSENBERG *et al.* (1990).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce faible nombre de sporozoïtes inoculés parmi lesquelles :

- seuls les sporozoïtes qui pénètrent dans la portion distale des lobes latéraux et dans le lobe médian des glandes salivaires peuvent entrer dans le canal sécrétoire de la glande et être emportés par le flot de salive (PONNUDURAI *et al.*, *loc. cit.*) ;
- le diamètre du canal salivaire est de l'ordre de 1,0 µm pour *An. gambiae* et *An. freeborni* (BEIER *et al.*, 1992a) et 1,8 µm pour *An. stephensi* (WRIGHT, 1969), alors que celui du sporozoïte est de 1,0 µm (pour 11 µm de longueur) (AIKAWA, 1988), donc certains sporozoïtes pourraient être bloqués dans le canal salivaire.

Par ailleurs, certains sporozoïtes seraient perdus lors de la prise d'alimentation sucrée par la femelle.

Les avis divergent actuellement quant à l'existence d'une relation entre le nombre de sporozoïtes dans les glandes et ceux effectivement inoculés (ROBERT & BREY, 1998) ; pour BEIER *et al.* (1992b), certains des sporozoïtes inoculés resteraient chez l'homme et d'autres seraient réingérés par l'anophèle, hypothèse qui a été récemment vérifiée (KEBAIER & VANDERBERG, 2006). De nombreuses questions restent donc à élucider au niveau des sporozoïtes, leur évolution chez le vecteur et le sujet humain, de leur inoculation à leur développement dans les hépatocytes.

Durée des étapes successives de la sporogonie

La durée totale du développement plasmodial dans l'hôte vecteur est fonction :

- de l'espèce plasmodiale : *P. vivax* a un développement plus rapide que *P. falciparum*, qui est plus rapide que *P. ovale*, lui-même plus rapide que *P. malariae* ;
- de l'espèce (ou population) anophélienne ;
- des conditions de température au site où vit le moustique (si le moustique est essentiellement endophile, la température à l'intérieur des maisons est ordinairement supérieure à celle notée à l'extérieur et le développement sporogonique pourrait alors s'accomplir plus rapidement que prévu en se basant sur les conditions externes). Il faut souligner qu'il y a des limites de température maximales et minimales pour l'accomplissement du développement, ces températures sont, elles aussi, variables selon les espèces plasmodiales.

Selon les auteurs, on admet les valeurs inférieures limites suivantes :

<i>P. vivax</i>	MACDONALD (1957)	15 °C
	DETINOVA (1962)	14,5 °C
	COATNEY <i>et al.</i> (1971)	15 °C
<i>P. falciparum</i>	MACDONALD (1957)	19 °C
	DETINOVA (1962)	16 °C

De façon générale, on considère les données du tableau V pour les durées des développements sporogoniques (n dans les modèles).

Lorsque la température s'accroît, la durée du développement du *Plasmodium* diminue, donc les possibilités de transmission augmentent. Cette donnée a été utilisée pour envisager une accentuation avec le réchauffement de la planète, des risques de transmission ou de transmission locale dans des zones actuellement indemnes.

Le tableau VI indique les durées moyennes des développements sporogoniques à température constante de 25 °C.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour estimer la durée de la sporogonie (RAYEVSKY, 1942 ; MOSHKOVSKY, 1946 ; OGANOV, 1947 ; DETINOVA, 1962). À la suite de BOYD (1949) (fig. 66), MACDONALD (1957) a dressé des abaques devenus des classiques de l'épidémiologie entomologique du paludisme.

Encadré 24
Durée des phases du développement
plasmodial dans l'hôte vecteur

Le développement sporogonique du *Plasmodium* comprend de nombreuses phases avec des durées moyennes suivantes (FREYVOGEL, 1980) :

- libération des gamétocytes de l'enveloppe érythrocytaire (activation)	< 7 min
- exflagellation, formation des gamètes	2-30 min
- fécondation, formation du zygote	2-24 h
- survie maximale des formes asexuées	2-4 h
- formation de l'oocinète	1 h 1/2-30 h
- fusion nucléaire et méiose	48-72 h
- formation de l'oocyste	18-72 h
- formation des sporoblastes jusqu'à la libération des sporozoïtes	6-30 j
- invasion des glandes salivaires	7-30 j
- maturation des sporozoïtes	1-8 j

Cette durée peut aussi être calculée par la formule de base de MOLINEAUX (1988) élaborée à partir des données de DETINOVA (1962) :

$$n = T/(t - t_{\min})$$

où

n = durée du développement sporogonique

T = 105 pour *P. vivax*, 111 pour *P. falciparum*, 144 pour *P. malariae*

t = température (en °C)

$t_{\min}$ = 14,5° pour *P. vivax* et 16° pour *P. falciparum* et *P. malariae*

T serait la chaleur totale, estimée en degrés Celsius-jours (°Cj), nécessaire à la maturation des sporozoïtes, qui serait de 105° Cj pour *P. vivax*, 111° Cj pour *P. falciparum* et 144° Cj pour *P. malariae*.

Avec cette formule, il est alors facile de calculer la durée du développement extrinsèque selon l'espèce plasmodiale considérée et les conditions de température pour la période et le lieu d'étude.

Dans les conditions climatiques tropicales, entre 25° et 30 °C, la durée du développement extrinsèque de *P. vivax* est de l'ordre de 7 à 10 jours et de 8 à 12 jours pour *P. falciparum*. Ces valeurs montrent la rapidité de la transmission vectorielle.

La température n'influence pas seulement la durée du développement sporogonique mais également la prévalence des moustiques infectés. Des infections expérimentales au Kenya ont montré que cette prévalence était de 16 %, 8 % et 6 % respectivement à 27 °C, 30 °C et 32 °C. C'est principalement entre les stades gamétocyte et oocinète que l'impact des fortes températures est patent, alors que la transition oocinète-oocyste s'effectue normalement (OKECH *et al.*, 2004).

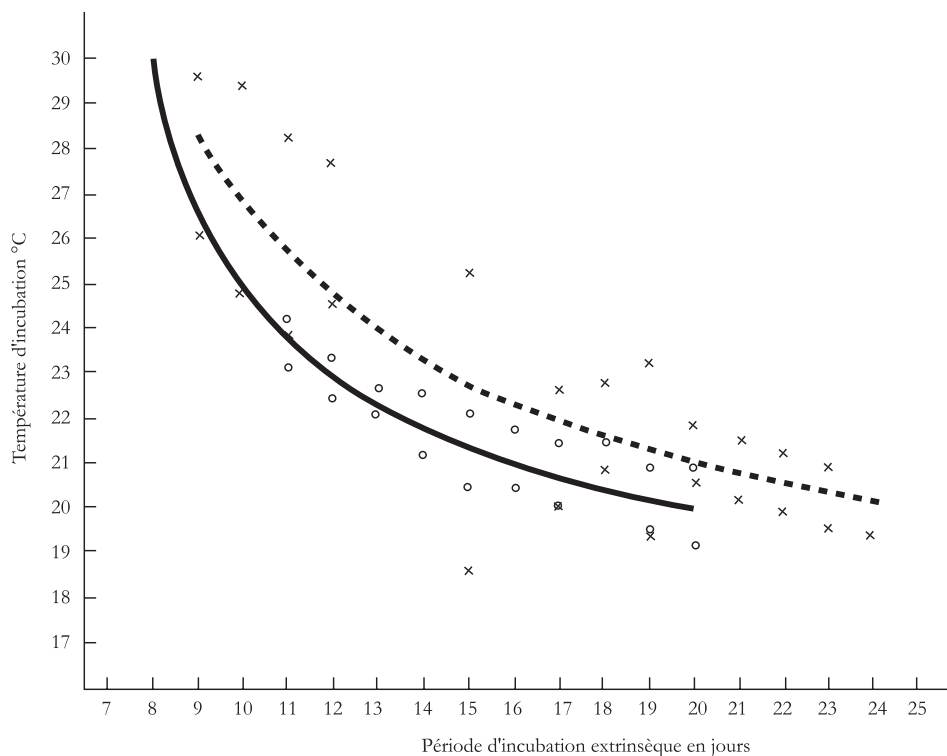


Figure 66
Durée des développements extrinsèques d'incubation
de *P. vivax* (trait plein) et *P. falciparum* (trait discontinu)
chez *Anopheles quadrimaculatus*,
d'après BOYD, 1949

Tableau V
Températures requises pour le développement
sporogonique (en jours) des espèces plasmodiales
qui affectent l'homme,
d'après BOYD, 1949

t° (C)	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
33°	stoppée	stoppée	stoppée	stoppée
30°	7		10	8
27°	8-9	12-14	14-15	10
25°	10	16	15-20	12
20°	16-17		25-30	23-24
18°		stoppée		stoppée
16°	stoppée			

Tableau VI
Durées moyennes du développement sporogonique
des espèces plasmodiales qui affectent l'homme,
d'après BOYD, 1949

Espèces plasmodiames	Souches	Vecteurs	Durées (en jours)
<i>P. vivax</i>	Chesson	<i>An. freeborni</i>	11
<i>P. vivax</i>	Chesson	<i>An. quadrimaculatus</i>	12
<i>P. falciparum</i>	Malayan IV	<i>An. freeborni</i>	12
<i>P. falciparum</i>	Mc Lendon	<i>An. freeborni</i>	14
<i>P. ovale</i>	?	<i>An. freeborni</i>	14
<i>P. ovale</i>	d'Afrique de l'Ouest	<i>An. balabacensis</i>	15
<i>P. malariae</i>	?	<i>An. freeborni</i>	17
<i>P. malariae</i>	?	<i>An. atroparvus</i>	15-21

INTÉGRATION DES CYCLES GONOTROPHIQUES ET DU DÉVELOPPEMENT SPOROGONIQUE : IMPORTANCE DE LA LONGÉVITÉ DES VECTEURS

Le cycle de transmission est classiquement représenté comme une boucle, avec une piqûre où l'anophèle s'infecte puis une piqûre où l'anophèle inocule le *Plasmodium*.

On présente souvent les phases d'évolution du parasite chez l'homme (dans le foie puis le sang) et le vecteur (fig. 65). Ce cycle biologique ou « parasitologique » a une dimension temporelle qui doit être considérée à 2 niveaux :

- le temps que met le parasite pour évoluer chez le vecteur (= développement sporogonique) alors que l'anophèle poursuit son rythme de vie et accomplit normalement ses cycles gonotrophiques (piqûre-ponte) ;

- la durée de vie de l'anophèle avec des sporozoïtes dans les glandes salivaires pendant laquelle il piquera des sujets humains en leur inoculant le(s) *Plasmodium*.

Dans les conditions naturelles, pour qu'il y ait transmission du *Plasmodium*, c'est-à-dire inoculation des sporozoïtes, il faut que la longévité des femelles d'anophèles soit supérieure à la durée du développement sporogonique de l'espèce

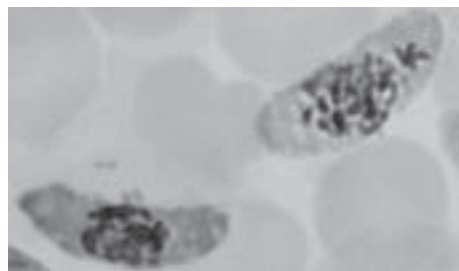


Photo 20
Gamétocytes femelle (à gauche) et mâle (à droite)
de *Plasmodium falciparum* dans le sang
d'un patient infecté.

© IRD/V. Robert

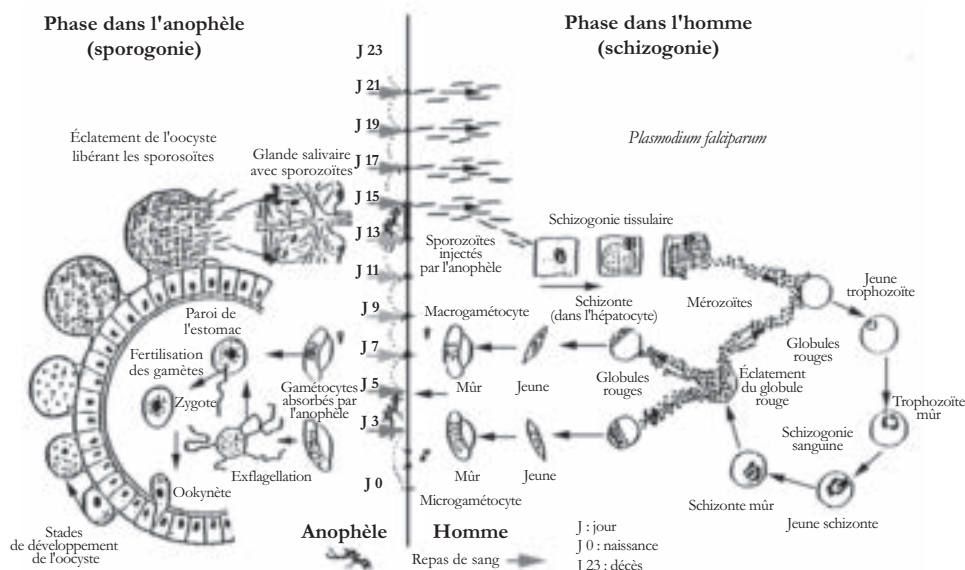


Figure 67
Le cycle épidémiologique de *P. falciparum*

plasmodiale considérée et qu'au-delà de cet âge épidémiologiquement dangereux, les femelles d'anophèles piquent alors régulièrement les sujets humains.

Les femelles ne survivant pas au-delà de cet âge critique ne pourront pas transmettre les *Plasmodium*, même si elles sont infectées, puisque, tant que le parasite n'a pas atteint les glandes salivaires, il ne peut pas être transmis à l'homme. Les femelles survivant au-delà de cet âge critique pourront, éventuellement, transmettre les *Plasmodium* et ce jusqu'à la fin de leur vie, bien que le nombre de sporozoïtes diminue avec l'âge. Le nombre d'inoculations sera fonction du temps de survie (appelé « espérance de vie infectante ») et de la fréquence des contacts hôte/vecteur, c'est-à-dire de la durée du cycle gonotrophique et de l'anthropophilie des anophèles considérés.

On peut alors décrire la transmission de façon épidémiologique en intégrant cette notion de longévité avec une nouvelle traduction des cycles concomitants du *Plasmodium* et du cycle biologique du vecteur (fig. 67).

Avec cette présentation épidémiologique des cycles biologiques du *Plasmodium* et du vecteur, on peut didactiquement examiner 3 cas en considérant une longévité moyenne d'une femelle d'*An. gambiae* de 22 jours.

Premier exemple

Si on considère que dans les conditions locales :

- le cycle gonotrophique des femelles pares est de 2 jours ;
- le développement sporogonique n de *P. falciparum* est de 10 jours ;

- la femelle anophèle prend son premier repas de sang à l'âge de 3 jours (J3), et ce repas n'est pas infectant ; puis elle prend son 2^e repas de sang à J5 et absorbe alors des gamétocytes de *P. falciparum*, la femelle est alors infectée et elle sera infectante à l'âge de 15 jours, lorsque les sporozoïtes auront atteint les glandes salivaires ;
- avant cet âge « épidémiologiquement dangereux », entre son repas infecté (J5) et le premier repas potentiellement infectant pour l'homme (J15), elle a pris 4 repas de sang (J7, J9, J11 et J13) qui sont tous non infectants pour les sujets humains même si la femelle est « infectée » ;
- à partir de cet âge épidémiologiquement dangereux, tous les repas de la femelle, c'est-à-dire à J15, J17, J19 et J21 (dans ce cas de figure), sont potentiellement infectants pour les sujets humains piqués ;

il y a inoculation de sporozoïtes à 4 reprises avant que la femelle ne meure au 22^e jour, en ayant effectué au total 10 repas de sang au cours de sa vie. Dans les mêmes circonstances, si la femelle vit un mois (30 jours), le nombre de repas sanguins potentiellement infectants pour l'homme pourrait être de huit. Si elle vit seulement deux semaines (14 jours), elle ne peut pas transmettre de *Plasmodium*.

La transmission du *Plasmodium* s'effectue uniquement après qu'un certain nombre de repas aient été effectués et que le vecteur soit devenu infectant. Elle se poursuit tant que la femelle survit avec des sporozoïtes dans ses glandes salivaires.

Cette présentation des cycles gonotrophiques associée au développement sporogonique montre tout l'intérêt, et l'importance épidémiologique, de la réduction de la longévité qui peut permettre la réduction, voire l'arrêt de la transmission du *Plasmodium*, du vecteur au sujet humain, même si la densité des anophèles est élevée.

Deuxième exemple

En considérant les mêmes paramètres de durée du cycle gonotrophique et du développement sporogonique (respectivement 2 et 10 jours) et de durée de vie de la femelle (22 jours), mais si la femelle anophèle ingurgite des gamétocytes lors de son 4^e repas de sang, à 9 jours, elle devient potentiellement infectante pour l'homme à J19 et peut inoculer des *Plasmodium* à 2 reprises, lors des repas pris aux 19^e et 21^e jours. Au total, sur les 10 repas de sang effectués, deux seulement peuvent entraîner des inoculations de *Plasmodium*.

Troisième exemple

Si on considère le cas d'une femelle anophèle :

- ayant un cycle gonotrophique de 3 jours et une longévité de 22 jours ;
- prenant son premier repas de sang à l'âge de 3 jours et ce repas n'est pas infectant ;
- prenant son 2^e repas à l'âge de 6 jours et absorbant alors des gamétocytes de *P. vivax* ; évoluant à la température de 27 °C, permettant le développement sporogonique de *P. vivax* en 9 jours.

Dans ces conditions :

- à l'âge de 15 jours, la femelle a des sporozoïtes dans les glandes salivaires et les repas de sang successifs qu'elle prendra seront potentiellement infectants pour les sujets humains ;
- avant cet âge épidémiologiquement dangereux, la femelle prend 2 autres repas de sang, à J9 et J12, qui ne sont pas infectants pour le sujet humain bien que la femelle d'anophèle soit effectivement porteuse de *Plasmodium* ;
- à partir de cet âge épidémiologiquement dangereux (J15) tous les repas seront potentiellement infectants, c'est-à-dire ceux pris aux jours J18 et J21 (au 22^e jour la femelle meurt).

Dans cette situation il y a seulement 3 inoculations de *Plasmodium*, la femelle d'anophèle a effectué 7 repas au cours de sa vie mais seuls 3 d'entre eux ont été infectants pour l'homme. Si la longévité avait été de 30 jours, elle aurait pu effectuer 6 repas infectants (J15, J18, J21, J24, J27 et J30).

Cette mise en relation du cycle gonotrophique pour l'anophèle et du développement sporogonique pour le *Plasmodium* montre qu'il n'y a pas une piqûre « infectante » par anophèle mais un nombre variable de piqûres effectuées par une femelle d'anophèles, dont seulement certaines seront infectantes pour l'hôte vertébré. Ce nombre de piqûres effectuées par un anophèle infecté est principalement fonction de la longévité et de l'anthropophilie des vecteurs.

On comprend les possibilités de faible, voire de non-transmission si :

- la femelle absorbe des gamétocytes alors qu'elle est déjà « âgée » ;
- la longévité est courte ; on peut penser qu'une longévité < 2 semaines ne permettra pas aux anophèles d'assurer la transmission des *Plasmodium*.

La proportion d'anophèles femelles qui survivent au-delà des n jours nécessaires pour le déroulement de la sporogonie dépend du taux quotidien de survie p .

Dans le cas d'une population anophélienne, il faut qu'une forte proportion de spécimens dépasse l'âge épidémiologiquement dangereux p^n pour que la transmission se maintienne.

On constate dans le tableau VII l'importance de la longévité et de sa réduction ; par exemple pour un développement sporogonique n de 12 jours, on voit :

- qu'une réduction de 11 % du taux quotidien de survie, de 0,9 à 0,8 entraîne une réduction de 75 % de la proportion de la population anophélienne dépassant l'âge épidémiologiquement dangereux, passant de 28 % à 7 % ;
- qu'une réduction de 22 % du taux quotidien de survie de 0,9 à 0,7 entraîne une réduction de 96 % des possibilités de survie anophélienne donc de transmission plasmodiale

D'où l'importance d'intégrer les données entomologiques et parasitologiques pour estimer les risques de transmission.

Tableau VII
Proportion d'anophèles qui survivent
au-delà de la durée du développement sporogonique n
en fonction du taux quotidien de survie p

p	pⁿ (si n = 8 jours)	pⁿ (si n = 10 jours)	pⁿ (si n = 12 jours)
0,90	0,43	0,35	0,28
0,80	0,17	0,11	0,07
0,70	0,06	0,03	0,01
0,60	0,02	0,006	0,002
0,50	0,004	9 10 ⁻⁴	2,4 10 ⁻⁴

De nombreuses conditions (entomologiques, parasitologiques, humaines, écologiques, climatiques, etc.) doivent être réunies pour qu'il y ait une transmission biologique du *Plasmodium*. Ces paramètres peuvent alors être considérés comme des « cibles » dans les opérations de lutte antivectorielle.

LES INDICATEURS DE LA TRANSMISSION

Depuis le travail fondamental de MACDONALD (1957), on utilise couramment en paludologie les symboles mathématiques suivants :

ma = densité anophélienne agressive pour l'homme, ou taux de piqûres, estimée en nombre de piqûres d'anophèle par unité de temps, généralement par nuit, par mois, par période (saison) ou par an ;

m = densité anophélienne ;

a = nombre de sujets humains piqués en 1 jour par 1 anophèle femelle ; il correspond au rapport : taux d'anthropophilie/durée du cycle gonotrophique (qui est exprimé en jours) ; par exemple, si l'anthropophilie est de 0,9 et le cycle gonotrophique de 2 jours alors **a** = 0,45 ;

b = proportion d'anophèles piquant un sujet humain avec dans leurs glandes salivaires des sporozoïtes effectivement infectants (= anophèles infectés-infectants) ;

p = probabilité quotidienne de survie de la population anophélienne considérée (généralement calculée à partir du taux de parturité (voir p. 65) ; à partir de **p**, on calcule la proportion de spécimens qui dépassent l'âge épidémiologiquement dangereux (**pⁿ**), l'espérance de vie (1/-lnp) et l'espérance de vie infectante (**pⁿ**/-lnp) [ln désigne le logarithme népérien] ;

n = durée, en jours, de la sporogonie pour l'espèce plasmodiale étudiée dans la zone et pendant la période considérée ;

s = proportion d'anophèles avec des sporozoïtes dans les glandes salivaires (ou avec de l'antigène CSP) ;

x = soit la proportion de sujets humains (ou de la classe d'âge étudiée) infectés avec des parasites dans le sang, soit l'indice gamétocytaire de la population humaine. (Macdonald définit **x** comme la proportion de la population infectée, c'est-à-dire l'indice plasmodique bien qu'il utilise ce paramètre pour la formule du calcul de l'indice sporozoïtique où, clairement, **x** se réfère aux gamétocytes infectant les anophèles. Par contre, on retrouve la notion de **x** = proportion de sujets infectés, donc l'indice plasmodique, dans ses calculs des seuils. Il faut donc faire attention dans le maniement de ce paramètre que l'on pourrait alors représenter par x_p pour l'indice plasmodique et x_g pour l'indice gamétocytaire) ;

h = proportion de la population humaine recevant une inoculation en un jour ; actuellement, on utilise surtout ce paramètre **h** pour représenter le taux d'inoculation entomologique qui s'exprime en nombre de piqûres d'anophèles infectés par homme et par unité de temps, avec deux formulations principales (cf. *infra*) ;

L = valeur limite de la proportion de sujets infectés x_p quand l'équilibre prédit par le modèle est atteint ; en pratique, cet équilibre n'est jamais atteint car les paramètres du modèle varient continuellement ;

r = proportion de la population humaine infectée qui passe de l'état « infecté » à l'état « non infecté, réceptif » en un jour (souvent appelé aussi « taux de guérison parasitaire ») ;

t = temps, en jours, à partir du début de l'intervalle d'incubation considéré ;

i = temps moyen, en jours, entre l'ingestion des gamétocytes par un anophèle et le développement de gamétocytes infectants, dans un cas secondaire, infecté par cet anophèle ; également désigné par « intervalle d'incubation » ;

y = la proportion du temps total écoulé, pendant un intervalle d'incubation, au cours duquel la population humaine est infectante pour les anophèles ;

z = taux de propagation (ou taux de reproduction) du parasite = nombre d'infections secondaires issues d'un unique cas primaire infectant pour la population anophélienne de la zone ou la période considérée ;

z₀ = limite de **z** quand **x** tend vers 0 (= « taux de reproduction de base », parfois indiqué aussi sous la forme **R₀**) = nombre d'infections secondaires dans une population humaine non infectée et entièrement réceptive, à partir de l'introduction d'un cas d'infection primaire et en présence d'une population anophélienne donnée.

En général, quatre indicateurs sont utilisés pour évaluer quantitativement la transmission : le taux d'inoculation, le taux de reproduction, la capacité vectorielle et l'indice de stabilité.

Le taux d'inoculation

Il peut être calculé avec deux formules, celle établie par ROSS (1911) puis celle de MACDONALD (1957).

Ross a développé sa « *theory of happenings* » (d'où le h) avec pour indicateur de base le taux quotidien d'inoculation entomologique h qui correspond au nombre moyen de piqûres d'anophèles infectés reçues par 1 sujet humain en 1 nuit avec la formule désormais classique $h = ma s$

Pour ne pas le confondre avec la formulation préparée par Macdonald (cf. *infra*), on tend à l'écrire sous la forme h_e .

Dans la formule, ma correspond au nombre de piqûres reçues par homme et par nuit et s correspond à l'indice sporozoïtique établi par dissections classiques ou, désormais, par recherches ELISA de la protéine circumsporozoïtaire (CSP) ou par recherche de l'ADN du *Plasmodium* par PCR (FONTENILLE *et al.*, 2001).

Ce taux d'inoculation est estimé en nombre de piqûres d'anophèles infectés par nuit, mais il peut aussi être évalué par mois, par saison pluvieuse/sèche ou par an. C'est un indicateur facile à calculer qui renseigne sur l'intensité de la transmission. Il est entaché des biais habituels aux techniques d'échantillonnage des anophèles et de recherches de l'infectivité. Il est intéressant pour les études épidémiologiques et pour les actions de lutte antivectorielle en estimant son évolution avant/après, sous réserve de conserver exactement les mêmes méthodologies.

MACDONALD (1957) modifie cette formule en ajoutant le paramètre b , de sorte que ce taux d'inoculation modifié désigne alors le « nombre moyen de piqûres infligées quotidiennement à un sujet humain par des moustiques infectés avec des sporozoïtes effectivement infectants », i.e. le nombre de piqûres infectées réellement infectantes, et il s'écrit alors $h = ma b s$

Pour ne pas le confondre avec la présentation de Ross, on tend à l'écrire h_p , pour taux d'incidence parasitologique.

Macdonald établit par ailleurs la formule classique du calcul de l'indice sporozoïtique :

$$s = \frac{ax_p^n}{ax_g - \ln p}$$

(où x est l'indice gamétocytaire, donc x_g). Ainsi h_p devient :

$$h_p = \frac{ma^2 b x_g p^n}{ax_g - \ln p}$$

Le taux de reproduction de Macdonald

MACDONALD (1957) a calculé le taux de reproduction selon la formule :

$$z = \frac{ma^2 b p^n}{r (-\ln p)}$$

Macdonald considère que le concept le plus important est celui du taux de propagation (ou reproduction) du parasite par le vecteur, ce taux est établi ainsi : 1 sujet infecté, infectant, non immun, est infectant pendant $1/r$ jours. Pendant chacun de

ces jours, il est piqué par ma femelles d'anophèles et chacune a une espérance de vie infectante de $p^n/(-lnp)$; au cours de cette période chaque anophèle va piquer en moyenne a sujets humains/jour, et la proportion de piqûres d'anophèles infectés, réellement infectantes est b . Dans ces conditions, le nombre total potentiel d'infections « secondaires » (= nombre de personnes nouvellement infectées) distribuées dans la communauté humaine par une population anophélienne, à partir d'un unique « cas primaire » non immun et infectant, est évalué par cette formule devenue classique.

Si le taux de propagation est < 1 , cela signifie que le *Plasmodium* ne peut demeurer dans cette communauté et la parasitose a tendance à s'éteindre, c'est sur ce principe qu'ont été développés des programmes de lutte.

Si le taux de propagation est > 1 , la propagation du parasite persiste et ses caractéristiques épidémiologiques dépendent essentiellement de la longévité et de l'agressivité des anophèles.

En zone d'endémie il y a un net décalage entre ce taux de propagation et la situation réelle de la parasitémie plasmodiale, aussi Macdonald envisage la possibilité de « freins » à trois niveaux :

- le développement de l'immunité qui limite la durée de l'infectivité humaine ($1/r$) ;
- l'existence d'infections antérieures chez les sujets humains recevant ces piqûres d'anophèles infectés et qui limitent le développement de ces nouveaux parasites inoculés (c'est la notion de surinfections et d'immunité concomitante) ;
- l'existence d'infections antérieures chez l'anophèle qui limitent ses possibilités d'acquérir et développer de nouvelles infections.

Ces facteurs interviennent pour limiter ce taux de propagation de base à un « taux net de propagation » (ou « taux net de reproduction ») du parasite qui, dans le cas de paludisme stable, peut être estimé par la formule $z_0 = p^n/p^n \cdot s$.

Le taux net de propagation n'est composé que de paramètres entomologiques (longévité p , infectivité s) et de la durée du développement sporogonique n .

Il faut noter, d'un point de vue mathématique, que ce terme de « taux » n'est pas correct puisqu'il s'agit en fait d'un nombre, mais l'usage l'a entériné ainsi.

Un des problèmes majeurs dans l'utilisation des formules classiques h_p et z de Macdonald est l'estimation de b qui désigne la proportion des anophèles avec des sporozoïtes dans leurs glandes qui soit effectivement infectante. Une approche consiste à comparer le taux d'inoculation h_p (= $ma b s$) et le taux d'incidence parasitaire $\hat{h}$, établi, par exemple, en suivant la vitesse de repositivation parasitaire d'une cohorte de jeunes enfants initialement négativés par des antipaludiques.

b serait alors le rapport entre ces deux paramètres en considérant que le $h_p = \hat{h}$ donc $b = \hat{h}/ma s$ et représenterait le pourcentage de piqûres infectées se traduisant par une

nouvelle infection plasmodiale décelable. Mais, dans ce cas, interviennent tous les facteurs immunitaires des sujets humains, qui ne sont pas quantifiables aisément, et qui limitent la présence et le nombre (donc la décelabilité) des *Plasmodium* dans le sang périphérique. Ce sujet reste donc matière à débats et ce paramètre **b** ne peut être estimé simplement par les méthodes habituelles d'étude du paludisme.

Le problème du taux de reproduction vient d'être réanalysé dans le contexte de la lutte antipaludique (SMITH *et al.*, 2007).

Ces difficultés limitent alors l'emploi des formules de Macdonald et incitent plutôt à l'utilisation de la capacité vectorielle.

La capacité vectorielle de Garrett-Jones

GARRETT-JONES (1964) a établi la formule suivante pour la capacité vectorielle :

$C = ma^2p^n / -lnp$. Sa démarche est comparable à celle de Macdonald : 1 homme impaludé, infecté, infectant, est piqué chaque jour par **ma** anophèles ; certaines de ces femelles vont survivre, devenir infectées et infectantes et vivre un certain nombre de jours au-delà de l'âge épidémiologiquement dangereux et transmettre le parasite. Leur espérance de vie infectante est $p^n / -lnp$; pendant cette période, les femelles survivantes piquent quotidiennement **a** sujets humains. Ces piqûres infectées représentent donc autant de nouvelles infections distribuées dans la communauté humaine par la population anophélienne considérée.

Dans ces conditions, le produit du taux quotidien de piqûres **ma** par l'indice d'anthropophilie journalière **a** par la longévité infectée $p^n / -lnp$ représente « le nombre d'infections nouvelles faites en 1 jour par une population de vecteurs à partir d'un cas unique (sujet humain) infecté-infectant ».

Donc la capacité vectorielle de Garrett-Jones correspond au taux de propagation de Macdonald, mais presque strictement entomologique (la seule référence au *Plasmodium* étant la durée du développement extrinsèque **n**) et établi sur une base quotidienne.

Ainsi, $z = C b / r$ ou $C = z r / b$ et, avec **b** = 1, on a $C = z r$.

On note que :

- par rapport au taux d'inoculation **h**, la capacité vectorielle ne tient pas compte de l'infectivité **s** du vecteur ;
- par rapport au taux de propagation **z**, la capacité vectorielle ne tient pas compte :
 - de l'infectivité de l'homme pour l'anophèle $1/r$,
 - de l'infectivité de l'anophèle pour l'homme **b**.

La capacité vectorielle doit être évaluée pour chaque espèce anophélienne considérée, et, dans les zones ou périodes où coexistent plusieurs espèces, les capacités vectorielles de chaque espèce doivent alors être additionnées.

Ce paramètre a été très utilisé dans les modèles classiques, avec différentes présentations, le but étant de faire correspondre cette capacité vectorielle (ou le taux de reproduction de base) avec les données parasitologiques (prévalence, incidence, voire morbidité) afin d'estimer le niveau à atteindre par une lutte antivectorielle pour avoir un impact sur la prévalence, ou l'incidence plasmodiale, ou la morbidité palustre (MOLINEAUX, 1988).

La capacité vectorielle représente aussi la « réceptivité » d'une zone qui est associée au paramètre « vulnérabilité » (= risques d'introduction du *Plasmodium*) pour estimer le « potentiel paludogène » de la région (ou la période) considérée et donc préparer, et mettre en œuvre (et évaluer), des mesures adaptées de prévention ou de lutte.

L'indice de stabilité de Macdonald

MACDONALD (1957) a calculé l'indice de stabilité par la formule : $a/(-lnp)$.

Il s'agit d'un indice entièrement entomologique incluant 3 paramètres : l'anthropophilie, la durée du cycle gonotrophique (qui permettent de calculer a , égal au rapport entre ces deux paramètres) et la longévité p . Cet indicateur traduit le nombre moyen des contacts avec les sujets humains au cours de la vie du vecteur ; plus grand sera ce nombre, plus l'indice de stabilité sera élevé.

Il y a 2 valeurs qui définissent *a priori* des seuils :

- si l'indice de stabilité est $< 0,5$, on considère que le paludisme est instable ;
- si l'indice de stabilité est $> 2,5$, on considère que le paludisme est stable.

Entre ces deux valeurs, le paludisme est dit « intermédiaire ». Outre cette valeur chiffrée de l'indice de stabilité, plusieurs autres facteurs sont intégrés dans la caractérisation des paludismes stables ou instables (MACDONALD, 1957 ; MOUCHET *et al.*, 2004).

L'estimation des seuils critiques de transmission selon Macdonald

La formule du taux de propagation z a une valeur critique de 1. Il en résulte que :

- avec $z > 1$ la propagation du parasite par les vecteurs est maintenue et augmente ;
- avec $z < 1$ la propagation du parasite par les vecteurs est réduite et si cette tendance est maintenue, il devrait y avoir « extinction » naturelle de la parasitose.

À partir de la formule classique du taux de reproduction de base $z = ma^2bp^n/r (-lnp)$ et de son seuil critique de 1, il est alors possible selon Macdonald, d'estimer divers seuils critiques théoriques en considérant les paramètres un à un comme une variable et les autres comme des constantes :

- densité critique : $m = -lnp r/a^2bp^n$. Cette valeur peut être prise en considération dans les opérations de lutte ou des conditions de très faible endémicité où il y a peu

ou pas d'immunité et r et b sont alors considérés comme des constantes avec des valeurs respectives de 0,0125 pour r et 1 pour b (= toutes les piqûres infectées sont potentiellement infectantes) ;

- taux de piqûres quotidien critique : $ma = -\ln p \ r / abp^n$;
- indice d'anthropophilie journalière critique : $a = -\ln p \ r / mbp^n$;
- espérance de vie infectante critique : $p^n / -\ln p = r / ma^2 b$;
- capacité vectorielle critique :
 - si on compare z_0 et la capacité vectorielle C , on constate que $z_0 = C \ b / r$,
 - en considérant que $b = 1$, on a $z_0 = C / r$ ou $C = z_0 \ r$,
 - avec un z_0 critique de 1, on obtient alors comme valeur critique de la capacité vectorielle $C = r$ et donc il faut $C < r$ pour obtenir des valeurs inférieures au seuil critique.

Les calculs des seuils critiques théoriques ont ainsi pu être appliqués à des zones de transmission permanente au Congo (CARNEVALE *et al.*, 1985) et de transmission saisonnière au Burkina Faso (GAZIN *et al.*, 1988).

La proportion de personnes infectées

Macdonald reprend les analyses de Ross, en considérant un taux quotidien d'inoculation h_p constant, indépendant de la proportion de personnes infectées et qui reflétait la situation habituelle des enfants en zone d'endémie. En situation de superinfection, il propose de calculer le risque d'être infecté R par la formule $R = r - h$ où

- r est la proportion de personnes qui ont reçu une seule piqûre infectée et qui « retournent » à un état non infecté en un jour (= « taux quotidien de guérison parasitologique ») et
- h est le taux d'inoculation calculé par la formule de Macdonald mais qu'on remplace par $\hat{h}$ = taux d'incidence parasitologique qui lui, peut être calculé à partir de paramètres biologiques relativement accessibles.

Dans ces conditions :

- si $\hat{h} < r$

alors L , la valeur limite de la prévalence plasmodiale à l'équilibre est égale à

$$L = h / r \text{ et}$$

l'indice plasmodique x_p au moment t peut être calculé par la formule

$$x_p = L - (L - x_0) e^{-rt} \text{ (où } x_0 \text{ est la valeur de } x_p \text{ au moment } t_0)$$

- si $\hat{h} \geq r$ la limite de x_p est automatiquement 1 et peut être calculée par la formule $x_p = 1 - (1 - x_0) e^{-\hat{h}t}$

La traduction biologique est simple :

- quand le taux de guérison r est supérieur au taux d'infection $\hat{h}$ un équilibre est atteint et la prévalence plasmodiale est alors égale au rapport entre ces deux paramètres ;
- quand le taux d'infection $\hat{h}$ est égal ou supérieur au taux de guérison r alors la prévalence plasmodiale tend vers 1, c'est-à-dire 100 %.

Quelle que soit la situation, l'évolution de l'indice plasmodique devrait pouvoir être estimée à partir de ces « taux d'infection » et « taux de guérison » et de sa valeur initiale, ce qui constitue une intéressante approche envisageant la dynamique des relations hôte-vecteur-parasite.

Ces analyses de Macdonald ont été très utilisées à l'époque de la campagne mondiale visant à l'éradication du paludisme. Les paramètres $\hat{h}$ et r ont également été très utilisés dans le fameux « Projet Garki » avec des analyses de leurs évolutions selon les classes d'âge et la mise en œuvre de mesures de lutte antivectorielle par aspersions intradomiciliaires avec du propoxur (MOLINEAUX & GRAMICCIA, 1980). Actuellement, des modèles plus sophistiqués ont été développés et ces formules de Macdonald sont moins fréquemment utilisées, mais il reste intéressant de faire état de ces réflexions, avec l'apport des mathématiques dans l'épidémiologie du paludisme.

LA DYNAMIQUE DE LA TRANSMISSION : LE RYTHME ET L'INTENSITÉ

La dynamique de la transmission est définie par deux paramètres majeurs (rythme et intensité) qui caractérisent les inoculations de *Plasmodium* aux sujets humains lors de piqûres d'anophèles infectés par des sporozoïtes dans leurs glandes salivaires.

L'intensité indique le nombre de piqûres d'anophèles infectés reçues par un sujet humain pendant un certain laps de temps (*entomological inoculation rate*, EIR des auteurs anglophones). On parle par exemple de « x piqûres d'anophèles infectés/homme/jour » ou par mois ou par an.

Cette intensité est extrêmement variable d'un lieu à l'autre et d'une année à l'autre dans le même lieu. Il a été rapporté des transmissions de moins de 1 piqûre d'anophèle infecté par homme et par an dans les quartiers centraux de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) (ROBERT *et al.*, 1986b) et de plus de 1 000 piqûres d'anophèles infectés par homme par an près des bassins de pisciculture de Djoumouna (Congo) (CARNEVALE *et al.*, 1985). Dans les villages de savane, des variations du simple au double sont courantes d'une année à l'autre, selon le rythme et l'intensité des pluies, par exemple, qui peuvent favoriser le développement d'une ou plusieurs espèces anophéliennes.

Ces nombres n'ont qu'une valeur indicative car, plus encore que ce total de piqûres d'anophèles infectés, c'est la façon dont ces dernières (rythme, régularité...) sont distribuées au cours de l'année qui pourrait conditionner l'acquisition, et le maintien, de la prémunition qui intervient dans l'expression clinique de la maladie palustre. Cependant, de façon générale, le niveau d'exposition cumulée et la régularité sont liés. Dans les zones où la transmission est intense, elle est généralement répartie sur la totalité de l'année (pérenne) ou sur une grande partie de l'année (subpérenne). Dans les autres zones, plus la période de transmission est brève plus le niveau d'exposition cumulée aux piqûres infectantes d'anophèle est faible.

Une exception notable est constituée par la forêt non dégradée d'Afrique équatoriale où l'intensité de la transmission est faible (car il y a très peu de vecteurs de *Plasmodium* humains sous un couvert forestier intact) et la transmission pérenne ou subpérenne (car le climat a une saisonnalité peu marquée et constamment favorable à la transmission) (LE GOFF *et al.*, 1993).

Le rythme et la régularité caractérisent aussi les variations de la transmission. Le rythme de la transmission dépend généralement du régime des pluies (rythme, nombre de saisons). La régularité de la transmission dépend de la durée de persistance des gîtes larvaires, c'est-à-dire de la régularité des pluies et de la nature des sols et des gîtes larvaires.

Les besoins biologiques des anophèles (avec une phase aquatique pour les stades préimaginaux) impliquent en effet une relation étroite avec les conditions écologiques (température, humidité relative, pluies, etc.) locales et générales. Dans les zones rurales où il pleut pratiquement toute l'année (régions équatoriales), on peut s'attendre à une présence permanente des vecteurs et à une transmission continue. Cette situation peut aussi être retrouvée à proximité de fleuves ou rivières permanentes ou d'aménagements hydro-agricoles constituant des gîtes larvaires propices aux anophèles. Par contre, en zone désertique, ou en saison sèche, il n'y a pas ou peu d'eau stagnante, donc peu de vecteurs, et la transmission est ralentie ou arrêtée, sporadique ou occasionnelle, liée à la présence des gîtes larvaires, naturels (pluies) ou anthropiques (aménagements hydro-agricoles avec une transmission localisée) favorables aux espèces anophéliennes concernées.

Entre ces extrêmes, on peut considérer deux cas exemplaires de transmission :

- saisonnière longue, survenant régulièrement tous les ans et liée au rythme des pluies (régulières mais plus ou moins longues, plus ou moins décalées selon les années). Cette situation est, par exemple, retrouvée dans les zones de savane d'Afrique de l'Ouest avec une pluviosité de l'ordre de 6-8 mois (par exemple au sud du Burkina Faso) et une transmission de l'ordre de 100 à 350 piqûres d'anophèles infectés/homme/an ;
- saisonnière courte (1 à 3 mois) et épisodique, liée aux 2-3 mois de la saison des pluies (par exemple au nord du Burkina Faso) qui, en outre, peuvent être plus ou moins régulières selon les années, cette situation est observée en zone sahélienne avec une transmission d'une dizaine de piqûres d'anophèles infectés par homme et par an.

Cette dynamique de la transmission, en particulier sa régularité, et la durée de la saison sans transmission pourraient influencer l'acquisition, et le maintien, d'une immunité de prémunition qui s'établit plus précocement en zone de transmission intense et permanente que dans les zones de transmission faible et brève, et qui modère l'impact clinique du paludisme (MOUCHET, 1999 ; MOUCHET *et al.*, 2004). La maladie se manifeste alors essentiellement chez les tout jeunes enfants avec une surmortalité générale importante notée, par exemple, en zone rurale du Congo entre 8 et 24 mois (DUBOZ, 1982).

MODÉLISATION DE LA TRANSMISSION

Une parfaite compréhension de ce qui est à l'origine de la grande diversité des faciès épidémiologiques du paludisme à travers le monde, et de son impact sur la santé des populations, nécessite d'intégrer les facteurs déterminant sa répartition, et ses manifestations, dans un système articulé et cohérent. C'est l'objectif de la modélisation mathématique du paludisme.

Idéalement, les modèles trouveraient leur utilité dans :

- la lutte contre le paludisme, pour prédire, et comparer, à moindre coût, l'impact de différentes stratégies de lutte ;
- l'enseignement, pour mieux identifier et pour hiérarchiser par ordre d'importance les différentes composantes de la situation palustre considérée ;
- la recherche, pour comprendre le rôle respectif des facteurs déterminants.

En pratique, les modèles ne sont utilisés que dans ces deux derniers domaines, avec un faible impact sur la santé publique, ce qui souligne leurs limites actuelles.

La modélisation se fait schématiquement en 3 étapes :

- d'abord par l'énoncé des hypothèses sur le fonctionnement du processus modélisé, elles permettent de définir des paramètres chiffrés ;
- ensuite par l'utilisation de données pour ajuster les valeurs des paramètres et tenter de reproduire, par les formules et les calculs, les phénomènes observés ;
- enfin par une série de prédictions, faites avec un autre jeu de données indépendant de celui qui a permis la mise au point du modèle, pour vérifier si les valeurs obtenues par le modèle sont conformes à celles effectivement observées, et, si nécessaire, ajuster le modèle en conséquence.

Il n'existe pas un modèle du paludisme mais des modèles de certains de ses aspects.

La modélisation du paludisme a été envisagée à différents niveaux : relations hôtes-*Plasmodium* (MOLINEAUX & DIETZ, 1999 ; DIEBNER *et al.*, 2000 ; MOLINEAUX *et al.*, 2001 ; EICHNER *et al.*, 2001 ; SMITH *et al.*, 2005 ; DIETZ *et al.*, 2006 ; FILION *et al.*,

2006), génétique de la résistance aux antipaludiques (HASTINGS & MACKINNON, 1998 ; HASTINGS & D'ALESSANDRO, 2000), la dynamique de la transmission des souches chimio-résistantes (ARIEY & ROBERT, 2003 ; HASTINGS & WATKINS, 2005 ; HASTINGS, 2006), etc.

La modélisation de la transmission du paludisme vise à établir des relations mathématiques entre les variations de la fréquence des infections chez les hôtes humains et celle des vecteurs. Elle est la première à avoir été développée, depuis près d'un siècle (ROSS, 1916) et plus particulièrement à l'époque du programme mondial d'éradication. Dans les stratégies actuelles, où l'objectif n'est plus d'éradiquer le parasite mais de limiter son impact sur la morbidité et la mortalité, les modèles historiques n'ont qu'un intérêt pratique limité (zone où le paludisme est épidémique par exemple).

Les modèles de la transmission du paludisme sont très nombreux et diversifiés ; ils ont fait l'objet de différentes revues (NAJERA, 1974 ; BAILEY, 1982 ; DIETZ, 1988 ; KOELLA, 1991). On peut, de façon là aussi schématique, considérer 3 grandes « familles », historiques et conceptuelles, de modèles et les présenter à titre d'exemples : celui de Ross, celui de Macdonald et celui issu du projet Garki, d'où ont été élaborés de nombreux autres modèles plus complexes.

Le modèle de Ross

Le modèle le plus ancien, et le plus simple, de la transmission du paludisme a été élaboré par ROSS (1911) qui considère 2 « états » pour le sujet humain : infecté et non infecté (fig. 68), le taux d'infection ou taux d'incidence $\hat{h}$ correspond au passage de l'état négatif à l'état infecté (positif) ; dans l'autre sens il s'agit du taux de guérison parasitologique r . Ce modèle postule de façon implicite l'absence de surinfection ; un individu infecté ne pouvant recevoir une deuxième infection, il n'aurait que deux possibilités : rester infecté ou guérir. Le taux d'infection $\hat{h}$ peut être exprimé comme le produit de la proportion de sujets infectés q dans la population humaine (= prévalence plasmodiale) et de la capacité vectorielle C des anophèles (MOLINEAUX, 1985) telle qu'elle a été définie par Garrett-Jones avec $\hat{h} = Cq$. Pour une capacité vectorielle donnée, à l'équilibre, le taux de prévalence des sujets infectés dans la population humaine serait alors $q = 1-r/C$.

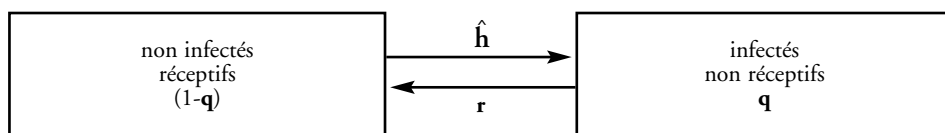


Figure 68

Le modèle de Ross

Les sujets humains non infectés (en proportion $1-q$) sont infectés à un taux $\hat{h}$ constant qui dépend de la capacité vectorielle et des sujets infectés (en proportion q). Ces derniers guérissent à un taux r constant. Pas de surinfection possible.

Cette simple relation implique :

- qu'il existe un niveau de capacité vectorielle en dessous duquel le paludisme ne pourrait se maintenir ;
- que plus la durée de l'infection est courte plus cette capacité vectorielle critique est élevée (ce qui pourrait expliquer l'endémicité de *P. vivax* dans des zones où *P. falciparum* n'est pas endémique) ;
- qu'au-dessus de ce niveau critique, une augmentation de la capacité vectorielle s'accompagne d'une augmentation du taux de prévalence des infectés qui est initialement rapide puis plus lente (relation non linéaire) jusqu'à ce qu'il atteigne un plateau proche de 100 % ;
- qu'une diminution brutale du taux de prévalence des infectés (par un traitement antipaludique par exemple) sans réduction de la capacité vectorielle est suivie d'un retour progressif du taux de prévalence des infectés à son niveau initial ;
- qu'une diminution de la capacité vectorielle s'accompagne d'une diminution progressive du taux de prévalence des infectés jusqu'à atteindre un nouveau niveau d'équilibre.

Ce modèle peut paraître excessivement simpliste ; toutefois, il permet des prédictions réalistes (MOLINEAUX, 1985).

Le modèle de Macdonald

MCKENDRICK (1926), puis MACDONALD (1950) ont fait l'hypothèse, largement soutenue depuis (NYACHIEO *et al.*, 2005 ; GREENHOUSE *et al.*, 2006 ; BERECHKY *et al.*, 2007), qu'une infection n'empêchait pas la *surinfection* et que plusieurs souches plasmodiales pouvaient infecter ensemble, et de façon indépendante les unes des autres, un même individu.

Le modèle développé par MACDONALD (1957) (fig. 69), à partir de celui de ROSS (1911), repose sur les principaux postulats suivants :

- les populations, humaines et de vecteurs, sont homogènes (pas de différence d'immunité acquise, de prise d'antipaludiques ou d'attractivité des moustiques entre individus ; pas de différence de réceptivité entre anophèles) et restent constantes ;
- les anophèles piquent l'homme au hasard (n'importe quel anophèle pique n'importe quel individu) et la probabilité de repas sur l'homme est identique quel que soit le repas et quel que soit l'anophèle ;
- les anophèles deviennent potentiellement infectants *n* jours après avoir été infectés ;
- les anophèles présentent un taux de mortalité constant, quels que soient leur âge et leur infection ;
- les sujets humains infectés sont infectants sans délai ;
- les populations sont stables et il n'y a pas de migration.

Le paramètre essentiel est le nombre de reproduction ou de propagation z_0 (appelé aussi, improprement, taux de reproduction) d'infections plasmodiales dans la population humaine ; c'est le nombre d'infections secondaires attendues à partir d'une seule personne infectée arrivant dans une population humaine non infectée et entièrement réceptive, en présence d'une population anophélienne donnée. Il est calculé par la formule classique de Macdonald (cf. p. 173).

Le taux de reproduction de base dépend :

- de facteurs entomologiques : taux de piqûres sur sujets humains ma , nombre quotidien a de repas sur homme, taux quotidien de survie p des anophèles vecteurs adultes ;
- de facteurs parasitologiques : taux quotidien de guérison parasitologique r (en fait de la durée moyenne en jours d'infectivité de l'homme pour l'anophèle : $1/r$) et la durée n en jours du développement sporogonique de l'espèce plasmodiale considérée.

Dans son modèle, Macdonald présume que toutes les piqûres faites sur un homme infecté seraient infectantes pour l'anophèle ($b_a = 1$).

Ce modèle et sa formulation mathématique sont aisément compréhensibles ; cela a fait son succès qui fut considérable au point d'en masquer ses limites.

Outre sa simplicité, ce modèle présente deux intérêts immédiats :

- le modèle admet que l'endémie palustre ne peut se maintenir que si $z \geq 1$. De la formule de base, il est aisé de déduire que le niveau d'endémie dépend plus du taux quotidien de survie p et de la durée n du cycle sporogonique que de la proportion de repas sanguins faits sur l'homme a et dépend plus de cette dernière que de la densité vectorielle m ou du taux de guérison parasitologique r . On peut donc en déduire que la lutte par des insecticides dirigés contre les vecteurs adultes (= action sur la longévité et la densité) a potentiellement plus d'impact que par des larvicides, chimiques ou biologiques, qui n'agissent que sur la densité ;
- z peut aussi être exprimé en fonction de la capacité vectorielle C de la façon suivante $z = Cb/r$ avec $C = ma^2p^n / -\ln p$. On retrouve ainsi, au coefficient b près et en connaissant le taux quotidien de guérison parasitologique r , le concept de niveau critique de capacité vectorielle en dessous duquel le paludisme ne pourrait plus se maintenir. Ainsi, en admettant que $b = 1$, la valeur critique de C est r (voir p. 177).

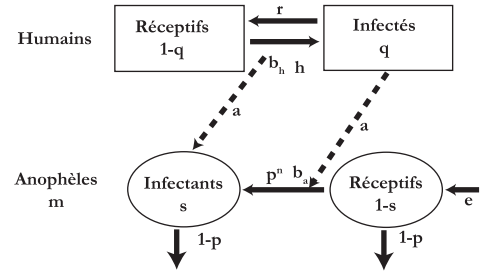


Figure 69
Le modèle de Ross-Macdonald

m = densité vectorielle ;
 e = taux d'émergence ;
 r = probabilité de guérison ;
 p = taux quotidien de survie de l'anophèle ;
 n = nombre de jours ;
 b = probabilité d'infection
 (q pour l'anophèle, h pour l'homme)

Mais ce modèle présente trois limites principales.

■ En tenant compte de la possibilité de surinfection chez l'homme, il serait logique de considérer que le risque d'infection de l'anophèle par l'homme devrait être, lui aussi, proportionnel au nombre d'infections portées par l'hôte humain. Dans son modèle, Macdonald postule de façon implicite que l'infection des vecteurs n'est proportionnelle qu'au pourcentage de sujets humains infectés. Cela revient à considérer qu'il existerait un contrôle drastique de l'infectivité de l'hôte humain dont l'infectivité serait constante quel que soit son niveau d'infection, et la possibilité, ou non, de surinfections humaines n'aurait alors aucune importance au niveau du vecteur. Cette limite dans la formulation mathématique du modèle est à l'origine d'une grande disparité notée entre ses prédictions et les données observées (NAJERA, 1974), particulièrement entre le taux de reproduction de base z calculé et le niveau d'endémie.

■ Une autre limite vient de l'absence de prise en compte de l'hétérogénéité des contacts vecteurs-hommes et de l'hétérogénéité des populations humaines et vectorielles. Le fait de ne pas considérer ces hétérogénéités entraîne, généralement, une surévaluation du seuil critique en dessous duquel l'endémie ne pourrait plus se maintenir. Il en résulte des conclusions exagérément optimistes sur les niveaux d'efficacité et les taux de couverture nécessaires pour que les mesures de lutte permettent la réduction, voire l'extinction de la propagation du parasite. L'échelle (maison, village, district) à laquelle les données sont collectées détermine leur degré d'hétérogénéité et peut donc influencer l'interprétation de la situation épidémiologique dans une région. L'hypothèse d'homogénéité du contact vecteur-homme entraîne aussi une surestimation du taux de prévalence des infections dans les zones de forte endémie (où z est élevé) et une sous-estimation dans les zones où z est bas (DYE & HASIBEDER, 1986). Pour tenir compte de cette hétérogénéité des taux de contact vecteurs-hôtes, DUTERTRE (1976) a utilisé les propriétés de la loi binomiale négative. D'autres ont construit des modèles permettant à chaque individu d'avoir son propre taux de contact avec les vecteurs (DIETZ, 1988). Par ailleurs, si on tient compte d'une augmentation possible du taux de mortalité des anophèles avec l'âge (par une fonction Gompertz), le taux de reproduction de base est diminué. Cela suggère que la formule habituelle de calcul de la capacité vectorielle pourrait tendre à le surestimer considérablement (DIETZ, 1988).

■ Enfin, l'immunité anti-plasmodiale peut tendre à diminuer d'une part la probabilité qu'une piqûre par un anophèle infectant aboutisse à une infection humaine, d'autre part la durée des infections en augmentant l'élimination des parasites et l'infectivité par atteinte des gamétocytes. L'immunité tend aussi à diminuer la « décelabilité » des infections en diminuant la parasitémie. La prise en compte de l'immunité est indispensable dans les situations épidémiologiques de forte endémie où le taux de reproduction de base est bien supérieur à son niveau critique. Il est probable que la modélisation du paludisme épidémique chez des personnes considérées comme « non immunes », ou dans les régions de très faible transmission, ne nécessite pas ce raffinement et puisse être obtenue à partir d'extensions des modèles historiques (DIETZ,

1988). Pour tenir compte de l'acquisition d'une immunité, il a été proposé d'introduire dans les modèles des états temporaires de résistance complète à l'infection (DUTERTRE, 1976 ; ARON & MAY, 1982). Dans tous ces cas, la surinfection chez les immuns diminue le taux de perte de cette immunité. Pour tenir compte de ces considérations, un modèle où le taux de guérison parasitologique et la production de gamétocytes varient en fonction continue du taux d'inoculation a été élaboré par DIETZ (1988).

Le modèle « Garki »

Ce modèle a été construit pour comparer les effets attendus de mesures de lutte différentes, comme la lutte antivectorielle contre les larves ou les adultes ou la chimioprophylaxie de masse, sur la prévalence et l'incidence des infections, détectables, à *P. falciparum* dans la zone de savane de Garki (nord du Nigeria) au cours d'un programme pilote. DIETZ, MOLINEAUX et THOMAS (1974) ont amélioré le modèle de Macdonald en permettant des variations des proportions d'hôtes infectants et en incluant les principaux effets de l'immunité : perte d'infectivité, diminution de la décelabilité et augmentation du taux de guérison parasitologique tenant compte des surinfections (DIETZ *et al.*, 1974 ; MOLINEAUX & GRAMICCIA, 1980 ; DIETZ, 1988). Cependant le modèle ne prend pas en compte la perte d'immunité et le délai d'apparition de gamétocytes infectants. Il a été ajusté aux données entomologiques et parasitologiques recueillies de façon systématique et standardisée dans le cadre du projet. Ce modèle a permis d'obtenir des quantifications relativement réalistes (du moins conformes aux observations) de la relation entre la capacité vectorielle et les taux de prévalence parasitaire (stades sanguins asexués) dans toutes les classes d'âge, y compris leurs variations spatiales, saisonnières ou dues aux aspersions d'insecticides (propoxur). Mais les « prédictions » du modèle n'ont pas été conformes aux situations observées après ces aspersions et l'utilité des modèles dans les campagnes de lutte antivectorielle a donc été largement discutée. Il a ensuite été surtout utilisé pour l'enseignement et a connu de nombreux développements (NEDELMAN, 1984). Il a été adapté pour étudier l'effet de l'immunité bloquant la transmission de *P. vivax* en zone d'endémie (DE ZOYSA *et al.*, 1991). Il a aussi servi de base à d'autres modèles pour l'étude de l'impact potentiel de différents types de vaccins antipaludiques tenant compte de l'effet *boosting* de réinoculations naturelles (STRUCHINER *et al.*, 1989, 1994 ; HALLORAN *et al.*, 1989).

Bien que les résultats de ces modèles doivent être interprétés avec précaution, il apparaît clairement que ces analyses quantitatives et théoriques peuvent être intéressantes pour l'identification des principaux paramètres puis la planification et l'évaluation d'actions de lutte, à condition de bien tenir compte des situations épidémiologiques concernées et pour l'éventuelle future utilisation des vaccins sur le terrain.

En conclusion, à propos de la modélisation de la transmission, trois points méritent d'être soulignés.

La question posée et l'objectif de la modélisation doivent être énoncés clairement avant le début du processus. C'est la condition *sine qua non* pour que le choix des postulats et des paramètres à retenir dans le modèle soit adapté. Cela permet de limiter la complexité des modèles et d'en assurer, sans la garantir, la pertinence. Réciproquement, un modèle développé pour un objectif particulier peut être inadapté pour un autre objectif et donner des résultats erronés lorsqu'il est utilisé dans une situation éloignée du contexte initial pour lequel il a été élaboré (McKENZIE, 2000 ; MCKENZIE *et al.*, 2002 ; MCKENZIE & SAMBA, 2004 ; MCKENZIE & BOSSERT, 2005).

L'utilisation de modèles en santé publique n'est appropriée que pour une partie du processus de décision. Elle pose le problème du coût de leur développement, de leurs biais et de leur imprécision. Leurs résultats doivent être interprétés avec précaution et esprit critique. L'estimation directe, sur le terrain, des paramètres des modèles peut aussi poser des problèmes méthodologiques majeurs. C'est le cas de l'estimation entomologique de la capacité vectorielle lorsqu'elle est faible. Il peut alors être judicieux de préférer des estimations indirectes, même approximatives, par les taux de prévalence ou d'incidence des infections. Ces limites expliquent probablement la rareté de l'utilisation des modèles en santé publique.

Peu de modèles ont été développés pour comprendre les déterminants de la morbidité et de la mortalité palustres dans le contexte général de la diversité des situations épidémiologiques. Ce sont pourtant les cibles des stratégies actuelles de lutte contre le paludisme, plus que l'infection plasmodiale elle-même, qui ont fait l'objet de la plupart des modèles construits jusqu'à présent.

6 Faciès et typologie du paludisme en Afrique sud-saharienne

HISTORIQUE DU CONCEPT

Selon MOUCHET et ses collaborateurs (2004), en Afrique sud-saharienne, le paludisme constitue une véritable « composante de l'environnement humain ». Stable ou instable, le paludisme est présent dans toute la zone au sud du Sahara, les seules exceptions sont les hautes montagnes d'Éthiopie, les déserts les plus extrêmes, et quelques quartiers de grandes villes. L'omniprésence du paludisme fait de l'Afrique une région à part des autres régions biogéographiques. La cause première de cette situation est essentiellement entomologique : les vecteurs africains sont les meilleurs du monde.

Au-delà de la classification du paludisme basée sur l'observation parasitologique de la présence du parasite dans le sang (l'indice plasmodique des enfants de 2-9 ans), il est possible de proposer une autre classification du paludisme intégrant plusieurs facteurs environnementaux intervenant dans les relations hôte/vecteur/parasite, facteurs qui sont variables selon les conditions écologiques. L'objectif de cette nouvelle approche est une stratification épidémiologique démontrant la diversité du paludisme.

La notion de faciès prend en compte l'écosystème, avec ses composantes écologiques et épidémiologiques. Elle intègre les dynamiques de la transmission en fonction de la variabilité des facteurs abiotiques et biotiques des biotopes. Un faciès pourrait ainsi être défini comme un ensemble de lieux dans lesquels le paludisme présente les mêmes caractéristiques de transmission, de développement de l'immunité et de manifestations pathologiques. La notion de faciès fait la part belle au constat de la variabilité du paludisme (« des paludismes » pour certains) en insistant sur les différences inter-faciès tout autant que sur les points communs intra-faciès.

La méthode de stratification épidémiologique s'applique en Afrique continentale (JULVEZ *et al.*, 1992) comme à Madagascar (MOUCHET *et al.*, 1993) ou aux Comores (BLANCHY *et al.*, 1999) et permet de mieux définir des stratégies de lutte adaptées aux différentes conditions rencontrées sur le terrain. Elle peut s'appliquer aux autres zones impaludées dans le reste du monde bien que les niveaux d'endémie y soient nettement moins élevés (à l'exception de la Papouasie-Nouvelle-Guinée).

Le point de départ est la prise en compte de la considérable variabilité des niveaux de transmission en Afrique, tant en intensité qu'en saisonnalité et en régularité. Chaque sujet peut être contaminé, de sa naissance à sa mort, entre une dizaine de fois et une dizaine de milliers de fois. Cette variabilité a des conséquences à plusieurs

niveaux : biologiques, immunologiques, pathologiques, etc. Soumise à une forte et permanente infection plasmodiale, la population développe une prémunition, immunité temporaire, non stérilisante et maintenue par l'infection, elle-même entretenue par la transmission. Cette prémunition est essentielle pour expliquer que dans ces conditions de surinfection palustre, un certain équilibre peut s'instaurer entre la population humaine et sa population plasmodiale, alors qu'une unique piqûre d'un anophèle infecté suffit à déclencher un accès aigu potentiellement mortel chez les sujets immunologiquement « naïfs ».

Si on veut mieux lutter contre le paludisme, la première étape est de mieux comprendre ses particularités épidémiologiques dans ses environnements écologiques et sociologiques.

Historiquement, on pourrait relever trois étapes dans le concept de faciès épidémiologique en Afrique sud-saharienne avec les réflexions de Wilson (*in* BOYD, 1949), CARNEVALE *et al.* (1984) puis MOUCHET *et al.* (1993).

La première classification est due à Bagster Wilson (*in* BOYD, 1949) pour qui l'Afrique sud-saharienne peut être globalement divisée en 3 zones :

- entre les latitudes 10° N et 10° S, la transmission du paludisme, en zones de faible altitude, est pratiquement permanente ; au-delà de 2 000 m d'altitude le paludisme est absent ;
- entre les latitudes 10° et le 20°, N et S, la transmission est saisonnière, à toutes les altitudes ;
- les autres zones, où le paludisme se maintient uniquement dans les endroits humides et à faible altitude comme dans les zones sahéliennes.

Les observations de HACKETT (1941), WILSON et WILSON (1937) et WILSON et NOTLEY (1943) ont été reprises et synthétisées par WILSON (1949) qui identifie 4 principaux modèles ou « groupes » de paludisme en fonction des modalités de la transmission, liées à la diversité des situations climatiques, et ses conséquences en termes de morbidité palustre et de mortalité (Encadré 25).

L'association des deux principaux vecteurs, *An. gambiae* et *An. funestus* avec leur écologie larvaire différente, permet à Wilson de relever une grande diversité de situations en Afrique centrale et australe avec ses conséquences au niveau de l'incidence du paludisme. Wilson remarque qu'en Afrique l'hyperendémicité ne dépend pas seulement de la forte densité d'*An. gambiae*, mais de son infectivité avec des indices sporozoïtiques très élevés de l'ordre de 5 à 12 % généralement. Le facteur clé identifié est l'humidité qui intervient sur la longévité des vecteurs. Wilson considère que dans ces zones, l'infectivité humaine est « substantiellement confinée » aux jeunes enfants (< 3 ans) où les indices gamétocytiques peuvent atteindre 20-35 % mais il a été prouvé ultérieurement que les autres classes d'âge pouvaient participer à l'infectivité des vecteurs.

Encadré 25
Les quatre principaux groupes de
paludisme, selon WILSON (1949)

Wilson met l'accent sur la régularité de la transmission et ses traductions cliniques en reconnaissant 4 « groupes » principaux.

Groupe I. Il s'agit des zones où la transmission se maintient pratiquement toute l'année avec seulement des variations saisonnières. Il y a de constantes réinfections des populations humaines avec une forte morbidité et une mortalité de quelque 10 % chez les enfants. Mais les adultes ont acquis un haut degré d'immunité de sorte qu'ils sont pratiquement protégés de toute attaque palustre dans leurs propres pays et aussi très résistants aux infections qui pourraient être acquises ailleurs. En l'absence de protection adaptée, les personnes vivant dans de telles zones sont sujettes à de fréquentes attaques de paludisme. Un paludisme d'une telle intensité est présent le long des côtes d'Afrique occidentale et dans l'intérieur des terres des zones équatoriales, au Congo, mais aussi en Ouganda, Kenya, Tanzanie dans les zones d'altitude inférieure à 1 200 m environ. Les indices spléniques sont de l'ordre de 70 à 100 % avec une forte diminution chez les adultes (30-50 %) traduisant bien l'acquisition de l'immunité. Les indices parasitaires sont les plus élevés chez les enfants 1-5 ans où ils peuvent atteindre 100 %, mais ils diminuent avec les classes d'âge et sont rarement supérieurs à 40 % chez les adultes avec des densités parasitaires très nettement inférieures à celles notées chez les enfants. Il n'y a pas de variations saisonnières des indices parasitaires sauf chez les enfants. Il s'agit d'un paludisme de forte endémie, qui est présent dans une grande partie de l'Afrique tropicale.

Groupe II. Il s'agit de zones où la transmission est régulière chaque année, saisonnière longue, avec une interruption de l'ordre de 6 mois, liée au rythme des pluies. Les populations de ces zones ont un très haut degré de résistance au paludisme mais ne sont pas totalement exemptes d'accès palustres « modérés » et peuvent être susceptibles d'accès palustres sévères en cas d'infections plasmodiales par des souches étrangères. Un tel type de paludisme se rencontrerait au Zimbabwe, Kenya et Tanzanie (< 1 200 m), dans les zones septentrionales du Nigeria, Bénin, Ghana, Côte d'Ivoire, Guinée, etc.

L'indice splénique peut atteindre 90 % chez les enfants mais il est plus généralement de l'ordre de 50 à 70 % et légèrement inférieur (de 5 à 20 %) chez les adultes. Les indices spléniques augmentent pendant la saison de transmission. Les indices plasmodiques sont élevés, chez les enfants et les adultes, pendant la saison de transmission, de l'ordre de 50-70 % pendant la saison sèche chez les enfants mais deux fois moindres chez les adultes.

Dans cette situation, il n'y a pas d'épidémie au sens propre mais les enfants peuvent souffrir d'accès sévères pendant la saison de transmission.

Groupe III. Il s'agit de zones avec une transmission courte mais régulière chaque année. Cette situation se retrouve en Éthiopie (entre 1 500 et 1 800 m), Zimbabwe (> 1 200 m), hautes terres malgaches, etc. Il y a une grande variabilité saisonnière et annuelle des différents indices. L'indice splénique est de l'ordre de 30 % (et moins) sauf en période d'épidémie, et cet indice peut être plus élevé chez les adultes que chez les enfants. Cet indice augmente pendant la saison de transmission chez les enfants et les adultes, et l'augmentation saisonnière est très marquée au niveau des indices plasmodiques qui peuvent alors être supérieurs aux indices spléniques dont l'évolution est plus lente. Une des caractéristiques

Encadré 25 (suite)

de ce type de situation palustre est l'augmentation avec l'âge de la taille moyenne des splénomégalies traduisant une faible acquisition d'une immunité palustre, voire une absence d'immunité.

Comme dans les groupes précédents, il n'y a pas d'épidémie au sens propre. Le fait d'être exempt de poussées épidémiques serait attribuable à la régularité de la transmission annuelle. Cependant une succession d'années anormalement sèches peut se traduire par des épidémies lors de la reprise des pluies entraînant une augmentation des densités anophéliennes et de la transmission.

Les habitants de ces zones conservent toute leur vie une grande sensibilité au paludisme.

Groupe IV. Il s'agit de zones, contiguës aux précédentes, généralement en altitude, où le paludisme est présent en périodes exceptionnellement favorables et se traduit alors par des poussées épidémiques. Parfois la cause première de telles poussées peut être représentée par quelques trous d'eau, une rivière transitoire ou l'arrivée de parasites (éventuellement résistants aux traitements antimalariques habituels) parmi une population très sensible. Les épidémies peuvent être localisées ou étendues, mais toujours très intenses avec une forte mortalité sans traitement adéquat. En période épidémique, l'indice plasmodique peut dépasser 70 % chez les enfants et les adultes mais, entre ces épidémies, l'indice plasmodique s'effondre et seul un indice splénique résiduel de l'ordre de 10 % se maintient. De telles situations peuvent être retrouvées en zones d'altitude au Kenya, Éthiopie (> 1 500 m), Ouganda, Somalie, etc.

Remarque : ces catégories I, II, III, IV de faciès épidémiologiques sont indiquées par Wilson comme des « modèles » traduisant la dynamique des relations hôtes-vecteurs-parasites selon les environnements et l'auteur souligne que toutes les situations intermédiaires peuvent se rencontrer au sein et entre ces modèles de base. Il est en effet possible d'observer des zones à transmission permanente dans une région à transmission saisonnière si le milieu a été modifié par des aménagements hydro-agricoles comme la riziculture dans la zone de savane au nord de la Côte d'Ivoire ou du nord du Cameroun.

Il est intéressant de souligner l'importance attribuée par Wilson dans la fréquence et la régularité des infections (= la transmission) et leurs variations dans les différentes conditions avec les effets sur l'immunité et les conséquences cliniques.

Dans les zones de moindre endémicité, ces indicateurs de pathologie sont retrouvés dans les classes d'âge plus élevées et en phase d'épidémies, ils sont observés dans toutes les classes d'âge.

Cette approche de Wilson met bien en évidence les relations transmission/maladie palustre, en prenant en considération l'intensité de la transmission (*chance of infection* ou *frequency of infection*), la durée de la transmission avec sa régularité d'une année sur l'autre (*transmission continues nearly all-year round* ou *annually recurring season or seasons of malaria transmission*), les paramètres écologiques (altitude, température,

Encadré 26
Les faciès épidémiologiques,
selon MOUCHET et CARNEVALE (1981)
et CARNEVALE *et al.* (1984)

Zones de forêt dégradée : transmission permanente (= Groupe I de Wilson) : paludisme endémique avec une transmission intense et permanente. Il existe des variations saisonnières au niveau de l'intensité de la transmission, mais pas d'interruption, même brève. La transmission est généralement assurée par *An. gambiae* et *An. funestus*. Ce mode de transmission est bien illustré par les zones de forêt dégradée d'Afrique centrale (Congo, Cameroun, etc.).

Zones de savanes : transmission saisonnière longue (= Groupe II de Wilson) : paludisme endémique avec une transmission régulière saisonnière longue pendant la saison des pluies (± 6 mois). La transmission est surtout le fait d'*An. gambiae s.l.* et *An. arabiensis* pendant les pluies et *An. funestus* au début de la saison sèche. Ce type de paludisme endémique stable sévit à des degrés variés dans les zones de savanes du Burkina Faso, Nigeria, etc.

Zones de Sahel : transmission saisonnière courte (= Groupe III de Wilson) : paludisme à transmission annuelle épisodique très courte (2 mois) concentrée (et survenant régulièrement chaque année) pendant la courte saison des pluies et pratiquement interrompue (ou ne se poursuivant qu'à très faible bruit) pendant la longue saison sèche. La transmission est généralement assurée par *An. arabiensis*, *An. gambiae* et *An. funestus*. Ce type de paludisme instable (en saison sèche) à transmission épisodique sévit dans les zones de Sahel et de moyenne altitude.

Zones de désert : transmission sporadique (= Groupe IV de Wilson) : paludisme instable à transmission sporadique intervenant uniquement à la suite de circonstances particulières (pluies inhabituelles, crues, modifications de l'environnement, etc.) dans des zones où il ne sévit habituellement pas (plateaux de haute altitude, par exemple) ou plus. Le vecteur le plus fréquent est *An. arabiensis*. Mais, *An. gambiae* peut aussi être impliqué. La transmission se traduit alors par des poussées épidémiques qui peuvent survenir dans des oasis sahariennes, dans des zones d'altitude d'Éthiopie, du Kenya (suite par exemple aux fortes pluies liées au phénomène El Niño), etc.

À ces faciès, on peut ajouter deux « situations écologiques particulières » ayant un impact sur la faune anophélienne et la transmission.

Faciès lagunaires ou zones côtières : la transmission du paludisme et la morbidité palustre dans ce faciès ont été particulièrement étudiées sur les côtes d'Afrique de l'Ouest et de l'Est. La particularité entomologique tient aux préférences écologiques des vecteurs *An. melas* sur la côte ouest et *An. merus* sur la côte est, dont les stades préimaginaux se développent, souvent en abondance, dans les eaux saumâtres. Les anophèles adultes présentent une très forte densité mais une faible infectivité due à une longévité médiocre. *An. gambiae* joue un rôle vecteur important pendant la saison des pluies et la morbidité palustre varie avec la fréquence du vecteur majeur.

Faciès urbains : la transmission est nettement différenciée. Elle est plus faible que dans les zones rurales avoisinantes, plus faible dans les quartiers centraux et anciens que dans les quartiers périphériques récents, et très hétérogène d'un quartier à l'autre. Les anophèles vecteurs sont essentiellement *An. gambiae* en zone humide, *An. arabiensis* en zone plus sèche, et, localement, *An. funestus*. Les habitants des zones urbaines restent sensibles au paludisme et des accès perniciose sont même observés chez des sujets adultes.

humidité) avec le développement relatif de l'immunité. Les variations de ces différents paramètres se traduisent par des variations des indices paludologiques classiques (indice splénique, indice plasmodique) mais surtout de la morbidité palustre selon les classes d'âge et la mortalité générale en cas d'épidémie.

MOUCHET et CARNEVALE (1981) puis CARNEVALE *et al.* (1984) ont repris le concept de diversité des situations palustres avec l'intégration de plusieurs paramètres, notamment écologiques, pour relier les variabilités des paludismes aux principales zones phytogéographiques et climatiques. Il a ainsi été possible de développer le concept de « faciès épidémiologiques » avec quatre principales « situations éco-épidémiologiques » du paludisme basées sur le rythme de la transmission en reprenant les groupes de Wilson et avec deux situations particulières (Encadré 26).

Enfin, pour clore cette présentation historique, MOUCHET *et al.* (1993) reprennent le concept de faciès épidémiologiques du paludisme et le combinent avec celui de stabilité du paludisme (MACDONALD, 1957) pour développer une typologie du paludisme en identifiant en Afrique des « faciès épidémiologiques primaires » et des « facteurs secondaires de variation » qui s'organisent tel que présenté dans l'encadré 27.

Remarques : une stratification et une cartographie du paludisme en Afrique sud-saharienne ont été développées en se basant sur la durée de la transmission avec 4 catégories : pas de transmission, transmission de 1 à 3 mois, de 4 à 6 mois, de 7 à 12 mois (fig. 70).

Une classification basée sur le même principe a été développée dans le cadre de la prévision des épidémies (GUINTRAN *et al.*, 2006) avec 4 classes et un indicateur : « l'indice de convenance du climat » (GRAIG *et al.*, 1999) variant de 0 à 1 (fig. 71) et intégrant les effets des pluies et la température sur la transmission :

– classe 1 : ne convient pas ;

Encadré 27
La typologie du paludisme,
selon MOUCHET et collaborateurs (1993b)

Six faciès épidémiologiques primaires

- 2 en zone de paludisme stable : faciès équatorial et faciès tropical,
- 1 en zone de paludisme intermédiaire : faciès sahélien,
- 3 en situation de paludisme instable : faciès désertique, faciès montagnard et faciès austral.

Deux types de facteurs secondaires de variation du paludisme

- les facteurs naturels : topographie, pédologie, écologie, présence de lagune, de fleuves, etc.,
- les facteurs anthropiques : modifications de l'environnement, déforestation, modification du réseau hydrographique, urbanisation, événements comme les migrations, etc.

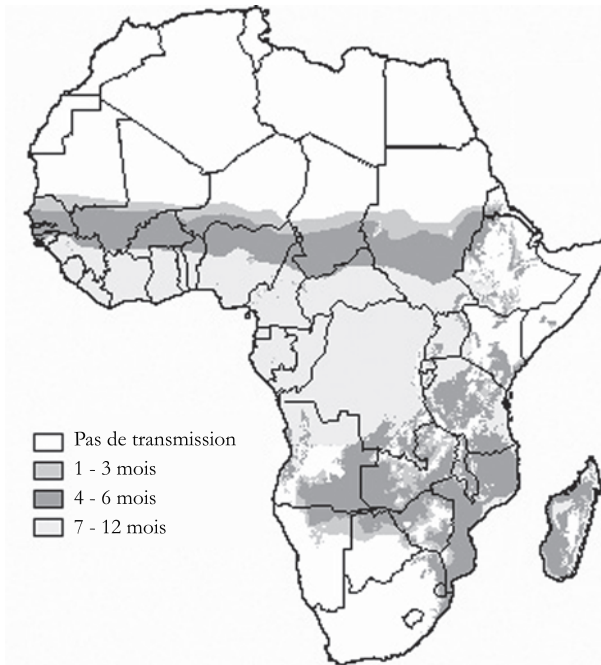


Figure 70
Stratification en fonction de la durée annuelle de la transmission
 (Source : MARA)

- classe 2 : indice $< 0,25$: la population est exposée à un risque marginal de la transmission qui est généralement absente ;
- classe 3 : indices $> 0,25$ et $< 0,75$ qui correspond à une transmission généralement courte avec une tendance à l'épidémie ;
- classe 4 : indice $> 0,75$ avec un paludisme stable et une transmission permanente.

Le programme de cartographie du paludisme en Afrique (*Atlas du risque de la Malaria en Afrique*, ou « ARMA ») s'est basé sur cet indice pour considérer 4 catégories de transmission :

- classe 1 : pas de transmission ;
- classes 2 et 3 : transmission marginale ou épidémique ;
- classe 4 : endémie.

Cet indice a été appliqué à différentes échelles depuis celle du continent à celle de chaque pays en indiquant les mois de début et de fin de la transmission et de toute la période de transmission (site www.mara.org.za). Toutes ces indications peuvent être retrouvées sur le site.

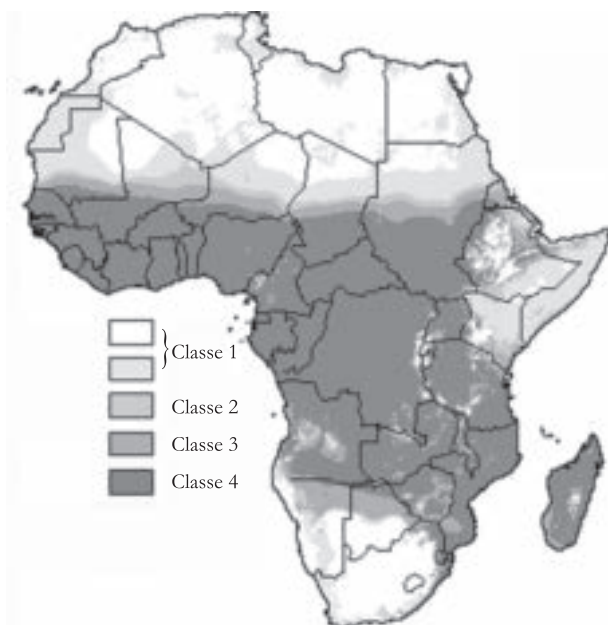


Figure 71
La cartographie du paludisme en Afrique, en fonction de l'indice de convenance du climat
 (Source : MARA)

DIVERSITÉ DES FACIÈS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Nous conservons la notion de faciès avec ses composantes écologiques et entomologiques et suivons la terminologie développée par MOUCHET *et al.* (1993) pour reconnaître douze principaux faciès épidémiologiques en Afrique sud-saharienne.

Le faciès équatorial en zones de forêt dégradée

Ce faciès correspond au « Groupe I » de Wilson, c'est-à-dire à un paludisme endémique avec une transmission intense et permanente, des variations saisonnières au niveau de l'intensité mais sans interruption, même temporaire. Ce mode de transmission sévit dans les zones de forêt dégradée d'Afrique centrale (Congo, Cameroun, etc.) (LANGUILLON *et al.*, 1956 ; CARNEVALE & MOUCHET, 1980 ; RICHARD *et al.*, 1988a) ou occidentale (HAMON, 1963) où *An. gambiae*, seul ou associé à *An. funestus* ou *An. nili* ou *An. moucheti* selon les contextes écologiques assurent une transmission particulièrement intense (de l'ordre de plusieurs centaines de piqûres d'anophèles infectés par an) (MOUCHET, 1962 ; CARNEVALE *et al.*, 1992 ; ANTONIO-NKONDJIO *et al.*, 2002 ; COHUET *et al.*, 2004b ; BIGOGA *et al.*, 2007).

L'humidité relative élevée permet une grande longévité des vecteurs, et les gîtes larvaires naturels et anthropiques sont nombreux et toujours présents avec une densité élevée d'anophèles (plus de 100 piqûres d'*An. gambiae* par homme et par nuit près des bassins de pisciculture de Djoumouna, Congo). L'anthropophilie des vecteurs est marquée. Toutes les conditions écologiques sont donc réunies pour permettre une transmission élevée et permanente qui peut être due :

- à une espèce principale, par exemple à Djoumouna (Sud-Congo), *An. gambiae* assure une transmission de l'ordre de 1 000 piqûres d'anophèles infectés par an (CARNEVALE, 1979) (fig. 72) ou à Nkoteng (Sud-Cameroun), *An. funestus* assure 88 % de la transmission en zone de transition forêt-savane avec un taux d'inoculation de 172 piqûres d'anophèles infectés/homme/an (COHUET *et al.*, 2004b) ;
- à l'association de plusieurs espèces (comme à Simbock au Cameroun) avec *An. gambiae* (formes M et S), *An. funestus*, *An. moucheti* et *An. nili* (ANTONIO-NKONDJIO *et al.*, 2002b) (fig. 73) qui sont respectivement responsables de 24 %, 27 %, 39 % et 10 % de la transmission (intensité de 277 à 368 piqûres d'anophèles infectés/an).

Dans ces conditions entomologiques, la prévalence plasmodiale n'est pas en soi un indicateur pertinent puisque tout le monde est « porteur » de *Plasmodium*. La notion de densité parasitaire est alors plus intéressante car elle traduit l'action de la prémunition dans la réduction des parasitémies avec l'âge (fig. 74) et celle de la morbidité associée.

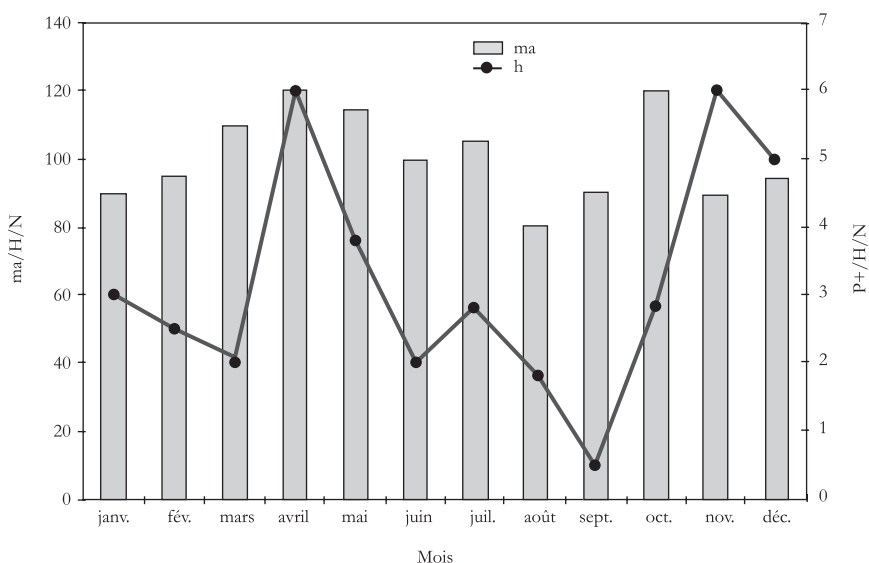


Figure 72
Exemple de Djoumouna (Congo) : les taux de piqûres d'*An. gambiae* et la transmission du paludisme, d'après CARNEVALE, 1979

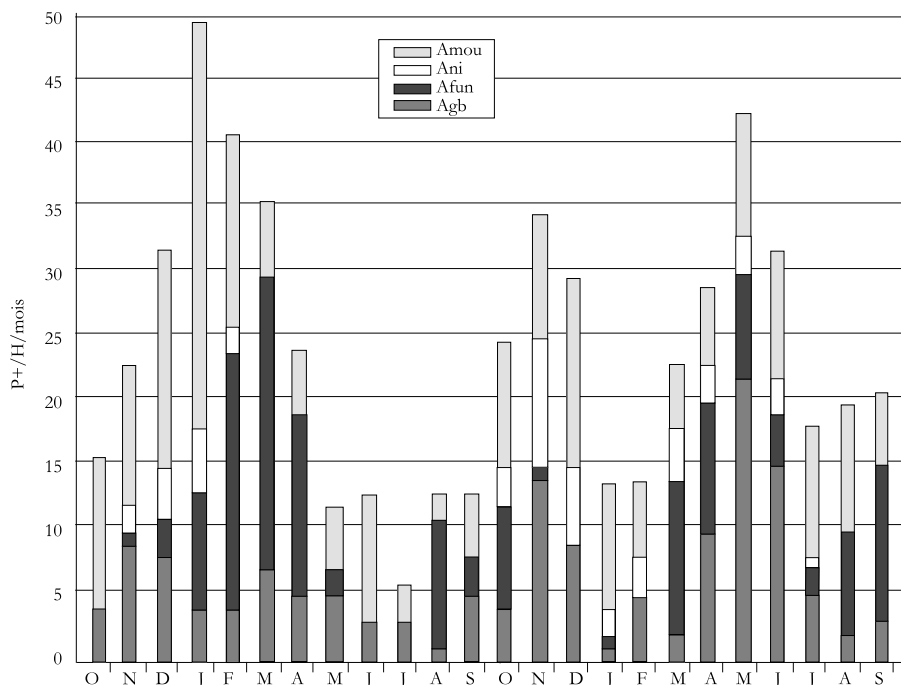


Figure 73
Exemple de Simbock (Cameroun) :
la transmission du paludisme par *An. moucheti*, *An. nili*, *An. funestus* et *An. gambiae*,
d'après ANTONIO-NKONDJIO *et al.*, 2002b

En réponse à cette permanence des infections, la prévalence plasmodiale est généralement élevée (RICHARD *et al.*, 1988b) mais une immunité de prémunition est rapidement développée, et maintenue, de sorte que la morbidité palustre est concentrée dans les classes d'âge de moins de 5 ans et plus particulièrement de moins de 2 ans, tandis que les adultes, voire les adolescents ne présentent quasiment plus d'accès palustres tout en étant porteurs « asymptomatiques » de plusieurs centaines (voire milliers) de *P. falciparum* par mm³ de sang.

Il convient alors de distinguer le « paludisme-parasitose » du « paludisme-maladie » pour établir le diagnostic du paludisme. Cette distinction est difficile (BAUDON *et al.*, 1988) car, pour porter le diagnostic, il faut prendre en considération la notion de « seuil parasitaire pyrogénique », variable selon l'âge, l'état immunitaire, la situation épidémiologique, etc. (BAUDON *et al.*, 1984a ; ROGIER *et al.*, 2001, 2003, 2005).

Le paludisme est alors la maladie des enfants (où l'anémie est importante), il constituerait environ 30 à 50 % des cas de fièvres enregistrées en milieu rural au Sud-Congo (BRANDICOURT, 1982 ; MORAUULT, 1982 ; GUILLO DU BODAN, 1982 ; RICHARD *et al.*, 1988c) et ce pourcentage serait pratiquement constant toute l'année.

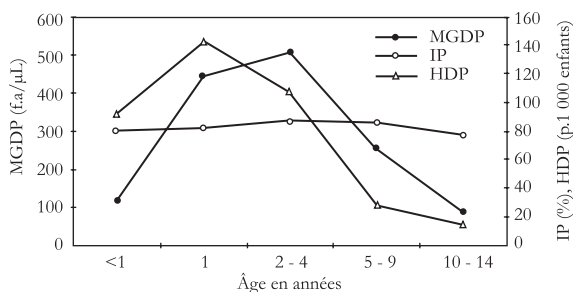


Figure 74

Les principaux indicateurs parasitologiques dans la région de forêt dégradée de Taï (ouest Côte d'Ivoire), d'après NZEYIMANA *et al.*, 2002

IP = indice plasmodique, HDP = hautes densités parasitaires, MGDP = moyenne géométrique des densités parasitaires

Dans la zone forestière du Mayumbe (Sud-Congo), le paludisme représente 14 % des consultations des enfants < 2 ans et 1,2 % des adultes (RICHARD *et al.*, 1988c). Les seuils parasitologiques critiques sont élevés chez les enfants (de l'ordre de 12 000 parasites/μl pour *P. falciparum*) et de 2 000 pour les adultes.

Le faciès tropical en zones de savanes

Ce faciès correspond au « Groupe II » de Wilson c'est-à-dire à un paludisme endémique avec une transmission régulière saisonnière longue pendant la saison des pluies (± 6 mois) (fig. 75).

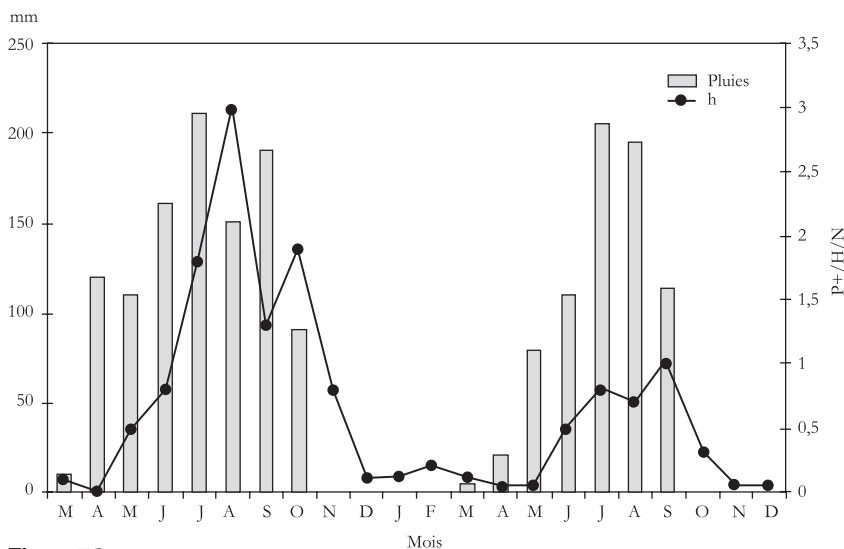


Figure 75

Variations mensuelles des pluies et de la transmission (h) à Soumouso, village proche de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso), d'après BAUDON *et al.*, 1983

Ce type de paludisme endémique stable sévit, avec des degrés variés, dans les zones de savanes humides guinéennes et soudaniennes du Burkina Faso, Nigeria, etc. (ESCUDIÉ & HAMON, 1961 ; HAMON & COZ, 1966 ; MOLINEAUX & GRAMICCIA, 1980) avec une saison des pluies de quelque 6 mois, rythmant la transmission.

La transmission est assurée par *An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. nili* (KONATÉ *et al.*, 1994 ; FONTENILLE *et al.*, 1997 ; DIA *et al.*, 2003). *An. gambiae* et *An. arabiensis* sont surtout présents pendant la saison des pluies ; *An. funestus* peut persister en début de saison sèche et rallonger la saison de transmission (CHOUMARA *et al.*, 1959) ; *An. nili* est vecteur dans les villages installés sur les berges de fleuves et rivières à débit permanent.

L'intensité de la transmission est très variable d'une année à l'autre, mais elle est généralement élevée. Les taux annuels d'inoculation ont été estimés :

- à 63 piqûres en 1993, 17 en 1994, 37 en 1995 et 7 en 1996 à Ndiop, Sénégal (FONTENILLE *et al.*, 1997) ;

- à 111 piqûres d'anophèles infectés de *P. falciparum*, 21 de *P. malariae* et 8 de *P. ovale* en 1990-1991 et respectivement 272, 54 et 25 en 1991 et 1992 à Dielmo, Sénégal (KONATÉ *et al.*, 1994) ; à noter que ce village n'est pas typique du faciès tropical puisque la transmission y est permanente à cause de la proximité d'une rivière en eau toute l'année et constamment productive en anophèles vecteurs ;

- à 100-400 dans les villages du Sud-Burkina Faso (ROBERT *et al.*, 1985, 1986a, 1988) et Nord-Nigeria (MOLINEAUX & GRAMICCIA, 1980).

Les proportions d'*An. gambiae* et *An. arabiensis* varient selon les saisons et les lieux (et méthodes) de captures :

- au Sud-Burkina, dans un village de savane, ROBERT *et al.* (1988) notent 9 fois plus d'*An. gambiae* que d'*An. arabiensis* dans la faune culicidienne résiduelle matinale endophile ;

- au Sénégal, *An. arabiensis* est 7 fois plus abondant qu'*An. gambiae* en capture de moustiques agressifs sur homme à l'extérieur et 2 fois plus abondant en faune résiduelle matinale dans le Siné-Saloum en saison sèche ;

- à Ngari, un village de savane soudano-guinéenne du Sénégal, *An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus* et *An. nili* sont respectivement responsables de 56 %, 3 %, 20 % et 21 % de la transmission qui est de l'ordre de 264 piqûres d'anophèles infectés/an (DIA *et al.*, 2003) et dure de juillet à novembre.

L'indice plasmodique suit bien les variations du rythme de la transmission, elle-même liée au rythme des pluies (fig. 76) avec, chez les enfants, des prévalences plasmodiales de l'ordre de 80 % en fin de saison des pluies, diminuant à quelque 30 % en fin de saison sèche (CHOUMARA *et al.*, 1959 ; GAZIN *et al.*, 1985).

La prémunition est atteinte plus tardivement que dans le groupe I et le paludisme maladie peut concerner non seulement les enfants de moins de 5 ans, mais aussi les enfants d'âge scolaire.

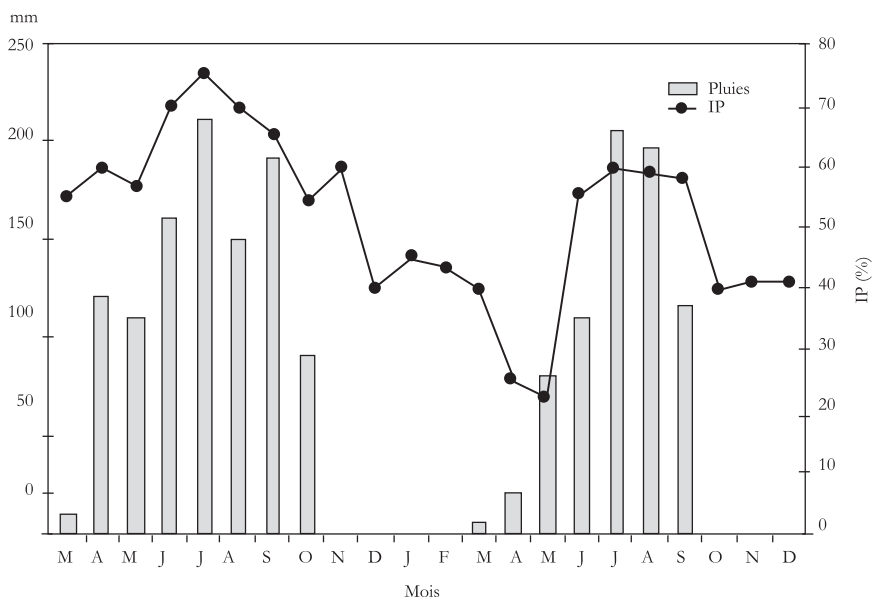


Figure 76
Variations mensuelles des pluies et des prévalences plasmodiales (IP)
des enfants à Soumouso (Burkina Faso),
 d'après BAUDON *et al.*, 1983

La morbidité palustre est également variable avec la saison de transmission :

- le paludisme représente moins de 10 % des cas de fièvres enregistrés en centre de santé en saison sèche et 65 % en fin de saison des pluies (fig. 77) ;
- 88 % des cas surviennent pendant la saison des pluies, les enfants et les adolescents sont nettement plus touchés que les adultes (BAUDON *et al.*, 1985).

Cette information est à prendre en considération lors des campagnes de lutte anti-vectorielle qui doivent être réalisées juste avant la saison des pluies, permettant alors de réduire très fortement la poussée de transmission et, par conséquences, la morbidité palustre qui y est associée.

Il est ainsi possible de différencier un « paludisme de forêt » et un « paludisme de savanes » en Afrique de l'Ouest (CHARMOT & ROZE, 1978) avec leurs caractéristiques entomologiques, parasitologiques et cliniques associées à des diversités abiotiques (pluies) et biotiques (flore) des environnements.

Le faciès sahélien

Ce faciès correspond au « Groupe III » de Wilson, c'est-à-dire à un paludisme à transmission annuelle épisodique très courte (2 mois), survenant régulièrement pendant la courte saison des pluies, et pratiquement interrompue pendant la longue saison sèche (ou ne se poursuivant qu'à très faible intensité). Ce type de paludisme

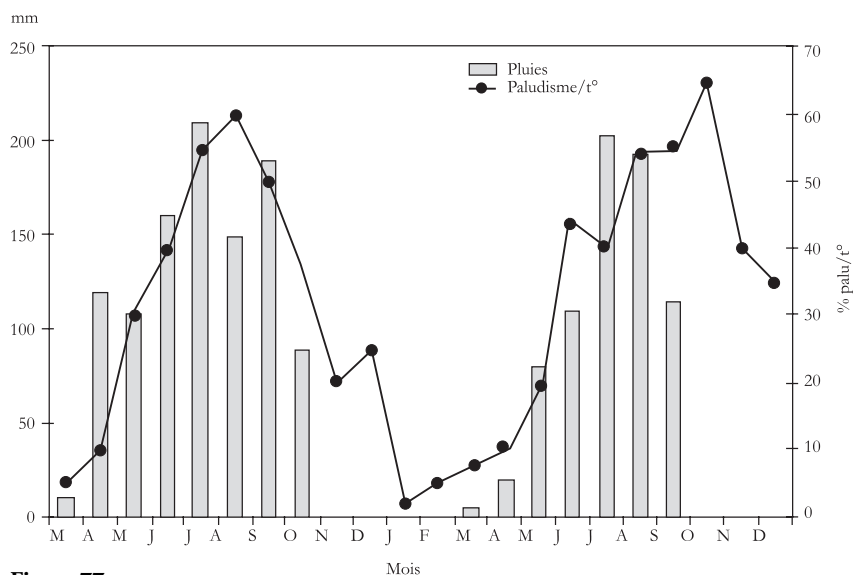


Figure 77
Variations mensuelles de la morbidité palustre à Soumouso (Burkina Faso),
d'après BAUDON *et al.*, 1983

instable (en saison sèche) à transmission épisodique sévit dans les zones de Sahel (200–400 mm de pluies/an concentrées pendant 2–3 mois) et de moyenne altitude, notamment dans les savanes d'Afrique de l'Est.

L'intensité de la transmission, principalement assurée par *An. arabiensis*, puis *An. gambiae* et *An. funestus* (JULVEZ *et al.*, 1992, 1998 ; LABBO *et al.*, 2004) est généralement faible :

- de 3 à 4 piqûres d'anophèles infectés par homme par an à Podor (Nord-Sénégal) (PARENT *et al.*, 1983) ;
- de l'ordre de 2 à 4 piqûres d'anophèles infectés/homme/an dans la région du Ferlo (Sénégal) (VERCRUYSE & JANCLOES, 1981) ;
- de moins de 10 piqûres d'anophèles infectés/homme/an à Dori (Nord-Burkina) notées surtout pendant les 2–3 mois de la saison des pluies (tabl. VIII).

Tableau VIII
Variations saisonnières du taux de piqûres
d'anophèles infectés à Dori (Nord-Burkina)
d'après HAMON *et al.*, 1965

Périodes	février mars	mai juin	août septembre	octobre novembre
<i>An. gambiae s.l.</i>	0,02	0	6,7	0,18
<i>An. funestus</i>	0,01	0	0	0,11

Tableau IX
Indices d'infectivité des vecteurs
en Afrique de l'Ouest

Auteurs	Sites d'étude	Espèces	Indice sporozoïtique	N =
HAMON, 1963	Mauritanie	<i>An. gambiae</i>	0,45 %	444
HAMON <i>et al.</i> , 1965	Nord-Burkina	<i>An. gambiae</i>	0,31 %	11 211
		<i>An. funestus</i>	0,14 %	1 477
VERCRUYSE, 1985	Nord-Sénégal	<i>An. gambiae</i>	0,39 %	1 013
BAUDON <i>et al.</i> , 1986	Sud-Niger	<i>An. gambiae</i>	0,70 %	1 416

Dans la zone sahélienne de Niakhar (Sénégal), les anophèles capturés (sur homme et au repos dans les maisons) sont *An. arabiensis* (97 % des moustiques agressifs sur sujets humains) et *An. gambiae* qui assurent la totalité de la transmission (9 à 12 piqûres d'anophèles infectés/homme/an observées entre août et octobre), ainsi que *An. rufipes*, *An. pharoensis*, *An. funestus* et *An. coustani* (ROBERT *et al.*, 1998).

Au nord du Sénégal, *An. gambiae* prédominait par rapport à *An. arabiensis* en 1990, (année humide) et l'inverse a été noté en 1991 (année aride), en capture matinale de moustiques endophiles mais pas en capture sur l'homme à l'extérieur (FAYE *et al.*, 1997).

De façon générale, les indices d'infectivité des vecteurs, établis par dissection des glandes salivaires, sont remarquablement faibles (tabl. IX).

Par contre, les recherches des protéines circumsporozoïtaires (CSP) par ELISA des vecteurs capturés dans un village de la zone sahélienne du Niger ont indiqué des infections de 4,13 % pour *An. gambiae s.l.* et 3,58 % pour *An. funestus* (CZEHER *et al.*, 2006).

La biologie, voire la présence, des vecteurs est très affectée par les conditions écologiques notamment climatiques (JULVEZ *et al.*, 1998). Les épisodes de grande sécheresse (des années 1970 et 1980) (fig. 78) ont ainsi été suivis d'une disparition d'*An. funestus* et d'une forte diminution du paludisme en zones sahéliennes (FAYE *et al.*, 1995b ; MOUCHET *et al.*, 1996, 1998 ; JULVEZ *et al.*, 1997a, 1997b). Cette espèce a ensuite été retrouvée au Niger (LABBO *et al.*, 2004) et au Sénégal (KONATÉ *et al.*, 2001).

Les indices plasmodiques sont généralement faibles, variant avec le rythme de la transmission ; ils sont plus élevés chez les enfants que chez les adultes et en saison des pluies qu'en saison sèche (GAZIN *et al.*, 1988b).

Les indices paludométriques classiques (indices spléniques, indices plasmodiques, indices gamétocytiques) montrent des variations saisonnières marquées comme cela a été noté à Déou (Nord-Burkina Faso) (tabl. X).

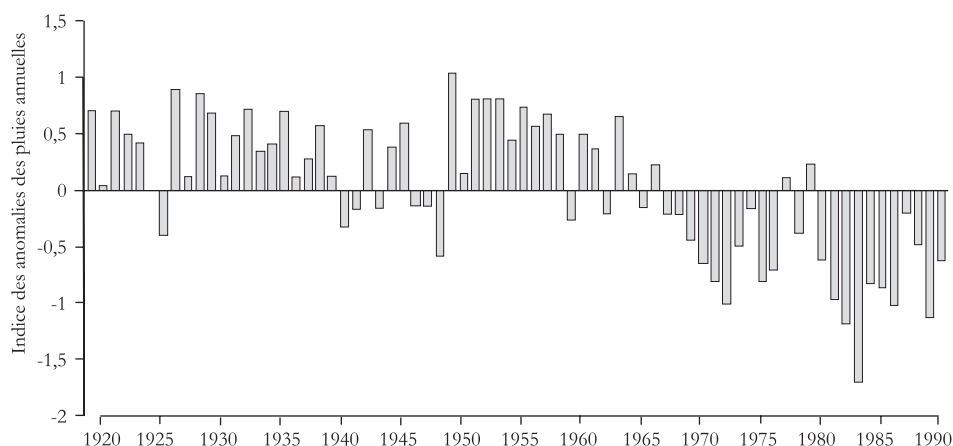


Figure 78
Les déficits de pluies au Sahel dans les années 1970 et 1980

Tableau X
Variations des indices paludométriques selon les saisons
(Déou, Nord-Burkina Faso),
d'après GAZIN *et al.*, 1988b

	Milieu saison sèche	Fin saison sèche	Fin saison des pluies
Indices spléniques	≈ 45 %	≈ 25 %	≈ 40 %
Indices plasmodiques	≈ 40 %	≈ 28 %	≈ 60 %
Indices gamétocytiques	≈ 10 %	≈ 5 %*	≈ 10 %

* Cet indice gamétocytique relativement élevé est important à relever ;
il signe la possibilité d'une transmission dès les premières pluies permettant le renouvellement
des populations anophéliennes.

Les prévalences plasmodiales moyennes enregistrées en zones sahéliennes du Niger, Sénégal, Mali, Burkina Faso ont été de :

- 10-23 %, région de Maradi, Niger (LE BRAS *et al.*, 1986) ;
- 20-30 %, région de Tilabery, Niger (BAUDON *et al.*, 1986) ;
- 30-35 %, Podor, Nord-Sénégal, (PARENT *et al.*, 1987) ;
- 35-40 %, Nord-Mali, (DOUMBO *et al.*, 1991) ;
- 50 %, Nord-Burkina Faso (GAZIN *et al.*, 1988b).

L'incidence des accès palustres montre également une nette variation saisonnière et plus de 90 % des cas cliniques sont observés pendant la courte saison des pluies.

Les enquêtes récentes menées dans des centres de santé de la zone sahélienne du Tchad (OTHNIGUE *et al.*, 2006) ont montré que :

- la prévalence maximale (40 %) est observée à la fin de la saison des pluies ;
- la prévalence minimale (2 %) est observée pendant la saison sèche ;

– 70 % des cas cliniquement diagnostiqués « paludisme » présentaient des examens sanguins (goutte épaisse) négatifs avec les impacts économiques que ces faux positifs peuvent avoir au niveau des familles et des services nationaux.

Le risque d'erreur de diagnostic est important lorsque ce dernier est basé sur le seul examen clinique, et non étayé par des analyses parasitologiques. OLIVAR *et al.* (1991) ont montré que 95 % des cas déclarés « paludisme » en saison sèche au nord du Niger étaient accompagnés d'une goutte épaisse négative ; ce pourcentage étant de l'ordre de 50 % en saison des pluies.

Toujours au Niger, en zone rurale, ROUGEMONT *et al.* (1991) ont montré que chez les enfants (2-9 ans), il n'y avait pas d'association nette entre la parasitémie et la fièvre en saison sèche. Par contre, en saison des pluies, la relation était hautement significative : le risque d'être fébrile étant 14 fois plus élevé chez les enfants ayant une parasitémie > 100 000 parasites/µl que chez ceux ayant 10 000 parasites/µl. Pour ces auteurs, 90 % des cas de fièvre observés au Centre de santé pendant la saison des pluies pourraient être attribués au paludisme.

Dans l'Oudalan (Nord-Burkina Faso), le paludisme constitue 16 % des consultations des enfants < 9 ans, 9 % des enfants 10-15 ans et 1 % des adultes ; il représenterait quelque 10 % de la mortalité infantile générale (GAZIN *et al.*, 1988a).

Contrairement aux zones à transmission permanente, le paludisme maladie est ici observé dans toutes les classes d'âge.

Les problèmes du paludisme en milieux sahéliens sont à l'ordre du jour avec les risques liés aux modifications naturelles (pluies après des épisodes de sécheresse) ou anthropiques (à visées agricoles) des environnements avec des poussées de transmission pouvant alors survenir sur des populations ayant en partie perdu leur immunité de prémunition pendant la longue saison sèche (JULVEZ *et al.*, 1997b).

Dans la zone sahélienne du sud-est de la Mauritanie, les grosses pluies de 1998-1999 ont effectivement été suivies de poussées épidémiques avec une variation quantitative (augmentation du nombre de clones) et qualitative (au niveau des gènes MSP1 et MSP2) des souches de *P. falciparum* (JORDAN *et al.*, 2001).

Des systèmes d'alarme et des mesures particulières ont été développés (Niger, Sénégal, etc.) sous l'égide de l'OMS, pour pouvoir détecter, et « endiguer », aussi rapidement que possible toute augmentation de la transmission qui pourrait avoir de graves conséquences cliniques (FAYE *et al.*, 1998 ; WHO, 2005).

Le faciès désertique

Ce faciès correspond au « Groupe IV » de Wilson, c'est-à-dire à un paludisme instable à transmission sporadique ne survenant qu'à la suite de circonstances particulières (crues, pluies exceptionnelles, modifications de l'environnement, etc.) dans des zones où il ne sévit habituellement pas (régions désertiques et de haute altitude) ou ne sévit plus.

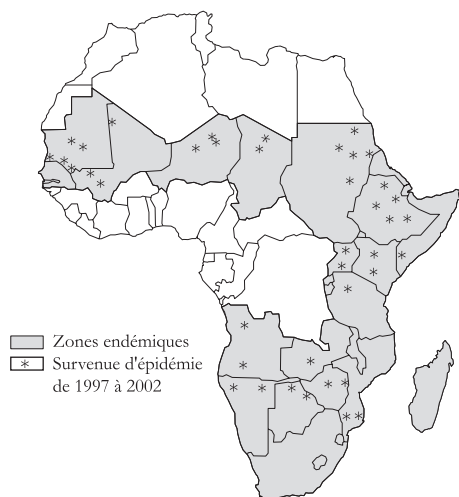


Figure 79
Localisation des récentes épidémies
de paludisme en Afrique sud-saharienne
 (Source : OMS)

Les déserts sont présents au nord, dans la corne de l'Afrique et au sud-ouest du continent africain et ils ne constituent à l'évidence pas des biotopes propices au développement des anophèles sauf en des lieux particuliers où de l'eau, temporaire (oueds ou korrys) ou permanente (puits, oasis, cultures), peut créer des conditions écologiques permettant leur survie à l'état préimaginal et adulte.

En cas de survenue ou de reprise de la transmission, le paludisme peut revêtir une forme qui, bien que limitée dans le temps et l'espace, peut avoir une extrême gravité avec des taux de mortalité élevés. Par exemple, les épidémies de paludisme dans l'oasis de Bilma au Niger dont la cause est encore imprécise (DEVELOUX

et al., 1994) et dans les zones d'altitude d'Afrique de l'Est où des épidémies sont survenues dans les années 1920-1950, notamment en Éthiopie (FONTAINE *et al.*, 1961), au Kenya (GARNHAM, 1945), et plus récemment dans plusieurs pays d'Afrique (fig. 79) (LINDSAY & MARTENS, 1998).

Les anophèles des régions arides sont surtout *An. dthali*, *An. sergentii*, *An. cinereus*, *An. multicolor*, *An. macmahoni* (GILLIES & DE MEILLON, 1968) mais les vecteurs majeurs, *An. arabiensis*, *An. gambiae* ont aussi été capturés.

Dans le cadre des risques d'arrivée d'anophèles sud-sahariens dans les régions d'Afrique du Nord grâce au développement de la route trans-saharienne, des enquêtes entomologiques ont été réalisées au Nord-Mali (Doumbo & Robert *et al.*, obs. non pub.) et au Nord-Niger (Robert *et al.* obs. non pub.) simultanément avec celles réalisées au Sud algérien (CHAUVET *et al.*, 1990).

La mission au Nord-Niger a permis de récolter :

- *An. gambiae s.l.* à Tigguida-n-Tessoum, Elmeki, Tabelot et Agadez ;
 - *An. pharoensis*, *An. rufipes* et *An. coustani* à Kao ;
 - *An. arabiensis* à Agadez ;
 - *An. multicolor* à Tabelo et Timia ;
 - *An. dthali* à Elmeki, Timia, Agadez et Iférouane ;
 - *An. cinereus hispaniola* à Iférouane ;
- mais ni *An. funestus* ni *An. sergentii*.

Les enquêtes sérologiques ont montré des séroprévalences à *P. falciparum* relativement élevées (environ 30 %) mais le fait que 70 % de la population sont sans Ac décelables

confirme les risques de poussées épidémiques sur des populations non prémunies notamment dans les oasis (JULVEZ *et al.*, 1998), par exemple l'épidémie survenue à Bilma (DEVELOUX *et al.*, 1994).

La mission au Nord-Mali a permis de récolter :

- *An. gambiae* s.l. à Tissalit et Boughessa ;
- *An. gambiae* s.s. à AguelHoc, Kidal, Anefis, Almoustarat et Bourem ;
- *An. arabiensis* à Kidal, Anefis et Bourem ;
- *An. pharoensis* à Anefis, Bourem, Gossi et Douentza.

Les enquêtes parasitologiques simultanées (DOUMBO *et al.*, 1991) ont montré :

- la présence de *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. vivax* ;
- des prévalences plasmodiales très faibles (environ 5 %) mais variables selon les latitudes (diminuant du sud au nord) avec des valeurs inférieures à 1 % dans les zones de Kidal, Tessalit, Boughessa, etc. ;
- la présence de porteurs de gamétocytes de *P. falciparum* constituant des « réservoirs de parasites » favorisant les possibilités de transmission lorsque les conditions entomologiques deviennent favorables.

Les enquêtes entomologiques dans le Sud algérien ont permis de récolter *An. dthali* (à Tessalit, Silet et TinZaouatine) et *An. sergentii* (à Silet), mais aucun *An. gambiae*. Ces informations sont à rapporter aux données des années 1980-1985 où des enquêtes ont montré qu'*An. gambiae* était présent au nord de Mopti et au nord d'Agadez, jusqu'au 20° parallèle, *An. arabiensis* était présent jusqu'au 18° (Kidal) et *An. sergentii* pouvait être trouvé très au sud en Algérie (latitude de Tamanrasset, jusqu'au 22° degré) donc les aires de répartition actuelles ne sont pas géographiquement très éloignées.

Il est intéressant de souligner qu'*An. gambiae* a aussi été capturé au Tchad dans la région de Fayat-Largeau (RIOUX, 1960).

La présence d'*An. arabiensis* a été signalée au Nord-Soudan (OMER & CLOUDSLEY-THOMSON, 1968) avec un phénomène d'estivation permettant la survie en saison sèche.

Dans la corne de l'Afrique, la présence d'*An. dthali* à Djibouti est bien connue mais cette espèce n'assure pas la transmission du *Plasmodium*. C'est *An. arabiensis* qui est à l'origine de graves poussées épidémiques (CARTERON *et al.*, 1978 ; ROGIER *et al.*, 2005) malgré la possibilité de lutte biologique avec le poisson larvivateur local (*Aphanius dispar*) qui a démontré son efficacité s'il est maintenu de façon régulière (LOUIS & ALBERT, 1988).

Le faciès d'altitude

Comme le faciès désertique, ce faciès appartient au « Groupe IV » de Wilson : paludisme instable à transmission sporadique intervenant à la suite de circonstances particulières (crues, pluies exceptionnelles, modifications de l'environnement, etc.)

dans des zones où il ne sévit habituellement pas ou ne sévit plus. L'Afrique de l'Ouest et centrale sont essentiellement des zones de basses altitudes (à l'exception du Fouta Djallon en Guinée et de zones montagneuses au Cameroun), aussi, ce faciès d'altitude concerne-t-il surtout l'Afrique de l'Est (SHANKS *et al.*, 2005).

En altitude (> 1 500 m), l'abaissement de la température ne permet pas le déroulement complet du développement extrinsèque du *Plasmodium* et la transmission ne se fait normalement pas.

Le corollaire de cette situation de non-transmission est l'absence d'immunité chez les populations humaines qui sont donc soumises à un risque important lorsqu'elles se trouvent en contact avec le *Plasmodium* soit par mouvements migratoires à la recherche de travail dans les plaines aménagées en zones hydro-agricoles (cas de la vallée de la Rusizi au Burundi) soit lorsque les vecteurs arrivent, pour des motifs naturels (pluies, El Niño, etc.) ou anthropiques (routes) et que leur comportement endophile leur permet de vivre dans les maisons, c'est-à-dire dans les sites où la température autorise l'accomplissement du développement sporogonique du parasite.

Les cartes du programme MARA pour le Kenya par exemple montrent bien que le climat n'est pas propice et le paludisme est absent d'une large part du pays à l'exclusion d'une faible zone d'endémie et d'une aire propice aux épidémies.

Ce genre de situation se retrouve aussi :

- en Éthiopie où les épidémies sont récurrentes : en 1953 avec 7 000 morts, en 1958 dans la zone centrale d'Amhara (entre 1 600 et 2 100 m d'altitude) avec plus de 3 millions de cas et 150 000 décès, puis en 1965, 1972, 1980, 1987, 1992, 1998 et plus récemment en 2003-2004 (GUTHMANN *et al.*, 2007) ;
- au Burundi (ETCHEGORRY *et al.*, 2001 ; WHO, 2001a).

L'épidémie qui a sévi sur les hauts plateaux de l'ouest du Kenya au début de 1999 a touché plus d'un million de personnes. L'absence d'immunité est clairement indiquée par l'étude de JOHN *et al.* (2004) montrant que le risque d'infection palustre était semblable chez les enfants et les adultes durant une épidémie survenue dans ces zones d'altitude.

La situation s'aggrave si des délais surviennent dans la détection des épidémies, analysés par CHECCHI *et al.* (2006) pour les épidémies de Kisii et Guccha (Kenya, 1999), Kayanza (Burundi, 2000-2001), Aweil (Soudan, 2003), Gutten et Damot-Gale (Éthiopie, 2003-2004) où les ripostes à ces épidémies ont pu mettre 20 semaines pour être mises en place alors que les épidémies elles-mêmes durent de l'ordre de 15 à 36 semaines.

L'épidémie peut aussi revêtir une telle ampleur que les stocks d'antipaludiques peuvent être épuisés comme ce fut le cas lors de la flambée épidémique de début 1999 au Kenya et « il est désormais clair que la prise en charge des cas ne suffit pas à atténuer l'ampleur de ces épidémies et que la lutte intégrée s'impose » (*Relevé épidémiologique hebdomadaire*, n° 29 ; 23 juillet 1999).

L'étude menée dans 4 sites pendant les épidémies du Burundi et d'Éthiopie a indiqué une part de 52 à 78 % du paludisme dans le total des décès (1 000 à 8 900 dus au paludisme selon les sites) (GUTHMANN *et al.*, 2007).

Selon le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* de l'OMS du 5 janvier 2001 « une épidémie de paludisme a touché quelque 276 000 habitants des hauts plateaux du nord du Burundi. Fin novembre 2000, 115 décès avaient été signalés de source officielle... Selon les données recueillies à la mi-novembre dans les dispensaires de la province de Kayanza, qui compte 240 000 habitants, le nombre de cas de paludisme s'élevait à 21 000 – soit une augmentation de plus de 500 % par rapport à la même période en 1999 ».

Au Burundi, le développement de la riziculture dans la vallée de la Rusizi a nécessité l'emploi d'une importante main-d'œuvre et les populations sont donc « descendues des hauteurs » pour venir travailler le riz dans les plaines. Il s'en est suivi des poussées épidémiques ayant nécessité d'importantes mesures de lutte antivectorielle (COOSEMANS, 1985 ; COOSEMANS *et al.*, 1984) contre le vecteur majeur *An. arabiensis* (COOSEMANS *et al.*, 1989) dans les villages des zones rizicoles.

Les modifications de l'environnement pour la riziculture et la pisciculture dans la zone d'altitude de Muhanga (Burundi) permettant le développement d'*An. gambiae s.l.* (*An. arabiensis*?) et d'*An. funestus* auraient été à l'origine de l'épidémie de mars 1991 avec une mortalité générale atteignant 25,6 à 31,5/1 000 personnes/an alors qu'elle est en moyenne de 18/1 000 personnes/an au niveau national (MARIMBU *et al.*, 1993).

Une des caractéristiques de la situation du paludisme dans les années 1990 dans les zones d'altitude d'Afrique de l'Est est que la fréquence des épidémies et le nombre de cas ont augmenté de façon importante par rapport aux poussées épidémiques des années précédentes.

Ces épidémies dans ces zones à paludisme instable ont été attribuées à plusieurs causes notamment des modifications anthropiques de l'environnement (LINDSAY & MARTENS, 1998) ou des changements climatiques (*global warming*, augmentation des pluies avec El Niño, etc. ; HAY *et al.*, 2005) ou la résistance à la chloroquine (SHANKS *et al.*, 2000, 2002) ou sociologiques comme l'occupation de certaines vallées pour des raisons démographiques, etc. Mais d'autres paramètres semblent aussi intervenir (HAY *et al.*, 2000a, 2000b), notamment l'influence de l'augmentation de la température sur la dynamique des populations anophéliennes (PASCUAL *et al.*, 2006). Pour ZHOU *et al.*



Télécharger les cartes de distribution du paludisme et des indices de convenances climatologiques du paludisme au Kenya, en Éthiopie et au Burundi sur les sites :

<http://www.mara.org.za/pdfmaps/KenSeasonality.PDF>

<http://www.mara.org.za/pdfmaps/KenDistribution.PDF>

<http://www.mara.org.za/pdfmaps/EthDistribution.PDF>

<http://www.mara.org.za/pdfmaps/BurSeasonality.PDF>

<http://www.mara.org.za/pdfmaps/BurDistribution.PDF>

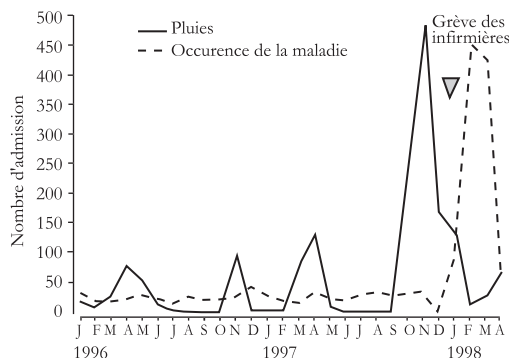


Figure 80
L'épidémie du Kenya (d'après BROWN *et al.*, 1998)

(2004), le principal facteur serait la variabilité climatique avec des variations à court terme qui auraient une grande importance épidémiologique : il y aurait une synergie entre les variations de la température et celles des pluies sur l'incidence du paludisme en Éthiopie, au Kenya et en Ouganda.

Une des causes des épidémies peut également être retrouvée au niveau d'événements climatiques exceptionnels comme les pluies liées au phénomène El Niño (LINDSAY *et al.*, 2000). C'est ainsi qu'une épidémie de paludisme a éclaté en janvier-mai 1998 au NE du Kenya (fig. 80) suite à la sécheresse de 1996-1997 et aux fortes pluies d'octobre-novembre 1997. Une étude rétrospective a révélé que du 14 février au 3 mai 1998, un total de 23 377 cas a été enregistré dans un centre mobile de santé (avec un taux d'incidence de 38,9 %), la mortalité quotidienne a atteint 9,4/10 000 et elle était de 28,4/10 000 chez les enfants de moins de 5 ans (BROWN *et al.*, 1998) alors qu'elle n'est que de 1/10 000 habituellement.

En Ouganda (district de Kabarole), l'épidémie de paludisme survenue en 1998 (fig. 81) a pu être reliée à l'augmentation des pluies avec El Niño (KILIAN *et al.*, 1999). En octobre-décembre 1997, il y a eu une augmentation des pluies (210 mm au lieu des 160 habituels) et, en janvier-février, une poussée épidémique due à *P. falciparum* a été enregistrée en zone d'altitude avec des taux d'incidence de 198 % et 232 % respectivement au lieu des 108 % et 93 % enregistrés l'année précédente. Les analyses rétrospectives ont montré une forte corrélation entre les poussées de paludisme et les pluies tombées 2 à 3 mois auparavant.

Toujours en Ouganda mais dans le sud-ouest, l'épidémie survenue à Kabale a été analysée par LINDBLADE *et al.* (1999). Dans cette région comprise entre 1 500 et 2 400 m d'altitude, les pluies annuelles moyennes sont de 850 à 1 200 mm. En décembre 1997-janvier 1998, les pluies liées à El Niño ont fortement augmenté (de 374 mm supérieures à la normale) et, dès février, il a été observé une poussée importante des cas de paludisme qui s'est poursuivie en mars puis a régressé pour redevenir

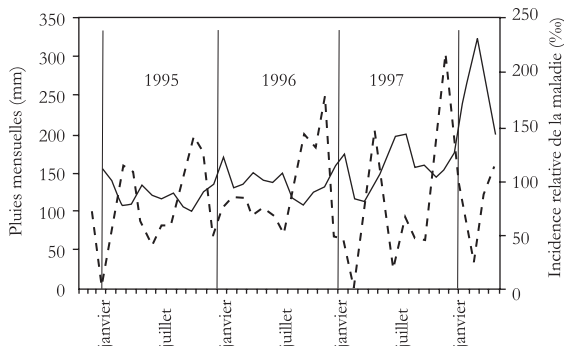


Figure 81
L'épidémie de Kabarole (Ouganda),
 d'après KILIAN *et al.*, 1999

conforme aux valeurs habituelles en juin (fig. 82). L'incidence a été 3 fois supérieure aux valeurs enregistrées au cours des 5 années précédentes et le paludisme maladie a, comme attendu en zone endémique, concerné toutes les classes d'âge. Il a été enregistré 36 112 nouveaux cas de paludisme constituant 40 % des consultations dans les dispensaires (soit 5 fois les valeurs habituelles). En termes entomologiques, il a été noté la présence d'*An. gambiae s.l.* avec une très faible densité (augmentant de 0,4 à 2 femelles par maison) et un indice sporozoïtique de 8 % en février puis 0 % en mars. La densité (estimée en captures intradomiciliaires au pyrèthre) d'*An. gambiae* a été fortement corrélée à l'incidence du paludisme. L'intensité de la transmission elle-même a été très faible avec un taux d'inoculation de 0,41 piqûre d'anophèles infectés pour l'ensemble de la période décembre 1997-juillet 1998 mais ce taux a suffi pour déclencher une épidémie avec plusieurs milliers de cas dans cette population non immune. On voit bien là l'impact que peut revêtir une transmission même faible

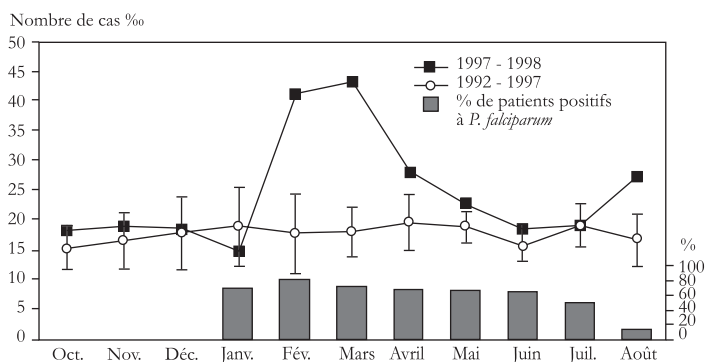


Figure 82
L'épidémie de Kabale (Ouganda),
 d'après LINDBLADE *et al.*, 1999

(0,41 piqûre d'anophèles infectés pour une période de 8 mois, soit, approximativement, une unique piqûre d'anophèle infecté pour près de 41 % de la population) lorsque la population ne possède aucune immunité protectrice naturelle. Ainsi, il a pu être observé une nette corrélation entre les pluies liées à El Niño et l'augmentation de la densité des anophèles un mois après, ainsi qu'avec l'augmentation de l'incidence du paludisme 2 à 3 mois après.

À l'inverse, il est à souligner qu'en Tanzanie, dans la région montagneuse d'Usambara à paludisme instable (entre les plaines à 250 m et les montagnes à 2 000 m), les pluies anormalement fortes en octobre-novembre 1997 et liées au phénomène El Niño (2,4 fois supérieures à la normale) ont entraîné un lessivage des gîtes et une diminution du paludisme (LINDSAY *et al.*, 2000b) avec une réduction des indices spléniques (de 17 % à 4 %) et des indices plasmodiques (de 17 % à 11 %) ; mais dans 3 villages (sur les 22 étudiés), ces indices ont augmenté.

Pour limiter au minimum l'impact de ces épidémies en termes de morbidité-mortalité, l'OMS a développé des systèmes d'alerte notamment en Éthiopie et à Madagascar (GUINTRAN *et al.*, 2006).

Le faciès lagunaire en zones côtières

La transmission du paludisme et la morbidité palustre dans ce biotope ont fait l'objet de nombreux travaux récents notamment au Bénin (AKOGBETO, 1995, 2000 ; AKOGBETO & ROMANO, 1999 ; AKOGBETO *et al.*, 1992a, 1992b), en Gambie (HARVERSON & WILSON, 1968 ; GIGLIOLI, 1964, 1965 ; MCGREGOR *et al.*, 1970 ; BRYAN, 1983 ; SNOW *et al.*, 1987 ; GREENWOOD *et al.*, 1987 ; BRYAN *et al.*, 1987), au Sénégal (DIOP *et al.*, 2002), en Guinée équatoriale (MORENO *et al.*, 2004), au Nigeria (AWOLOLA *et al.*, 2002), en Guinée-Bissau (PALSSON *et al.*, 1998), au Liberia (GELFAND, 1955 ; BURGESS, 1962), au Cameroun (BIGOGA *et al.*, 2007).

La particularité entomologique tient aux préférences écologiques des vecteurs *An. melas* sur la côte Ouest (BAFORT & PETRARCA, 1983) et *An. merus* sur la côte Est dont les stades préimaginaux se développent dans les eaux saumâtres.

Dans la région de Cotonou, 2 espèces du complexe *An. gambiae* ont été capturées : *An. melas* et *An. gambiae* s.s. (AKOGBETO, 1995, 2000) dont la proportion est fonction du biotope et de la saison : dans les villages de la zone lagunaire la densité d'*An. melas* est largement prédominante (86 % des captures) mais cette espèce ne représente que 5 % des spécimens pris dans les zones urbanisées. La différence est aussi notée au niveau de l'intensité de la transmission qui est estimée à environ 30 piqûres d'anophèles infectés par an en ville et 5 dans les villages du bord de mer. La très forte densité d'*An. melas* (4 500 piqûres/homme/an) est « compensée » par une faible infectivité (indice sporozoïtique estimé par ELISA CSP = 0,57%) traduisant bien le rôle vecteur effectif mais faible joué par cette espèce, comparé à *An. gambiae* (AKOGBETO &

ROMANO, 1999). Ces conditions entomologiques ont une traduction parasitologique chez les enfants de 2 à 9 ans avec des indices plasmodiques en zone lagunaire (61-83 %) inférieurs à ceux des villages de savane des environs (89-94 %) (AKOGBETO *et al.*, 1992).

Par ailleurs, les deux espèces anophéliennes vivent en sympatrie et sont présentes toute l'année mais leurs proportions et le rythme de la transmission sont liés au niveau de la lagune dont le degré de salinité diminue en saison des pluies, le biotope devient alors plus favorable à *An. gambiae*, avec un accroissement de la transmission (AKOGBETO, 1995).

En outre, l'urbanisation de ces villages favorise le développement d'*An. gambiae*. Une augmentation de la transmission est déjà notée dans certaines zones où le taux annuel d'inoculation atteint 47 piqûres d'anophèles infectés, soit 4 fois plus que dans les villages traditionnels.

Dans la zone lagunaire des environs de Lagos (Nigeria), AWOLOLA *et al.* (2002), en saison des pluies, ont trouvé des indices sporozoïtiques, estimés par ELISA CSP, de 3,6 % pour *An. gambiae*, 1,9 % pour *An. melas*, 1,8 % pour *An. moucheti* et 0 % pour *An. arabiensis*; en saison sèche, ces taux sont respectivement de 1,3 %, 2,3 %, 2,7 % et 0 % confirmant le rôle vecteur joué par *An. melas* et *An. moucheti* dans la transmission de *P. falciparum* à une époque où la densité d'*An. gambiae* est relativement faible.

Dans les villages de mangrove du Siné-Saloum (Sénégal), DIOP *et al.* (2002) ont noté la présence d'*An. melas* alors que les villages proches du fleuve mais éloignés de la mangrove sont colonisés par *An. arabiensis*. La proportion des deux espèces varie en fonction de l'éloignement de la zone de mangrove où *An. melas* est quasi exclusif. Pendant la saison des pluies et au début de la saison sèche, les deux espèces sont sympatriques, mais la transmission est surtout assurée par *An. arabiensis*; en son absence, c'est *An. melas* qui est vecteur. Dans les villages proches du fleuve, la transmission est observée de juillet à mars tandis que dans les villages de mangroves elle dure jusqu'en milieu de saison sèche avec l'intervention d'*An. melas* qui prolonge donc la durée de la transmission.

En Gambie, BRYAN *et al.* (1987) ont observé qu'*An. melas* s'éloignait très peu de ses gîtes larvaires représentés par les mangroves et était surtout exophile et zoophage, avec un indice sporozoïtique beaucoup plus faible qu'*An. gambiae* (respectivement 0,35 % et 3,5 %) (BRYAN, 1983).

Au Cameroun, dans les villages de la zone côtière proche de Kribi, la transmission est permanente et assurée par *An. gambiae* (73 % du total du taux d'inoculation), *An. funestus* (23 %) et *An. nili* (4 %). *An. melas* n'est pas anthropophile et ne contribue pas à la transmission (BIGOGA *et al.*, 2007). Les taux annuels d'inoculation ont été évalués, respectivement, à 287, 160 et 149 dans les zones de Tiko, Limbe et Idenau. Les indices plasmodiques moyens ont été estimés de l'ordre de 41 % chez les enfants de moins de 5 ans, 31 % chez ceux âgés de 5 à 15 ans et 10 % chez ceux de plus de 15 ans.

Anopheles merus qui, pour certains, serait l'espèce « sœur » d'*An. gambiae* de par leur caractéristiques cytomorphologiques (CACONE *et al.*, 1998 ; BESANSKY, 1999) a fait l'objet de nombreuses études au Kenya (MUTERO *et al.*, 1984), en Tanzanie (TEMU *et al.*, 1998), au Mozambique (ARANDA *et al.*, 2005), à Madagascar (POCK TSY *et al.*, 2003 ; MARRAMA *et al.*, 2004), en Afrique du Sud (CORNEL *et al.*, 1997 ; HARGREAVES *et al.*, 2003), etc.

La forte tendance à l'exophagie et à l'exophilie a été retrouvée au Kenya, tandis qu'en Tanzanie une infectivité (par analyse CSP) de 9,8 % a été évaluée chez *An. merus* (alors que cet indice était respectivement de 6,05 % pour *An. funestus*, 8,4 % pour *An. gambiae*, 7,3 % pour *An. arabiensis*) et cette espèce joue donc un rôle important dans la transmission du *Plasmodium* dans cette région côtière (TEMU *et al.*, 1998).

À Madagascar, *An. merus* a été trouvé en zone côtière méridionale et occidentale en sympatrie avec *An. gambiae* et (ou) *An. arabiensis* et 2 spécimens ont été trouvés positifs pour *P. falciparum*, par ELISA CSP, mettant pour la première fois en évidence son rôle vecteur dans la Grande Île (POCK TSY *et al.*, 2003).

Le faciès austral

Le Sud du continent africain est constitué d'un vaste plateau coupé par les dépressions du delta de l'Okavango et le désert du Kalahari. L'altitude et la latitude se conjuguent pour entraîner une baisse de la température en saison « froide » et « sèche » de sorte que la transmission de *P. falciparum* est alors interrompue et revêt un caractère saisonnier.

L'instabilité du paludisme se traduit par des bouffées épidémiques comme celles survenues au Swaziland (MASTBAUM, 1954 ; RAMSDALE & RIVOLA, 1964 ; MOUCHET, 1987), jugulées par des opérations d'aspersions intradomiciliaires, notamment avec le DDT, ainsi qu'au Botswana et en Namibie en 1988.

De nombreuses enquêtes entomologiques ont été récemment réalisées notamment :

- en Angola : CUAMBA *et al.* (2006), BOCCOLINI *et al.* (2005) ;
- en Namibie : WEETO *et al.* (2004) ;
- au Botswana : ABDULLA-KHAN *et al.* (1998a, 1998b) ;
- au Swaziland : PACKARD (1986) ;
- au Zimbabwe : PATES *et al.* (2001), PRIOR et TORR (2002) ;
- au Malawi : DONNELLY et TOWNSON (2000), MICHEL *et al.* (2005), KOEKEMOER *et al.* (2006) ;
- en Zambie : KENT *et al.* (2006, 2007) ;
- en Ouganda : VERHAEGHEN *et al.* (2006).

Il est ainsi clairement apparu que :

- les vecteurs majeurs, *An. gambiae* (formes M et S), *An. arabiensis* et *An. funestus* sont bien présents, ainsi qu'*An. quadriannulatus* s.l. (ex-« espèce C » du complexe *Gambiae*) ;

- l'extension d'*An. arabiensis* serait récente ;
- l'extension d'*An. funestus* serait également récente et, comme celle d'*An. gambiae*, suivrait les mouvements des populations humaines avec le développement de l'agriculture ;
- la mise au point de nouvelles méthodes biomoléculaires a permis de différencier 5 espèces du groupe *Funestus* (*An. funestus*, *An. vaneedeni*, *An. parensis*, *An. lesoni* et *An. rivulorum*) à partir d'échantillons récoltés dans 11 pays africains (Angola, Côte d'Ivoire, Éthiopie, Kenya, Malawi, Mozambique, Namibie, Afrique du Sud, Tanzanie, Ouganda et Zambie), ce qui est très important pour l'évaluation des opérations d'aspersions intradomiciliaires ;
- au nord du KwaZulu-Natal (province de l'Afrique du Sud), des spécimens initialement assignés à *An. funestus* ont été récoltés dans les maisons traitées avec de la deltaméthrine ; il s'agissait en fait non seulement d'*An. funestus* mais aussi d'*An. parensis*, *An. rivulorum* et *An. lesoni*. L'indice d'infestation des *An. funestus* par *P. falciparum* était de 5,4 % ;
- en Zambie, des erreurs d'identification ont fait confondre *An. longipalpis*, espèce zoophage et non vecteur, avec *An. funestus* dans des zones de sympatrie. Dans la zone méridionale, la transmission a repris en 2004-2005 après un long épisode de sécheresse et des taux annuels d'inoculation de l'ordre de 1,6 à 18,3 piqûres d'anophèles infectés/homme/an ont été enregistrés selon les villages, dus essentiellement à *An. arabiensis* très anthropophile (indice d'anthrophilie de 0,92) ;
- en Angola, les populations étudiées d'*An. funestus* des provinces de Luanda et Huambo ont montré 5 inversions paracentriques sur les autosomes avec une panmixie des populations dans chaque province (distantes de 450 km) mais une différenciation (au niveau des inversions 2Ra et 3Ra) révélant une intéressante divergence et démontrant le rôle de ces inversions chromosomiques en tant qu'indicateurs des pressions de sélection écologique ; dans ces provinces, les formes M et S d'*An. gambiae* ont été observées avec une prédominance générale de M, mais la plus forte proportion de S (20 %) a été relevée en zone humide d'altitude (Huambo) ; à Lobito, la présence d'*An. listeri* a été confirmée et celle d'*An. gambiae* formes moléculaires M et S a récemment été notée dans certains quartiers de la ville (Toto & Carnevale, obs. non publiée) ;
- au Nord-Zimbabwe, dans la zone de la vallée du Zambèze, *An. arabiensis* est largement majoritaire (90 %) par rapport à *An. quadriannulatus* (6 %) et *An. gambiae* (4 %) présent avec les deux formes moléculaires M et S ; et les possibilités de zoophagie d'*An. arabiensis*, comparables à celles d'*An. quadriannulatus*, ont été confirmées ; *An. quadriannulatus* A peut s'alimenter aussi bien sur bétail que sur sujets humains en fonction des conditions d'accessibilité des hôtes alors qu'*An. gambiae* s.s. montre une anthropophilie marquée (88 % sur sujets humains) dans ces mêmes conditions expérimentales ;

- au Botswana, une nouvelle espèce, *Anopheles seretsei*, a été décrite par l'examen de sa morphologie et des chromosomes polytènes (ABDULLA-KHAN *et al.*, 1998 a et b), et les populations d'*An. gambiae* étudiées étaient toujours sensibles aux pyréthrinoïdes ;
- au Swaziland, l'augmentation du paludisme a été reliée à une modification des agro-systèmes et des environnements en l'absence de résistance des vecteurs aux insecticides.

Les succès obtenus lors des campagnes d'aspersions intradomiciliaires mais aussi les poussées épidémiques démontrent l'importance du maintien d'opérations de lutte antivectorielle dans les pays de l'Afrique australe. Leur efficacité nécessite toutefois une connaissance précise des vecteurs, de leur biologie et de l'évolution de leur sensibilité aux insecticides. Au KwaZulu-Natal, les tests ont révélé une résistance génétique des populations d'*An. funestus* (provenant d'un pays voisin) aux pyréthrinoïdes ; cela explique la poussée de paludisme (6x) enregistrée entre 1995-1999 à la suite de l'arrêt des aspersions intradomiciliaires de DDT, produit auquel les populations d'*An. funestus* étaient toujours sensibles remplacé, pour des raisons politiques et « écologiques », par un pyréthrinoïde.

Le faciès urbain

La situation et l'évolution du paludisme dans le cadre des processus, actuels et pré-visibles, d'urbanisation ont fait l'objet de très nombreux travaux et de synthèses récentes (TRAPE & ZOULANI, 1987 ; TRAPE *et al.*, 1992 ; AKOGBETO *et al.*, 1992a ; CARNEVALE *et al.*, 1993 ; BAUDON *et al.*, 1996 ; ROBERT *et al.*, 2003a ; ANTONIO-NKONDJIO *et al.*, 2005 ; DONNELLY *et al.*, 2005 ; HAY *et al.*, 2005).

En Afrique, l'urbanisation est un phénomène relativement récent ; jusqu'en 1960 il n'y avait aucune ville de plus d'un million d'habitants et en 2003, environ 40 % des 850 millions d'africains vivaient en zone urbaine. Actuellement, il y a une quarantaine de villes de plus d'un million d'habitants et la tendance va s'accroître puisqu'on estime que 54 % de la population africaine vivraient en zone urbaine en 2030.

En Afrique de l'Ouest, le taux annuel d'accroissement de la population urbaine est de 6,3 % soit plus du double du taux général d'augmentation de la population.

En zones humides, il y aurait déjà plus d'habitants en zone urbaine qu'en zone rurale et dans les deux prochaines décennies, les 2/3 de la population ouest-africaine devraient habiter en zone urbaine.

En termes paludologiques, la zone urbaine en Afrique sud-saharienne est caractérisée par :

- Une très grande hétérogénéité avec une variation selon les quartiers et, au sein même des quartiers, la transmission est très variable selon le contexte écologique local : bas-fonds, proximité de jardins potagers ou autres aménagements hydro-agricoles comme les casiers à riz, de citernes ou bassins aménagés par les populations pour garder les eaux de pluies, aires de jeux abandonnées, puits ou robinets populaires, etc. À Bouaké (Côte d'Ivoire) par exemple : dans les zones de bas-fonds avec des cultures maraîchères, le taux de

piqûres annuel par *An. gambiae* est de 3 650 à 6 935 par sujet humain avec des variations saisonnières liées au rythme des pluies, un indice sporozoïtique moyen de 2 %, une distribution unimodale de la transmission et un taux annuel d'inoculation de 78 à 134 piqûres d'anophèles infectés. Dans le périmètre rizicole implanté en zone centrale de Bobo-Dioulasso, le taux de piqûres annuel d'*An. gambiae* atteint 4 745 à 22 630, l'indice sporozoïtique est de 0,7 à 1 % et le taux annuel d'inoculation est de 44 à 155 ; mais la transmission s'étend sur 7 à 11 mois avec 2 pics liés à la riziculture qui n'a pas augmenté l'intensité de la transmission mais a modifié son rythme (DOSSOU-YOVO *et al.*, 1998).

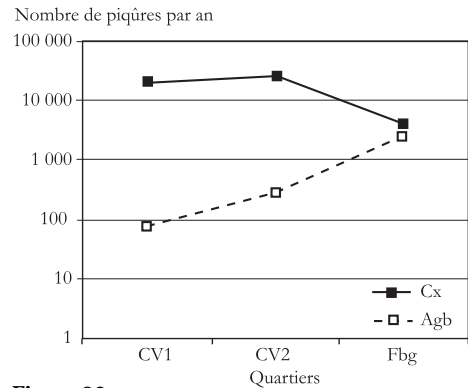


Figure 83
Évolution des taux de piqûres d'*An. gambiae* (Agb) et de *Culex quinquefasciatus* (Cx) du centre-ville, dans deux quartiers centraux (CV1 et CV2) et à la périphérie (Fbg) de Bobo-Dioulasso, Burkina Fasso, d'après ROBERT *et al.*, 1986b

■ Une moins grande disponibilité de gîtes larvaires propices au développement du vecteur majeur, *An. gambiae*, du fait, notamment, que les eaux stagnantes sont généralement polluées et sont alors favorables à *Culex quinquefasciatus*, « le » moustique urbain ; à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) par exemple les taux de piqûres de *Culex quinquefasciatus* sont de l'ordre de 20 000/an dans les quartiers centraux et diminuent à environ 4 000 dans les quartiers périphériques alors que le taux de piqûres d'*An. gambiae* est de 75 à 300 en centre-ville contre 2 400 en périphérie (ROBERT *et al.*, 1986b) (fig. 83).

■ Une transmission généralement moins intense que dans la zone périurbaine et rurale environnante (FONDJO *et al.*, 1992 ; MANGA *et al.*, 1992 ; COT *et al.*, 2006). À Bobo-Dioulasso par exemple, il a été estimé une transmission de l'ordre de 0,14 à 0,6 piqûre d'anophèles infectés/homme/an au centre-ville, 6 en zone périurbaine et > 200 dans les villages des alentours (ROBERT *et al.*, 1986b). La prévalence plasmodiale suit le même gradient (GAZIN *et al.*, 1987) (fig. 84). Cette évolution des prévalences plasmodiales est générale selon HAY *et al.* (2005b). Pour ROBERT *et al.* (2003a) et

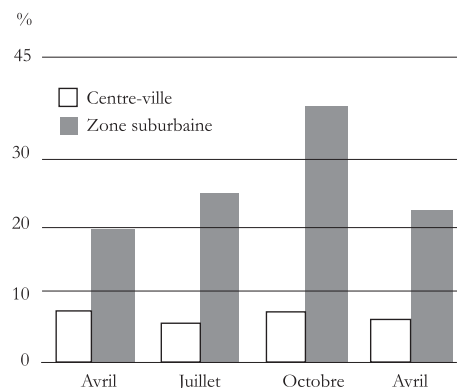


Figure 84
Les indices plasmodiques chez les enfants du centre-ville et de la périphérie à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, d'après GAZIN *et al.*, 1987

HAY *et al.* (2005b), les taux annuels moyens d'inoculation en Afrique seraient de l'ordre de 7,1 piqûres d'anophèles infectés par homme et par an en zones urbaines, 45,8 en zones périurbaines et 167,7 en zones rurales. HAY *et al.* (2005b) ont ainsi pu se baser sur le taux annuel d'inoculation de *P. falciparum*, non seulement pour quantifier l'impact de l'urbanisation sur la transmission mais aussi sur la prévalence plasmodiale qui apparaît nettement inférieure en zones urbaines qu'en zones rurales en Afrique sud-saharienne.

■ *Un risque réel de transmission du paludisme*, mais du fait de sa dynamique inférieure à celle enregistrée en zone rurale et de l'ingestion (souvent irrégulière) de médicaments par les populations citadines, celles-ci sont relativement peu prémunies de sorte que des accès palustres graves sont notés dans toutes les classes d'âge, même chez les adultes ; on a pu schématiser la situation en considérant le paludisme maladie de l'enfant en zone rurale et de l'enfant et de l'adulte en zone urbaine.

■ *Un contexte général plus favorable à la lutte contre le paludisme*, avec une meilleure possibilité de lutte antivectorielle combinée, par l'aménagement de l'environnement et des opérations plus spécifiques : aspersions intradomiciliaires (CONTEH *et al.*, 2004 ; SHARP *et al.*, 2002) ou moustiquaires imprégnées (HOLTZ *et al.*, 2002). En 1955, il n'y avait plus d'anophèles dans l'agglomération de Yaoundé à la suite des grandes opérations d'aspersions intradomiciliaires (Mouchet, comm. pers.). À Nairobi, malgré l'accroissement de la ville, il avait été enregistré 1 182 cas de paludisme en 1930, 317 en 1940, 250 en 1950 et 49 en 1960 grâce à toute une série d'actions combinées de lutte antipaludique (HAY *et al.*, 2005b). Toutefois dans le service de pédiatrie à l'Hôpital Central de Niamey (Niger), GAY-ANDRIEU *et al.* (2005) ont montré que 84 % des cas de « paludisme sévère » et 64 % des cas de « paludisme simple » ne sont pas pris en charge correctement et que la létalité atteint 20 % des cas confirmés. Dans ce service, la forte proportion de cas de paludisme sévère (86 % des cas) et la mortalité élevée relèvent de facteurs épidémiologiques (peu de transmission donc peu d'immunité de prémunition) et sociologiques qui méritent une réflexion spécifique sur la place du paludisme en service de pédiatrie en milieu urbain.

Les situations paludologiques sont différentes dans des régions, ou pays, où le vecteur majeur est bien adapté et se développe dans les zones urbaines, comme *An. stephensi* en Inde ou *An. sacharovi* au Moyen-Orient. Dans les années 1960, après les campagnes d'aspersions intradomiciliaires des maisons réalisées dans le cadre du programme mondial d'éradication du paludisme, cette maladie avait été réduite de 99 % et n'était plus un problème de santé publique en Inde et au Sri Lanka. Pour diverses raisons, la situation s'est détériorée ensuite.

Le faciès des zones déforestées

La disponibilité de photos satellitaires permet d'évaluer, au niveau mondial, l'augmentation de la population à risques de paludisme à la suite des actions de déforestation :

dans le bassin amazonien (11,7 millions de personnes), en Afrique centrale (18,7 millions de personnes), dans le Pacifique occidental (35,1 millions de personnes) et en Asie du Sud-Est (70,1 millions de personnes) (GUERRA *et al.*, 2006).

Le projet « NASA Landsat Pathfinder Humid Deforestation » a, par exemple, cartographié les activités de déforestation dans les régions humides et l'analyse des données d'Afrique centrale pour la décennie 1980-1990 (ZHANG *et al.*, 2005) a montré un taux de déforestation de 0,42 % par an en moyenne (de 0,03 % à 2,72 %) indiquant une disparition de quelque 1 012 km² de forêt sur les 416 000 km² examinés.

YASUOKA et LEVINE (2007) ont analysé 60 situations de changements dans l'écologie des vecteurs et l'incidence du paludisme résultant de déforestations et modifications agricoles, surtout au niveau des vecteurs héliophiles.

Ces déforestations peuvent avoir un impact à court mais aussi long terme avec une modification microclimatique entraînant une adaptation des espèces (présentes et nouvelles), des changements éthologiques : des espèces à tendance zoophage peuvent devenir anthropophiles avec la présence permanente des habitations humaines ou d'exophiles, devenir « domestiques » comme cela a été vu avec des espèces de phlébotomes en Amérique du Sud. Les études doivent donc envisager le long terme, de façon pluridisciplinaire (WALSH *et al.*, 1993).

Deux exemples, parmi de nombreux autres, et correspondant à des biotopes et faciès épidémiologiques très différents (endémie *versus* épidémie), peuvent être cités :

- au Cameroun, en zone méridionale forestière endémique, la déforestation peut avoir d'importantes conséquences avec un remplacement du vecteur forestier *An. moucheti* par le vecteur héliophile *An. gambiae* comme cela a été vu lors de la construction de l'aéroport international de Nsimalen près de Yaoundé (MANGA *et al.*, 1995a) et une augmentation de la transmission peut être attendue ;
- au Kenya, à l'ouest, en zone d'altitude, il a été observé que la déforestation avait favorisé *An. gambiae* via certaines modifications microclimatiques (AFRANE *et al.*, 2005, 2006) :
 - la température dans les maisons des zones déforestées est supérieure à celle enregistrée dans les maisons de la zone de forêt : de 1,2 °C en saison sèche et 0,7 °C en saison des pluies ;
 - la durée de la phase préimaginale a été réduite ;
 - la durée des premier et deuxième cycles gonotrophiques a été raccourcie de 59 % et 43 % respectivement, augmentant ainsi la fréquence des piqûres ;
 - les femelles expérimentalement placées dans les maisons de la zone déforestée ont une fécondité de 65 à 80 % supérieure à celle de la zone de forêt ;
 - le taux net de reproduction des femelles dans la zone déforestée est de 38-41 % supérieur à celui de la zone de forêt et le taux intrinsèque de reproduction a été augmenté de 12 à 43 % ;

- la capacité vectorielle des populations d'*An. gambiae* étudiées a été augmentée de 29 à 106 % en saison des pluies et saison sèche, respectivement, avec un accroissement des risques de poussée épidémique en cas d'introduction de porteurs de *Plasmodium*.

Le faciès des zones en cours de désertification

La désertification est, elle aussi, bien suivie par les images satellitaires depuis une vingtaine d'années. D'après les statistiques publiées par le Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE), « les zones touchées par la désertification en Afrique représentent 9 millions de km² (soit 30 % de la superficie du continent et 70 % des zones sèches) ». Elle a des raisons multiples et c'est une des conséquences d'actions anthropiques, pour la culture ou les coupes de bois à usage domestique (cuisine, etc.) ou de surpâturage et autres pressions démographiques sur l'environnement (RÉQUIER-DESJARDINS & BIED-CHARRETON, 2002).

La conséquence de la déforestation est double au niveau paludologique :

- la réduction, la raréfaction, voire la disparition des vecteurs avec l'absence d'eaux propices à leur développement préimaginal et la sécheresse qui réduit la longévité des adultes ; donc une transmission réduite, voire stoppée (MOUCHET *et al.*, 1996) ;
- la concentration des vecteurs, et du paludisme, dans les zones irriguées, naturelles (oasis) ou anthropiques (puits, aménagements agricoles, petits barrages ou retenues d'eau, etc.) ou au moment d'une pluie (si le sol permet le maintien de l'eau pendant quelques jours) avec les risques de poussées épidémiques sur des populations humaines non immunes.

Dans ces biotopes, les modifications hydro-agricoles des environnements doivent donc être envisagées avec la plus grande prudence. Avant leurs mises en œuvre, ces aménagements nécessitent des études pluridisciplinaires, sanitaires, écologiques et sociologiques. La mise en place des structures d'éducation, de prévention et de soins est indispensable pour améliorer l'hygiène des populations, pour prévenir et traiter les maladies liées à l'eau telles que paludisme, bilharziose, choléra... (PARENT *et al.*, 1997).

Le faciès des zones d'aménagements hydro-agricoles

Les aménagements hydro-agricoles sont principalement mis en place pour accroître, ou sécuriser, une production de céréales ou de produits maraîchers, mais ils ont des conséquences environnementales importantes.

Ils modifient considérablement le biotope de façon localisée avec des implications entomologiques, épidémiologiques, mais aussi sociologiques et économiques variables selon les modes de culture introduite. L'impact sera nettement différent aux niveaux entomologiques et épidémiologiques si ces modifications interviennent dans une zone déjà endémique pour le paludisme ou dans une zone aride peu impaludée. Au

sud de Madagascar, par exemple, l'irrigation s'est traduite par une augmentation de 150 fois de la transmission (63 piqûres d'anophèles infectés/homme/an dans un village au lieu des 0,4 enregistrée dans un village voisin) avec *An. funestus* comme principal vecteur (MARRAMA *et al.*, 2004).

Le riz est la céréale qui, plus que toute autre, nourrit l'humanité et les surfaces cultivées sont en augmentation. Mais la riziculture implique la constitution de parcelles, grandes ou petites, recouvertes périodiquement d'une couche d'eau douce. Cet habitat aquatique temporaire profite aux moustiques, en particulier aux anophèles, au cours de leurs stades préimaginaux.

Jusqu'à maintenant, les tentatives pour contrer cet engrenage sont peu convaincantes et dépassent rarement l'expérimentation ou la zone pilote.

Au sud du Burkina Faso, l'installation de la riziculture dans la vallée du Kou s'est traduite par une forte augmentation de la densité d'*An. gambiae* très abondant dans les villages installés dans le périmètre rizicole lors des périodes d'irrigation y compris pendant la contre-culture de saison sèche. Mais cela ne s'est pas traduit par une augmentation de l'intensité de la transmission (ROBERT *et al.*, 1985) ni de la prévalence plasmodiale (BAUDON *et al.*, 1983). Dans la même zone, des études faites à quelques années de distance ont retrouvé certaines informations entomologiques (fortes densités d'*An. gambiae*, rythmes de transmission liés aux phases de culture du riz, etc.) mais avec une intensité de la transmission particulièrement augmentée, passant en une quinzaine d'années (entre 1985 et 1999) dans le village au centre de la rizière de 30 à 697 piqûres d'anophèles infectés/homme/an, sans explication évidente (ROBERT *et al.*, 1991 ; BALDET *et al.*, 2003).

En fait, un même biotope comme les rizières génère une grande diversité de situations entomologiques et épidémiologiques (CARNEVALE *et al.*, 1999). Par exemple, *An. funestus* est le vecteur majeur dans les zones rizicoles des hautes terres de Madagascar, alors que c'est *An. arabiensis* vers Lagdo (Nord-Cameroun), *An. gambiae* Mopti dans la vallée du Kou (Burkina Faso), *An. gambiae* Savana à Kafiné (Côte d'Ivoire) et *An. pharoensis* dans les rizières avec de l'eau salée de la zone du delta du fleuve Sénégal.

De façon générale, ces rizières augmentent la surface des gîtes favorables aux vecteurs et entraînent une forte augmentation de la densité mais, sur le plan épidémiologique, les conséquences diffèrent selon la nature du paludisme dans la zone :

- en zones de paludisme stable, il peut y avoir une modification du rythme de transmission, mais pas particulièrement en terme d'intensité et l'impact paludologique n'est pas assez significatif pour être un frein à l'implantation de cette culture ;
- en zone de paludisme instable (Madagascar, Burundi), les conséquences peuvent être importantes et un suivi régulier s'impose pour pouvoir prévoir l'augmentation des risques (liés aux phases rizicoles) et prendre les mesures adéquates dans des conditions où la riziculture peut devenir « source de vie et de mort » (LAVENTURE *et al.*, 1966).

La démonstration de l'influence de la rizière dans l'augmentation de la production d'anophèles vecteurs de paludisme a été apportée en Côte d'Ivoire dans un schéma quasi expérimental comparant la transmission entre un village de riziculture irriguée et un village de riziculture pluviale (KOUDOU *et al.*, 2005). Au cours de l'année 2002, le taux annuel d'inoculation entomologique a été de 789 et 233 piqûres d'anophèles infectés, respectivement dans ces deux villages. En lien avec les événements dramatiques qu'a connus la Côte d'Ivoire l'année suivante, il s'est passé ce qui n'arrive jamais en conditions ordinaires : l'irrigation a été stoppée et il n'y a donc pas eu de riziculture en 2003 dans le premier village. Les niveaux de transmission ont alors été de 38 et 342, alors que le second village a, comme l'année précédente, poursuivi la culture pluviale du riz. L'arrêt de la riziculture irriguée s'est donc traduit par une baisse considérable ($\approx 20 \times$) de la transmission.

Au nord de la Tanzanie, IJUMBA *et al.* (2002a, 2002b) ont comparé les situations créées par la culture de la canne à sucre et la riziculture irriguée par rapport aux cultures traditionnelles de subsistance (maïs) et noté que :

- la densité d'*An. arabiensis* est 4 fois plus élevée en zone rizicole qu'ailleurs, mais l'anthropophilie est inférieure à celle notée dans la plantation de canne à sucre et le village « traditionnel » (respectivement 48 %, 68 % et 66 %) ;
- la durée du cycle gonotrophique, le taux de parturité et le taux quotidien de survie moyen d'*An. arabiensis* sont comparables dans les 3 agrosystèmes ;
- les indices sporozoïtiques des populations d'*An. arabiensis* de la zone rizicole sont significativement inférieurs à ceux notés dans le village de culture de la canne et le village traditionnel (respectivement 0,01 %, 0,1 % et 0,12 %) ;
- *An. funestus* est surtout présent en zone de canne à sucre et dans le village traditionnel ;
- les taux d'inoculation sont réduits respectivement de 61 à 68 % dans la zone rizicole par rapport aux deux autres situations analysées ;
- l'amélioration des conditions socio-économiques des habitants de la zone rizicole s'est traduite par une plus grande utilisation des médicaments antipaludiques et des moustiquaires de lit ;
- la prévalence plasmodiale chez les jeunes enfants (1-4 ans) est plus faible dans la zone rizicole (12,5 %) par rapport à la zone de culture de la canne (17 %) ou au village traditionnel (30 %) ;
- l'incidence du paludisme maladie est plus faible dans la zone rizicole (15 cas pour 1 000 enfants par semaine à risques) que dans la zone de canne à sucre (36 cas pour 1 000 enfants par semaine à risques) et que dans le village traditionnel (40 cas pour 1 000 enfants par semaine à risques).

De façon générale, les modifications agricoles ont tendance à augmenter les surfaces d'eau disponibles pour les anophèles mais :

- l'augmentation de la densité d'anophèles qui en résulte peut ne pas se traduire par une augmentation du taux général d'inoculation ;

- le rythme de la transmission peut être modifié et dépendre davantage des activités agricoles (humaines) que des pluies (naturelles) (KLINKENBERG *et al.*, 2003) ;
- l'amélioration des conditions socio-économiques, de l'encadrement et l'information des populations peuvent se traduire par une réduction de la morbidité palustre.

Le faciès des événements locaux ou transitoires

Cette dernière catégorie de faciès est la plus hétérogène. Elle regroupe des événements de nature différente dont le point commun est leur impact sur la transmission. Cet impact, s'il peut être considérable, reste toujours circonscrit dans le temps ou dans l'espace. Pente, fleuve, nature du sol, inondation, sécheresse, populations déplacées et réfugiées, illustrent quelques aspects de cette catégorie de faciès (WRIGHT & FORD, 1992).

En zone d'altitude, les reliefs pentus ne permettent pas la constitution de gîtes larvaires qui sont situés dans les vallées comme cela a été observé au Cameroun au niveau des monts Mandara (CAVALIÉ & MOUCHET, 1961) ou le Manengouba (MOUCHET & GARIOU, 1960) avec *An. funestus* pour vecteur.

Les grands fleuves peuvent constituer 2 modes de gîtes larvaires principaux modifiant la dynamique locale de la transmission :

- les bords herbacés peuvent être des gîtes favorables à *An. moucheti* (MOUCHET & GARIOU, 1966) ou à *An. nili* (CARNEVALE, 1974 ; CARNEVALE *et al.*, 1992) qui peuvent prolonger la durée de la transmission ;
- les berges peuvent permettre le maintien de flaques d'eau favorables à *An. gambiae* comme les mares ou les trous de rochers de la rivière Sanaga (Cameroun) en période de décrue, assurant ainsi une transmission en saison sèche alors que le vecteur principal pendant les pluies est *An. nili* (MOUCHET, 1962 ; CARNEVALE *et al.*, 1992), ou les bancs de sable du fleuve Niger, avec une transmission relativement intense dans les villages situés sur les berges ou à proximité du fleuve (BAUDON *et al.*, 1986) et diminuant très fortement en s'éloignant de ces berges.

La nature du substrat est également importante, le sol sableux du nord de Brazzaville n'est pas propice au développement des vecteurs et la transmission est nettement moins élevée et plus saisonnière que dans la zone de forêt dégradée au sud de la capitale bien que le climat général soit le même (CARNEVALE *et al.*, 1985).

Début 2000, des fortes pluies sont survenues en Afrique australe entraînant d'importantes inondations notamment dans la vallée du Zambèze au Mozambique et la situation a été aggravée par le cyclone Eline ; plus d'un million de personnes ont été touchées et plusieurs milliers sont décédées. Selon l'Organisation des Nations unies « Disaster Assessment and Coordination », environ 225 000 personnes étaient exposées à la famine et 800 000 soumises au risque de paludisme, choléra, etc. Les inondations ont également touché le Malawi, dans le district voisin du Mozambique et plus de 200 000 personnes ont dû être déplacées.

L'étude épidémiologique menée par KONDO *et al.* (2002) au Sud-Mozambique dans la zone la plus touchée a montré que les maladies infectieuses, paludisme, infections respiratoires aiguës et diarrhée représentaient 85 % des motifs de consultation, le paludisme étant 5 fois plus élevé que les taux enregistrés habituellement dans la région. LOVERIDGE *et al.* (2003) ont noté que le paludisme, avec un diagnostic basé sur un examen clinique, représentait 30 % des patients dans les zones de réfugiés après la phase d'inondation au Mozambique.

Pour LORETTI et TEGEGN (1996), l'Afrique subit 60 % des décès relatifs aux désastres survenant dans le monde et les conflits auraient détruit plus de 70 % des structures sanitaires de certains pays.

Le problème des populations réfugiées ou déplacées touche tous les continents et, selon des sources officielles, il y aurait eu une forte augmentation ces dernières décennies avec des taux de mortalité 30 fois supérieurs à ceux notés dans les pays d'origine (TOOLE, 1995). Cette mortalité frappe surtout les jeunes enfants avec des valeurs atteignant les 22/10 000 par jour dans des camps de réfugiés éthiopiens au Soudan (SHEARS *et al.*, 1987).

Fin 2005 en Afrique, selon les statistiques officielles du Haut-Commissariat pour les réfugiés, il y aurait 2 571 424 personnes « réfugiées » et 1 532 307 « déplacées » (8 934 500 personnes réfugiées dans le monde et quelque 6,6 millions de déplacées). Pour l'Afrique, c'est donc près de 5 millions de personnes, en comptant les demandeurs d'asiles et apatrides, qui sont en situation d'extrême précarité et loin de leurs logements habituels.

Les maladies sévissent alors sur ces organismes en grande faiblesse physiologique et les épidémies éclatent dans ces « camps provisoires » où les conditions d'hygiène sont très défectueuses (CONNOLLY *et al.*, 2004). Au Soudan, la mortalité palustre dans 2 camps concerne les enfants à 87 % (SAEED et AHMED, 2003). En Ouganda, ORACH (1999) a étudié la morbidité et la mortalité des enfants de moins de 5 ans, réfugiés soudanais, au camp de transit de Koboko et hospitalisés à Koboko et Maracha dans les années 1992-1994. La première cause d'hospitalisation était la diarrhée suivie des infections respiratoires aiguës et du paludisme (représentant plus de 10 % des motifs d'hospitalisation).

Les risques de paludisme peuvent relever de différentes causes et avoir de nombreux effets : rencontres des populations déplacées/réfugiées avec des souches plasmodiales « nouvelles » pour leur système immunitaire, apport de souches plasmodiales différentes qui vont aussi atteindre les populations locales, installations des camps dans des zones à risques sans que les mesures de base aient encore été prises (situation effectivement notée dans les camps de réfugiés rwandais autour de Goma en 1994 et en Sierra Leone ; Carnevale, obs. pers.), présence de vecteurs particulièrement actifs, etc.

Cela confirme la nécessité de mise en place de mesures de lutte antivectorielle à tous les niveaux, collectifs et individuels : tentes prétraitées d'insecticide pyréthrinoloïde (GRAHAM *et al.*, 2004), bâches plastiques traitées d'insecticide (GRAHAM *et al.*, 2002) ou régulièrement aspergées d'insecticide pyréthrinoloïde ; moustiquaires à longue durée d'efficacité pour protéger les abris nocturnes (MEDLOCK *et al.*, 2007) ou pour recouvrir les unités de couchage (SPENCER *et al.*, 2004) ou traitement des vêtements et des couvertures avec de la perméthrine (KIMANI *et al.*, 2006) et, dans la mesure du possible, aménagement des environnements, avec l'installation des camps à distance des mares et autres points d'eau, sources des anophèles vecteurs, etc. Ces mesures accompagnent la présence, opérationnelle, de structures sanitaires bien équipées en ressources humaines et matérielles permanentes.

7 Les fondements de la lutte antivectorielle (LAV)

La Stratégie mondiale de lutte antipaludique, adoptée par la Conférence ministérielle d'Amsterdam (1992), est composée de quatre « éléments techniques » de base :

- le diagnostic précoce et un prompt traitement ;
- la planification, la mise en œuvre de mesures de prévention durables et sélectives, incluant la lutte antivectorielle ;
- la détection des épidémies à un stade précoce et leur prévention ;
- le renforcement des capacités nationales en matière de recherches fondamentales et appliquées, la promotion d'une évaluation régulière de la situation du paludisme au niveau national et la caractérisation des déterminants écologiques, sociologiques et économiques de la maladie.

Le diagnostic précoce et le traitement relèvent des actions des services de santé, à tous les niveaux, qui doivent être renforcées à cet effet, notamment avec des campagnes d'éducation sanitaire.

La seconde activité préconisée par la stratégie mondiale est la mise en œuvre de mesures de prévention « sélectives » et « durables », notamment la lutte antivectorielle qui se veut sélective et d'un bon rapport coût/efficacité et qui est définie comme l'application de mesures ciblées, spécifiques des sites considérés.

La sélection des mesures d'intervention dans chaque région dépend :

- des caractéristiques entomologiques, épidémiologiques et écologiques qui déterminent l'efficacité des mesures envisageables, telles que les niveaux de sensibilité aux insecticides des populations d'anophèles ;
- de la situation économique et socio-politique qui influe sur la durabilité et l'efficience de l'effort de lutte.

La stratification est une étape fondamentale pour caractériser les conditions éco-épidémiologiques des différentes situations (endémiques, épidémiques, etc.) et pour participer au choix des mesures d'intervention. Cette caractérisation débute avec l'analyse de toutes les informations disponibles, l'histoire de la lutte antivectorielle dans la région concernée, la reconnaissance des différents faciès.

La LAV doit être efficace et « faisable » en termes techniques, économiques et socio-culturels.

La faisabilité de la lutte va dépendre, entre autres, de :

- la couverture, l'organisation et la qualité des équipes ;

- la participation de l'ensemble des partenaires et notamment des communautés concernées et des autorités politiques ;
- l'existence, ou la possibilité de développer des ressources humaines et matérielles nécessaires pour la réalisation des actions et leur continuité. En effet, les actions de lutte peuvent être limitées dans le temps (cas d'une épidémie), ou non limitées dans le temps (cas des zones d'endémie).

Les méthodes de LAV sont très nombreuses, leurs coûts sont aussi très variés de sorte que le problème de la pérennité doit faire l'objet d'une analyse particulière. Le choix des méthodes de lutte dépend, entre autres :

- du statut de la maladie et des risques (et des moyens) pour décider du choix et de la priorité à accorder à la LAV ;
- du (des) vecteur(s) concernés, des comportements des populations humaines, des environnements, pour déterminer quelle(s) méthode(s) de lutte peut (peuvent) être préconisée(s) ou à proscrire ;
- des ressources disponibles pour mettre en œuvre les activités envisagées.

La LAV est particulièrement utile dans la lutte contre les épidémies (3^e composante de la stratégie mondiale) par son effet rapide dans l'arrêt de la propagation du parasite (et de la maladie) et par la coupure des contacts vecteur/hôte grâce aux campagnes d'aspersions d'insecticides, intra- et extradomiciliaires. Par contre, en zone d'endémie, la question est parfois posée par rapport à la durabilité des opérations mais elle a plusieurs intérêts en réduisant, par exemple, l'impact des pics de transmission qui se traduisent par une forte augmentation de la morbidité palustre, ou en participant à la réduction des problèmes d'anémie des enfants.

La LAV exige une technicité certaine dans le choix des méthodes, des produits, la réalisation des épandages, le suivi des campagnes et leur évaluation. La formation (4^e composante de la stratégie mondiale) d'agents de lutte, à tous niveaux, est indispensable à la conception, la réalisation et l'évaluation des opérations de lutte antivectorielle dans le cadre de la lutte contre le paludisme.

Le principal objectif épidémiologique de la lutte antivectorielle est la réduction de la morbidité palustre et de la mortalité par la réduction de la transmission des parasites.

LES INDICATIONS POUR LA LAV

Les indications pour la lutte antivectorielle sont :

- la prévention et la lutte contre les épidémies :
 - pour éviter une « épidémie prévisible », comme les poussées saisonnières de transmission, il est possible de mettre en œuvre des mesures classiques d'aspersions

intradomiciliaires ou de retraitement des moustiquaires imprégnées ou de distribution massive de moustiquaires imprégnées à longue durée d'efficacité. Si la zone est bien connue et que la biologie du vecteur s'y prête, il est possible d'envisager des mesures d'aménagement de l'environnement, de réduction des gîtes larvaires (mécaniquement ou chimiquement), etc. ;

- pour enrayer une épidémie en cours, il est possible de réaliser des pulvérisations spatiales régulièrement répétées tout en mettant en œuvre les autres mesures classiques de prise en charge de la maladie ;

– l'élimination de nouveaux foyers dans les zones indemnes de paludisme, où le paludisme avait été éliminé ; il est alors possible de procéder à des opérations de pulvérisations spatiales et d'aspersions intradomiciliaires ;

– le contrôle de la transmission dans les zones à risques élevés : camps de réfugiés, camps temporaires de prospecteurs, champs de cultures irriguées, riziculture, projets de barrages, etc. Dans la mesure du possible, il faut installer les camps loin de zones à risques de transmission, ce qui n'est pas toujours envisageable. La LAV peut être un complément très utile des opérations de santé publique incluant dispensaires, diagnostic rapide, prise en charge (PEC) des malades, médicaments, etc. Dans les contextes les plus précaires, les mesures les plus simples comme l'utilisation de bâches en plastique imprégnées de pyréthrinoides peuvent être des plus utiles (GRAHAM *et al.*, 2004) ;

– la réduction de la transmission dans les zones de fortes résistances aux antipaludiques ; ces situations se retrouvent souvent dans des zones à risques (camps de réfugiés) où il a été fait un usage intensif d'antipaludiques ; les moustiquaires imprégnées peuvent être préconisées (mais leur installation à grande échelle peut poser des problèmes opérationnels) ;

– la lutte contre le paludisme en zone endémique où il est possible de réaliser des opérations classiques d'aspersions intradomiciliaires ou de mise en place de moustiquaires imprégnées.

Encadré 28

Les indications pour la lutte antivectorielle (NAJERA & ZAIM, 2005)

- la prévention et la lutte contre les épidémies,
- l'élimination des nouveaux foyers dans les zones indemnes de paludisme,
- la prévention des pics saisonniers de transmission,
- le contrôle de la transmission dans les zones à risques,
- la réduction de la transmission dans les zones où la chimiorésistance des plasmodies est élevée,
- la lutte contre le paludisme endémique.

Encadré 29
Les méthodes
de la lutte antivectorielle

Les méthodes de LAV peuvent être classées selon :

- la technique de lutte : physique, biologique, chimique, génétique ;
- la cible : les larves, les adultes, les adultes âgés ;
- le niveau de la mise en œuvre : service spécialisé, communauté, individu ;
- l'effet recherché pour réduire :

le contact hôte/vecteur

répulsif sur la peau,
vêtements imprégnés (insectifuges-insecticides),
protection par usage domestique des pesticides (aérosols, serpentins, etc.),
moustiquaires simples, imprégnées, préimprégnées à effet personnel et familial ;

la densité de vecteurs

réduction des gîtes larvaires par modifications de l'environnement,
la lutte antilarvaire avec des larvicides biologiques (poissons larvivores),
biopesticides (Bt) ou larvicides chimiques,
moustiquaires imprégnées en utilisation à grande échelle (effet masse),
pulvérisations spatiales ;

la longévité des vecteurs

aspersions intradomiciliaires,
moustiquaires imprégnées en utilisation à grande échelle (effet masse),
pulvérisations spatiales.

LES INDICATEURS DE LA LAV

Le choix des indicateurs est très important pour le suivi et l'évaluation des opérations de lutte antivectorielle, dans son fonctionnement comme dans ses résultats et impacts. Ce choix est ordinairement arrêté conjointement entre bailleurs, opérateurs et utilisateurs (tabl. XI et XII).

Tableau XI
Exemples d'indicateurs de fonctionnement
(opérationnels) et de résultat entomologique
de la lutte chimique
 (d'après OMS)

Méthodes de lutte chimique	Indicateurs de fonctionnement	Indicateurs de résultat
Aspersions intradomiciliaires	choix de l'insecticide dosage couverture rythme formulation équipements ressources utilisées coûts	endophilie taux de piqûres anthropophilie taux de parturité taux d'infectivité sensibilité aux insecticides densité culicidienne rémanence
Moustiquaires imprégnées	choix de l'insecticide dosage couverture utilisation/acceptabilité ressources utilisées résistance aux lavages coûts	cycle d'agressivité et comportements humains anthropophilie présence et sensibilité des vecteurs, des autres moustiques et des insectes nuisants domiciliaires aux insecticides taux de piqûres taux de parturité taux d'infectivité rémanence
Pulvérisations spatiales	choix de l'insecticide dosage couverture zone d'action ressources utilisées coûts	taux de piqûres densité culicidienne taux de parturité sensibilité des vecteurs aux insecticides
Larvicides	choix de l'insecticide dosage couverture rémanence ressources utilisées coûts	taux de gîtes positifs densité de larves densité imaginale sensibilité des vecteurs aux insecticides

Tableau XII
Exemples d'indicateurs d'impact
de la lutte antivectorielle sur le paludisme

Méthode de LAV	Population cible	Indicateurs d'impact
Aspersions intradomiciliaires	population dans la zone d'actions population dans les maisons traitées	réduction de l'incidence du paludisme (fièvre, paludisme sévère et compliqué, densité plasmodiale) dans les populations cibles (enfants < 5 ans, femmes enceintes) indices plasmodiques et spléniques, et anémie chez les enfants réduction de la mortalité palustre et de la mortalité infanto-juvénile générale
Moustiquaires imprégnées, réimprégnées ou préimprégnées	population dans la zone d'actions population vivant dans les maisons où les moustiquaires sont utilisées population utilisant les moustiquaires	indice sporozoïtique taux d'inoculation entomologique réduction de l'incidence du paludisme (fièvre, paludisme sévère et compliqué, densité plasmodiale) dans les populations cibles (enfants < 5 ans, femmes enceintes ou population générale) indices plasmodiques et spléniques, et anémie chez les enfants réduction de la mortalité palustre et de la mortalité infanto-juvénile générale
Larvicides	population dans la zone d'actions	réduction de l'incidence du paludisme (fièvre, paludisme sévère, densité plasmodiale)

LES INFORMATIONS ENTOMOLOGIQUES DE BASE POUR LA LAV

Trois éléments de base sont à connaître :

- quel est (ou sont) le(s) vecteur(s) en cause dans la zone considérée ?
- quelle est sa biologie, en rapport avec les sujets humains ?
- si une lutte est envisagée à base d'insecticides, quelle est sa sensibilité aux insecticides ?

Ces trois conditions sont nécessaires mais ne sont pas suffisantes.

Reconnaissance des vecteurs

La lutte antivectorielle, par définition, concerne... les vecteurs ; il convient donc, en premier lieu, d'identifier les espèces anophéliennes en cause dans la situation considérée. Il faut savoir reconnaître l'espèce et évaluer son infectivité.

La reconnaissance des vecteurs est une étape de base indispensable dans la lutte antivectorielle.

Pour cela on utilise (cf. chapitre 4) :

- des méthodes classiques basées sur la morphologie avec des clés dichotomiques de détermination basée sur des caractères morphologiques, aux niveaux de la larve et (ou) de l'adulte, pris un à un successivement, ainsi que des logiciels qui permettent d'intégrer plusieurs critères, considérés simultanément ou successivement, dont le lieu de récolte (pays), la biologie (larvaire et adulte) etc. en plus des caractères morphologiques classiques ;
- des méthodes « modernes » basées sur la cytogénétique avec l'examen des chromosomes polytènes et sur plusieurs techniques de biologie moléculaire.

Intérêt de la connaissance de la biologie des vecteurs

Une fois le(s) vecteur(s) identifié(s), il convient de reconnaître tous les aspects de sa biologie qui peuvent être impliqués dans la transmission et qui pourront être « visés » par la lutte antivectorielle.

Les anophèles, comme tous les moustiques, ont un développement :

- aquatique pour tous les stades préimaginaux : œufs, larves et nymphes ;
- aérien pour les stades imaginaux : mâle et femelle.

Donc la lutte antivectorielle pourra cibler les gîtes de pontes ou les lieux de repas et de repos des anophèles à l'intérieur et à l'extérieur des habitations humaines et animales selon les comportements, spontanés ou induits, des vecteurs ciblés.

Biologie larvaire

Au niveau de la biologie larvaire trois éléments fondamentaux sont à retenir dans l'optique de la lutte.

La durée de vie larvaire est variable selon les espèces et les conditions de température. De façon générale, en zones tropicales, la phase préimaginale des anophèles dure 1 à 2 semaines selon, entre autres, les conditions de température. Donc,

- si les gîtes ne sont pas traités ou éliminés en moins d'une semaine les stades préimaginaux peuvent poursuivre leur développement et proliférer, produisant de nouvelles générations d'adultes ;
- si la rémanence du larvicide est faible, il faudra renouveler les traitements, avec ses implications en termes opérationnels, de coûts, etc.

Les larves (et les nymphes) vivent dans l'eau mais ont une respiration aérienne. Cette particularité biologique est utilisée dans la lutte antilarvaire, en épandant sur le gîte une substance non miscible dans l'eau, qui se répartit sur toute la surface et forme un film, empêchant les larves (et les nymphes) de respirer ! Par contre les nymphes ne s'alimentent pas de sorte que des insecticides d'ingestion de type *Bacillus thuringiensis* sont inefficaces contre elles.

Les gîtes larvaires sont très variés. Certaines espèces ont des préférences écologiques strictes de sorte que la transmission sera confinée aux zones situées à proximité de ces gîtes, par exemple les villages installés sur les berges de rivières où *An. moucheti* se développe parmi les *Pistia* (Cameroun). D'autres ont une grande amplitude écologique, la diversité et la multiplicité des gîtes vont étendre les zones propices à la transmission et accroître la difficulté de la lutte antilarvaire.

De façon générale, les larves d'anophèles se développent dans des eaux relativement propres contrairement aux larves de *Culex quinquefasciatus* qui peuvent se développer dans des eaux souillées de matières organiques et se retrouvent alors abondamment dans les zones urbaines où l'hygiène n'est pas assurée. Il faut savoir en outre que :

- la même espèce peut coloniser différents types de biotopes, comme *An. gambiae* retrouvé dans les petites flaques d'eau temporaire aussi bien que dans les zones maraîchères et les grands casiers rizicoles ;
- le même biotope, par exemple les casiers à riz, peut abriter plusieurs espèces anophéliennes se succédant et ayant des rôles vecteurs plus ou moins importants selon les régions. Ainsi, les pics de transmission peuvent être associés à certaines phases de la riziculture selon le vecteur en cause, et non selon les variations saisonnières habituelles (CARNEVALE *et al.*, 1999).

À Madagascar en zones rizicoles, le vecteur majeur est *An. funestus* qui se développe parmi la végétation dressée et la transmission se fait surtout en périodes de jachères (MARRAMA *et al.*, 1995). Par contre au Burkina Faso ou en Côte d'Ivoire, le vecteur majeur est *An. gambiae* qui se développe dans les eaux ensoleillées, c'est-à-dire au

moment des semis, voire jusqu'à la montaison du riz qui peuvent correspondre à des phases accrues de transmission (ROBERT *et al.*, 1985 ; DOSSOU-YOVO *et al.*, 1994).

Ainsi, avant toute opération de modifications de l'environnement, à visée agricole ou de santé publique, l'écologie larvaire des espèces locales doit être bien connue et les conséquences potentielles doivent être évaluées.

Si les lieux de ponte sont proches des lieux d'alimentation des femelles, les vols seront courts et la durée du cycle sera raccourcie, donc les contacts hôte-vecteur seront fréquents et les risques de transmission augmentés. Inversement, si les maisons sont éloignées des gîtes larvaires, la transmission peut être faible, voire absente (cas des villages éloignés du fleuve). De façon générale, les anophèles se dispersent peu autour de leurs gîtes larvaires si les sources d'alimentation sanguine (humaine ou animale) sont accessibles, la lutte devra donc se concentrer sur ces « foyers » dans un souci de meilleur rapport coût/efficacité.

La connaissance des préférences écologiques des différentes espèces est absolument indispensable pour évaluer les zones et périodes à risques puis planifier, réaliser et évaluer des opérations de lutte antilarvaire.

Biologie des adultes

L'objectif de la lutte contre les adultes est de minimiser, voire éliminer, les contacts hôtes/vecteurs pour réduire, voire stopper la transmission (PAGÈS *et al.*, 2007).

Trois points de la biologie des vecteurs sont particulièrement importants dans la planification de la lutte antivectorielle : l'anthropophilie, le cycle d'agressivité (avant et après le repas de sang) et la longévité.

Le choix de l'hôte est important dans la mesure où plus l'anophèle est anthropophile plus son rôle vecteur va être important, d'où la notion de « déviation trophique » avec l'idée, ancienne, de placer des animaux entre les gîtes larvaires et les habitations humaines pour créer une diversion vers le bétail. Cette notion est reprise avec l'emploi, envisagé dans certains cas (moustiques exophiles, exophages), de répulsifs au niveau des populations humaines déviant les anophèles vers d'autres sources de repas sanguins (BØGH *et al.*, 2001 ; MAHANDE *et al.*, 2007).

L'étude du comportement de piquûre et de repos des anophèles est cruciale pour préciser les lieux et périodes de transmission maximale, élaborer alors des opérations de lutte adaptées aux comportements du/des vecteur(s) considéré(s) et évaluer ces opérations.

Par exemple :

- les anophèles piquent essentiellement la nuit, mais il a été observé des piquûres le soir chez certaines espèces comme *An. dirus*, vivant en zone boisée au Vietnam et assurant un « paludisme de forêt », ou *An. albimanus* en Amérique latine qui pique au coucher du soleil. Dans ce cas, la lutte antivectorielle devient compliquée et est surtout envisageable sous forme de protection personnelle tandis que l'installation de

moustiquaires imprégnées dans la maison n'est alors guère efficace si les anophèles sont non seulement exophiles, mais aussi exophages ;

- les aspersions intradomiciliaires ne seront que de peu d'efficacité contre les espèces exophages et exophiles ; au contraire, plus l'espèce concernée est anthropophile, endophage et endophile, plus les aspersions intradomiciliaires pourront être efficaces comme l'expérience l'a démontré dans la zone pilote de Yaoundé (CARNEVALE & MOUCHET, 2001) ;

- le produit insecticide répandu sur les murs dans les maisons peut être irritant et entraîner une exophilie des anophèles (cas observé avec le DDT), de sorte que la population anophélienne survivra à l'extérieur : mais le comportement d'endophagie pourra se représenter quelques mois plus tard lorsque le produit aura perdu de son efficacité ; il a été observé un effet dissuasif des moustiquaires imprégnées de perméthrine limitant l'entrée des moustiques dans les maisons sans les tuer ;

- il peut être possible de trouver dans la maison des spécimens gorgés, pouvant faire penser que la protection des dormeurs par la moustiquaire imprégnée n'a pas été correcte, mais l'analyse du repas de sang dans l'estomac du moustique démontre qu'il s'agit d'un repas pris à l'extérieur et la moustiquaire a donc été très efficace pour les gens de la maison. Il faut donc être précautionneux dans l'évaluation de la lutte.

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide peuvent avoir plusieurs effets selon les produits utilisés : un effet « dissuasif » empêchant l'entrée des anophèles dans les maisons et « excito-répulsif » repoussant les anophèles à l'extérieur des maisons peu après leur entrée, un effet *knockdown* (kd = assommer les moustiques) ou létal (= ils meurent peu après leur contact avec le support traité). Si le produit mis sur la moustiquaire est essentiellement « dissuasif », comme la perméthrine, moins d'anophèles entreront dans la maison et la famille est « protégée » (= effet « individuel » ou « familial »), mais les anophèles seront à l'extérieur et les voisins sans ces moustiquaires traitées pourront être piqués par les anophèles à la recherche de leur repas de sang. Dans ce cas, il n'y aura pas d'effet « masse » (ou communautaire) sauf si la « couverture » du village est très élevée. Par contre, si le produit a un effet surtout kd ou létal, les moustiquaires imprégnées pourront avoir un impact sur la population anophélienne (densité et longévité) et, sous réserve d'un taux de couverture assez élevé (> 50 %, HAWLEY *et al.*, 2003), participer à la réduction de la transmission dans le village de sorte que même les gens n'utilisant pas de moustiquaires imprégnées pourront quand même bénéficier d'une certaine protection.

Le paramètre clé dans la transmission est la longévité du vecteur : plus elle est grande plus les possibilités de transmission sont fortes. Si la longévité est réduite, il y a automatiquement une réduction de la transmission, même si on n'a qu'une faible action sur la densité. Donc la LAV doit, en priorité, se centrer sur ce facteur longévité pour avoir un impact rapide sur la propagation du parasite.

Encadré 30 Apport de la spatialisation à la lutte antivectorielle

L'approche, basée sur l'exploitation des données environnementales recueillies à plus ou moins large échelle par les stations météorologiques et par satellite, ou spatialisation, est développée depuis plus d'une vingtaine d'années. Elle apporte des éléments utiles à la lutte antivectorielle en aidant la prise de décision des actions de lutte, mieux ciblées dans le temps comme dans l'espace.

La répartition et l'évolution des maladies infectieuses dépendent en grande partie des facteurs environnementaux conditionnant la présence ou l'absence du parasite, de ses hôtes et de ses vecteurs. Une bonne connaissance des contraintes rencontrées par ces trois acteurs permet de délimiter les régions et (ou) de prévoir les périodes propices à la transmission.

Le principe de ces recherches est d'identifier dans un premier temps les facteurs susceptibles d'influencer la présence et l'abondance des agents pathogènes et des vecteurs. Ils relèvent par exemple de l'altitude, la température de l'air ou du sol, la pluviométrie, l'humidité relative, les types de sols et de végétations... Le rôle respectif de ces facteurs est ensuite évalué en confrontant les données épidémiologiques (présence des hôtes et des vecteurs, prévalence ou incidence des cas) avec les données environnementales. Les données recueillies par satellite permettent de calculer des indices de végétation, dont celui de différence normalisée (*normalized difference vegetation index*, NDVI), indicateur de l'activité chlorophyllienne, ainsi que les températures du sol et de l'air. Les satellites météorologiques permettent aussi d'évaluer la pluviométrie à partir de la durée pendant laquelle un pixel est couvert par des nuages à sommet froid (*cold-cloud duration* ou CCD), et donc porteurs de pluie. Toutes ces données géoréférencées sont ensuite introduites dans un système d'information géographique (SIG), qui en permet l'analyse. L'interprétation de ces résultats doit tenir compte de la variabilité des faciès épidémiologiques du paludisme et nécessite la validation régulière des données de télédétection en les confrontant à celles du terrain.

Les données recueillies par les satellites météorologiques peuvent apporter des informations permettant de déterminer le moment où des opérations de lutte antipaludique devraient être lancées pour avoir un impact optimal. Ainsi, l'objectif ultime du processus est la mise au point de modèles prédictifs prenant en compte les principaux facteurs associés au pathogène considéré. On peut ainsi dresser des cartes de risques en établissant la répartition de l'endémie et de ses fluctuations saisonnières, mettre au point un système de suivi permettant de prédire toute augmentation du nombre de cas et un système d'alerte anticipant les risques d'épidémies potentielles.

Les études concernant ces approches spatiales pour lutter contre le paludisme sont nombreuses (ROBERTS *et al.*, 1996 ; HAY *et al.*, 1998 ; Hay & SNOW, 2006 ; THOMSON *et al.*, 2006 ; MOFFETT *et al.*, 2007).

La longévité moyenne est de 3 à 4 semaines pour les principaux vecteurs de paludisme en Afrique sud-saharienne (GILLIES, 1961 ; GILLIES & WILKES, 1965), si elle n'était que de deux semaines il n'y aurait probablement plus de transmission de la maladie !

À partir de la formule de base de Macdonald du taux de reproduction (z), on a pu calculer les seuils entomologiques critiques de la densité, l'anthropophilie et la longévité en deçà desquels la propagation du paludisme est effectivement ralentie pour en arriver au niveau critique de $z < 1$ et donc au « contrôle » entomologique du paludisme.

Il faut calculer ces seuils critiques dans chaque situation épidémiologique, ce qui nécessite des connaissances sur les conditions entomologiques avant d'entreprendre des actions de lutte antivectorielle pour estimer leur efficacité en termes de propagation du parasite.

En cas d'épidémie, il faut intervenir immédiatement, mais le recueil d'informations entomologiques doit se faire pour estimer l'impact des opérations réalisées.

L'étude précise de la biologie du vecteur est une étape fondamentale dans la planification et la réalisation d'opérations de lutte. Ainsi, l'absence d'anophèles dans la maison ne signifie pas leur « décès », mais peut-être simplement leur « déplacement » ou leur « diversion » à l'extérieur des habitations. Cela illustre à quel point le choix des indicateurs pour l'évaluation d'une lutte est crucial.

Le choix des stratégies de lutte antivectorielle nécessite aussi des connaissances sur les conditions socio-culturelles et économiques des populations des zones considérées pour assurer la pérennité des actions et la compliance des populations.

LE PROCESSUS DÉCISIONNEL

Pour le lancement d'opérations de lutte antivectorielle, le processus décisionnel peut alors être schématiquement représenté par la séquence suivante (NAJERA & ZAIM, 2005) :

- stratifier la zone en fonction des données épidémiologiques et entomologiques ;
- déterminer si la LAV doit être menée en fonction de ces faciès épidémiologiques et des circonstances locales ;
- déterminer les vecteurs considérés et pour chacun :
 - les gîtes larvaires,
 - les lieux de repos des adultes,
 - les comportements de piqûres,
 - la biologie et l'écologie,
 - les niveaux de sensibilité aux insecticides ;
- déterminer la méthode de choix de la LAV et les indicateurs, de fonctionnement et de résultats, entomologiques et les indicateurs d'impact épidémiologique ;
- choisir les insecticides (Encadré 31) et les méthodes d'application, ainsi que les méthodes de monitoring et d'évaluation.

Encadré 31 Les principaux insecticides

Un insecticide est une substance active ou une préparation susceptible de tuer les insectes (ou d'autres Arthropodes, tels que les acariens) leurs larves et (ou) leurs œufs. Ils appartiennent au groupe des pesticides, eux-mêmes inclus dans les biocides. La totalité des insecticides est issue de la lutte contre les insectes nuisibles à l'agriculture. Dans le monde, la très grande majorité des insecticides sont utilisés contre les insectes ravageurs de cultures ; seule une faible minorité est destinée à la lutte contre les insectes d'intérêt médical ou vétérinaire.

Les familles chimiques sont liées aux modes d'action des insecticides, fondés par exemple sur la neurotoxicité de certaines molécules, sur leur impact sur la respiration cellulaire, la formation de la cuticule ou sur la perturbation de la mue.

Les principaux insecticides de synthèse appartiennent à cinq familles chimiques : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthrinoides et les benzoylurées. Il existe également d'autres insecticides d'origine végétale ou bactérienne.

Les organochlorés

Très utilisés de 1940 à 1970, leur emploi est en très nette régression. Ce sont des insecticides de contact. Les organochlorés sont des toxiques neurotropes qui altèrent le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux. Leur spectre d'action est large. Le DDT, par exemple, agit sur l'insecte par contact et ingestion, induisant un tremblement généralisé (incoordination motrice) puis une paralysie. La toxicité aiguë des organochlorés envers l'homme est relativement faible, dans les conditions normales d'utilisation. Ces substances sont très stables et bioaccumulables, donnant des produits de dégradation encore plus stables, peu solubles dans l'eau, d'où des problèmes d'accumulation dans les organismes et les écosystèmes *via* les chaînes alimentaires. Certains peuvent persister très longtemps dans les sols, les tissus végétaux et les graisses ; c'est pourquoi ils ont été interdits par la convention de Stockholm.

Outre leur rémanence excessive, leur usage a été freiné par des phénomènes de résistance apparus en particulier chez les Diptères dont certains moustiques.

Exemples : DDT, HCH, lindane, dieldrine, chlordécone, endosulfan, etc.

Les organophosphorés

Les organophosphorés sont nombreux et hétérogènes. Leur point commun est une certaine liposolubilité et un mode d'action sur le système nerveux par inhibition de la cholinestérase, qui est bloquée sous une forme inactive : l'acétylcholine s'accumule au niveau de la synapse, empêchant la transmission de l'influx nerveux et entraînant la mort de l'insecte. Ce mode d'action explique leur notable toxicité vis-à-vis de l'homme et des vertébrés à sang chaud.

À la différence des organochlorés, les organophosphorés présentent une toxicité aiguë élevée mais une faible rémanence. Ils pénètrent facilement dans l'organisme des insectes par leur liposolubilité élevée.

Exemples : dichlorvos, malathion, fénitrothion, parathion, chlorpyrifos, diazinon, etc.

Les carbamates

Ce vaste ensemble regroupe les dérivés de l'acide carbamique qui agissent, comme les organophosphorés, en inhibant la cholinestérase. Ils agissent le plus souvent par contact. Sauf exception, leur rémanence est généralement faible.

Exemples : BPMC, carbaryl, propoxur, bendiocarbe, carbofuran, etc.

Les pyréthrinoïdes de synthèse

Insecticides dits « de troisième génération », ils sont copiés sur les pyrèthres naturels (extraits de plantes), en cherchant à augmenter leur toxicité et leur photostabilité. Dotés d'une toxicité considérable et agissant par contact, ils tuent presque instantanément les insectes par effet choc neurotoxique, permettant de les utiliser à des doses très réduites. Comme les organochlorés, ils tuent l'insecte en bloquant le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux. Réputés peu toxiques pour les mammifères, on leur attribue le coefficient de sécurité (rapport des toxicités pour les insectes et pour les mammifères) le plus élevé parmi les insecticides chimiques. Très biodégradables et donc peu persistants, ils sont cependant très toxiques pour certains organismes aquatiques (poissons) ainsi que pour les auxiliaires de l'agriculture dont les abeilles.

Exemples : bifenthrine, bioresméthrine, deltaméthrine, étofenprox, cyperméthrine, cyfluthrine, alphaséthane, perméthrine, lambda-cyhalothrine, etc.

Les benzyolurées (perturbateurs de mues)

Ces insecticides larvicides se caractérisent par un mode d'action qui perturbe la formation de la chitine. La chitine synthétase est la cible de ces perturbateurs. Les insectes meurent lors de la mue suivante. Ils sont faiblement toxiques pour l'homme. Le délai d'action est de 2 à 7 jours. Leur demi-vie est de 2 semaines.

Exemples : diflubenzuron, triflunuron, etc.

Insecticides d'origine végétale

Ces insecticides sont extraits de diverses plantes par macération, infusion ou décoction.

Exemples : le pyrèthre et les dérivés du pyrèthre, les rotenones, la nicotine, le géraniol, des alcaloïdes, etc.

Les insecticides d'origine bactérienne

Certains bacilles Gram positif, aérobies et sporulés, comme *Bacillus thuringiensis* ou *B. sphaericus* se retrouvent dans pratiquement tous les sols, l'eau, l'air et le feuillage des végétaux. Ils se distinguent des autres bacilles par une capacité à synthétiser et excréter des cristaux protéiques mortellement toxiques par ingestion pour certains insectes (Lépidoptère, Coléoptères et (ou) Diptères). La découverte du sérotype *israelensis* (Bti), très actif contre les larves de certains moustiques, a ouvert de nouveaux marchés. La rémanence est faible.

LA RÉSISTANCE AUX INSECTICIDES

La résistance a été définie par le Comité OMS d'experts des insecticides (1957) comme « l'apparition dans une souche d'insectes de la faculté de tolérer des doses de substances toxiques qui exerceraient un effet létal sur la majorité des individus composant une population normale de la même espèce ».

La résistance se traduit par une diminution de la mortalité observée dans une population soumise à un traitement constant, elle se manifeste par l'apparition d'individus tolérant des doses normalement létales pour les individus dits « sensibles » ; elle repose sur des caractères génétiques des populations.

Le taux de résistance est le facteur par lequel il faut multiplier la dose induisant une mortalité donnée chez les individus sensibles pour obtenir la même mortalité chez les individus résistants. Par exemple, chez la mouche domestique, certaines souches présentent un ratio de résistance au DDT de 50 000 (*i.e.* supporte jusqu'à 50 000 fois la dose critique).

Plusieurs centaines d'espèces d'arthropodes sont actuellement résistantes aux insecticides (à des degrés divers selon les produits et les insectes/arthropodes), ce qui résulte bien souvent d'une utilisation intensive des insecticides en agriculture (CHOUAÏBOU *et al.*, 2008). La résistance a été observée chez les principales espèces vectrices de maladies humaines dans le monde (HEMINGWAY & RANSON, 2000).

Mise en évidence

La détermination de la résistance ou sensibilité se fait généralement à l'aide de procédures bien codifiées par l'OMS, incluant des tests toxicologiques et des tests de biochimie (LYND *et al.*, 2005) ou de biologie moléculaire.

Les tests OMS consistent à mettre l'insecte cible, ici les anophèles, en contact avec l'insecticide :

- à concentration fixe, avec un temps de contact variable ;
- à des concentrations variables, avec un temps de contact fixe (une heure), c'est le test habituel ;
- à une concentration particulière, dite dose diagnostique (qui correspond à 2 fois la dose létale entraînant 100 % de mortalité chez les moustiques sensibles : $DD = 2 \times DL_{100}$), avec un temps fixe, une heure généralement.

Le test OMS classique (WHO, 2006) consiste à mettre en contact forcé l'insecticide avec des anophèles soit au stade imaginal, soit au stade larvaire :

- les femelles sont placées dans des cylindres tests dont la paroi intérieure est recouverte d'un papier imprégné d'un insecticide à des doses croissantes (par exemple DDT 0,25 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 4 %) et le temps d'exposition est de 1 heure ;

- les larves sont placées dans des solutions de plus en plus concentrées en insecticide selon le même principe.

Les résultats sont reportés sur un papier dit log probit (ou analysés sur ordinateur) (fig. 85 et fig. 86) montrant :

- une augmentation régulière de la mortalité jusqu'à « 100 % » avec la concentration qui révèle les insectes « sensibles » (courbes A) ;
- une droite qui peut être complètement décalée vers les fortes concentrations traduisant une souche résistante (courbes B) ;
- un net infléchissement avec un plateau (< 80 %) traduisant la présence de « résistants » dans la population testée (courbes C et D).

La courbe permet d'estimer et de comparer les DL50, DL95, c'est-à-dire les concentrations létales qui tuent 50 % ou 95 % des spécimens testés (fig. 87 et 88).

On peut alors parler de « résistance » lorsque, par convention :

- la DL50 augmente de 10 fois chez les larves ;
- la DL50 augmente de 5 fois chez les adultes.

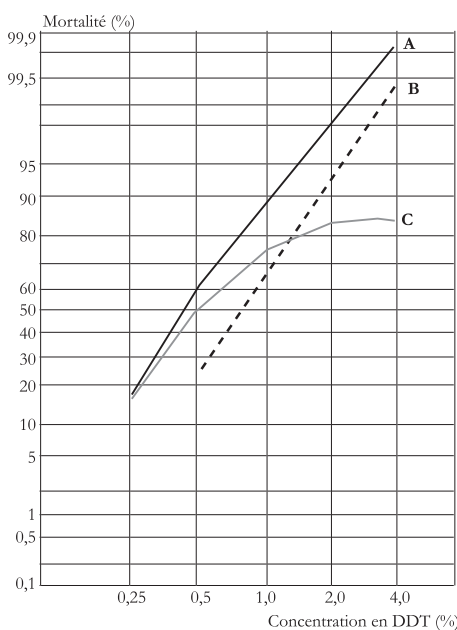


Figure 85
Droites de régression représentant la relation « concentration/mortalité » d'un insecticide (ici le DDT) sur une souche donnée.

Source : document OMS.

A : réceptivité à l'insecticide

B : fluctuation saisonnière

C : présence de résistance

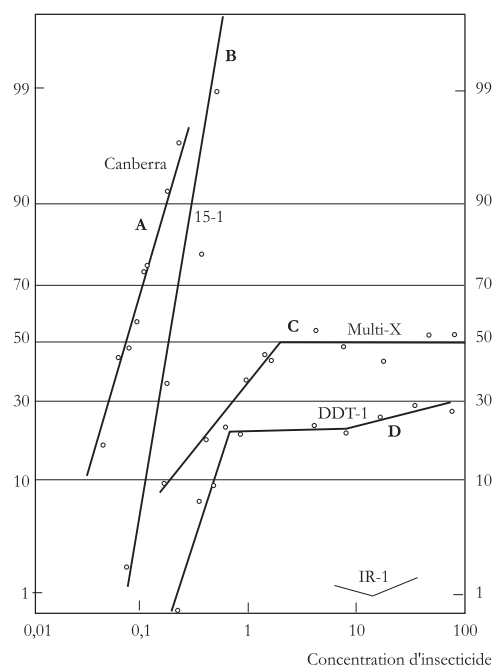


Figure 86
Exemples de courbes montrant la sensibilité (courbes A ou B) et la résistance (courbes C ou D) de différentes populations d'insectes.

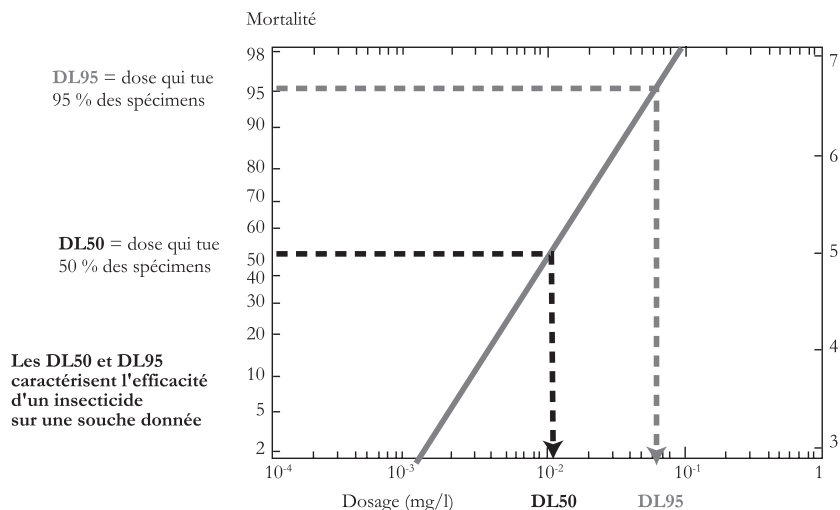


Figure 87
Relation de « dose à effet » d'un insecticide qui permet d'estimer les DL50 et DL 95 sur une souche donnée

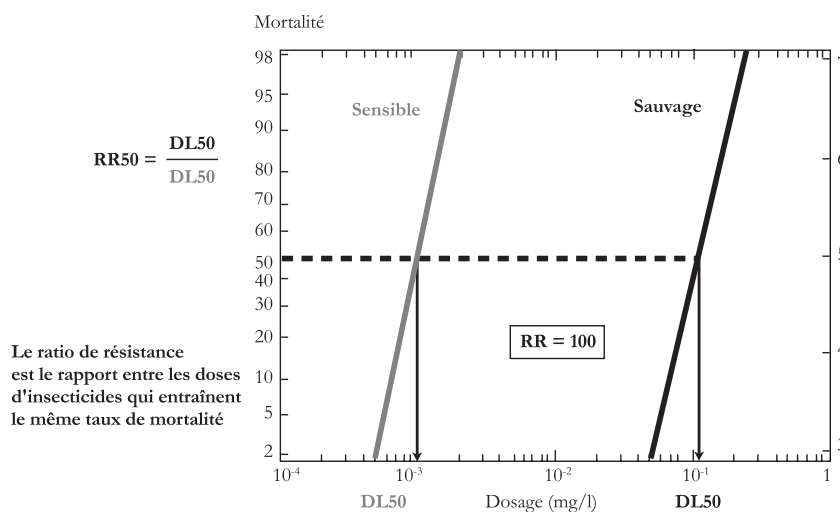


Figure 88
Détermination du niveau de résistance d'une population sauvage à un insecticide (ratios de résistance RR50 et RR100)

Il faut aussi veiller aux possibilités de variations saisonnières ou de variations intraspécifiques entre plusieurs populations, c'est ainsi que la sensibilité au téméphos de larves d'*Ae. aegypti* varie de 1 à 7 selon les souches.

Tableau XIII
Doses d'insecticides discriminantes entre des populations
d'anophèles (stade adulte) sensibles ou résistantes,
d'après WHO/CDS/MAL/98.12

Type d'insecticide	Insecticide	Dose diagnostique (1 heure de contact)
Organochlorés	DDT	4 %
Organophosphorés	Malathion	5 %
	Fénitrothion	1 %*
	Chlorpyrifos méthyl	0,4 % **
Carbamates	Propoxur	0,1 %
	Bendiocarb	0,1 %
	Carbosulfan	0,4 % **
Pyréthrinoïdes	Deltaméthrine	0,05 %
	Alpha-cyperméthrine	0,05 %**
	Perméthrine	0,75 %
	Lambda-cyhalothrine	0,05 %***
	Cyfluthrine	0,15 %
	Etofenprox (pseudopyréthrinoïde)	0,5 %

* 2 heures pour *An. sacharovi*

** proposée mais en attente d'une validation par l'OMS

*** 0,1 % pour *An. sacharovi*

L'OMS a établi des doses diagnostiques (*discriminating concentrations*) pour les vecteurs de paludisme (tabl. XIII).

Des tests biochimiques sont disponibles pour déceler l'activité d'enzymes intervenant dans la détoxification des insecticides (estérases, oxydases et glutathion-S-transférases) et des tests de biologie moléculaire pour détecter les mutations ponctuelles au niveau des gènes codant pour les cibles des insecticides (mutation *kdr*, *Ace. I*, etc.). Désormais, il est également possible de déterminer l'origine génétique de la résistance métabolique (expression des gènes impliqués dans le métabolisme des insecticides) par l'intermédiaire de puces à ADN ou « *detox-chip microarray* » (DAVID *et al.*, 2005).

Avant de lancer une grande campagne de lutte antivectorielle basée sur les insecticides, il faut :

- connaître le niveau de sensibilité des vecteurs ciblés aux insecticides envisagés ;
- prévoir un suivi (*monitoring*) de ce niveau de sensibilité ;
- identifier les mécanismes en cause si une résistance est observée ;
- prévoir quels insecticides pourraient être utilisés en cas de résistance avérée.

Les mécanismes de la résistance

Pour qu'un insecticide soit efficace, il faut :

- qu'il entre en contact avec l'insecte (ou l'inverse !) ;
- qu'il pénètre dans l'organisme (en traversant la cuticule ou par ingestion) ;
- qu'il soit « transporté » jusqu'à sa cible ;
- qu'il puisse interagir avec sa cible.

Tout mécanisme qui bloque cette séquence d'événements conduit à une résistance.

Les mécanismes de la résistance ne sont pas les mêmes selon les familles d'insecticides.

On peut comprendre la nature des mécanismes de résistance en connaissant le mode d'action de l'insecticide :

- les OP, de même que les carbamates, sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, une enzyme qui dégrade l'acétylcholine, neuromédiateur essentiel du système nerveux central des insectes ;
- les pyréthrianoïdes et le DDT agissent au niveau du système nerveux central et périphérique, ils maintiennent ouvert les canaux sodium voltage dépendant et perturbent l'équilibre entre les ions K^+ et Na^+ .

De façon didactique, on reconnaît 2 types de résistance :

- la résistance comportementale ou éthologique : l'individu résistant « reconnaît » (par modifications de ses récepteurs sensoriels) le toxique (qui a un effet irritant) et l'évite. Dans cette catégorie, on tend aussi à classer le maintien de la fraction exophile d'une population anophélienne en cas d'aspersions intradomiciliaires qui élimineraient la fraction endophile ;
- la résistance physiologique qui peut se manifester à 4 niveaux (fig. 89) :
 - réduction de la pénétration de l'insecticide,
 - augmentation du stockage ou de l'excrétion de l'insecticide,
 - augmentation de la détoxification, métabolisation de l'insecticide,
 - modification de la cible devenue insensible.

Chacun de ces mécanismes est contrôlé par au moins un gène dont il peut exister plusieurs allèles apparus par mutation, les allèles qui confèrent la résistance sont appelés « gènes de résistance ». Puisque les insectes sont diploïdes, la population peut être composée d'individus SS (sensibles), SR (hétérozygotes sensibles-résistants) et RR (résistants).

L'apparition de la résistance dans une population sauvage résulte de la sélection d'une modification apparue soit par migration soit par mutation. La résistance peut être mono- ou polygénique, c'est-à-dire codée par un ou plusieurs gènes. Lorsqu'on traite une population avec un insecticide, on sélectionne les individus porteurs des gènes de résistance. Leur proportion augmente de générations en générations et la population peut ne plus être constituée que d'individus homozygotes résistants, ce qui pose des problèmes opérationnels.

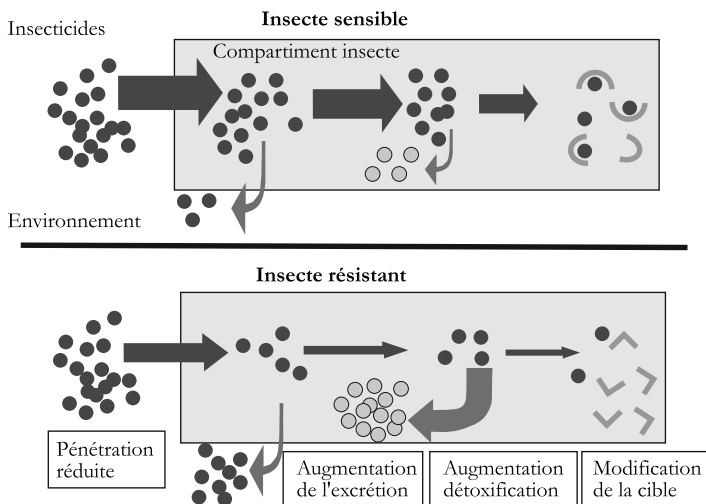


Figure 89
Représentation schématique des mécanismes impliqués dans la résistance physiologique aux insecticides, d'après POIRIÉ & PASTEUR, 1991

L'apparition de la résistance elle-même devrait poser le problème du choix du produit à utiliser avant d'en arriver à des populations fortement résistantes. Malheureusement, ces populations d'insectes d'intérêt médical peuvent avoir été « sélectionnées » par un emploi intensif d'insecticide en usage agricole (CHANDRE *et al.*, 1999) et les responsables d'un programme de lutte contre les anophèles peuvent se trouver devant une résistance en tant que « fait accompli » avant même d'avoir utilisé la moindre molécule insecticide ! Pour envisager une gestion de la résistance adaptée, il convient, d'une part, de disposer d'outils moléculaires et biochimiques permettant la détection précoce des mécanismes de résistance et, d'autre part, de bien connaître les facteurs génétiques, biologiques et opérationnels susceptibles d'influencer son évolution sur le terrain (coût génétique, dominance, nombre de générations, choix de l'insecticide, dosage et fréquence d'application, etc.).

La résistance peut se manifester vis-à-vis de tous les insecticides d'une même famille mais il peut y avoir des phénomènes de résistance croisée entre deux familles (DDT-Pyréthrinoides ou OP-Carbamates) lorsque les mécanismes d'action ou les voies de métabolisation des produits sont comparables.

Les deux mécanismes de résistance les plus importants sont la modification de la cible et la détoxification de l'insecticide.

Modification de la cible

L'acétylcholinestérase (AChE) hydrolyse normalement l'acétylcholine dans la fente synaptique, médiateur de la transmission nerveuse au niveau des synapses.

Les organophosphorés (OP) et carbonates (C) peuvent se combiner à l'AChE et le complexe AChE-insecticide est très stable. La réaction d'hydrolyse ne peut se produire, l'enzyme est « immobilisée » par l'insecticide, l'acétylcholine s'accumule dans la synapse et l'insecte meurt paralysé.

Il peut y avoir une mutation ponctuelle au niveau du gène qui code pour l'enzyme (G119S par exemple pour le gène *Ace.1*) affectant ainsi sa structure, de telle sorte que l'insecticide ne puisse plus s'y fixer. L'insecte ayant une « acétylcholinestérase insensible » est donc résistant à la plupart des insecticides agissant sur cette cible (WEILL *et al.*, 2004) générant ainsi une résistance croisée entre OP et carbamates. Cette mutation est commune chez *An. gambiae*, *An. albimanus* et *Cx. pipiens* (WEILL *et al.*, 2004). D'autres points de mutations sur les gènes *Ace.1* (F290V) et *Ace.2* (F331W) ont été retrouvés chez *Cx. pipiens* et *Cx. tritaeniorinchus*, respectivement, mutations qui interviendraient dans la résistance aux OP/carbamates (ALOUT *et al.*, 2007 ; NABESHIMA *et al.*, 2004).

Le DDT et les pyréthrinoides interviennent en perturbant les échanges ioniques au moment de la conduction de l'influx nerveux en modifiant le fonctionnement des canaux Na de la membrane nerveuse, qui restent ouverts. Il s'ensuit une paralysie brutale de l'insecte, *knockdown*, qui peut disparaître si la dose contractée n'est pas

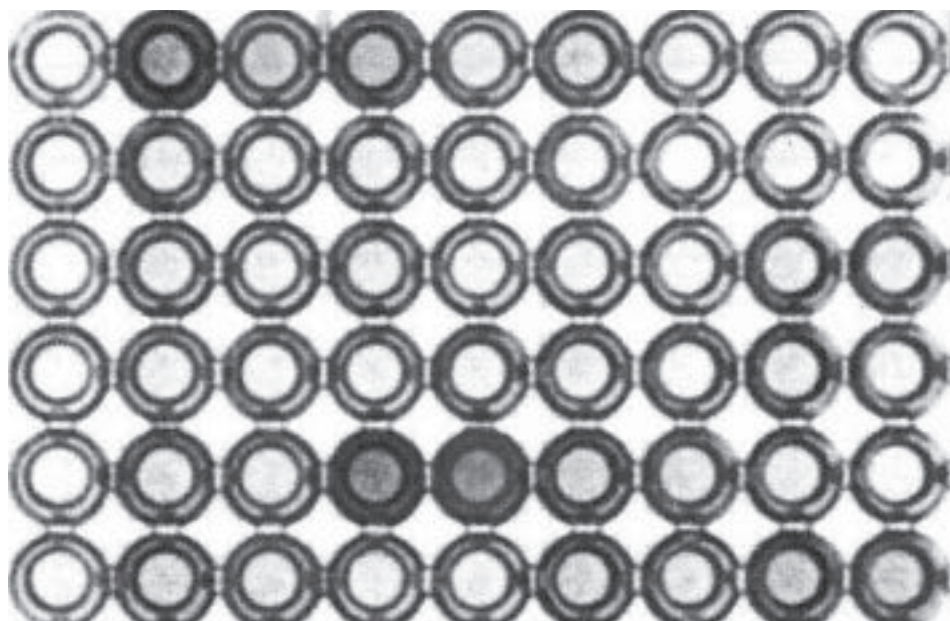


Photo 21

Un test diagnostique simple permettant de détecter la résistance aux insecticides. Ce test sur microplaque permet de mesurer l'activité de l'acétylcholinestérase vis-à-vis de substrats spécifiques dont les produits de dégradation sont révélés par spectrophotométrie.

mortelle. Les insectes « *knockdown resistant* » (kdr) ont une sensibilité réduite aux insecticides qui agissent sur cette cible. Une sélection de ce mode de résistance par un emploi massif de DDT peut ainsi se traduire par une résistance aux pyréthrinoïdes. Cette résistance (kdr) est associée à une mutation ponctuelle sur le gène codant pour le canal sodium (domaine II, segment 6), soit un changement d'un seul acide aminé. Chez la mouche domestique, un deuxième point de mutation méthionine en thréonine (« super kdr ») entraîne un taux de résistance plus élevé (environ 500 fois) aux pyréthrinoïdes α -cyanés lorsqu'elle est associée à la mutation kdr (Leu/Phe) (WILLIAMSON *et al.*, 1996).

Augmentation de la détoxication (= résistance métabolique)

Actuellement, 3 mécanismes sont reconnus : la dégradation oxydative par des oxydases à fonction multiple (mono-oxygénase ou oxydase), les réactions d'hydrolyse par des estérases (carboxylestérases, amidase, phosphatase) et la conjugaison avec le glutathion par des glutathion-S-transférases.

Réactions d'oxydation

Elles sont impliquées dans la résistance au DDT, aux pyréthrinoïdes, aux carbamates, à certains OP, à des régulateurs de croissance (IGR) comme le diflubenzuron. Le phénomène de résistance a lieu quand le cycle d'oxydation se produit plus rapidement et que le produit de l'oxydation est moins toxique que le produit initial. Il résulte généralement d'une augmentation de la quantité d'enzymes présente (oxydases), ce qui a été mis en évidence dans le cas des mono-oxygénases à cytochrome P450. Une surproduction de mono-oxygénases à cytochrome P-450 est responsable de la résistance aux pyréthrinoïdes chez *An. stephensi*, *An. gambiae*, *An. funestus* (BROGDON *et al.*, 1997 ; VULULE *et al.*, 1994 ; BROOKE *et al.*, 2001) et *Cx. quinquefasciatus* (KASAI *et al.*, 1998). Chez la mouche domestique (*Musca domestica*) et la drosophile (*D. melanogaster*), les surproductions d'enzymes sont induites par des mutations dans les gènes cis- et transrégulateurs des mono-oxygénases (HEMINGWAY & RANSON, 2000).

Réactions d'hydrolyse

De nombreux insecticides (pyréthrinoïdes, OP, carbamates) comprennent une ou plusieurs liaisons ester qui peuvent être hydrolysées par des estérases. Ces réactions d'hydrolyse catalysées par des estérases semblent jouer un rôle très important dans les phénomènes de résistance aux OP. La détoxication estérasique peut provenir :

- d'une augmentation quantitative de l'enzyme due à un mécanisme de duplications multiples du gène codant pour l'enzyme ;
- d'un changement qualitatif de l'enzyme qui lui permet de dégrader plus rapidement certains produits.

Les estérases sont classées en deux groupes (A et B) selon qu'elles hydrolysent préférentiellement l' α - ou le β -naphtyl acétate (PASTEUR *et al.*, 1981). Chez *Cx. quinquefasciatus*,

une modification de la régulation génique est à l'origine de la surproduction associée à l'enzyme A1 (ROOKER *et al.*, 1996). Dans tous les autres cas connus, la surproduction fait intervenir une amplification génique concernant uniquement Est-2 (GEORGHIOU *et al.*, 1980) ou concernant à la fois Est-2 et Est-3 (WEILL *et al.*, 2001). Le niveau d'amplification est susceptible de varier selon l'intensité de la sélection liée aux insecticides (GUILLEMAUD *et al.*, 1999).

Chez *An. stephensi*, *An. arabiensis* et *An. culicifacies*, une résistance spécifique au malathion (OP) est due à une augmentation des propriétés catalytiques d'une carboxylestérase (HEMINGWAY *et al.*, 1998).

Conjugaison avec le glutathion

Les glutathion-S-transférases (GST) sont des enzymes qui permettent la conjugaison des insecticides avec la forme réduite du glutathion, formant ainsi des métabolites moins toxiques. Les GST sont regroupées au sein de deux familles (GST1 et GST2) dont chacune joue un rôle dans la résistance aux insecticides. Le rôle majeur des

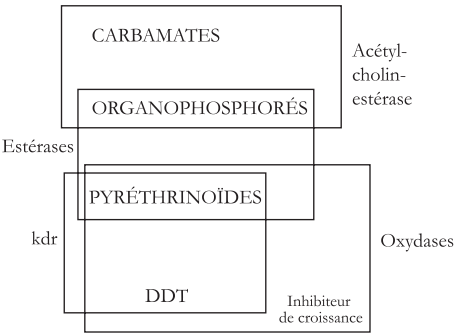


Figure 90
Résistance croisée entre les principales familles d'insecticides utilisées en santé publique

GST est la dégradation du DDT en un produit non toxique, le DDE (*via* une DDT-déshydrochlorinase) (PERRY & HOSKINS, 1950). Cette résistance est souvent accompagnée par un autre mécanisme génétique qui retarde ou réduit la pénétration de l'insecticide par la voie cuticulaire. Chez les *Culex* et les *Anopheles*, les GST jouent également un rôle dans la résistance aux organophosphorés.

Le tableau XIV et la figure 90 résument ces principaux mécanismes.

Tableau XIV
Mécanismes de résistance en fonction des principaux insecticides

Mécanisme		DDT	OP	Carb	Pyr
Cible	acétylcholinestérase kdr	++	++	++	++
Détoxification	oxydases	+	+		++
	estérases		++	+	+
	GST dont DDTase	++	+		
	carboxylestérases spécifiques		malathion		

Situation actuelle de la résistance aux principaux insecticides en Afrique sud-saharienne

Le problème de la résistance des vecteurs aux insecticides pyréthrinoides revêt une importance cruciale car seuls ces produits sont actuellement recommandés par l'OMS pour l'imprégnation des moustiquaires (WHO, 2006).

Un réseau (African Network for Vector Resistance) a été récemment mis en place en Afrique sud-saharienne pour identifier les populations résistantes d'anophèles (fig. 91) et suivre (ou « monitorer ») l'évolution des niveaux de résistance avec l'installation des moustiquaires imprégnées.

La résistance aux pyréthrinoides de type *kdr* a d'abord été identifiée chez la forme moléculaire S d'*An. gambiae* en Côte d'Ivoire (CHANDRE *et al.*, 1999) puis au Nigeria (AWOLOLA *et al.*, 2003), au Mali (FANELLO *et al.*, 2003) et au Burkina Faso (DIABATÉ *et al.*, 2002). La première trace de mutation *kdr* chez la forme M a été retrouvée au Bénin (WEILL *et al.*, 2000). Actuellement, la mutation *kdr* est présente au sein des deux formes d'*An. gambiae* comme au Cameroun (ETANG *et al.*, 2006) ou au Togo. Il est maintenant établi qu'elle est passée de la forme S à la forme M par introgression, i. e. par dispersion naturelle de gènes d'une espèce à l'intérieur d'une autre espèce par hybridation interspécifique (WEILL *et al.*, 2000 ; DJOGBÉNOU *et al.*, 2008a).

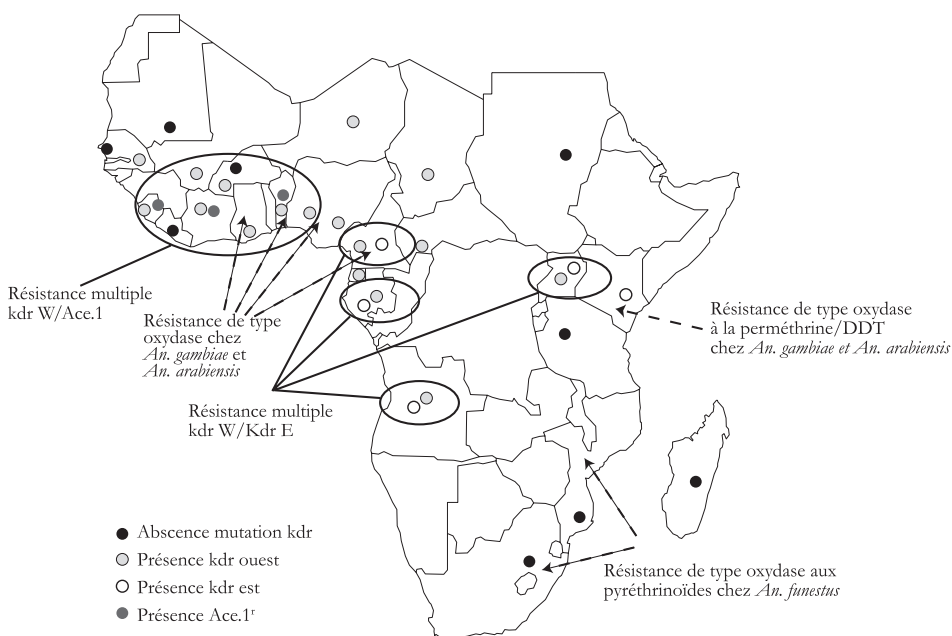


Figure 91
Distribution de la résistance aux insecticides chez les vecteurs majeurs du *Plasmodium* en Afrique
(carte F. Chandre, V. Corbel et collaborateurs)

Jusqu'à présent, la mutation kdr était différente dans les populations d'*An. gambiae* en Afrique de l'Ouest (mutation leucine-phénylalanine, MARTINEZ-TORRES *et al.*, 1998) et en Afrique de l'Est (mutation leucine-sérine, RANSON *et al.*, 2000). Depuis peu, des moustiques porteurs des deux types de mutations (kdr Est et Ouest) ont été retrouvés au Cameroun (ETANG *et al.*, 2006), au Gabon (PINTO *et al.*, 2006) et en Ouganda (VERHAEGHEN *et al.*, 2006). Compte tenu de la pression de sélection très forte exercée par l'usage des pesticides agricoles sur les anophèles, il était fort probable que ces phénomènes de co-existence des mutations kdr s'étendent désormais à l'Afrique de l'Ouest et du Centre (SANTOLAMAZZA *et al.*, 2008).

Chez *An. arabiensis*, la mutation kdr leucine-phénylalanine (type Afrique de l'Ouest) a été retrouvée au Burkina Faso (DIABATÉ *et al.*, 2004a), au Togo, en Tanzanie (KULKARNI *et al.*, 2006) et au Soudan (MATAMBO *et al.*, 2007 ; HIMEIDAN *et al.*, 2007). Les premières études indiquent que cette mutation serait apparue par un phénomène *de novo* sans intervention d'une introgression à partir d'*An. gambiae* s.s. (DIABATÉ *et al.*, 2004b). La mutation leucine-sérine a également été identifiée dans des populations sauvages d'*An. arabiensis* en Ouganda (VERHAEGHEN *et al.*, 2006) et au Kenya (STUMP *et al.*, 2004).

La résistance d'*An. gambiae* aux insecticides par l'intermédiaire d'enzymes de détoxification (oxydases, estérases et GST) a été rapportée chez *An. gambiae* en particulier au Kenya (VULULE *et al.*, 1994) et au Cameroun (ETANG *et al.*, 2007). La présence simultanée de la mutation kdr et d'enzymes de détoxification a été démontrée au sein des populations d'*Anopheles gambiae* M au Bénin (CORBEL *et al.*, 2007). Cette résistance « multiple » est suspectée d'être à l'origine de la baisse d'efficacité entomologique observée avec des moustiquaires imprégnées de lambda-cyhalothrine à 18 mg/m² (N'GUESSAN *et al.*, 2006).

En Afrique du Sud, la résistance d'*An. funestus* aux pyréthriinoïdes a été à l'origine d'échecs opérationnels dans la lutte contre le paludisme (HARGREAVES *et al.*, 2000). Cette résistance est le fruit d'une augmentation de l'activité d'enzymes intervenant dans la détoxification des insecticides (mono-oxygénases et GST, HUNT *et al.*, 2005). La résistance métabolique est également présente chez *An. funestus* au Mozambique (BROOKE *et al.*, 2001 ; CASIMIRO *et al.*, 2006a), ce qui représente une menace à l'encontre des programmes basés sur la distribution de moustiquaires imprégnées.

La résistance aux OP/carbamate chez *An. gambiae*, par l'intermédiaire d'une acétylcholinestérase insensible (mutation *Ace.1*) a été rapportée pour la première fois à Bouaké en Côte d'Ivoire (N'GUESSAN *et al.*, 2003). Par la suite, cette mutation a été retrouvée au Sierra Leone (Fontenille, comm. pers.), au Bénin (CORBEL *et al.*, 2007), au Burkina Faso (DJOGBÉNOU *et al.*, 2008a et b) et au Togo, ainsi qu'en Afrique. À ce jour, la mutation *Ace.1* n'a pas été identifiée chez *An. arabiensis* bien qu'une diminution de la sensibilité de l'ACHé au propoxur ait été rapportée au Mozambique (CASIMIRO *et al.*, 2006b).

Face à la résistance croissante des vecteurs aux insecticides, plusieurs options ont été envisagées pour maintenir l'efficacité des moustiquaires imprégnées. La première a consisté à associer, sur une même moustiquaire, des insecticides de familles chimiques différentes et à mode d'action différent, en mélange (CORBEL *et al.*, 2002 ; HOUGARD *et al.*, 2003 ; ASIDI *et al.*, 2005) ou en mosaïque (GUILLET *et al.*, 2001 ; HOUGARD *et al.*, 2003). Malgré des résultats intéressants obtenus en termes d'efficacité et de gestion potentielle des résistances (CORBEL *et al.*, 2003), ces moustiquaires n'ont pas encore été utilisées à grande échelle. Cela est en partie dû à un manque de connaissance sur les risques toxicologiques potentiels pour l'homme. En effet, une étude récente a montré que la combinaison d'un pyréthrianoïde et d'un carbamate entraînait chez l'insecte une forte perturbation au niveau synaptique impliquant des récepteurs muscariniques également présents chez les mammifères (CORBEL *et al.*, 2007b). Plus récemment, des moustiquaires bi-imprégnées de répulsifs (DEET, KBR 3023) et de pirimiphos-méthyl (OP) ont été évaluées au laboratoire (PENNETIER *et al.*, 2005) et sur le terrain dans des stations expérimentales au Burkina Faso. Les premiers résultats entomologiques obtenus ont été prometteurs car l'efficacité de protection des combinaisons (DEET ou KBR 3023 + pirimiphos-méthyl) était supérieure à celle de la deltaméthrine (25 mg/m²) sur des *An. gambiae* résistants aux pyréthrianoïdes. Toutefois, l'activité résiduelle de ces moustiquaires bi-imprégnées est relativement faible en raison de la volatilité importante des répulsifs (forte tension de vapeur). Cet obstacle pourrait toutefois être franchi par l'utilisation prochaine de technologie répulsive « à longue durée d'action » (N'GUESSAN *et al.*, 2007).

Les méthodes de la lutte antivectorielle

Les méthodes de lutte antivectorielle peuvent être classées de différentes façons selon :

- les techniques :
 - méthodes biologiques (poissons larvivores, essais de champignons, etc.),
 - méthodes physiques (surtout changements de l'environnement mais aussi moustiquaires, grillage de fenêtres, etc.),
 - méthodes chimiques (avec les larvicides, les aspersions intradomiciliaires pariétales, les moustiquaires imprégnées et les pulvérisations spatiales, qui peuvent être faites à l'intérieur ou à l'extérieur des maisons, à plus ou moins grande échelle selon les besoins) ;
- les effets ou buts recherchés : limitation du contact hôte/vecteur ou action sur la densité ou action sur la longévité.

Cette classification selon les effets est intéressante d'un point de vue épidémiologique et on peut considérer schématiquement 3 principales options :

- la limitation du contact hôte/vecteur avec 4 méthodes principales :
 - les moustiquaires et les moustiquaires imprégnées,
 - les protections au niveau des maisons : grillages de fenêtres, rideaux imprégnés et autres fermetures des points d'entrée, ventilateurs, etc.,
 - l'utilisation de répulsifs (en application cutanée et vêtements imprégnés),
 - l'utilisation des serpentins, plaquettes, etc. ;
- la réduction de la densité avec 4 méthodes principales :
 - les modifications de l'environnement pour réduire/éliminer les gîtes larvaires favorables,
 - la lutte antilarvaire avec des larvicides chimiques ou des biopesticides (Bt),
 - la lutte biologique contre les stades préimaginaux,
 - les pulvérisations intradomiciliaires (pariétales) et extradomiciliaires (spatiales) ;
- la réduction de la longévité avec 3 méthodes principales :
 - l'emploi généralisé des moustiquaires imprégnées d'insecticide,
 - les aspersions intradomiciliaires (*house spraying* ou *inside residual spraying*) avec des insecticides rémanents,
 - les pulvérisations spatiales.

Cette division est donnée à titre didactique car les aspersions intradomiciliaires interviennent sur la longévité mais aussi sur la densité des anophèles, c'est aussi le cas avec les moustiquaires imprégnées lorsqu'elles sont utilisées par une grande partie de la communauté (effet masse).

Les méthodes de lutte antivectorielle sont choisies en fonction de l'effet désiré (tabl. XV).

Tableau XV
Impact sur les vecteurs des méthodes de lutte

Méthodes	Piqûres	Densité (adultes)	Longévité
<i>Limitation du contact hôte/vecteur</i>			
– moustiquaires (imprégnées)	+ à ++	- à +	- à +
– maison « <i>mosquito-proof</i> »	+	-	-
– répulsifs	++	-	-
<i>Lutte antilarvaire</i>			
– réduction des gîtes	- à +	- à +	-
– poissons larvivores	- à +	- à +	-
– larvicides	- à +	- à +	-
<i>Lutte antiadulte</i>			
– aspersions intradomiciliaires (insecticides rémanents)	++	++	++
– moustiquaires imprégnées (préimprégnées)	++	++	++
– pulvérisations spatiales	+	+ à ++	- à +

LA LIMITATION DU CONTACT HÔTE/VECTEUR

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. Dans son livre *Prevention of malaria*, ROSS (1911) préconisait l'emploi régulier des moustiquaires de lit. La promotion de l'emploi des moustiquaires est passée par certaines stimulations typiquement « gauloises » (Photo 22). Actuellement, elles sont utilisées de façon routinière dans de nombreux contextes (Photo 23).

L'OMS a proposé des normes pour les moustiquaires (OMS, WHO/CDS/RBM/2001.28) et il peut être utile de s'y reporter. Ces normes sont indiquées en termes :

- de composition : de préférence, polyester multifilament, 36 à 48 filaments selon le denier) ; mais la tendance est à fabriquer des moustiquaires en polyéthylène, plus résistantes à l'usage ;



La promotion de l'emploi des moustiquaires dans les armées françaises

- 252

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.

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 (DARRIET *et al.*, 2000, 2002).



© IRD/V. Robert

Photo 23
Exemple d'une moustiquaire de lit

Des études épidémiologiques en Gambie ont montré que le taux d'incidence des accès palustres dans les villages pourvus de moustiquaires simples n'était pas significativement différent de celui observé dans les villages sans moustiquaires, étant entendu que ces moustiquaires sont dans leur état « normal » sur le terrain, c'est-à-dire souvent en partie déchirées ou mal utilisées (SNOW *et al.*, 1988). Dans une autre étude en Gambie, CLARKE *et al.* (2001) ont noté dans 48 villages une réduction de 51 % de la prévalence à *P. falciparum* chez les enfants dormant sous moustiquaire non traitée et en bon état par rapport aux enfants sans moustiquaire ; l'avantage est particulièrement net chez les enfants logeant dans les maisons les plus pauvres. Au Kenya, également chez les enfants dormant sous moustiquaire non traitée et en bon état, une protection a aussi été observée à la fois contre l'infection et contre les accès palustres (MWANGI *et al.*, 2003).

L'efficacité des moustiquaires a été grandement améliorée par leur imprégnation avec un insecticide pyréthrinoloïde ainsi que l'ont clairement démontré tous les travaux (LENGELER, 2000, 2004) réalisés depuis les expériences initiales de DARRIET *et al.* (1984) à la station expérimentale de Soumouso (Burkina Faso) avec des moustiquaires imprégnées de perméthrine à la dose de 80 mg de matière active par mètre carré (m.a./m²).

Les moustiquaires imprégnées sont traitées dans le cadre des méthodes visant à augmenter la mortalité des anophèles vecteurs (cf. p. 271).

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.

Néanmoins, on se rappelle l'expérience qui s'est déroulée de juin à octobre 1900 où deux Anglais et un Italien ont vécu dans la zone « impaludée » d'Ostie (Italie) respirant le « mauvais air » (*mal'aria*), mais une heure avant le coucher du soleil, ils entraient dans une maison parfaitement *mosquito proof* d'où ils ne sortaient que le lendemain, une heure après le lever du soleil. Ainsi protégé des piqûres d'anophèles, aucun n'a eu à déplorer d'accès palustres. Par ailleurs, des anophèles de la région ont été infectés à Rome sur des porteurs de parasites. Ces mêmes anophèles ont été transportées à Londres où ils ont piqué le fils et le technicien du professeur Patrick Manson ; tous deux ont été infectés, manifesté des symptômes du paludisme et guéri par le célèbre médecin. Cette expérience, double, confirme le rôle des anophèles dans la transmission du paludisme. Elle peut avoir deux conclusions complémentaires :

- il est possible de vivre en zones impaludées sans être infecté en prenant des mesures de précautions simples contre les piqûres de moustiques ;
- il est possible de vivre en zones non impaludées et d'être infecté, et malade, du fait d'anophèles ayant voyagé depuis une zone palustre, et c'est le cas des paludismes d'aéroport dont le diagnostic pose souvent problème car il n'est pas recherché chez des personnes n'ayant pas voyagé « sous les tropiques ».

En 1933, Christophers et Missiroli dans leur rapport *Housing and malaria* à la ligue Nations Health Organization concluent que « *that screening (mosquito-proofing) has been the single most generally applicable effective malaria control measure available* » et que « *screening must be one sheet anchor in preventing malarial fever in farm houses* ».

Mais pour être efficaces, les grillages de fenêtres doivent répondre à certaines normes (notamment des trous de 1,40 sur 1,45 mm tout au plus) et doivent en fait couvrir toutes les ouvertures, ce qui est difficilement réalisable de façon permanente et parfaite !

Les études récentes au Burkina Faso ont clairement démontré que la mise en place de rideaux (et autres systèmes) imprégnés de perméthrine permet de réduire considérablement le taux d'entrée dans les maisons (HABLUETZEL *et al.*, 1999). Appliqué à très grande échelle, ce système a permis de réduire la morbidité palustre et la mortalité infanto-juvénile générale de façon drastique.

Les répulsifs cutanés

Il existe une très abondante littérature sur les répulsifs (COMBEMALE *et al.*, 1992 ; CARNEVALE & MOUCHET, 1997 ; CARNEVALE, 1998 ; BAUDON & MARTET, 1997 ; IZRI *et al.*, 2001 ; DEBBOUN *et al.*, 2007) à laquelle on pourra se reporter pour des informations spécifiques sur les différents produits, leur mode d'emploi, leur efficacité (et leur durée d'efficacité selon les produits, les conditions d'utilisation etc.) et les précautions. Une synthèse a été faite récemment sous l'égide de l'OMS (BARNARD, 2000). Il faut savoir qu'il ne s'agit là que de protections personnelles.

De façon générale, on peut considérer deux grandes familles de répulsifs selon leurs origines.

Les produits d'origine naturelle

Ce sont des huiles essentielles extraites de plantes telles que l'huile de citronnelle, huile de Java et huile de Ceylan.

L'efficacité de l'huile de citronnelle est connue depuis fort longtemps. La citronnelle se retrouve à raison de 0,05 à 15 % dans de nombreuses présentations, associée à d'autres produits « naturels » commercialisés. La durée d'action est faible (1/2 heure) et nécessite alors de fréquentes applications.

Le neem (le margousier *Azadirachta indica*) est souvent cité, et utilisé sous différentes formes notamment d'huile extraite de la graine. En Inde, elle est utilisée à raison de 2 % mêlée à de l'huile de noix de coco contre les piqûres d'anophèles. Elle est aussi utilisée dans des petites lampes à pétrole dont la combustion conférerait une certaine protection dans les maisons contre les piqûres d'anophèles en Inde (SHARMA *et al.*, 1993).

Le qwenling, extrait de l'huile d'*Eucalyptus maculata citriodon* (SCHRECK & LEONHARD, 1991), est actuellement commercialisé (Mosigard® avec une formulation à 40 % de citriodol) et, en Bolivie (MOORE *et al.*, 2002), des essais du produit à 30 % ont montré une excellente efficacité contre les piqûres d'*An. darlingi* (qui pique tôt dans la soirée) avec une protection de 96,9 % pendant 4 heures (pour 84,8 % obtenus avec le DEET classique).

Les produits d'origine synthétique

De façon générale, les produits suivants sont disponibles.

Le DMP (diméthylphtalate) à la concentration optimale de 40 %, efficace pendant 1 h 30 mais peu résistant à la chaleur tropicale ; ce produit n'est plus recommandé.

L'EHD (éthylhexanédiol) dont la durée de protection est de l'ordre de 2 heures, la concentration optimale est de 30 à 50 %. En imprégnation de vêtements, le produit est efficace 8 jours. Il existe une présentation commerciale à 30 % pour les enfants, mais le principe actif n'est plus recommandé.

Ces deux produits ont été largement utilisés en mélange 6-2-2 (6 parts de DMP + 2 parts d'EHD + 2 parts d'indalone), très populaire aux États-Unis jusqu'à l'avènement du DEET. L'indalone n'est, lui aussi, plus recommandé.

Le DEET (diéthyltoluamide), découvert en 1946 et breveté en 1957, est le produit le plus populaire et le plus utilisé avec quelque 200 millions d'applications par an. Quelque 140 formulations différentes (liquides, lotions, sprays) contenant du DEET ont été enregistrées à l'US Environmental Protection Agency. Son utilisation est recommandée à des dosages de 30 à 50 % chez les adultes et il est présenté sous diverses formes (lotions, sticks, roller, sprays, etc.) à de nombreuses concentrations, voire en association. Sauf situation particulière, le DEET n'est pas recommandé sur les enfants de moins de 30 mois et les femmes enceintes. Il a été signalé des effets toxiques (dermiques, mais aussi encéphalopathies). De nombreuses études ont été

menées aux États-Unis à partir de 71 centres antipoisons (données de 1985 à 1989) ; il en ressort que les risques sont faibles en cas d'utilisation normale du produit, mais l'ingestion est dangereuse. On recommande aux femmes enceintes, selon le principe de précautions, de ne pas l'utiliser.

La protection est de l'ordre de 6 à 8 heures. Mais de nouvelles formulations sont élaborées et testées pour augmenter la durée d'efficacité du DEET (> 10-12 heures).

Une autre utilisation du DEET, facile et à moindre risque, consiste à le mettre sur les vêtements où il confère une protection pendant plusieurs heures, voire plusieurs jours.

Le DEET a récemment été utilisé avec succès en badigeonnage des pieds et des chevilles pour protéger des piqûres d'*An. arabiensis* et réduire l'incidence du paludisme en Afrique du Sud, près de la frontière avec le Mozambique (DURRHEIM & GOVERE, 2002).

En condition expérimentale au Bénin, des moustiquaires imprégnées de DEET et de propoxur ont montré une réelle efficacité (effet kd et léthal) contre des souches d'*An. gambiae* résistantes aux pyréthrinoides (kdr) (PENNETIER *et al.*, 2005) ouvrant la voie à de nouvelles perspectives de lutte contre les vecteurs résistants.

Des moustiquaires imprégnées de DEET (sans insecticide) ont étonnamment permis d'obtenir un taux de mortalité élevé (autour de 70 %) sur des populations d'*An. gambiae* résistantes aux pyréthrinoides et de > 50 % sur *Culex quinquefasciatus* moustiques particulièrement résistants aux insecticides (N'GUESSAN *et al.*, 2006). À cela s'ajoute un effet dissuasif (réduction du taux d'entrée dans les maisons) et de réduction du taux de piqûres, ce qui confère à ces moustiquaires ainsi traitées une importante protection personnelle aux utilisateurs même dans des situations entomologiques délicates.

Une nouvelle formulation de DEET sous forme de microcapsules augmente la rémanence des moustiquaires ainsi traitées, qui peut atteindre 6 mois en condition de laboratoire (N'GUESSAN *et al.*, 2008).

L'IR 3535 [3-(N-acetyl-N-butyl) aminopropionic acid ethyl ester] commercialisé sous le nom de Prébutix® ou 5/5® a fait l'objet de tests par des centres agréés par l'OMS dont les résultats ont été analysés (4^e groupe de travail WHOPES, décembre 2000). Ce produit est considéré comme efficace et inoffensif pour l'homme. Néanmoins, on tend à ne pas recommander l'usage de ce produit chez les enfants de moins de 30 mois et les femmes enceintes sauf situation particulière (épidémie d'arbovirus par exemple ; tabl. XVI).

Les résultats sont très différents selon les espèces culicidiennes, les laboratoires, les méthodes etc., mais dans l'ensemble le produit confère une protection comparable à celle du DEET, de l'ordre de 6 heures et plus. On le trouve commercialisé avec plusieurs concentrations ou associé à d'autres répulsifs (3535 + DEET ou 3535 + EHD).

L'IR 3535 a été testé avec succès en imprégnation de moustiquaires de lit pour protéger les gens contre les piqûres d'*An. gambiae* résistants aux insecticides pyréthrinoides (N'GUESSAN *et al.*, 2006).

Le *KBR 3023* [1-piperidinecarboxylic acid 2-(2-hydroxyethyl)-1-methylpropylester] ou icaridine est commercialisé par Bayer sous le nom d'Autan®.

Le groupe d'experts de l'OMS estime que pour une application de 0,3 mg de matière active par cm² de peau, telle que recommandée par le fabricant, la protection est supérieure à 95 % pendant 6 à 7 heures. À doses comparables, KBR 3023 confère une protection plus longue que le DEET contre *An. gambiae*. Ce produit est inoffensif pour l'homme, mais en application du principe de sécurité, il est recommandé de ne l'utiliser que pour des périodes inférieures à 1 mois et d'éviter, sauf situation exceptionnelle, les applications sur les enfants de moins de 30 mois et les femmes enceintes.

Le tableau XVI récapitule les répulsifs cutanés bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Le cas des nouveau-nés et des jeunes enfants a été traité par le groupe de pédiatrie tropicale et la Société française de pédiatrie (SORGE *et al.*, 2007). Ainsi, les enfants avant l'âge de la marche ou endormis doivent être protégés sous moustiquaires et l'application de répulsif n'est pas recommandée. Les enfants de 6-12 mois peuvent recevoir du Citriondiol 20 à 30 % ou du DEET 10 à 30 % une fois par jour. Les enfants de 12-30 mois peuvent recevoir du Citriondiol 20 à 30 % ou DEET 10 à 30 % ou IR 3535 à 20 % une fois par jour.

Tableau XVI
Répulsifs cutanés préconisés par l'Afssaps
dans le cadre d'épidémies de dengue et de chikungunya,
d'après BEH n° 23/24, 2 juin 2009

Âge	Substance active	Concentration
De 30 mois à 12 ans	Citriondiol ^a	20 à 50 %
	IR 35/35	20 à 35 %
	DEET ^b	20 à 35 %
	KBR 3023 ^c	20 à 30 %
> 12 ans	Les mêmes substances que la catégorie précédente	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : 20 à 50 %
	KBR 3023 ^c	20 à 30 %
Femmes enceintes	IR 35/35	20 à 35 %

a : sauf si antécédents de convulsions ;

b : sauf si antécédents de convulsions, éviter les contacts du DEET avec les plastiques, vernis, verres de montre, lunettes, le DEET diminue d'environ 1/3 l'efficacité des crèmes solaires ;

c : limiter l'utilisation consécutive à 1 mois.

Les vêtements et autre matériaux imprégnés

Des études intensives aux États-Unis (SCHRECK *et al.*, 1978) ont démontré l'efficacité et la durabilité de la perméthrine (à toute une gamme de concentration) en imprégnation de tissus (coton ou polyester ou mélange) contre les moustiques (mais aussi les puces, poux, tiques etc. ; SCHRECK *et al.*, 1980, 1982, 1986 ; SHOLDT *et al.*, 1989). La concentration nécessaire est de 1,25 à 2,5 g de m.a./m² de tissus. Ainsi traité, le vêtement résiste à quelque 33 lavages, à l'eau froide. Mais le lavage à l'eau chaude détruit l'imprégnation, le repassage avec un fer très chaud aussi. Les tests ont montré une rémanence de l'ordre de 6 semaines en utilisation normale avec une bonne résistance au port et à l'ensoleillement.

Il existe plusieurs présentations commerciales de la perméthrine en imprégnation des vêtements. Le vêtement peut être imprégné par trempage, par aspersion (avec une bombe) ou de façon industrielle comme pour les uniformes de l'armée française en opération outre-mer (DEPARIS *et al.*, 2004), qui confèrent une protection partielle contre les piqûres, insuffisante pour protéger complètement du paludisme.

En Thaïlande, des tissus imprégnés de perméthrine se sont montrés efficaces contre les piqûres d'*An. dirus* pendant 90 jours (EAMSIKA *et al.*, 1994) et des uniformes ainsi traités ont conféré une protection de 84 % contre ce vecteur en laboratoire, mais sur le terrain l'incidence du paludisme est restée comparable pendant les 6 mois d'un essai chez des militaires.

Au Kenya, dans les camps de réfugiés somaliens, le port de vêtements imprégnés à la perméthrine, ajouté au traitement des draps et couvertures, a permis de réduire de 70 % le risque d'infection palustre et la densité de vecteurs dans les habitations (KIMANI *et al.*, 2006).

De nombreuses surfaces peuvent être imprégnées avec de la perméthrine (vêtements, tentes, couvertures, rideaux, grillages fenêtres, tchadors, bâches, etc.).

Des études ont aussi porté sur des matériaux imprégnés d'*étofenprox*, un pseudo-pyréthroïde, présenté dans le commerce sous le nom de Biovectrol® « spray anti-insectes pour vêtements et moustiquaires ».

Des hamacs imprégnés de perméthrine ont montré un effet répulsif réduisant de 35 % à 60 % l'entrée des moustiques dans les maisons (HOUGARD *et al.*, 2007).

Les pyréthroïdes autres que la perméthrine et l'*étofenprox* ne sont pas recommandés en imprégnation de vêtement en raison de leur moindre irritabilité vis-à-vis des moustiques et de leur toxicité vis-à-vis des personnes.

SCHRECK et KLINE (1989) ont montré que l'association treillis (imprégné de perméthrine à 0,125 mg m.a./m²) + répulsif peau (DEET à 75 % ou 3M à 35 % ou Biotek à 44 % à durée d'action prolongée) pouvait conférer une protection de 99,9 % contre les piqûres d'*Aedes taeniorhynchus*. Une excellente protection a ainsi été conférée

contre les piqûres de mouches tsé-tsé en Zambie (SCHOLDT *et al.*, 1985). Le système est aussi efficace contre les poux de corps (et peut être retenu pour protéger les gens travaillant dans les camps de réfugiés où les poux prolifèrent souvent, en lien avec le manque d'hygiène de ces zones).

On retiendra que l'association entre le port de vêtements imprégnés et l'application de répulsif sur la peau permet une excellente protection et doit être recommandé en zone en forte agressivité culicidienne.

Les serpentins fumigènes

Les serpentins fumigènes sont largement utilisés aussi bien le soir à l'extérieur que la nuit à l'intérieur des maisons (DESFONTAINE *et al.*, 1989, 1990 ; LIU *et al.*, 2003). Ils ont fait l'objet de nombreux essais montrant une certaine efficacité (BIRLEY *et al.*, 1987 ; MANGA *et al.*, 1995b) ou une efficacité certaine (COENE *et al.*, 1989). Ils sont composés :

- d'un support composé de substances végétales à combustion lente de type sciure de bois ou poudre d'écorce de noix de coco auquel sont ajoutés un colorant et un antifongique plus une substance odorante et un agent liant (amidon) ;
- d'un insecticide généralement de la famille des pyréthinoïdes et du groupe des alléthrine : esbiol, esbiothrine, bioalléthrine ou alléthrine forte.

Peu d'insecticides sont suffisamment volatiles et présentent un éventail d'effets sublétaux et létaux pour être utilisés dans les serpentins (et les plaquettes). Les organochlorés, organophosphorés et carbamates ne conviennent pas et seuls les pyréthrinoides sont utilisables à cet égard.

La bioalléthrine est 1,18 fois plus active que l'alléthrine forte. L'esbiothrine est 2,12 fois plus active que l'alléthrine forte. L'esbiol est 2,35 fois plus active que l'alléthrine forte.

Des tests faits en laboratoire avec des *Aedes aegypti* ont montré que pour obtenir un KT50 (= temps nécessaire pour tuer 50 % des moustiques exposés) de 9 min, il faut un serpentins avec :

- soit 0,21 % du poids du serpentins/poids d'alléthrine forte pure ;
- soit 0,18 % du poids du serpentins/poids de bioalléthrine pure ;
- soit 0,10 % du poids du serpentins/poids d'esbiothrine pure ;
- soit 0,09 % du poids du serpentins/poids d'esbiol pure.

Les principales caractéristiques pour les serpentins sont présentés sur le tableau XVII. On voit qu'il y a une relation directe entre la concentration en insecticide et le KT50 (plus la concentration est élevée, plus le temps pour tuer 50 % des moustiques est réduit).

Lorsque le serpentins se consume, la combustion libère l'insecticide à un taux constant pendant 6 à 8 heures. Toutefois, la présence de vent active la vitesse de combustion.

Tableau XVII
Composition et efficacité des serpentins fumigènes

KT50 (en min)*	Performance	% poids du serpent/poids d'insecticide pur			
		Alléthrine forte	Bioalléthrine	Esbiothrine	Esbiol
< 10	Excellente	0,276	0,234	0,130	0,117
10,1-14,9	Bonne	0,191	0,162	0,090	0,081
> 15	Modérée	0,106	0,090	0,050	0,045

*en considérant qu'un serpent brûle à raison de 1,7 à 2 g à l'heure et pèse 12 g.

La présence d'un serpent dispensant sa fumée dans une maison peut avoir un effet dissuasif (limitant l'entrée des moustiques dans les maisons et augmentant l'exophilie naturelle), ou excito-répulsif (à courte distance de l'hôte source potentielle de repas sanguin), limitant le taux de piqûres (en interférant avec le comportement de recherche de l'hôte ou inhibant le comportement de piqûres) ou assommant les moustiques.

Ce sont des effets sublétaux de la fumée insecticide qui rendent la zone « protégée » et relativement indemnes de moustiques. Lorsque la concentration en insecticide est suffisante, il peut y avoir un effet léthal.

Dans de nombreuses zones tropicales, les informations disponibles sur les boîtes de serpentins commercialisés présentent trop rarement des indications de compositions précisant la nature de l'insecticide et son dosage. Il faut donc se référer aux documents officiels comme ceux publiés par l'OMS.

L'analyse bibliographique faite par LAWRENCE et CROFT (2004) confirme l'efficacité des serpentins contre les nuisances culicidiennes, mais les preuves manquent quant à leur réelle efficacité pour la prévention du paludisme.

Les plaquettes chauffées

Les bonnes plaquettes doivent avoir un taux constant de relargage de l'insecticide avec une quantité suffisante de matière active pendant la période nécessaire qui doit couvrir quelque 8 à 10 heures.

Quatre facteurs interviennent dans la vaporisation de l'insecticide et donc dans l'impact biologique des plaquettes :

- la concentration en insecticide ;
- la température du support entre 120 et 160 °C ; en fait la température optimale est de l'ordre de 135 °C ;
- la forme de l'appareil pour bien laisser diffuser l'insecticide vaporisé par la chaleur ;
- le type de plaquette : épaisseur, composition, la taille de base est de 34-36 x 21-23 x 2,6-3,0 mm.

La plaquette comprend un insecticide de la série des alléthrine, un produit stabilisateur (souvent un pipéronyl butoxyde qui agit non pas comme synergiste mais pour réduire le taux d'évaporation de l'insecticide, d'autres produits ayant une faible volatilité sont aussi utilisés), un solvant, un colorant (indiquant le niveau d'utilisation de la plaquette), un parfum (qui s'évapore rapidement et objective ainsi l'activité du système).

La composition de base d'une plaquette, en matière active pure, est de 45,0 mg d'alléthrine forte, ou 38,1 mg de bioalléthrine, ou de 21,2 mg d'esbiothrine, ou encore de 19,1 mg d'esbiol.

Les tests en laboratoire avec *Ae. aegypti* montrent que pour obtenir un KT50 de 12 min, il faut 20 mg d'alléthrine forte ou 10 mg d'esbiothrine.

Pour augmenter la durée de diffusion de l'insecticide, il existe des modèles où la plaquette est remplacée par un flacon avec une quantité suffisante pour un usage d'un mois.

Au Cameroun, les plaquettes insecticides contenant de l'alléthrine et de l'esbiothrine, placées dans les maisons ont permis de réduire de 90 % le nombre de piqûres d'*An. gambiae* et *An. moucheti* (MANGA *et al.*, 1995b).

On notera que le concept de ces plaquettes se différencie complètement de celui de la plaquette Vapona® qui n'est plus maintenant commercialisée et qui s'utilisait sans chauffage.

Très récemment, un autre pyréthrianoïde, la métofluthrine, a donné contre les piqûres de moustiques des résultats très prometteurs en imprégnation de résine (sans chauffage ni combustion).

LA LIMITATION DE LA DENSITÉ

La limitation de la densité peut être obtenue en agissant sur les larves (actions sur les gîtes larvaires) et les adultes.

La limitation de la densité par actions contre les larves peut être obtenue par :

- des modifications de l'environnement réduisant les gîtes propices au développement des anophèles ;
- la lutte biologique surtout avec des poissons larvivores pour réduire la productivité des gîtes larvaires ;
- la lutte antilarvaire classique avec des larvicides chimiques ou des biolarvicides (*Bacillus thuringiensis*) ou des régulateurs de croissance (ecdysoïdes, juvénosides) là aussi pour limiter la productivité des gîtes larvaires.

La limitation de la densité par des actions contre les adultes peut être obtenue par :

- des pulvérisations spatiales (à l'extérieur et à l'intérieur des maisons) visant à réduire rapidement et fortement la densité de moustiques et, de ce fait, contrôler des épidémies ;
- des aspersions d'insecticides sur les murs dans les maisons et autres lieux où les anophèles se reposent ;
- la pose de moustiquaires imprégnées d'insecticides au-dessus des lits ;
- la pose de tissus imprégnés aux ouvertures des maisons ;
- la pose de bâches imprégnées directement sur les murs des maisons pour remplacer les aspersions intradomiciliaires.

Ces dernières méthodes adulticides (aspersions intradomiciliaires, moustiquaires imprégnées, rideaux imprégnés, bâches imprégnées) peuvent avoir un double effet : réduire la densité et surtout la longévité par l'effet létal (par définition) de l'insecticide (p. 272 et suivantes).

La lutte mécanique contre les larves et les modifications de l'environnement

Une réflexion vient d'être menée par l'OMS (PRUSS-USTUN & CORVALAN, 2007) sur les possibilités de réduire le poids de certaines maladies (infections respiratoires aiguës, diarrhées, paludisme) par l'amélioration de l'environnement qui interviendrait pour 42 % dans les risques de paludisme.

Il s'agit, entre autres, de changer l'environnement de telle sorte qu'il ne soit plus propice pour les larves de moustiques.

L'aménagement de l'environnement pour le contrôle des vecteurs est classé en trois modes :

- les modifications de l'environnement : il s'agit des transformations physiques permanentes (ou à visée longue durée) du sol, de l'eau, de la végétation afin de prévenir, éliminer ou réduire les habitats des vecteurs sans causer d'effets adverses à la qualité de l'environnement humain. Ces actions comprennent : drainage, remplissage, remise à niveaux, transformation des zones à risque ; ces mesures se veulent permanentes, mais elles exigent un contrôle régulier pour vérifier leur bon fonctionnement ;
- les manipulations de l'environnement : il s'agit de mesures produisant des conditions temporaires défavorables au développement préimaginal des moustiques ;
- les modifications des habitats et des comportements humains comme la construction des habitations à distance des eaux servant de gîtes à moustiques, l'ensemble des mesures d'hygiène et de gestion des déchets, pour éviter le contact hôte/vecteur.

L'assèchement des marais pour réduire la pullulation des moustiques est l'un des procédés de lutte des plus classiques. Il y a mention de telles actions menées en

550 av. J.-C., de citation d'Hippocrate, 400 ans av. J.-C. Il en va de même quant à l'assèchement des marais pontins en Italie (dans les années 1930) et des marais de Versailles pour la construction du palais ou de la Tennessee Valley Authority aux États-Unis (1920) avec l'application systématique de mesures d'aménagements de l'environnement pour la prévention et la lutte contre le paludisme.

La rectification de la salinité par l'ouverture de canaux ou la construction de digues sont souvent conseillées par les « protecteurs de l'environnement » ne voulant pas voir des épandages d'insecticides dans les biotopes. Mais si ces conseils ne sont pas solidement étayés de connaissances entomologiques, la résultante des modifications de l'environnement peut avoir des effets inverses, particulièrement dans le cas d'aménagements agricoles, dont la riziculture, qui crée, en Afrique sud-saharienne, des grands gîtes propices au développement des vecteurs, *An. gambiae* en Afrique continentale, mais aussi *An. funestus* à Madagascar et en Afrique de l'Est, à l'origine de sévères et mortelles épidémies dont il est possible de prévoir la période de survenue puisqu'elle correspond à certaines phases de la riziculture, propres au développement des larves.

Cela est aussi valable pour la construction de lacs collinaires dans le Maghreb pour permettre au bétail de s'abreuver : ces lacs constituent des gîtes larvaires propices à *An. labranchiae*.



© P. Besnard

Photo 24
Élimination des gîtes par des actions communautaires à Lobito, Angola



© P. Bonard

Photo 25
Élimination des gîtes par des actions à grande échelle à Lobito, Angola

L'irrigation alternée proposée dans les rizières peut être intéressante « sur le papier » en entraînant la disparition des larves d'anophèles lorsque les diguettes sont ouvertes et que l'eau s'écoule. Mais si quelques flaques d'eau restent dans les casiers (non parfaitement nivelés), elles constituent de remarquables gîtes à *An. gambiae*.

Cependant les travaux d'aménagements de l'environnement ont effectivement contribué à protéger les travailleurs (avec les autres mesures de prophylaxie) lors de la fin de la construction du canal de Panama.

L'OMS a produit un document *WHO Manual on Environmental Management for Mosquito Control* (WHO, 1982) et a développé une structure spéciale dite PEEM (Panel of Experts on Environmental Management for Vector Control) qui, entre autres, publie des « *Guidelines* » de type :

- *Guidelines for the incorporation of health safeguards into irrigation projects through intersectorial cooperation*
- *Guidelines for forecasting the vector-borne disease implications of water resources development*
- *Guidelines for cost-effectiveness analysis of vector control.*

Ces *guidelines* doivent permettre aux aménageurs de prendre en considération le volet santé publique inéluctablement lié à toute modification de l'environnement.

Ces modifications sont à envisager à deux niveaux :

- à grande échelle, pour les grands travaux de type barrages, routes, champs d'agriculture, passage de pipelines à travers la forêt, déforestation, etc. ;
- à petite échelle, résultant des activités humaines qui créent des gîtes propices au développement des moustiques : anophèles (trous d'emprunt de terre pour faire les « briques » pour construire les maisons) mais aussi *Aedes* (tous les gîtes péridomestiques abandonnés autour de maisons) ou *Culex* proliférant dans les eaux usagées stagnantes près des habitations.

En fait, tout cela relève de l'hygiène générale du milieu et d'actions plurisectorielles qui doivent y être menées avec régularité et rigueur ainsi que d'éducation sanitaire grand public pour avoir une réelle participation de tous. Souvent un vœu pieux !

La lutte biologique contre les larves

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. 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 programmes nationaux de lutte antipaludique. La littérature sur les poissons larvivores est, elle aussi, abondante (FLETCHER *et al.*, 1992, 1993 ; PRASAD *et al.*, 1993 ; SHARMA, 1994 ; KUMAR *et al.*, 1998 ; GHOSH *et al.*, 2005 ; WALTON, 2007).

Les poissons larvivores *Gambusia affinis* ont été largement utilisés en Inde, notamment en zone rizicole, contre *An. culicifacies s.l.*, *An. annularis*, *An. subpictus*, *An. nigerrimus*, *An. barbirostris* et *An. aconitus* procurant une réduction de 88 % de la population larvaire (PRASAD *et al.*, 1993). À raison de 5 poissons/m³, *G. affinis* a aussi permis une réduction significative des larves et des nymphes d'anophèles des rizières pendant 42 jours (DAS & PRASAD, 1991).

Toujours en Inde, à Hyderabad, *Gambusia affinis* a été employé avec succès contre *An. stephensi* se développant dans les puits (SITARAMAN *et al.*, 1975).

À Bétul (Inde), une lutte antilarvaire par poisson larvivoire a été associée à 2 campagnes d'aspersions intradomiciliaires (pyréthrinoides) entraînant une importante réduction de la densité d'*An. culicifacies s.l.* et du paludisme à *P. falciparum* (SINGH *et al.*, 2006).

Mais *G. affinis* présente l'inconvénient d'être omnivore, dévorant aussi les œufs des autres poissons et le zooplancton.

Un autre poisson larvivoire, *Poecilia reticulata* ou Guppy, a aussi été intensivement utilisé, présentant l'avantage de supporter des eaux polluées plus chargées en matière organique, mais il est aussi un vorace prédateur pour la faune non cible.

Dans la zone de Karnataka (Inde), *P. reticulata* a été introduit avec succès dans les puits et les rivières servant de gîtes larvaires à *An. culicifacies* A et B. Et, de 1998 (année suivant l'introduction des poissons) à 2003, aucun cas de paludisme n'a été détecté dans les 3 villages ainsi traités (GHOSH *et al.*, 2005).

À la Grande Comore, *P. reticulata* a été introduit dans 59 bassins d'ablutions et 61 citernes servant de gîtes larvaires à *An. gambiae* (SABATINELLI *et al.*, 1991). Le pourcentage de gîtes larvaires positifs a alors chuté de 41 % à 6 % en un an et le taux d'agressivité a diminué de 6,3 à 1,2 piqûres par homme et par nuit.

Dans les rizières d'Indonésie, *P. reticulata* consomme et détruit les prédateurs des larves d'anophèles (WALTON, 2007).

Oreochromis spilurus spilurus a été systématiquement utilisé contre *An. arabiensis* se développant dans les citernes (destinées à conserver de l'eau) en Somalie (MOHAMED, 2003) avec pour conséquences (ALIO & ISAQ, 1982) une réduction de 87 % du taux de piqûres dans les zones traitées et une réduction de la prévalence plasmodiale.

Aphanius dispar est un poisson larvicide local utilisé de façon régulière (avec le téméphos comme larvicide chimique dans d'autres gîtes) par le programme national de lutte contre le paludisme à Djibouti avec des résultats très intéressants (LOUIS & ALBERT, 1988).

Les exemples de Djibouti et de Somalie sont les seuls où l'emploi des poissons larvivores s'est effectivement traduit par un impact sur l'incidence du paludisme. Mais :

- l'écologie du poisson doit être adaptée à l'écologie des larves visées ;
- les poissons larvivores ne résistent pas à la dessiccation et il faut réensemencer régulièrement les gîtes ;
- une certaine efficacité, en termes de réduction de productivité des gîtes, ne peut être atteinte que si tous les gîtes sont traités c'est-à-dire dénombrés, cartographiés et régulièrement traités : si des gîtes échappent au traitement, leur productivité sera généralement assez forte pour permettre le maintien de la transmission.

On ne peut donc envisager l'emploi des poissons larvivores que dans des gîtes connus, avec peu d'apports extérieurs en moustiques.

Les larvicides chimiques

Sept points, souvent de simple bon sens, sont à retenir :

- les larvicides, comme tout ce qui concerne la lutte antilarvaire, ne sont efficaces que si les gîtes larvaires sont accessibles, exhaustivement dénombrés, positionnés (l'étape de la cartographie est essentielle) et en fait relativement limités en taille et en nombre ;
- l'efficacité opérationnelle et un bon rapport coût/efficacité ne peuvent être obtenus qu'en ciblant les gîtes avec les anophèles vecteurs : il est inutile d'aller traiter les gîtes

à anophèles non vecteurs ou les gîtes à *Aedes* ou *Culex* sauf en cas de nécessités entomologiques ou sociologiques ou épidémiologiques ;

- les larvicides devraient être considérés comme une mesure complémentaire de l'aménagement de l'environnement visant justement à limiter les gîtes à traiter ;
- les larvicides exercent une forte pression de sélection vis-à-vis des insecticides : d'une part les larves ne peuvent s'échapper comme peuvent le faire les adultes et d'autre part les deux sexes sont touchés ;
- l'efficacité de larvicides dépend du milieu : il faut augmenter la concentration dans les eaux polluées ;
- la rémanence des larvicides n'est généralement pas très grande et les eaux peuvent être remuées, de sorte que le rythme des traitements doit être étudié dans chaque type de gîtes ; les opérations d'épandage doivent être régulièrement renouvelées à des fréquences variables entre 1 et 10 semaines ;
- les larvicides ne doivent pas contaminer les eaux de boissons des gens, des animaux et, de façon générale, ne doivent pas toucher la faune non cible. Dans le cas de traitements d'eaux de boissons, il ne faut utiliser que certains produits (exemples : téméphos, *Bacillus thuringiensis* H14).

Les indications de la lutte antilarvaire (quelle que soit la méthode, chimique ou biologique) sont donc relativement limitées. Elle peut s'envisager lorsque les gîtes sont permanents, ou subpermanents, bien répertoriés, accessibles à tout moment, ou s'il s'agit d'un site à forte densité de population exposée justifiant ces opérations. De telles situations peuvent survenir dans le cas de populations déplacées ou en zones urbaines ou dans le cas de projets d'aménagements (agricoles) ou encore dans des zones bien circonscrites (îles, oasis, etc.). Elles s'inscrivent souvent aussi dans une action générale de lutte contre les moustiques considérés comme une nuisance, c'est le cas en zone urbaine avec *Culex quinquefasciatus* mais le traitement des gîtes à *Culex* n'est pas le même que celui des gîtes à anophèles. Dans le cas d'*An. gambiae* qui peut se développer dans des gîtes très variés allant de la rizière à l'empreinte de pas, une telle lutte devient extrêmement difficile.

D'un point de vue opérationnel et pragmatique, la lutte chimique antilarvaire peut être faite :

- en empêchant les larves (et les nymphes) de respirer, en répandant des films à la surface des gîtes (*monolayers*), mais si le film n'est pas parfait (en cas de vent) les larves peuvent parfaitement vivre dans les zones découvertes ;
- en tuant les larves avec des produits chimiques (larvicides) ou des biopesticides que les larves ingèrent et qui les tuent par empoisonnement (*Bacillus thuringiensis* H14) ;
- en empêchant le bon déroulement des mues préimaginales grâce à des produits qui inhibent la sclérification de la chitine.

On note qu'un récent courant de pensée tente de réhabiliter la lutte antilarvaire en santé publique (KILLEEN *et al.*, 2002 ; WALKER & LYNCH, 2007).

L'OMS met périodiquement à jour la liste des produits recommandés pour la lutte antilarvaire (tabl. XVIII).

Historiquement, les huiles (incluant l'huile de vidange et le kérosène) ont été parmi les premiers produits utilisés (avec le vert de Paris) contre les larves et sont toujours utilisées sur des eaux non propices à la consommation ou à l'irrigation : il est donné des instructions de type 190 litres de diesel/ha (réduit à 18-50 litres avec certaines huiles végétales). Les films monocouches se rompent facilement sous l'action du vent ou de mouvements de l'eau et ne peuvent être envisagés que sur des gîtes de surfaces réduites ou protégés du vent.

Tableau XVIII
Les larvicides chimiques,
d'après WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1

Type d'insecticide	Produit	Formulation	Dosage (en matière active)
Huiles	Fuel	Solution	142-190 l/ha
	Fuel + agent pour étaler le produit	Solution	19-47 l/ha
Organophosphorés	Chlorpyrifos	Concentré émulsionnable	11-25 g/ha
	Fenthion	Concentré émulsionnable	22-112 g/ha
	Pirimiphos-méthyl	Concentré émulsionnable	50-500 g/ha
	Téméphos	Concentré émulsionnable, granulés	56-112 g/ha
Régulateurs de croissance	Diflubenzuron	Granulés	25-100 g/ha
	Méthoprene	Concentré émulsionnable	20-40 g/ha
	Pyriproxifen	Granulés	5-10 g/ha
	Novaluson	Granulés	10-100 g/ha
Biopesticides	<i>Bacillus thuringiensis</i> H14	Formulation à relargage lent	
	<i>Bacillus sphaericus</i> souches 1594, 2362, etc.	Formulation à relargage lent	

Encadré 32
Mémento d'utilisation d'insecticide chimique antilarvaire

- Il ne faut pas utiliser le même produit comme larvicide (qui exerce une forte pression de sélection) et adulticide ;
- l'emploi des larvicides exige une évaluation régulière du niveau de sensibilité des insectes cibles au produit et apparentés voire aux autres produits avec lesquels une résistance croisée est possible ;
- les larvicides ont un impact sur l'environnement notamment les poissons et donc leur emploi doit être fait avec circonspection ; par contre les régulateurs de croissance et les biopesticides sont spécifiques des arthropodes et sans grand danger pour l'environnement, mais leur utilité dans la lutte contre le paludisme est limitée ;
- la lutte antilarvaire a sa justification dans la lutte contre le paludisme en zone de paludisme instable ; par contre, dans le cas d'un paludisme stable, il faut atteindre des efficacités de 99 % et plus pour que la réduction de la transmission ait une traduction sur l'incidence plasmodiale ;
- la lutte antilarvaire implique une connaissance complète et réactualisée des gîtes, tout gîte régulièrement non traité va devenir productif ;
- la *planification des opérations* doit être très rigoureuse et tenir compte des résultats des traitements (monitorage), de l'évolution de la sensibilité du vecteur au produit, des données épidémiologiques (période de transmission) et de la rémanence des produits et de la bio-écologie larvaire du vecteur, etc. ;
- dans de nombreuses situations, la lutte antilarvaire ne prend sa valeur que comme mesure complémentaire des autres opérations d'aménagements de l'environnement ;
- très souvent les gîtes à anophèles sont créés par les sujets humains (*man made malaria*) et les opérations larvicides seront peu efficaces si elles ne s'accompagnent pas de campagnes d'éducation sanitaire et d'informations sociales ;
- l'emploi de larvicides exige des équipes bien formées et de grandes précautions, il ne peut être laissé aux communautés sans encadrement strict.

En pratique, les larvicides chimiques couramment employés sont des organophosphorés (OP). Dans la lutte contre les larves d'anophèles, c'est très généralement le téméphos (Abate®) qui est utilisé ; ce produit, très faiblement toxique pour les mammifères et la faune non cible, peut être versé dans les eaux qui seront employées par la population humaine (boisson, irrigation) et dans les eaux où il y a des poissons. La prochaine interdiction du téméphos va hélas priver l'arsenal de la lutte d'un produit particulièrement efficace et soulève de nombreuses questions.

Le fenthion (Baytex®) est un très bon larvicide mais sa toxicité est plus élevée, il est recommandé contre les *Culex* urbains.

Le chlorpyrifos (Dursban®) de toxicité moyenne a un très large spectre d'activités, c'est le produit de choix pour la lutte contre les larves de *Culex quinquefasciatus* dans les eaux polluées.

Le DDT est proscrit en larvicide, les pyréthrinoïdes sont d'emploi délicat vu leur impact sur la faune non cible (poissons) mais ils peuvent être utilisés dans certains gîtes où ces problèmes ne se posent pas.

Pour les eaux de consommation humaine, il est possible d'utiliser :

- le téméphos ou le méthoprene à des doses < 1 mg de m.a./l (= 1 ppm) ;
- le pyriproxifen à < 0,01 mg m.a./l ;
- le *Bacillus thuringiensis* (Bt) en prenant de grandes précautions selon les formulations.

Les biolarvicides

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 les autres diptères et la faune non cible dont les sujets humains. Le produit est commercialisé depuis de nombreuses années (exemple : Teknar®) et la concentration en ingrédient actif est donnée en unités internationales. Puisque la toxine se trouve dans la fraction cristalline, les bactéries sporulées peuvent être utilisées vivantes ou mortes, indifféremment.

Les enzymes digestives de la larve dégradent le cristal de la spore libérant la molécule active et la larve meurt en quelques heures, même si elle est résistante aux insecticides classiques. D'ailleurs, le Bt H14 est souvent utilisé en rotation avec un ou plusieurs autres insecticides lorsqu'il y a résistance.

L'application se fait généralement aux doses de 0,5 à 3 kg/ha qui induisent une très forte mortalité immédiate des larves de moustiques. Le problème opérationnel majeur du Bt H14 tient à sa faible flottabilité (quelques heures) et comme les larves d'anophèles mangent en surface (*surface feeders*), si le produit est au fond du gîte, il n'est plus actif et le revers est la faible rémanence. Pour pallier cet inconvénient, le produit est aussi formulé sous forme de briquettes ou de granules à relargage lent. Le produit est très efficace et sans danger pour l'environnement, mais il nécessite un traitement régulier des gîtes et pose donc des problèmes opérationnels.

L'emploi de *B. thuringiensis* dans la lutte contre les anophèles a fait l'objet d'une abondante littérature (OHBA *et al.*, 1995 ; KUMAR *et al.*, 1995, 1998 ; SAITOH *et al.*, 1998 ; PAL & TENDON, 2001 ; SHARMA *et al.*, 2003 ; SHILILU *et al.*, 2003 ; FILLINGER *et al.*, 2003 ; GUNASEKARAN *et al.*, 2004 ; OSBORN *et al.*, 2007).

Une autre bactérie, *Bacillus sphaericus*, est très efficace, toxique pour les seuls Culicidae, avec des spores qui peuvent rester en vie plusieurs mois sur la boue des gîtes et se recycler. Plusieurs souches ont été testées, en particulier les souches 2362, 1594 et 2297, avec des qualités plus ou moins semblables. La lutte contre les anophèles a peu

utilisé cette bactérie car les larves sont peu sensibles et les concentrations en insecticide doivent être très élevées. Par contre, *B. sphaericus* est largement utilisé contre les *Culex* dans les eaux usagées et polluées. Cette efficacité a été démontrée dans des essais à grande échelle réalisés au Cameroun (BARBAZAN *et al.*, 1998 ; BARBAZAN *et al.*, 1998). L'emploi de cette bactérie dans la lutte contre les anophèles a fait l'objet d'une abondante littérature (NICOLAS *et al.*, 1987 ; KARCH *et al.*, 1992 ; SHARMA *et al.*, 1998 ; MITTAL *et al.*, 1998 ; SKOVMAND & SANOGO, 1999 ; DENNETT & MEISCH, 2000 ; MITTAL, 2003 ; OPOTA *et al.*, 2008).

Les régulateurs de croissance

Deux catégories de produits sont utilisables dans la lutte contre les larves d'anophèles :

- les juvénoides : par exemple, le méthoprène (commercialisé sous le nom d'Altosid®), analogue de l'hormone juvénile, inhibe la nymphose. Le produit n'est pas toxique par lui-même, mais la mort survient avant la nymphose ou bien en cours de stade nymphal ou bien encore, dans les cas plus rares, c'est l'adulte qui meurt au moment de l'émergence. Ce produit a une durée de vie assez courte et son application pose alors des problèmes opérationnels, en particulier pour vérifier son efficacité sur le terrain puisque la mort des moustiques est lente à se manifester ;
- les ecdysoïdes : par exemple, le diflubenzuron (Dimilin®) inhibe la sclérification de la chitine de la larve après une mue larvaire ou nymphale et entraîne alors la mort ; il peut être appliqué à tous les stades larvaires. Les difficultés opérationnelles sont similaires à celles des juvénoides, pour les mêmes raisons.

LA LIMITATION DE LA LONGÉVITÉ

La réduction de la longévité des vecteurs est l'action principale à mener pour avoir une réduction significative de la transmission (Encadré 33) :

La réduction de la longévité d'anophèles adultes peut être obtenue surtout :

- par l'emploi généralisé des moustiquaires imprégnées (Photo 26), ou pré-imprégnées ;
- par la généralisation des aspersions intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent ;
- par des pulvérisations spatiales à plus ou moins grande échelle et qui peuvent se faire à l'intérieur mais surtout à l'extérieur des maisons.

Moustiquaires imprégnées ou préimprégnées

Il existe une abondante littérature sur les moustiquaires imprégnées qui font désormais partie de l'arsenal des programmes nationaux de lutte contre le paludisme en Afrique sud-saharienne, Asie du Sud-est ou Amérique du Sud.

Encadré 33
Influence de la réduction
de la densité et de la longévité
sur la capacité vectorielle CV (Garett-Jones)
et le taux de reproduction z (Macdonald)

Seules changent les valeurs de **ma** et **p** dans le calcul de la capacité vectorielle et du taux de propagation du *Plasmodium*, mais tous les autres paramètres (**b**, **r**, **x**, **n**) restent les mêmes.

Pour les calculs, on admet **b** = 1 (c'est-à-dire que toutes les piqûres infectées sont infectantes) et **r** = 1/80 (c'est-à-dire que les porteurs de gamétocytes sont infectants 80 jours selon les modèles classiques).

ma	p	CV	z
100	0,9	148,9	1,86
	0,8	21,6	0,27
	0,7	3,56	0,044
	0,6	0,53	0,006
50	0,9	74,5	0,931
	0,8	10,9	0,135
	0,7	1,78	0,022
	0,6	0,27	0,003

Remarques

- en réduisant de 2 fois le taux de piqûres **ma**, on réduit de 2 fois la capacité vectorielle et le taux de propagation ; c'est directement proportionnel dans les formules ;
- en réduisant le taux quotidien de survie **p** de 0,9 à 0,8 et avec **ma** = 100 piqûres par homme par jour, la capacité vectorielle est réduite de 7 fois et surtout le taux de propagation qui était > 1 (donc paludisme en expansion) est devenu < 1 (paludisme en régression) ;
- en réduisant de 2 fois le taux de piqûres **ma** (= 50) et en réduisant de 12,5 % le taux quotidien de survie **p** (= 0,8), la capacité vectorielle et le taux de propagation sont chacun réduits de 14 fois (= 10,9 et = 0,135, respectivement).

En Chine et au Vietnam, plusieurs millions de moustiquaires imprégnées sont utilisés avec des résultats tout à fait remarquables en termes de contrôle du paludisme. En Afrique sud-saharienne, de grands programmes distribuant plusieurs millions de moustiquaires, à l'occasion de campagnes de vaccination ou de traitement dans les centres de santé, se sont déroulés au début des années 2000 au Togo, Niger, Madagascar, etc.

Placées à l'intérieur des maisons, les moustiquaires imprégnées peuvent avoir 4 effets principaux :

- effet dissuasif qui entraîne un processus d'évitement à grande distance de la part des anophèles réduisant le taux d'entrée dans les maisons disposant de moustiquaires imprégnées ;



© IRD/V. Robert

Photo 26
Imprégnation d'une moustiquaire par une solution de deltaméthrine et séchage
à Karangasso (Burkina Faso)

- effet excito-répulsif qui entraîne aussi un processus d'évitement, mais à courte distance, et qui augmente le comportement d'exophilie et le taux de sortie des moustiques ;
- effet kd sur les moustiques venant en contact avec la moustiquaire traitée, qui sont assommés par l'effet du produit ; cet effet peut être réversible ou au contraire, mener à la mort ;
- effet létal sur les moustiques restés en contact avec la moustiquaire traitée, qui sont tués, soit rapidement, soit dans les 24 heures.

Ces effets sont plus ou moins accentués selon les produits, les formulations et les concentrations (MILLER *et al.*, 1995 ; JAWARA *et al.*, 1998 ; HOUGARD *et al.*, 2003b). Actuellement, 7 produits sont utilisables pour les imprégnations simples (tabl. XIX). Le choix des produits dépend de leur disponibilité, des coûts, des effets recherchés, de la sensibilité des vecteurs (et autres moustiques) aux produits considérés, etc. En effet, des cas de résistance aux pyréthrinoides ont été notés chez *An. gambiae* dans de nombreux pays d'Afrique de l'Ouest et chez *An. funestus* en Afrique du Sud avec des conséquences dramatiques.

En outre, dans une même zone, une population d'*An. gambiae* peut être sensible à certains pyréthrinoides et résistante à d'autres, comme cela a été noté dans la région de M'bé (Côte d'Ivoire) où *An. gambiae* est résistant à l'alphacyperméthrine et sensible

Tableau XIX
Recommandations de l'OMS pour l'imprégnation des moustiquaires

Insecticide	Formulation	Dose recommandée (mg m.a./m ²)	Nom commercial
Alphacyperméthrine	SC 10 %	20-40	Fendona®
Cyfluthrine	EW 5 %	50	Solfac®
Deltaméthrine	SC 1 % ou WT 25 %	15-25	K-Othrine®
Etofenprox	EW 10 %	200	Vectron®
Lambda-cyhalothrine	CS 2,5 %	10-15	Icon®
Perméthrine	EC 10 %	200-500	Peripel®
Bifenthrine	ME 0,3 %	25	Talstar®

SC = suspension concentrée ;

EW= émulsion huileuse ou *emulsion oil in water* ;

WT = « *water dispersible tablet* », tablette dispersible ;

CS = suspension de capsule ou *capsule suspension* (micro-encapsulé) ;

EC = concentré émulsionnable ou *emulsifiable concentrate* ;

ME = micro-émulsions.

aux autres produits (KOFFI *et al.*, 1999). Une diminution de la sensibilité (*permethrin tolerance*) a aussi été notée chez *An. gambiae* au Kenya avec la mise en œuvre des programmes de moustiquaires imprégnées de perméthrine dans les villages de la région de Kisumu (VULULE *et al.*, 1994, 1999 ; STUMP *et al.*, 2004). Cette résistance relève de différents mécanismes, mais sa présence soulève des problèmes opérationnels importants.

Les moustiquaires imprégnées peuvent avoir un double impact :

- elles confèrent une protection personnelle et familiale ;
- elles peuvent avoir un effet masse si le taux de couverture est de l'ordre de 80 % (et plus) dans la communauté.

De façon générale, la perméthrine a surtout un effet dissuasif et permet une bonne protection personnelle ou familiale mais n'a pas d'effet masse. Un important effet kd est obtenu avec des produits comme la deltaméthrine ou la lambda-cyhalothrine (KAMOLRATANAKUL *et al.*, 2001) ou l'alphacyperméthrine (MAXWELL *et al.*, 2003), entraînant alors une réduction de :

- la densité et la longévité des populations anophéliennes ;
- la transmission (de l'ordre de 70 % et plus) ;
- l'incidence des fièvres palustres (de l'ordre de 50 % et plus) ;
- la mortalité générale infanto-juvénile de l'ordre de 17 % comme l'ont démontré les études à grande échelle réalisées en Gambie (D'ALESSANDRO *et al.*, 1995b), au Ghana (BINKA *et al.*, 1996, 2002) et au Kenya (NEVILL *et al.*, 1996).

Au Burkina Faso :

- dans un village de savane, l'introduction de moustiquaires imprégnées (de deltaméthrine) a entraîné une réduction de 90 % de la transmission et de 59 % de la morbidité palustre (CARNEVALE *et al.*, 1988) ;
- dans un village de la zone rizicole, l'imprégnation par aspersions avec de la deltaméthrine des moustiquaires de tous les villageois a permis une réduction de 94 % de la transmission (ROBERT & CARNEVALE, 1991) et de 63 % de la morbidité palustre (CARNEVALE *et al.*, 1988) ;
- dans la zone de Ouagadougou, les rideaux imprégnés ont conféré une protection contre l'incidence du paludisme à *P. falciparum*, la mortalité infanto-juvénile et l'anémie sévère, sans altérer l'acquisition de l'immunité (HABLUETZEL *et al.*, 1999 ; BOLAD *et al.*, 2004 ; DIALLO *et al.*, 2004, 2007 ; MÜLLER *et al.*, 2006) ;
- les enfants de 6 à 35 mois qui ont bénéficié d'une protection contre les vecteurs par rideaux imprégnés ont acquis une immunité fonctionnelle plus rapidement que les enfants qui en ont été dépourvus (DIALLO *et al.*, 2007).



© P. Carnevale

Photo 27
Traitement des moustiquaires des habitants d'un village en vallée du Kou,
Burkina Faso

Tableau XX

Impact des moustiquaires imprégnées sur la morbidité palustre des enfants en Afrique sud-saharienne, d'après LENGELER *et al.*, 1997

Pays	Transmission	Réduction de la morbidité	Auteurs
Gambie	1-10 (S)	- 45 %	SNOW <i>et al.</i> , 1987
Gambie	1-10 (S)	- 63 %	SNOW <i>et al.</i> , 1988
Kenya	300 (P)	- 30 %	SEXTON <i>et al.</i> , 1990
Kenya	300 (P)	- 40 %	BEACH <i>et al.</i> , 1993
Gambie	1-10 (S)	- 45 %	ALONSO <i>et al.</i> , 1993
Guinée-Bissau	20-50 (S)	- 29 %	JAENSON <i>et al.</i> , 1994
Sierra Leone	20-20 (S)	- 49 %	MARBIACH, 1995
Tanzanie	300 (P)	- 55 %	PREMJI <i>et al.</i> , 1995
Madagascar	< 10 (S)	- 20 %	RABARISON <i>et al.</i> , 1995
Kenya	10-30 (S)	- 44 %*	NEVILL <i>et al.</i> , 1996

S = saisonnière,

P = permanente,

* réduction du paludisme grave.

En Côte d'Ivoire :

– en zone de savane septentrionale, l'introduction de moustiquaires imprégnées de lambda-cyhalothrine a permis de réduire la transmission, mais surtout de réduire de 50 % le taux d'incidence des fièvres palustres chez les enfants < 5 ans bien que le vecteur majeur, *An. gambiae*, présente une fréquence allélique élevée en kdr (HENRY *et al.*, 2005) ;

– en zone de forêt dégradée à l'ouest, l'introduction de moustiquaires préimprégnées de deltaméthrine Permanet® a également permis de réduire la transmission mais aussi de réduire de 50 % le taux d'incidence des fièvres palustres chez les enfants < 5 ans bien que le gène kdr soit déjà présent dans la population d'*An. gambiae*.

Des études à grande échelle ont également permis de démontrer l'impact des moustiquaires imprégnées dans la réduction de la mortalité infanto-juvénile générale en Afrique sud-saharienne (tabl. XXI).

Les moustiquaires imprégnées sont utilisées à très grande échelle au Vietnam (de l'ordre de plusieurs millions) avec un système régulier et bien au point de réimprégnation qui assure la continuité de la lutte antivectorielle. En effet, l'un des problèmes opérationnels majeurs réside dans le besoin de réimprégnation des moustiquaires tous les 6-8 mois (durée habituelle de rémanence du produit) ou après le lavage (en règle générale, après 2 à 3 lavages, il ne reste plus suffisamment de produit sur le tulle).

Tableau XXI

Impact des moustiquaires imprégnées dans la réduction de la mortalité infanto-juvénile générale en Afrique sud-saharienne, d'après LENGELER *et al.*, 1997

Pays	Transmission	Taux d'utilisation	Réduction de la morbidité	Nombre de vies sauvées par 1 000 enfants protégés	Auteurs
Gambie	1-10 (S)	Élevé	- 63 %	15,2	ALONSO <i>et al.</i> , 1991
Gambie	1-10 (S)	Moyen	- 25 %	5,6	D'ALESSANDRO <i>et al.</i> , 1995b
Kenya	10-30 (S)	Élevé	- 33 %	3,8	NEVILL <i>et al.</i> , 1996
Ghana	100-300 (S)	Élevé	- 17 %	6,0	BINKA <i>et al.</i> , 1996
Burkina Faso*	300-500 (S)	Élevé	- 15 %	6,9	HABLUETZEL <i>et al.</i> , 1997

S = saisonnière, * rideaux imprégnés.

Pour résoudre ce problème opérationnel, deux approches techniques ont été développées :

- la mise au point de « kits » d'imprégnations individuelles des moustiquaires ; le produit se présente alors sous forme solide avec un comprimé [le K-Otab® à base de deltaméthrine (ALTEN *et al.*, 2003 ; SHARMA *et al.*, 2006) amélioré sous forme de K-Otab 1-2-3 (YATES *et al.*, 2005) pour permettre une plus longue durée de tenue de l'insecticide sur la fibre moustiquaire] ou de liquide dans un petit sachet comme l'Iconet® à base de lambda-cyhalothrine ou dans un petit flacon comme le Solfac® à base de cyfluthrine. Ces kits facilitent la réimprégnation des moustiquaires à l'échelon communautaire, et comblent ainsi une des grandes faiblesses de nombreux programmes où le taux de réimprégnation ne dépasse pas les 5 %, ce qui ne permet pas aux moustiquaires imprégnées d'avoir l'effet masse attendu ;
- la mise au point de moustiquaires industriellement imprégnées (GUILLET *et al.*, 2001 ; WHO, 2003b) ayant une longue durée d'efficacité (plusieurs années) et résistantes à 20 lavages (KILLIAN *et al.*, 2008). Les industriels en partenariat avec l'OMS ont développé ces moustiquaires à longue durée d'action (*long lasting impregnated net* ou LLIN) (tabl. XXII). Certaines d'entre elles sont distribuées par millions sous l'impulsion d'organismes internationaux (OMS, Unicef, Fonds mondial, de nombreuses ONG) et nationaux (Programmes nationaux de lutte contre le paludisme), (WHO 2005, *Malaria report*).

Tableau XXII

Liste des 7 moustiquaires imprégnées d'insecticide, à longue rémanence, recommandées par l'OMS (depuis janvier 2009)

Nom commercial	Type de produit	Statut de la recommandation par l'OMS
Duranet®	Alpha-cyperméthrine incorporée dans du polyéthylène	Provisoire
Interceptor®	Alpha-cyperméthrine fixée sur du polyester	Provisoire
Netprotect®	Deltaméthrine incorporée dans du polyéthylène	Provisoire
Olyset®	Perméthrine incorporée dans du polyéthylène	Complet
PermaNet® 2.0	Deltaméthrine fixée sur du polyester	Complet
PermaNet® 2.5	Deltaméthrine fixée sur du polyester et avec une bordure renforcée	Provisoire
PermaNet® 3.0	Combinaison de deltaméthrine fixée sur du polyester et avec une bordure renforcée (panneaux latéraux) et de deltaméthrine avec synergisant incorporé dans du polyéthylène (toit)	Provisoire

Source : http://www.who.int/whopes/Long_lasting_insecticidal_nets_Jan09.pdf

Aspersions intradomiciliaires parietales

C'est la méthode classique utilisée lors de la campagne mondiale qui envisageait l'éradication où les aspersions intradomiciliaires avec un insecticide rémanent devaient interrompre la transmission lors de la phase d'attaque et il devait en découler, naturellement, une diminution puis une disparition du paludisme au cours de la phase de consolidation (fig. 92).

Cette méthode n'a pas permis l'éradication mondiale du paludisme mais a été efficace pour contrôler les épidémies de paludisme à Madagascar (avec 5 années de traitement des maisons au DDT), au Burundi, etc.



© IRD/V. Robert

Photo 28
Agent de la LAV, à Mayotte, effectuant une aspersión intradomiciliaire parietale

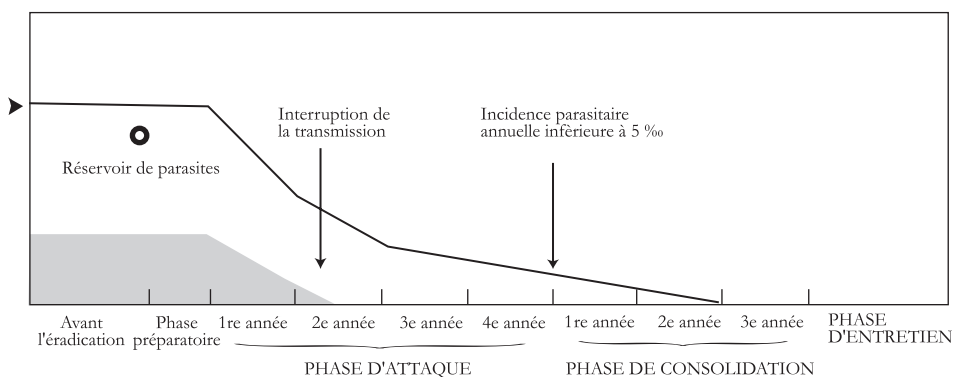


Figure 92
Les différentes phases d'une campagne d'éradication du paludisme
 (Source : OMS)

En Amérique du Sud, une analyse (ROBERTS *et al.*, 1997) dans 21 pays a montré que l'arrêt des campagnes d'aspersions intradomiciliaires « *inside residual spraying ISR* » (réalisées de 1959 à 1978) s'est traduit par une augmentation des indices parasitaires annuels classiques (APIs) (fig. 93).

Les aspersion intradomiciliaires avaient réussi à contrôler le paludisme dans de nombreux pays d'Afrique australe : Swaziland, Botswana, Afrique du Sud, Zimbabwe, Mozambique (MABASO *et al.*, 2004).

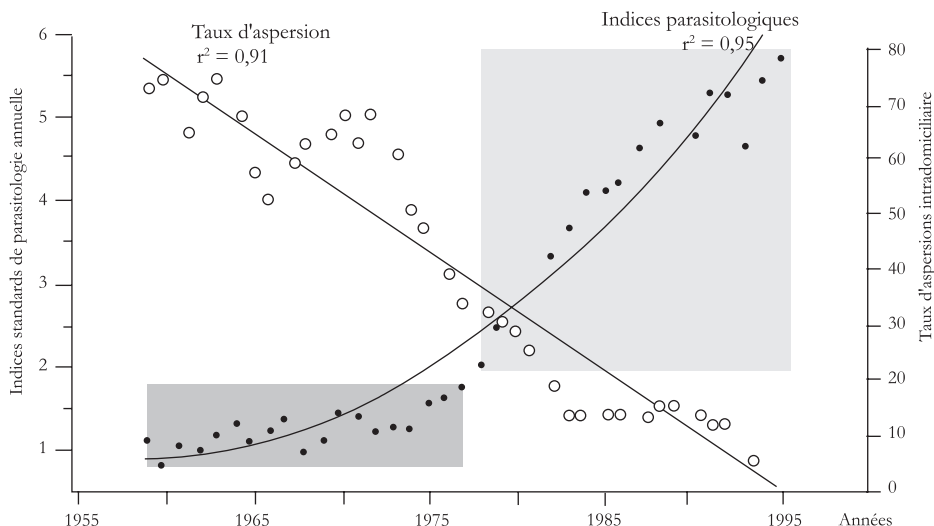


Figure 93
Évolution des indices parasitologiques suite aux réductions des aspersion intradomiciliaires en Amérique du Sud, d'après ROBERTS *et al.*, 1997

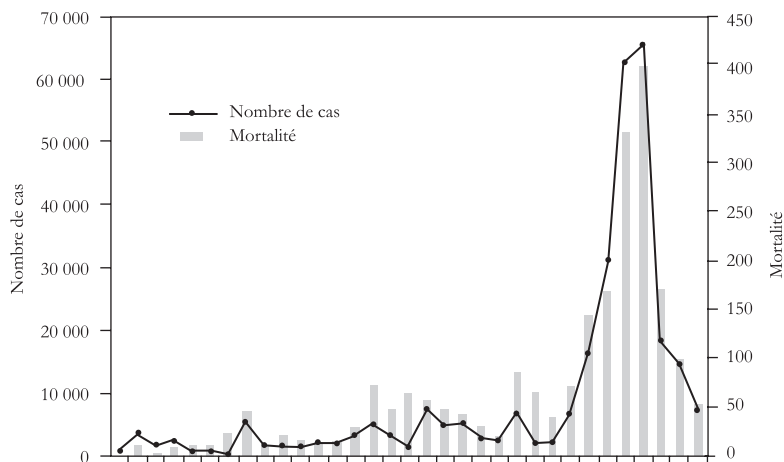


Figure 94
L'épidémie de paludisme au KwaZulu-Natal, Afrique du Sud,
d'après HARGREAVES *et al.*, 2000

En Afrique du Sud, le DDT avait été remplacé en 1996 par un pyréthrianoïde pour des raisons environnementales sous l'influence d'écologistes. Mais, suite aux poussées de paludisme enregistrées dans certaines zones (KwaZulu-Natal) dues, entre autres, à la résistance d'*An. funestus* aux pyréthrianoïdes, et vraisemblablement venant d'un pays voisin (HARGREAVES *et al.*, 2000), il a fallu revenir au DDT (en mars 2000) pour obtenir une maîtrise du vecteur et juguler l'épidémie (fig. 94).

À Madagascar, les aspersions intradomiciliaires ont été particulièrement efficaces dans la lutte contre la grande épidémie qui a sévi sur les hautes terres centrales (fig. 95) avec une mortalité de l'ordre de 10 000 à 25 000 personnes pour la période 1986-1988. Les aspersions intradomiciliaires ont été relancées dès les années 1988 au niveau local puis généralisées à partir de 1993 dans toutes les localités situées entre 1 000 et 1 500 m d'altitude avec un impact spectaculaire (MOUCHET *et al.*, 2004).

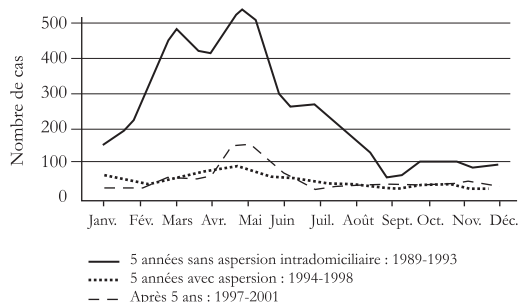


Figure 95
Évolution des cas de paludisme au Centre de santé de Analara,
province de Antananarivo sur les hautes terres malgaches,
d'après MOUCHET *et al.*, 2004

Encadré 34
Mémento pour le traitement
des murs des maisons

Le traitement des murs exige :

- une connaissance approfondie de la biologie des anophèles visés et leurs éventuelles modifications de comportement sous l'effet du produit répandu sur les murs dans les maisons ;
- un produit non toxique pour la faune non cible et pour les habitants bien sûr, mais aussi les aliments que l'on trouve généralement dans les maisons ;
- des produits ayant une rémanence d'au moins deux à trois mois pour éviter des traitements trop fréquents dans les zones (coûts, gêne des populations) ;
- la technicité pour mettre exactement sur les murs la quantité voulue de produits ;
- une organisation éprouvée pour réaliser chaque campagne avec une connaissance approfondie du terrain ;
- des moyens humains et matériels importants (notamment en équipements avec tout le matériel de rechange) ;
- l'assurance d'un financement continu pendant toute la durée de la campagne et des suivantes nécessaires pour traiter le problème puisque tout arrêt risque d'avoir de grandes conséquences épidémiologiques ;
- une couverture aussi exhaustive que possible de toutes les maisons et de tout l'intérieur des maisons, parfois il faut aussi traiter les étables et autres lieux de repos des anophèles ;
- une grande connaissance des populations humaines et de leurs comportements (un lavage des murs après leur traitement entraîne le lessivage du produit) ;
- une certaine psychologie des équipes de traitements envers les populations locales (autrement les maisons leur seront fermées lors du prochain passage).

Au Tadjikistan, le paludisme avait été contrôlé dans les années 1960 mais du fait de problèmes sociaux et d'arrivée massive de réfugiés, une épidémie a éclaté dans les années 1996 et surtout 1997. Le traitement de 65 000 maisons en 1998 et 45 000 en 1999 a protégé 300 000 personnes.

A contrario, l'absence de DDT au Vietnam a fait suspendre le traitement des maisons et il s'en est suivi une poussée de paludisme dans les années 1990-91. Actuellement, le paludisme est de nouveau maîtrisé grâce à un ensemble de mesures, dont les moustiquaires imprégnées et régulièrement réimprégnées.

Les pulvérisations intradomiciliaires sont recommandées dans les cas suivants :

- poussées épidémiques (ou en prévention des épidémies lorsqu'il est possible de les prévoir),
- lors de déplacements de populations,
- pour étêter des pics saisonniers de transmission,
- dans les cas de pharmaco-résistance des plasmodies, etc.

Les aspersions sont particulièrement efficaces contre les anophèles endophages, endophiles, anthropophiles, par contre, elles ne sont que peu efficaces contre les anophèles exophages et (ou) exophiles. Elles peuvent aussi sélectionner une fraction exophage-exophile d'une population anophélienne qui survivra à l'extérieur durant la période de rémanence du produit. Les comportements naturels et induits des vecteurs cibles doivent être bien connus pour sélectionner une méthode et évaluer la campagne de lutte.

Les questions de base et les points à considérer pour l'emploi des insecticides sont récapitulés sur le tableau XXIII.

Au niveau des insecticides et des équipements, l'OMS a préparé les documents de base auxquels il convient de se référer :

Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance, WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1.

Malaria vector control: insecticides for indoor residual spraying de Najera et Zaim, WHO/CDS/WHOPES/2001.3.

Equipment for vector control, WHO 1990.

Matériel de lutte contre les vecteurs, 3e édition, 1990.

Les insecticides doivent répondre à des spécifications très précises (*Specifications for pesticides used in public health*, WHO/CTD/WHOPES/97.1).

Les instructions opérationnelles sont également décrites dans un document OMS de base : *Operational manual on the application of insecticides for control of the mosquito vectors of malaria and other diseases*, WHO/CTD/VBC/96.1000 qui décrit notamment les équipements.

Tableau XXIII
Du bon usage des insecticides

Question	Points à considérer
Quels produits appliquer ?	La sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité, la disponibilité des produits, le rapport coût/efficacité, le comportement et la sensibilité des vecteurs aux insecticides disponibles.
Où les appliquer ?	Le taux de couverture nécessaire, les besoins, les sites à traiter (murs, plafonds, étables).
Quand les appliquer ?	Le temps nécessaire pour la réalisation de la campagne, la rémanence du produit, la dynamique de la transmission, les conditions météorologiques, l'accessibilité des lieux à traiter.
Comment les appliquer ?	Le personnel nécessaire et sa technicité, les équipements (incluant les pièces de rechange)

Tableau XXIV

Insecticides recommandés pour les aspersions intradomiciliaires pariétales,
d'après WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1

Produit	Classe chimique	Dosage (en g/m ²)	Mode d'action	Rémanence (en mois)
DDT (WP)	OC	1-2	Contact	6
Malathion (WP)	OP	2	Contact	2-3
Fénitrothion (WP)	OP	2	Contact et air	3-6
Pirimiphos-méthyl (WP & EC)	OP	1-2	Contact et air	2-3
Bendiocarb (WP)	C	0,1-0,4	Contact et air	2-6
Propoxur (WP)	C	1-2	Contact et air	3-6
Alphacyperméthrine (WP & SC)	Pyr	0,02-0,03	Contact	4-6
Cyfluthrine (WP)	Pyr	0,02-0,05	Contact	3-6
Deltaméthrine (WP)	Pyr	0,02-0,025	Contact	3-6
Lambda-cyhalothrine (WP)	Pyr	0,02-0,03	Contact	3-6
Bifenthrine (WP)	Pyr	0,025-0,050	Contact	3-6
Étofenprox (WP)	Pyr (pseudo)	0,1-0,3	Contact	3-6

Encadré 35
Principales formulations des insecticides
adulticides

ULV = volume ultra-faible (*Ultra Low Volume*)
 KN = produit pour nébulisation à froid (*cold fogging concentrate*)
 HN = produit pour nébulisation à chaud (*hot fogging concentrate*)
 LA = laque (*laquer*)
 EC = concentré émulsionnable (*Emulsifiable Concentrate*)
 EW = émulsion huile dans l'eau (*Emulsion oil in water*)
 DP = poudre pour poudrage (*Dustable Powder*)
 WP = poudre mouillable (*Wettable Powder*)
 SC = suspension concentrée (*Suspension Concentrate*)
 CS = suspension de microcapsule (*Capsule suspension*)
 AR = générateur d'aérosol (*Aerosol Dispenser*)
 LEC = évaporateur liquide (*Liquid Evaporator Dispenser*)
 FU = fumigène (*Smoke generator*)

Les emballages et transport, stockage, etc. doivent aussi répondre à des normes très précises de l'OMS.

Les principaux insecticides utilisés en aspersions intradomiciliaires appartiennent aux quatre catégories habituelles :

- organochlorés (OC) : le HCH (lindane) et la dieldrine ne sont plus recommandés (résistance pour le premier et toxicité pour le second), le DDT ;
- organophosphorés (OP) : malathion, fénitrothion, pirimiphos-méthyl ;
- carbamates (C) : propoxur, bendiocarbe ;
- pyréthrinoides (Pyr) : alphacyperméthrine, cyfluthrine, deltaméthrine, bifenthrine, lambda-cyhalothrine, étofenprox (qui est un pseudopyréthrinoides).

La nature du substrat aspergé a une très grande importance dans la rémanence. Les produits tiennent mieux sur des surfaces de type bois ou paille. Au contraire, les surfaces de type boue séchée ou ciment absorbent les produits et les piègent à l'intérieur dans des compartiments inaccessibles aux insectes. Les surfaces alcalines affectent l'efficacité des OP, C et Pyr. Sous les toits en aluminium chauffé par le soleil tropical, le produit peut être rapidement inactivé et les particules d'insecticide risquent de tomber au sol.

Les produits commerciaux comprennent une certaine quantité de matière active (insecticide) formulée dans des produits « inertes » liquides ou solides ; le choix de l'utilisateur dépend du mode d'utilisation souhaité.

Chaque produit doit être répandu selon un dosage particulier ; il a une rémanence moyenne plus ou moins longue (tabl. XXIV).

Le DDT est un organochloré qui peut rester efficace plus d'un an sur le bois et la paille mais 3 à 4 mois seulement sur la boue séchée de certains murs. Il fait partie des « POPs » (*Persistent Organic Pollutants*) dont l'emploi est proscrit en agriculture, mais son usage reste toléré uniquement en santé humaine avec une utilisation correcte en épandage intradomiciliaire. Il est placé en classe II (*moderately hazardous*), toxique pour les poissons, oiseaux, abeilles, etc. La sélection des insectes résistants au DDT provient surtout d'une utilisation intensive du produit en usage agricole. Il y a une possibilité de résistance croisée avec les pyréthrinoides en cas de présence du gène kdr.

Le malathion est un OP qui a été très largement utilisé en remplacement du DDT dans la lutte antipaludique depuis les années 1960 en formulation 50 % WP (poudre mouillable, PM) pour les aspersions intradomiciliaires (et en ULV 95 pour les pulvérisations spatiales). Il est rapidement dégradé sur des surfaces alcalines et sa rémanence ne dépasse alors pas quelques semaines. Le malathion est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Utilisé normalement, ce produit n'est guère toxique mais par altération (stockage à température élevée, mauvaise formulation) il peut donner un isomère, l'isomalathion, très toxique, à l'origine d'accidents mortels au Pakistan chez les agents pulvérisateurs. En cas d'intoxication, l'antidote est l'atropine, les responsables

d'équipes doivent être formés aux premiers gestes en cas d'intoxication mais le sujet malade doit être référé rapidement en structures médicales.

Le fénitrothion (Sumithion®) est un OP qui a été intensément utilisé dans la lutte antipaludique depuis les années 1970, c'est le plus toxique (pour les agents pulvérisateurs) des produits acceptés pour les aspersions intradomiciliaires, son utilisation nécessite l'emploi de vêtements protecteurs et un dosage régulier de la cholinestérase (le fénitrothion est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, comme les autres OP).

Le pirimiphos-méthyl (Actellic®) est un OP souvent employé sous forme de PM (poudre mouillable) à 25 % ou CE (concentré émulsionnable) à 25 % ou 50 % dans les programmes de lutte antipaludique. C'est un inhibiteur de la cholinestérase, il est placé en classe II, modérément dangereux, toxique pour les poissons et les oiseaux.

Le bendiocarb (exemple : Ficam®) est un carbamate, inhibiteur de la cholinestérase, placé en classe II, toxique pour les poissons et les oiseaux, très toxique pour les abeilles. La rémanence est de 2 à 6 mois, prolongée sur des surfaces comme le bois et la paille mais raccourcie sur les surfaces alcalines. Il a un effet choc rapide. En cas d'intoxication, les symptômes sont généralement temporaires.

Le propoxur (Baygon®), un autre carbamate, a été largement utilisé pour les aspersions intradomiciliaires depuis les années 1970, formulé en PM à 50 %, à la dose de 1 à 2 g/m² avec une rémanence de l'ordre de 3 à 6 mois. Chez l'homme, le produit est rapidement métabolisé et ne s'accumule pas dans les tissus. Il est placé en classe II. Il a un effet choc rapide. Retiré par Bayer de la commercialisation, il ne fait plus partie des insecticides disponibles.

L'alphacyperméthrine (Fendona®) est un pyréthrianoïde qui a un important effet kd, mais aussi un important effet excito-répulsif chez les anophèles. En formulations PM 5 % et SC 10 % aux doses de 25 à 30 mg m.a./m², il a une rémanence de 4 à 6 mois.

La cyfluthrine (Solfac®) est un pyréthrianoïde stable à pH < 7 mais hydrolysé sur les surfaces alcalines, il existe une possibilité de bioaccumulation modérée. Il a un important effet kd et létal avec une excito-répulsivité faible. Il est employé en PM 10 %, à raison de 25 à 50 mg m.a./m² avec une rémanence de 3 à 6 mois. Chez l'insecte, il agit sur le système nerveux périphérique et central et sur certains sites (GABA) du cerveau. Il est placé en classe II. Il est très toxique pour les abeilles et les autres arthropodes, pour les poissons et les invertébrés aquatiques mais faiblement toxique pour les oiseaux.

La deltaméthrine (K-Othrine®) est un pyréthrianoïde synthétique du groupe alphacyano. Largement utilisé en lutte antipaludique depuis les années 1970, en pulvérisation domiciliaire, mais aussi en imprégnation des moustiquaires et rideaux. Il a un important effet excito-répulsif. On l'utilise aux doses de 10 à 25 mg m.a./m² avec une rémanence de 3 à 6 mois selon les supports. Il est placé dans la classe II, peu toxique pour les oiseaux, mais très toxique pour les poissons et les abeilles. C'est un toxique du système nerveux, les agents pulvérisateurs de deltaméthrine doivent avoir des vêtements protecteurs lavés tous les jours et avoir des masques, le produit peut être inhalé.

Encadré 36 Le pulvérisateur

L'appareil de base est le pulvérisateur à pression préalable de type « Hudson X sprayer » avec les normes suivantes :

- équipé d'une buse à jet plat n° 8002 ;
- délivrant un débit de 0,757 l/min (2 gallons/min) ;
- la pression est de 276 kPa (172 à 380) observée sur un manomètre ;
- la lance étant tendue à un angle de 80° par rapport à la surface aspergée ;
- l'extrémité de la buse est à 45 cm de la surface aspergée ;
- la surface couverte avec un jet est de 75 cm avec un chevauchement de 5 cm par rapport au jet précédent ;
- la couverture est de 40 ml de solution/m² de surface aspergée ;
- la couverture est de 19 m² de surface aspergée par minute soit 25 m² par litre de solution ;
- le volume des gouttelettes est de l'ordre de 330 à 460 µm selon la pression.

La lambda-cyhalothrine (Icon®) est un pyréthrianoïde du groupe alphacyano comme l'alphacyperméthrine et la deltaméthrine. Il est utilisé pour l'aspersion intradomiciliaire en PM à la dose de 20 à 30 mg m.a./m² avec une rémanence de 3 à 6 mois. Il affecte le canal sodium des nerfs des insectes augmentant la perméabilité de la membrane au sodium pendant l'excitation. Les agents doivent porter des vêtements et masques pour bien se protéger le visage (phénomènes de paresthésie en cas d'intoxication).

L'étofenprox « Vectron® » est un pseudopyréthrianoïde (liaison éther et non-liaison ester entre l'acide et l'alcool), c'est le moins toxique pour les mammifères des produits recommandés par l'OMS pour les traitements des maisons. Il est placé dans la classe UH, sans danger en usage normal (*unlikely to present acute hazard in normal use*). Il est utilisé en PM à 20 %, aux doses de 100 à 300 mg/m², avec une rémanence de 3 à 6 mois.

Les pyréthrianoïdes sont irritants pour la peau, des phénomènes de paresthésies peuvent survenir indiquant une exposition au produit. La zone contaminée doit être lavée à grande eau et le sujet doit rester au repos, il n'y a pas d'antidote spécifique, le traitement est symptomatique.

Au niveau des techniques et des équipements, les aspersions intradomiciliaires doivent se faire avec rigueur, un matériel particulier qui exige un entretien parfait et constant ainsi qu'un lavage à grande eau après usage car la poudre a tendance à s'accumuler au niveau des filtres et le débit est alors fortement altéré (Encadré 37). Dans tous les cas, des instructions sont très précises et nécessitent la formation d'un personnel qualifié. Il est donc difficilement envisageable de préconiser les aspersions intradomiciliaires correctes dans un système totalement décentralisé, les communautés étant peu au

fait des techniques et conditions de stockage et d'utilisation des insecticides. La pulvérisation intradomiciliaire (*house spraying*) entre donc souvent dans un programme dit « vertical ».

Un technicien traite environ 8 à 10 maisons par jour selon leur accessibilité et la surface à traiter.

Il existe de nombreux modèles d'appareils à pression préalable et il faut bien les calibrer (débit/min) avant de les employer sur le terrain.

Les campagnes d'aspersions intradomiciliaires demandent organisation, reconnaissance géographique, plan des zones à traiter, cheminement des équipes, sites pour recharger les pulvérisateurs (eau + insecticide), « prépackaging » des insecticides, sites pour le lavage des agents et des vêtements, sites pour le stockage des insecticides, matériels de rechange, prise en charge des éventuelles intoxications nécessitant un recours médical, etc.

Pulvérisations spatiales

Les pulvérisations spatiales peuvent être effectuées à l'extérieur des maisons (ce qui est le plus souvent le cas), mais aussi de l'extérieur vers l'intérieur des maisons (certaines « maisons » ne peuvent être traitées par aspersion intradomiciliaires car il n'y a pas de murs en tant que tel comme dans des « abris » de fortune de populations déplacées).

Les pulvérisations spatiales entraînent une très rapide réduction de la densité de « moustiques » et elles doivent être réalisées de façon rapprochée, avec une périodicité inférieure à la durée du développement sporogonique (en pratique toutes les semaines).

Si la couverture est importante, il peut y avoir une réduction de la densité et de la longévité des populations anophéliennes donc une réduction, voire un arrêt de la transmission.

Les aspersion spatiales sont généralement utilisées pour l'arrêt des épidémies de dengue ou fièvre jaune et leur emploi peut sembler limité contre les anophèles dont l'activité est essentiellement nocturne. Néanmoins, elles ont une valeur à la fois entomologique (réduisant les populations de moustiques et autres nuisances) et psychologique au niveau des populations qui constatent l'implication des autorités dans la lutte contre les vecteurs et les maladies transmises.

Les aspersion spatiales sont également indiquées dans le cas d'anophèles exophiles comme *An. dirus* en Thaïlande et *An. nuneztovari* au Venezuela.

Leur réalisation exige une grande technicité car des produits insecticides sont répandus « dans la nature », en l'occurrence au milieu des populations humaines qui peuvent ne pas apprécier les odeurs (l'insecticide peut être dissous dans du gasoil ou du kérosène, mais actuellement il existe des formulations de perméthrine ou deltaméthrine dans l'eau qui permettent d'éviter l'inconvénient de l'odeur). Le produit peut aussi entraîner un phénomène de sortie des nuisances (notamment des cafards, mouches, etc.)



© IRD/ V. Robert

Photo 29
Pulvérisation spatiale au nébulisateur à dos

excitées par l'insecticide (phénomène dit de débuscage) et les populations voient alors les insectes et se plaignent !

Les aspersions spatiales ont un coût élevé, elles demandent souvent de gros moyens, humains et mécaniques et ne sont généralement envisagées que comme des « opérations coup de poing » dans des zones ou périodes limitées, elles sont recommandées en phase d'épidémie, en addition des autres mesures, ou pour limiter les nuisances dans certaines zones urbaines. Elles peuvent être recommandées dans les camps de réfugiés participant ainsi à l'amélioration de l'hygiène générale de ces sites.

Elles doivent être réalisées tôt le matin ou tard le soir pour que le produit reste au sol et ne se dilue pas au loin ou en hauteur par le biais d'ascendances (vent < 10 km/h).

Les produits employés doivent avoir un fort effet kd, car les aspersions spatiales n'ont généralement guère de rémanence. On utilise souvent des mélanges (deltaméthrine + esbiothrine avec un effet choc spectaculaire + piperonyl butoxyde comme synergisant) pour avoir la plus grande (et plus rapide) efficacité et atteindre une gamme étendue d'insectes.

Il existe de nombreuses méthodes pour réaliser ces opérations : thermonébulisation avec des « *swing fog* » portés à l'épaule (*thermal fogger shoulder carrier*) ou sur véhicule (*vehicle mounted thermal fogger*) et nébulisation à froid avec des brumisateurs à dos (*knapsack mist blower*) ou sur véhicule, voire à partir d'avions.

Toutes ces méthodes exigent technicité et connaissance des conditions écologiques, météorologiques et sociologiques.

Les avantages et inconvénients des thermonébulisations et des brumisations ont été analysés par NAJERA et ZAIM (WHO/CDS/WHOPES/2002.5).

Sur véhicule les aspersions sont dirigées vers le haut avec les ULV et vers le bas avec le thermofogger. Mais elles doivent être dirigées vers les maisons ou vers les lieux de repos connus des insectes cibles (Photo 30).

De préférence, la taille des gouttelettes doit être de 10 à 20 μm : si elles sont trop grosses, elles tombent trop vite au sol et, si elles sont trop petites, elles s'évaporent trop vite.

Ces actions sont souvent menées en zones urbaines (ou en voie d'être urbanisées) dans le cadre de la lutte contre les nuisances, surtout contre les *Culex quinquefasciatus* qui prolifèrent dans les eaux usagées stagnantes, dans les caniveaux non drainés, les toilettes et toute autre situation comparable.

Les insecticides recommandés par l'OMS, pour les aspersions spatiales sont portés au tableau XXV.

Les organochlorés ne doivent pas être utilisés pour les aspersions spatiales.

Les produits sont souvent formulés avec un additif particulier pour réduire l'évaporation.

Les formulations habituellement utilisées pour les aspersions spatiales sont :

- le concentré émulsionnable (CE ou EC), sous forme liquide, formulation homogène, à diluer dans l'eau avant application ;
- l'émulsion huile dans eau (EW) : formulation hétérogène comprenant une solution d'insecticide, à disperser sous forme de fines gouttelettes dans de l'eau ;
- le volume ultra-faible (ULV) liquide, homogène, prêt à l'emploi avec les équipements spécialisés ;
- le concentré pour thermonébulisation (HN), préparé spécialement pour ce mode d'emploi et répandu après dilution.

Le même principe insecticide peut être présenté sous plusieurs formulations pour différents emplois.

Par exemple, la deltaméthrine est commercialisée sous :

- K-Othrine ulv 15/15 avec 15 g/l de deltaméthrine et 15 g/l d'esbiothrine + solvant pétrolier à utiliser avec les nébulisateurs portés à dos d'homme ou sur véhicule ; mode d'emploi : « diluer 1 litre de K-Othrine ulv 15/15 dans 14 l de solvant (gasoil ou kérosène) et appliquer 1/2 litre de solution par hectare » ;
- K-Othrine tf 2,5 ebt pour thermonébulisation, avec 2,5 g/l de deltaméthrine et 11 g/l d'esbiothrine + pipéronyl butoxyde 50 g/l ; mode d'emploi : « diluer 1 litre de K-Othrine tf 2,5 dans 39 litres de solvant (gasoil ou kérosène) et appliquer 5 litres de solution/hectare » ;

Tableau XXV

Les insecticides à utiliser pour les brumisations ou thermonébulisations spatiales,
(d'après WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1)

Famille	Produits	Dosage (en g m.a./ha)	
		Brumisation à froid	Thermo nébulisation
Organophosphorés	Fénitrothion	250-300	250-300
	Malathion	112-600	500-600
	Pirimiphos-méthyl	230-300	180-200
Pyréthrinoïdes	Bioresméthrine	5	10
	Cyfluthrine	1-2	1-2
	Cyperméthrine	1-3	-
	Cyphenothrine	2-5	5-10
	d,d-transcyphenothrine	1-2	2,5-5
	Deltaméthrine	0,5-1,0	0,5-1,0
	D-phénothrine	5-20	-
	λ-Cyhalothrine	1,0	1,0
	Perméthrine	5	10
	Resméthrine	2-4	4
	Etofenprox (Pseudo Pyr)	10-20	10-20

- K-Othrine ulv 10 avec 10 g/l de deltaméthrine, utilisée en traitement spatial ULV ou thermofogging ; mode d'emploi : « diluer 1 litre de K-Othrine ulv 10 dans 9 litres de kérosène ou gasoil et appliquer 1/2 litre de solution par hectare » ;
- K-Othrine ec 25 utilisée en larvicide « pour détruire les larves de moustiques dans les eaux non poissonneuses ». La dose préconisée est de 200 à 400 cc de K-Othrine ec 25 pour 1 000 m³ d'eau ;
- K-Othrine pm 25 (25 g de m.a./kg) pour les aspersions intradomiciliaires : « diluer 1 kg de K-Othrine pm 25 (ou 1 litre de flow 25) dans 100 litres d'eau et avec 1 litre de cette bouillie traiter au pulvérisateur mécanique 17 à 33 m² de surface contre les mouches, moustiques, cafards, puces punaises... » ;
- K-Othrine flow 25 (25 g de m.a./l de produit commercial) utilisé de la même façon en aspersions de surfaces mais utilisé aussi pour le traitement des moustiquaires.

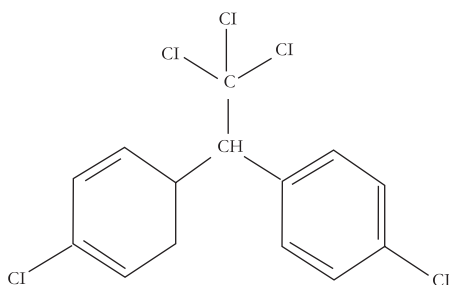
Les produits ULV n'ont pas de rémanence et n'agissent que pendant le court instant où les gouttelettes sont en suspension dans l'air et entrent en contact avec l'insecte. Les pyréthrinoïdes ont le grand avantage d'avoir un fort effet kd éliminant rapidement les moustiques de la zone traitée. Les OP ont un fort pouvoir létal mais n'ont pas le même effet kd que les pyréthrinoïdes.

L'épandage d'insecticide dans la nature doit éviter d'atteindre la faune non cible notamment les poissons et les oiseaux, mais aussi, par principe de précautions, les aliments.

Le choix des produits, des équipements, des rythmes de passage, des lieux, etc., requièrent une technicité certaine et des ressources humaines et matérielles importantes qui limitent souvent leur emploi à des situations particulières.

Au final, les méthodes et moyens de lutte anti-anophéliens sont diversifiés et d'utilisation parfois délicate. Il en va de même de la lutte intégrée, largement promue par l'OMS, qui combine à la fois les possibilités de lutte, et peut-être aussi les difficultés ! (Encadré 38).

Encadré 37
Le DDT : les pro et les anti



« We have discovered many preventatives against tropical diseases and often against insects of all kinds, from lice to mosquitoes. [...] The excellent DDT powder, which has been fully experimented with and found to yield astonishing results, will henceforth be used on a great scale by the British forces in Burma, and the American and Australian forces in the Pacific and India and in all theatres. »

Discours du Premier ministre, Winston Churchill, à la Chambre des communes
le 28 septembre 1944

Le DDT a une histoire qui va de l'écologie à la santé publique, en passant par les finances et la politique !

En mai 2001, 91 pays ont signé la Convention de Stockholm (entrée en vigueur le 17 mai 2004) interdisant désormais l'emploi des « polluants organiques persistants, POP » : aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, endrine, heptachlore, hexachlorobenzène, mirex, biphenyles polychlorés, dibenzo-p-dioxines polychlorés, dibenzofuranes polychlorés et toxaphène.

Entre juin 1998 et décembre 2000, il y a eu 5 réunions du Comité intergouvernemental de négociations afin de trouver un accord pour un texte final. Le sort du DDT a changé de façon radicale au cours de ces négociations car, initialement, il était envisagé qu'il soit totalement proscrit, pour tout usage. Les délégués des Nations en développement ont dû faire face à de nombreuses difficultés pour faire entendre leur point de vue à savoir que le DDT pouvait encore être utile en santé publique. Il est intéressant de relever les représentations à ces réunions, par exemple à celle tenue en Afrique du Sud : 100 représentants des pays du G7, surtout des spécialistes de l'environnement, 75 représentants des ONG « environnementalistes » qui faisaient campagne contre le DDT, et seulement 19 représentants pour toute l'Afrique sud-saharienne (sans compter 16 représentants de l'Afrique

Encadré 37 (suite)

du Sud, pays hôte). C'est dire la difficulté rencontrée par les personnes essayant de faire comprendre aux « environnementalistes » du Nord la réalité « médicale » du Sud confronté au double problème de maladies à vecteurs, comme le paludisme, et des contraintes économiques importantes.

Le texte final a placé certains POP dans l'annexe 1 « produits interdits » mais le DDT figure dans l'annexe 2 qui autorise sa fabrication et son emploi en santé publique, en aspersions intradomiciliaires, contre les vecteurs de *Plasmodium* à condition de respecter les recommandations de l'OMS et d'informer le Comité de cet emploi.

Cette autorisation, sans limitation de temps, est assortie d'une recommandation sur les recherches visant à une utilisation d'autres produits et l'élimination progressive du DDT. D'une certaine façon, cet élément complémentaire tend à décourager les donateurs à financer le DDT alors que ce produit est toujours remarquablement efficace (cf. l'épidémie du KwaZulu-Natal suite à l'arrêt du DDT et son contrôle avec la reprise du produit) et pas cher, puisque le traitement d'une maison était de l'ordre de 1,44 \$ US pour une rémanence d'environ 6 mois. Suite à la baisse spectaculaire d'utilisation du DDT, les industriels se sont détournés de la production de cet insecticide dont le coût a été considérablement renchéri, pour atteindre le niveau du moins cher des pyréthrinoides !

Selon MOUCHET (1994), le traitement des murs revenait à 0,9 à 1,2 centsUS/m² avec le DDT (rémanence 6 mois) et 1,8 à 2 cents avec la deltaméthrine ou la lambda-cyhalothrine (3 mois). Pour l'OMS, le remplacement du DDT par le malathion ou le propoxur augmenterait le coût de la lutte par 3,4 à 8,5 fois.

En Inde, vu le budget disponible, le DDT permettrait une couverture de 65 % de la population cible et de 21 % avec le malathion, soit plus de 70 millions de personnes qui ne seraient alors plus protégées.

Le DDT allie des inconvénients et des avantages qui méritent une réflexion sereine mais font l'objet de débats passionnés relevant de plusieurs logiques.

Le DDT est incontestablement un polluant organique persistant. Il a une grande longévité, le produit, et ses métabolites, persistent dans l'environnement, 50 % pouvant rester dans le sol encore 10 à 15 ans après son épandage (cependant sa dégradation est plus rapide en zone tropicale).

Le DDT se disperse facilement à grande distance de par ses propriétés chimiques (très peu soluble dans l'eau, grande stabilité, faible volatilité) et ses métabolites ont été retrouvés en Arctique.

Le DDT est stocké dans les organismes et il s'accumule dans la chaîne trophique, du végétal à l'herbivore et au carnivore avec une augmentation de la concentration. Il a un impact bien connu sur les oiseaux avec une fragilisation de la coquille, argument utilisé par Rachel Carlson (1962) dans son fameux livre *Le printemps silencieux* qui a été particulièrement efficace auprès du grand public contre le DDT.

Le DDT et ses métabolites sont effectivement retrouvés chez les sujets humains (LONGNECKER *et al.*, 2001 ; SHEN *et al.*, 2008), notamment dans le lait (BOUWMAN *et al.*,

Encadré 37 (suite)

1990, 1992, 2006) avec de grandes questions sur l'impact sur la santé des bébés. L'interdiction du DDT a bien été suivie d'une réduction significative de sa concentration dans le lait des femmes aux États-Unis, Suède, Allemagne, etc.

Le DDT a été interdit en Suède en 1970, en France, Allemagne, États-Unis en 1972, en Australie, Argentine, Canada, Suisse, Chili en 1982... alors que le paludisme n'est un problème majeur de santé publique dans aucun de ces pays.

En réalité, l'interdiction du DDT a surtout été prise pour des raisons écologiques plus que pour des raisons de santé publique.

Les États-Unis ont interdit le DDT sur leur territoire national, en incitant les autres pays à en faire autant (*via* d'insistantes pressions économiques) tout en continuant, pendant un certain temps, à en fabriquer et sans considérer que certains de ces pays sont confrontés à un fléau qui n'existe plus aux États-Unis : le paludisme ! Ainsi, l'USAID (Agence américaine de développement) a évoqué des lois américaines pour réduire, voire arrêter, son soutien financier aux programmes de pays en développement se proposant d'utiliser le DDT car le produit n'est désormais plus enregistré dans leur Agence pour la protection de l'environnement. Leur logique est qu'il n'est pas correct de soutenir des programmes utilisant un produit non accepté aux États-Unis. C'est éthiquement correct mais discutable, et discuté, en termes de santé des populations confrontées au paludisme et qui peuvent se trouver privées d'une méthode de lutte ayant fait la preuve de son efficacité !

La décision d'interdire le DDT en 1972 aux USA est venue du directeur de l'Agence de protection de l'environnement (nouvellement créée), William Ruckelhaus, qui prit la bonne décision pour les États-Unis où des milliers de tonnes étaient utilisées par les agriculteurs, notamment dans les champs de coton.

L'utilisation du DDT en agriculture et en santé publique n'est toutefois pas comparable ; il a ainsi été estimé que :

- la quantité de DDT employée en 1993 pour les aspersions intradomiciliaires pour toute l'Amérique latine ne représentait que 6 % de celle employée en 1968 par les États-Unis seulement ;

- la quantité de DDT nécessaire pour traiter toutes les maisons du Guyana représente celle répandue sur un champ de coton de 4 km² en un seul cycle de traitement.

Selon Rosenberg (*What the World Needs Now is DDT*, *The New York Times Magazine*, 4 novembre 2004), Ruckelhaus lui-même aurait reconnu « *it's not up to us to balance risk and benefits for other people. There's arrogance in the idea that everybody's going to do what we do. We're not making the decision for the rest of the World, are we ?* ». Pour le magazine *Fusion* (novembre 1980) « *the EPA and environmentalists must be held accountable for their crime. There was not a single human death from DDT usage, there have been untold thousands of deaths and millions of disease-stricken persons as a result of the DDT banning* » ! La charge est sévère, mais peut se justifier.

Pour MORRIS et BATE (1999), « *only when people are healthy and well fed can they afford the luxury of environmentalism* ».

Encadré 37 (suite)

Un des arguments mis en exergue aussi pour interdire l'emploi du DDT serait sa toxicité, aiguë et chronique. Une abondante littérature, pas toujours scientifique d'ailleurs, est disponible sur ces thèmes. Des documents officiels, on retiendra :

– *DDT and its derivatives (Environmental Health Criteria 9)* de 1977 qui traite de l'influence du DDT sur l'homme et l'animal ;

– *DDT and its derivatives environmental aspects (Environmental Health Criteria 83)* de 1987 qui traite de l'influence du DDT sur l'environnement.

Le DDT et ses métabolites, dont le DDE surtout, sont bien retrouvés dans le sang et le lait, mais leur influence sur la prématurité ou l'alimentation lactée maternelle est encore sujet à discussions. Pour GLADEN *et al.* (2004), « *no association between prenatal exposure to any of the DDT compounds and any outcome measure were seen* ».

Il a été attribué au DDT des risques cancérigènes. Pour le cancer du sein « *The data so far produced provide reassurance rather than anxiety* » (KEY & REEVES, 1994). Pour la Ligue contre le cancer « aucun rôle carcinogène n'a été démontré à ce jour ». Pour l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer (IARC), le DDT est classé dans la catégorie 2B (regroupant les substances pour lesquelles le risque n'est pas exclu, mais est le plus faible). Il y a, certes, des preuves de risques suffisantes chez l'animal mais pas de preuves convaincantes chez l'humain.

Il a été attribué au DDT une influence hormonale réduisant les possibilités reproductrices des hommes, avec l'impact médiatique que l'on devine. Pour DALVIE *et al.* (2004), « *the results therefore do not suggest an over anti androgenic or oestrogenic effect on long-term DDT exposure on hormonal level but correlations exist in a manner that is not understood* ».

Un argument à l'encontre de l'impact du DDT sur la fertilité des hommes peut être trouvé en Inde, où le produit a été utilisé pendant plusieurs décennies à grande échelle avec une réduction de 99,8 % du paludisme entre 1940 et 1960 et on ne peut raisonnablement considérer qu'il y a eu une réduction de la population de l'Inde !

L'Afrique du Sud a une longue histoire d'utilisation du DDT en aspersions intradomiciliaires et, à ce jour, il n'a pas été rapporté d'impact négatif particulier ni chez les « aspergeurs » ni chez les habitants. Par contre, le paludisme est ainsi bien contrôlé !

Il n'a pas été relevé d'impact particulier chez les ouvriers des usines qui fabriquaient (et celles qui fabriquent actuellement) le DDT (BOUWMAN *et al.*, 1991a).

Pour Bouwman, « *the safety of DDT used in malaria control for subjects aged 3 and older was confirmed by the levels of DDT in serum when compared with other studies, which showed lack of any negative effects associated with these levels in adults, and an apparently normal liver function in the exposed and control groups* ».

Le DDT a été remarquablement efficace dans la plupart des pays où il a été employé dans la lutte contre le paludisme, les meilleurs exemples sont à relever au Sri Lanka ou en Inde où une décennie d'aspersions intradomiciliaires avait réduit de plus de 90 % le paludisme maladie. Madagascar et le KwaZulu-Natal sont deux exemples récents de la réussite du DDT. Mais le DDT ne devait pas, et ne doit toujours pas être considéré comme « *the magic bullet* ». De nombreux facteurs interviennent et une stratégie antipaludique qui serait basée sur une

Encadré 37 (suite)

seule méthode, voire un seul insecticide, n'est pas réaliste. L'erreur fondamentale a aussi été de vouloir faire appliquer une politique de contrôle à partir d'éléments extérieurs sans suffisamment prendre en compte les variabilités et les conditions locales.

Quoi qu'il en soit, le DDT est désormais interdit pour toute utilisation autre que les aspersions intradomiciliaires contre les vecteurs endophiles de paludisme à la dose de 2 mg m.a./m² et cette méthode, bien employée, ne peut être à l'origine d'une importante pollution de l'environnement.

Le DDT a posé des problèmes techniques avec la résistance de certaines espèces d'anophèles, résistance métabolique (intervention de l'enzyme DDT-ase) et génétique (gène kdr conférant une résistance croisée avec les insecticides pyréthrinoides). C'est un des arguments qui a été avancé également pour proscrire son emploi.

Par ailleurs, le produit peut avoir un intéressant effet excito-répulsif augmentant l'exophilie des vecteurs qui sortent plus rapidement de la maison traitée ou qui ne rentrent pas dans ces maisons (ROBERTS *et al.*, 2000), ce qui limite d'autant le contact hôte/vecteur et les risques de transmission.

Des plans sont actuellement en cours pour remplacer progressivement ce produit afin d'associer l'amélioration de la santé humaine, notamment la lutte contre le paludisme, avec la protection de l'environnement. L'OMS a développé un *Action Plan for the Reduction of Reliance on DDT in Disease Vector Control* (WHO/SDE/WSH/01.5 de 2001) et 4 organisations (dont l'OMS et la FAO) ont produit un document en vue de *Reducing and Eliminating the Use of Persistent Organic Pesticides*.

Pour la Fondation internationale sur le paludisme, l'essentiel est de mettre au point, et d'implanter, des solutions de remplacement avant qu'une interdiction du DDT ne soit décrétée, sinon c'est jouer avec des vies humaines.

Officiellement, pour l'OMS, en se référant au 20^e Comité d'experts du paludisme tenu en 1998 (qui renvoie au Groupe OMS d'études sur la lutte contre les vecteurs de 1995 qui renvoie lui-même au groupe de travail tenu en mai 1993, organisé par l'un d'entre nous), le DDT peut actuellement être utilisé pour lutter contre les vecteurs de paludisme.

Le DDT peut donc être employé dans la lutte antivectorielle pourvu que toutes les conditions suivantes soient requises :

- a) il ne doit être utilisé que pour les pulvérisations à l'intérieur des habitations,
- b) il doit être efficace contre les vecteurs locaux,
- c) il doit être fabriqué conformément aux normes publiées par l'OMS,
- d) les mesures de sécurité nécessaires doivent être prises lors de son utilisation et de son élimination.

La réunion au Bureau régional de l'OMS à Brazzaville les 20-22 juin 2006 a émis une déclaration finale sur l'utilisation du DDT et a confirmé que ce produit devrait continuer d'être utilisé, dans un avenir prévisible, pour les aspersions intradomiciliaires en suivant les recommandations techniques de l'OMS dans le cadre de la lutte contre le paludisme.

Encadré 38

Lutte intégrée contre les vecteurs
(LIV ou « *Integral Vector Management* »)
(extrait de WHO, 2003a, 2007a)

« La LIV est définie comme un processus de procédures de prise de décision reposant sur des bases factuelles visant à planifier, mettre en œuvre, suivre et évaluer des combinaisons ciblées, d'un bon rapport coût/efficacité et durables, de mesures de LAV (lutte antivectorielle) réglementaires et opérationnelles. La LIV a un impact mesurable sur les risques de transmission parce qu'elle adhère au principe de la subsidiarité, de la collaboration intersectorielle et de partenariat.

« Le concept de LIV s'appuie sur la LAV sélective, qui a été définie par le Comité d'experts de l'OMS sur le paludisme comme l'usage ciblé de différentes méthodes de LAV, isolément ou en combinaison pour prévenir ou réduire avec un bon rapport coût/efficacité le contact homme/vecteur, tout en tenant compte des questions de durabilité (ADLER *et al.*, 1998).

« La LIV possède les attributs suivants : respect de l'environnement, intersectorialité, sélectivité, ciblage, bon rapport coût/efficacité et pérennité. La LIV implique l'utilisation d'une gamme d'interventions comprenant l'hygiène du milieu et l'usage sans danger et judicieux d'insecticides.

« La LIV étant en soi une composante de la lutte intégrée contre la maladie comprend différentes interventions qui peuvent être considérées en combinaison ou isolément en fonction de la commodité et de la faisabilité de leur mise en œuvre (ROZENDAAL, 1997). Le tableau XXVI résume les différentes méthodes de LAV contenues dans la LIV.

« La valeur ajoutée escomptée de chacune des méthodes doit guider la combinaison des différentes méthodes de LAV. Certains modèles et simulations suggèrent que la façon la plus efficace d'intégrer différentes méthodes de lutte est de combiner des méthodes qui ont le même effet (ex. : combiner des traitements qui abaissent la densité de la population de vecteurs ; ou combiner des traitements qui abaissent la prévalence des organismes pathogènes chez les vecteurs). Combiner des techniques qui ont des effets différents (ex. : une technique qui abaisse la population de vecteurs avec une technique qui abaisse la prévalence des organismes pathogènes chez les vecteurs) sera moins efficace que combiner deux techniques qui abaissent la densité de la population de vecteurs ou la prévalence des organismes pathogènes, le coût étant le même (GINSBERG, 2001).

« Bien que cette hypothèse mérite encore d'être confirmée dans des conditions opérationnelles, le processus dépendra des facteurs épidémiologiques liés aux modèles de transmission et à l'expression de la maladie, à l'environnement de multiplication des vecteurs ciblés, aux outils de lutte disponibles, aux ressources financières et humaines et aux structures et services de mise en œuvre des plans de LIV.

Principes de la LIV

« La mise en œuvre de la LIV est guidée par les principes suivants :

- la LIV est un élément essentiel de la lutte contre les maladies à transmission vectorielle dans la région africaine de l'OMS ;

Encadré 38 (suite)

- les interventions de LIV ne sont pas des programmes individuels, mais des composantes des programmes intégrés de lutte contre la maladie, conformément à la réforme du secteur national de la santé ;
- les interventions de LIV sont entreprises pour prévenir, réduire ou interrompre la transmission de la maladie ;
- les interventions de LIV sont basées sur une bonne connaissance des situations écologiques et épidémiologiques, une analyse du rapport coût/efficacité et une intégration judicieuse des options disponibles ;
- la LIV doit être durable, respectueuse de l'environnement, économiquement réalisable et socialement acceptable.

Tableau XXVI
Lutte antivectorielle et lutte intégrée contre les vecteurs

Type	Intervention	Cibles	Produits
Hygiène et assainissement du milieu	Changements environnementaux naturels et hygiène communautaire	Moustiques, similies, mollusques, etc.	
Lutte biologique	Poissons larvivores	Moustiques	
	Prédateurs et concurrents	Mollusques	
Lutte chimique	Destruction de larves	Moustiques urbains, similies	Larvicides microbiens organophosphorés, extraits de neem et autres insecticides à base d'herbes
	Épandage aérien	Moustiques urbains	Pyréthriinoïdes
	Aspersion intradomiciliaire à effet rémanent	Vecteurs du paludisme, de la filariose lymphatique, de la leishmaniose	Pyréthriinoïdes, organophosphorés, carbamates, DDT
	Matériels traités aux insecticides	Vecteurs du paludisme, de la filariose lymphatique, de la leishmaniose, de la trypanosomose	Pyréthriinoïdes
	Produits ménagers	Moustiques, mouches, puces	Serpentins, insecticides, produits naturels, etc.

Objectifs de la LIV

« L'objectif général de la LIV est la réduction de la mortalité et de la morbidité dues aux maladies à transmission vectorielle, à travers la prévention, la réduction ou l'interruption de la transmission des germes pathogènes.

« Les objectifs spécifiques de la LIV sont les suivants :

- réduire au minimum et autant que possible les sites de multiplication des vecteurs ;
- réduire l'abondance et la longévité des vecteurs ;
- réduire le contact homme/vecteur.

« L'élaboration et la mise en œuvre d'interventions de LIV devront être basées sur une bonne connaissance de l'écologie locale des vecteurs et de la dynamique de transmission de la maladie, du cadre social ainsi que du rapport coût/efficacité et de la faisabilité des interventions.

« Dans ce contexte, les évaluations épidémiologiques, écologiques et entomologiques, la conception des interventions, la planification, la mise en œuvre, le suivi et l'évaluation constitueront les éléments essentiels du plan d'action sanitaire du district.



© P. Carnevale

Photo 30
Pulvérisation spatiale à partir d'un véhicule

Prospective en fonction de l'évolution du climat

POTENTIEL PALUDOGÈNE

Le potentiel paludogène d'une région est défini par la combinaison de deux paramètres :

- la réceptivité, facteur entomologique représenté en fait par la capacité vectorielle des populations d'anophèles de la zone considérée ;
- la vulnérabilité, facteur parasitologique représentant le risque d'introduction du *Plasmodium* dans la zone considérée.

À ces paramètres, on peut ajouter l'infectivité (ou compétence vectorielle) qui est la capacité qu'a un moustique individuel, à développer et transmettre une espèce et souche donnée de *Plasmodium*.

L'examen des cartes de distribution du paludisme dans le monde au XX^e siècle et au début du XXI^e siècle fait clairement apparaître :

- une élimination de la maladie dans la plupart des pays des zones tempérées ;
- le maintien de l'endémicité, avec une certaine tendance générale à l'aggravation et même des poussées épidémiques dans certains pays de la zone intertropicale.

Les questions sont alors multiples :

- quels sont les principaux facteurs à l'origine de cette élimination d'un côté et d'un maintien de l'autre ?
- quels peuvent être les risques de reprise d'une transmission locale du paludisme dans les zones actuellement indemnes ?
- quels peuvent être les risques d'extension des zones où la transmission continue de s'effectuer vers des zones de latitude ou d'altitude plus élevées, actuellement indemnes ?
- quelles peuvent être les actions prioritaires à mettre en œuvre dans ces zones pour prévenir et réduire ces risques.

Au début du XX^e siècle, le paludisme sévissait dans toute l'Europe (GRATZ, 2004), s'étendant du sud (Italie, Espagne, France) aux zones septentrionales (Angleterre centrale, sud de la Suède et de la Norvège, Finlande centrale et en Russie septentrionale jusqu'au 64^e degré). Jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, le paludisme était endémique dans toute l'Europe méridionale notamment dans la péninsule des Balkans, l'Italie, la Grèce, le Portugal, etc. et des épidémies ont aussi été notées en Scandinavie : en Finlande (BONSDORFF, 1991), Norvège (FOSSMARK & BERGSTROM, 1994) et sud de la Suède.

Des mesures de lutte antivectorielle, associées à des aménagements de l'environnement (drainages), l'élévation des niveaux de vie, des changements de modes de vie (agriculture et élevage ; en particulier, la séparation entre l'habitat humain et les lieux de stabulation), l'amélioration des traitements et des systèmes de santé, etc. ont permis l'élimination du paludisme autochtone du continent.

Par exemple, les grandes modifications de l'environnement en Hollande ont entraîné une quasi-disparition du vecteur, *An. atroparvus*, dont les larves se développent en eaux saumâtres et qui était le vecteur majeur (TAKKEN *et al.*, 2002) de sorte qu'on peut considérer comme hautement improbable le retour du paludisme dans la région (TAKKEN *et al.*, 1999).

En Roumanie, *An. atroparvus* et *An. sacharovi* ont disparu de la zone impaludée de la plaine du Danube du fait des grands changements écologiques, aménagements hydrauliques, changements des pratiques culturelles, etc. (BILBIE *et al.*, 1978) mais ces deux espèces restent abondantes autour de Bucarest.

Le dernier cas de paludisme autochtone a été rapporté de Macédoine en 1974 et l'OMS a déclaré l'Europe comme indemne de paludisme en 1975.

Des cas autochtones sporadiques sont observés régulièrement en Europe (Grèce, Italie, Espagne, France, Allemagne) (BALDARI *et al.* 1998 ; KRÜGER *et al.*, 2001 ; CUADROS *et al.*, 2002 ; KAMPEN *et al.*, 2003 ; ARMENGAUD *et al.*, 2006 ; DOUDIER *et al.*, 2007 ; TAKKEN *et al.*, 2007 ; ALTEN *et al.*, 2007).

Mais si la transmission du paludisme est actuellement arrêtée, les anophèles vecteurs restent toujours présents, notamment les espèces du complexe *An. maculipennis* avec pour vecteurs majeurs *An. atroparvus*, *An. maculipennis*, *An. messeae*, *An. sacharovi* et *An. labranchiae*.

« *An. sacharovi* était le principal vecteur de la Méditerranée orientale et du Proche-Orient avant les traitements insecticides » (MOUCHET *et al.*, 2004) ; cette espèce est présente en Arménie et Azerbaïdjan où ont été notées des poussées récentes de paludisme et sa présence en Corse est toujours source d'inquiétude.

An. maculipennis était un vecteur majeur dans toute l'Europe, d'Espagne en Russie, présent aussi en Macédoine, Serbie, Arménie, Azerbaïdjan, ainsi qu'en zone d'altitude d'Irak, Iran, etc.

An. labranchiae est le vecteur majeur en Afrique du Nord et assurait la transmission en Italie et en Corse (BOYD, 1949) et sa présence est toujours confirmée.

An. atroparvus était le vecteur majeur en Europe de l'Ouest, surtout en zones côtières car les larves se développent bien dans les eaux salées.

La zone européenne est actuellement en situation « d'anophélisme sans paludisme » (JETTEN & TAKKEN, 1994), mais toujours réceptive.

On est certain que ces espèces anophéliennes peuvent toujours assurer la transmission de *P. vivax*. Quant à *P. falciparum*, la situation est moins claire. Les infections

expérimentales ont montré une incompatibilité actuelle entre les souches d'Afrique sud-saharienne de *P. falciparum* et les anophèles d'Europe (MOLINEAUX, 1988). Toutefois des cycles complets ont pu être obtenus avec des spécimens d'*An. maculipennis s.l.* de la région parisienne (ROUBAUD, 1918), *An. sacharovi* (DASKOVA & RASNICYN, 1982), *An. plumbeus* (ELING *et al.*, 2003) et récemment avec *An. atroparvus*, *An. melanoon* et *An. superpictus* (Fontenille, obs. pers.).

Tableau XXVII

Réceptivité des anophèles d'Europe aux souches plasmodiales importées,
d'après MOLINEAUX, 1988

Réceptivité d'anophèles d'Europe à des souches tropicales de <i>P. falciparum</i>				
Espèces anophéliennes	Origine	Origine de la souche de <i>P. falciparum</i>	Résultats (présence d'oocytes sur estomacs)	Résultats (présence de sporozoïtes dans les glandes salivaires)
<i>An. atroparvus</i>	Italie, Russie, UK	Afrique, Inde, Pakistan	2 infections expérimentales positives (n = 48) avec une souche du Kenya et des anophèles d'Italie	Négatifs
<i>An. labranchiae</i>	Italie	Kenya	Négatifs	Négatifs
<i>An. melanoon</i> (syn. <i>An. subalpinus</i>)	Russie	République centrafricaine	Négatifs	1/4 positif
<i>An. sacharovi</i>	Russie	Afrique, Inde, Pakistan	Tous négatifs sauf une infection expérimentale positive (n = 3 sur 5) avec une souche plasmodiale provenant du Liberia	Tous négatifs sauf un cas positif (6 ⁺ /20) avec une souche plasmodiale provenant de République centrafricaine
<i>An. messeae</i>	Russie	Afrique, Inde, Pakistan	Négatifs	Négatifs

Tableau XXVII (suite)

Réceptivité d'anophèles d'Europe à des souches tropicales de <i>P. vivax</i>				
Espèces anophéliennes	Origine	Origine de la souche de <i>P. vivax</i>	Résultats (estomac)	Résultats (glandes salivaires)
<i>An. atroparvus</i>	Russie	Laos, Nigeria, Inde, Pakistan, Yémen, Brésil	Positifs	Positifs
<i>An. sacharovi</i>	Russie	Laos	Positifs	Positifs
<i>An. messeae</i>	Russie	Laos	Positifs	Positifs
Réceptivité d'anophèles d'Europe à des souches tropicales de <i>P. malariae</i>				
Espèces anophéliennes	Origine	Origine de la souche de <i>P. malariae</i>	Résultats (estomac)	Résultats (glandes salivaires)
<i>An. atroparvus</i>	Russie	Guinée	Négatifs	-
<i>An. atroparvus</i>	Roumanie	Nigeria	Positifs	-
	UK	Nigeria	Positifs	Positif
Réceptivité d'anophèles d'Europe à des souches tropicales de <i>P. ovale</i>				
Espèces anophéliennes	Origine	Origine de la souche de <i>P. ovale</i>	Résultats (estomac)	Résultats (glandes salivaires)
<i>An. atroparvus</i>	Russie	Guinée, Mali, Tanzanie, Mozambique, RCA	Négatifs	Négatifs

En Italie, les densités d'*An. labranchiae* sont toujours élevées dans plusieurs régions et d'autres espèces vectrices sont aussi présentes comme *An. maculipennis*, *An. atroparvus* et *An. superpictus* (ROMI *et al.*, 1994, 1997 ; ZAMBURLINI & CARGNUS, 1999). Ces espèces ne permettent pas le développement sporogonique des souches africaines de *P. falciparum*, par contre la situation peut être différente avec *P. vivax*. Un cas autochtone à *P. vivax* a été rapporté de Calabre en 1955 (COLUZZI, 2000), un foyer à *P. vivax* a été observé en Sicile en 1956 (SABATINELLI & MAJORI, 1998). Pendant plus de 40 ans, plus aucun cas de paludisme autochtone n'y avait été observé, mais en 1997 un cas a été diagnostiqué chez une personne n'ayant jamais voyagé en zone impaludée et

vivant en zone rurale avec la mise en évidence de la présence d'*An. labranchiae* dans les environs. Une analyse détaillée a permis de retrouver une enfant de 7 ans ayant eu une poussée fébrile quelques jours après son arrivée en Italie en provenance d'Inde et ayant des parasites de *P. vivax* 3 mois après ; ces plasmodies ont aussi été retrouvées chez d'autres membres de sa famille. Ce cas a été considéré comme le premier cas de paludisme « introduit » en Italie de ces deux dernières décennies (BALDARI *et al.*, 1998). Cette possibilité de réintroduction du paludisme a été récemment évoquée (ROMI *et al.*, 2001).

En Espagne, un cas à *P. ovale* a été récemment diagnostiqué chez une dame n'ayant jamais voyagé à l'étranger (CUADROS *et al.*, 2002). Il pourrait s'agir d'un cas de « paludisme des aéroports » vu la présence d'aéroports internationaux proches de son domicile (à 4 et 18 km) ou d'une transmission locale assurée par *An. labranchiae* ou *An. atroparvus* s'étant infecté sur un sujet migrant porteur de cet hématozoaire.

La « région européenne » est aussi particulièrement vulnérable avec les mouvements de populations permettant l'arrivée de porteurs de plasmodies et des possibilités de transmissions localisées, voire certaines « reprises » de transmission, ne sont pas à exclure entièrement.

Du fait de problèmes sociaux, afflux de réfugiés, désorganisation des services de santé, arrêt des opérations de lutte antivectorielle, modifications de l'environnement devenant propices aux anophèles, etc., le paludisme peut « resurgir » dans des zones d'où il avait été éliminé comme cela a pu être noté dans certains États d'Europe centrale ainsi que le montrent les statistiques des cas de paludisme autochtone, pour la grande majorité à *P. vivax*, pour la décennie 1990-1999 :

Arménie	1 588
Azerbaïdjan	34 226
Bulgarie	18
Géorgie	52
Grèce	1
Italie	2
Kazakhstan	8
Kyrgyzstan	6
Moldavie	2
Tadjikistan	89 205
Turquie	406 527
Turkménistan	152

Soit un total de 531 687 cas de paludismes autochtones pour cette décennie qui a vu l'aggravation de la situation en Azerbaïdjan, au Tadjikistan ainsi qu'en Turquie avec des poussées épidémiques dans la zone sud-est.

En Russie, environ 763 cas de paludisme ont été enregistrés en 2000 avec 47 cas de paludisme autochtone (SOKOLOVA & SNOW, 2002) et des cas à *P. vivax* transmis localement dans la région de Moscou (MAKHNEV, 2002). L'incidence des cas de paludisme autochtone dans la région moscovite est passée de 112 en 1997 à 214 en 2001, nécessitant la relance d'opérations de lutte antivectorielle.

La vulnérabilité paludologique de l'Europe est donc potentiellement importante.

De nombreux modèles ont été élaborés pour envisager l'apparition et l'extension du paludisme en Europe en fonction de l'évolution « prévue » du climat (MARTENS *et al.*, 1995a, 1995b, 1997 ; MARTENS, 1999), les cas de paludisme autochtone s'ajoutant alors à celui des cas de paludismes introduits (DANIS *et al.*, 1996).

INFLUENCES DES MODIFICATIONS CLIMATIQUES

La température

La question du « réchauffement » de la planète et de son impact sur l'expansion du paludisme est d'actualité (LOEVINSOHN, 1994 ; JETTEN *et al.*, 1996 ; LINDSAY & BIRLEY, 1996 ; LINDSAY *et al.*, 2000 ; REITER, 1998 ; MARTENS *et al.*, 1999 ; MOUCHET & MANGUIN, 1999 ; PASCUAL *et al.*, 2006, PATZ & OLSON, 2006 ; THOMSON *et al.*, 2006).

Selon l'OMS, plus de 6 % des cas de paludisme dans certaines régions du monde durant les 25 dernières années sont le résultat de changements climatiques.

De façon générale, les températures ont augmenté ces dernières décennies sur toute la surface terrestre, surtout dans les zones tempérées et polaires.

Selon de récentes observations « le XX^e siècle a connu le plus grand réchauffement jamais enregistré depuis au moins un millénaire. Les causes ne sont pas tant à rechercher dans la nature que dans la concentration dans l'atmosphère de CO₂ et d'autres gaz qui piègent la chaleur. Et l'on s'attend à ce que les gaz à effet de serre et la température continuent d'augmenter » (*National Geographic*, octobre 2004).



**Visualiser l'évolution
des températures
au cours des dernières décennies
du XX^e siècle sur le site :**
[http://maps.grida.no/go/graphic/
temperature_trends_1976_2000](http://maps.grida.no/go/graphic/temperature_trends_1976_2000)

On admet qu'au XX^e siècle la température moyenne n'aurait augmenté que de 0,6 °C, et de 1 °C en France. Selon le dernier rapport du secrétariat de la Convention-Cadre des Nations unies sur les changements climatiques au cours du XX^e siècle, présenté à l'Atelier régional africain sur la question de l'adaptation (Accra, 21-23 septembre 2006),

l'Afrique s'est réchauffée de 0,7 °C, les années 1995 et 1998 étaient les plus chaudes. Pour CAMPBELL-LENDRUM *et al.* (2006), la température a augmenté de 0,8 °C le siècle dernier et de 0,6 °C pendant les 30 dernières années.

Selon le 3^e Rapport de synthèse du GIEC (Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat) « de toute évidence, le climat de la terre a évolué à l'échelle régionale et mondiale depuis l'époque préindustrielle et certains aspects de cette évolution sont imputables aux activités humaines. Les émissions de gaz à effet de serre et d'aérosols continuent de modifier l'atmosphère d'une manière qui influera probablement sur le climat ».

Selon le modèle Arpège de Météo France, avec une hypothèse de doublement de la concentration en CO₂ à la fin du XXI^e siècle, la température s'élèverait globalement de 2 à 3°, voire de 4° l'été.

Au niveau de la température atmosphérique, les évolutions montrent une augmentation clairement accentuée ces dernières années, corrélée avec celle de la teneur en CO₂.

Les dernières analyses et les modèles développés avec les données disponibles depuis 1860 révèlent bien l'augmentation accentuée des températures au cours des récentes décennies et l'influence des comportements humains.



**Visualiser les anomalies thermiques
enregistrées depuis 1850
sur le site :**

**[http://maps.grida.no/go/graphic/
comparison_between_modeled_
temperature_rise_and_observations_
of_temperature_since_1860](http://maps.grida.no/go/graphic/comparison_between_modeled_temperature_rise_and_observations_of_temperature_since_1860)**

Les conclusions des experts sont que « la température moyenne mondiale à la surface de la Terre devrait augmenter de 1,4 à 5,8° pour la période entre 1990 et 2100, soit 2 à 10 fois plus que la valeur type du réchauffement observé au cours du XX^e siècle et le rythme du réchauffement prévu sera très probablement sans précédent, au moins au cours des dix derniers millénaires, si l'on se réfère aux données paléoclimatologiques. Pour les périodes entre 1990 et 2025, et 1990 et 2050, les augmentations prévues sont de 0,4 à 1,1° et 0,8 à 2,6° respectivement ».

Au cours des 20 dernières années, les températures moyennes ont été supérieures à celles enregistrées précédemment (fig. 96) (KUHN *et al.*, 2005).

Dans les zones d'endémie à paludisme stable, les changements climatiques ne devraient guère avoir d'effet sur l'expression de la maladie, par contre, en zones de paludisme instable (régions montagneuses d'Afrique de l'Est ou Amérique latine) voire en zone sans paludisme autochtone actuellement, on peut craindre une augmentation (ou une réapparition) de l'incidence du paludisme.

En termes entomologiques, on peut envisager l'impact de cette augmentation de température à deux niveaux :

– Accélération du développement sporogonique *n* en application des formules classiques, mais avec des valeurs limites inférieures (16 à 18 °C) et supérieures (33 °C) en considérant :

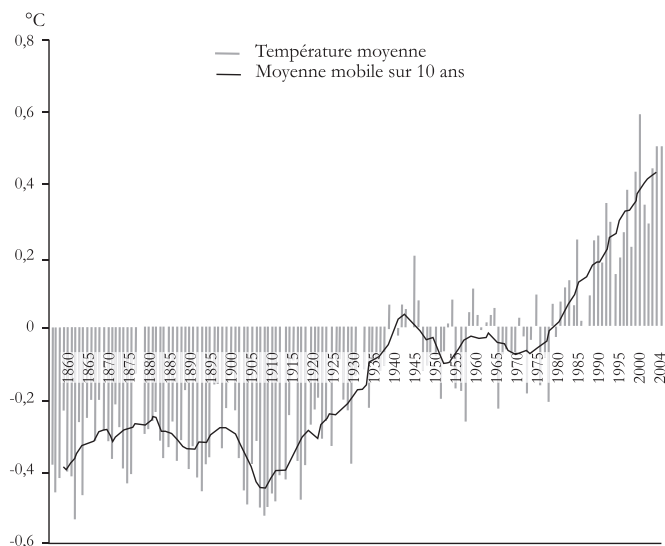


Figure 96
Les changements de la température de l'air au cours des 150 dernières années
 (Source WHO, 2004 : Using climate to predict infectious disease epidemics)

- qu'une augmentation de température au niveau des valeurs limites inférieures pourrait alors permettre une transmission dans les zones actuellement indemnes ;

- qu'une augmentation d'un degré de la température se traduit par un raccourcissement d'une demi-journée à un jour du cycle sporogonique donc une possibilité supplémentaire de transmission. Il est facile de calculer la réduction des durées du développement sporogonique en fonction des augmentations de température et donc les possibilités accrues de transmission. C'est cette information qui est souvent prise en considération pour envisager une « probabilité » d'extension du paludisme avec le réchauffement climatique actuel (ROGERS & RANDOLPH, 2000).

- Accélération du cycle biologique des vecteurs au niveau de la durée du développement préimaginal et au niveau du cycle gonotrophique donc du rythme possible des contacts hôte/vecteur et, par là même, du passage des plasmodies de l'hôte au vecteur ou de l'anophèle à l'homme (= inoculation du parasite) (AFRANE *et al.*, 2005, 2006).

En sens inverse, l'augmentation de température est préjudiciable à la survie des anophèles (p), notamment à partir de 36 °C.

On peut alors calculer (fig. 97) l'évolution de la population anophélienne dépassant l'âge épidémiologiquement dangereux (p^n) et pouvant, potentiellement, transmettre les plasmodies avec une situation favorable à la transmission jusqu'aux environs de 30 °C, mais défavorable au-delà, selon certains modèles récemment développés (CRAIG *et al.*, 1999).

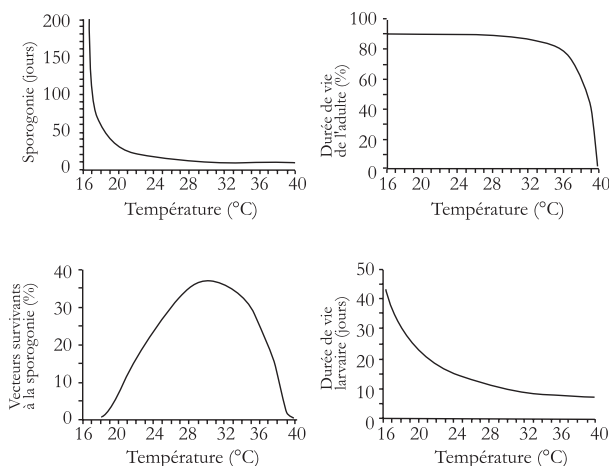


Figure 97
Influences de la température sur les paramètres entomologiques de la transmission

La pluviométrie

Selon le GIEC, « au cours du XX^e siècle, les précipitations ont très probablement augmenté de 5 à 10 % sur la plupart des moyennes et hautes latitudes des continents de l'hémisphère Nord, mais, à l'opposé, il est probable que les pluies ont diminué de 3 % en moyenne sur une grande partie des zones terrestres subtropicales » (fig. 98).



Figure 98
Évolution de la pluviométrie au cours du XX^e siècle

Pendant la deuxième moitié du XX^e siècle, la fréquence des fortes précipitations aux moyennes et hautes latitudes de l'hémisphère Nord a probablement augmenté de 2 à 4 %. Des augmentations à long terme relativement faibles ont été observées dans les zones terrestres touchées par des sécheresses ou des inondations importantes mais, dans un grand nombre de régions, une variabilité climatique interdécennale et multidécennale caractérise les changements sans qu'aucune tendance importante ne soit évidente pour le XX^e siècle.

Le déficit en pluies de l'Afrique de l'Ouest et de la zone sahélienne est clair sur cette carte, mais on relève aussi une augmentation des pluies en Afrique de l'Est vraisemblablement due au phénomène d'El Niño et, de façon générale, dans les zones tempérées.

En associant les augmentations des pluies (donc de l'humidité relative) et de la température, on obtient des conditions plus favorables au développement des anophèles.

RÉFLEXIONS

La multiplicité des facteurs, abiotiques et biotiques, qui interviennent dans la transmission du *Plasmodium* est telle que la plus grande prudence s'impose lorsqu'on veut en incriminer un plutôt qu'un autre, notamment en termes de perspectives.

Un certain nombre d'éléments sont avérés, d'autres relèvent encore d'hypothèses de travail.

Les points avérés sont d'ores et déjà la démographie, l'urbanisation, les changements environnementaux et climatiques.

La démographie : l'accroissement des populations humaines concerne surtout les pays dits « en voie de développement », notamment de la région sud-saharienne. Lorsqu'on connaît les conditions écologiques et socio-économiques actuelles et les difficultés de la mise en œuvre des programmes de lutte contre le paludisme (notamment avec les résistances de *P. falciparum* aux médicaments habituels et des vecteurs aux insecticides), on peut craindre de devoir anticiper, automatiquement, une augmentation du nombre de personnes touchées par le paludisme.

L'urbanisation : c'est un processus en cours et en augmentation. Si la ville est, en Afrique sud-saharienne, écologiquement peu propice aux vecteurs majeurs, elle n'est pas « exempte » de paludisme qui peut même y revêtir un important caractère pathologique touchant les adultes, catégorie de populations généralement peu ou pas touchée en zone rurale et avoir ainsi un impact économique particulier. La zone périurbaine cumule les risques de pathologies infectieuses rurales et les problèmes urbains bien connus, aussi une attention toute spéciale devrait y être portée. Dans d'autres régions, comme en Inde et au Moyen-Orient, l'urbanisation peut être propice à la transmission du paludisme par l'adaptation, déjà établie, des vecteurs à un habitat urbain (*An. stephensi*, *An. sacharovi*).

Les changements environnementaux, dont la déforestation qui est indéniable, revêtent actuellement des proportions graves influant sur le climat des zones concernées, voire le climat général. En Afrique sud-saharienne, la déforestation est propice aux vecteurs majeurs héliophiles, notamment *An. gambiae*, et donc à l'extension de la transmission du paludisme. Par contre, la déforestation peut être favorable à la réduction du paludisme transmis par *An. dirus*, anophèle forestier, en Asie du Sud-Est, toutefois cette diminution du paludisme doit être tempérée car *An. minimus s.l.* peut prendre le relais de la transmission dans ces zones déboisées. En Turquie, la « mise en valeur » par l'irrigation et l'insuffisance d'accès aux soins des populations pauvres et rurales se sont conjuguées pour entraîner la création de foyers palustres.

Les changements climatiques et l'augmentation de certains composants de l'atmosphère s'accroissent. De façon générale, on admet une augmentation de 0,6 à 1 °C pour ces dernières années, mais surtout le maintien de cette augmentation pour les prochaines décennies si des mesures drastiques ne sont pas prises au niveau des comportements humains.

En termes paludologiques, l'augmentation de la température se traduit par un triple effet :

- accélération du développement sporogonique du *Plasmodium* ;
- accélération des cycles biologiques du vecteur (au niveau de la phase préimaginale et du cycle gonotrophique) ;
- possibilités de transmission dans des zones (altitude ou latitude) où les conditions de température ne la permettaient pas.

De nombreux modèles et scénarios ont ainsi pu être élaborés :

- la paupérisation de certaines populations des pays les moins avancés avec les phénomènes climatiques catastrophiques (sécheresses, inondations, etc.) s'ajoutant aux problèmes sécuritaires (guerres civiles) et autres aggravant les situations sanitaires et rendant difficiles les interventions ;
- les mouvements de populations : les conditions socio-économiques des pays les moins avancés font que des mouvements de populations légaux et illégaux, Sud/Nord et Sud/Sud, ne peuvent qu'aller en s'amplifiant avec les possibilités d'arrivées de porteurs asymptomatiques de plasmodies et l'augmentation de la vulnérabilité des zones d'immigration ;
- les mouvements de vecteurs avec les augmentations des échanges commerciaux et notamment des trafics aériens avec des risques accrus de transmission locale (« paludisme des aéroports ») ; l'exemple d'*Aedes albopictus*, espèce qui a réussi à s'implanter sur plusieurs continents, souligne cette possibilité et mérite réflexion ;
- le maintien de populations anophéliennes (*An. atroparvus*, *An. messeae*, *An. labranchiae*, etc.) dans les zones dites désormais indemnes de paludisme et les risques de reprise de transmission autochtone, assortie d'une éventuelle modification de la distribution des espèces (par exemple, on s'attend à trouver un jour *An. labranchiae*

Encadré 39
Modifications de l'environnement
et conséquences sur les maladies
à transmission vectorielle

■ **Modifications de l'environnement**

Changement du climat

Démographie humaine : déplacement des populations

Agriculture : modification des pratiques, aménagements avec irrigation, riziculture, maraîchage

Déforestation

Urbanisation

■ **Modifications du système vecteur-parasite**

Distribution et (ou) densité des vecteurs, espèces envahissantes

Longévité du vecteur

Durée du cycle du développement du vecteur

Durée et succès de l'incubation extrinsèque

■ **Modifications de l'expression des maladies**

Transmission, intensité totale et (ou) distribution temporelle

Aires de répartition endémique et (ou) épidémique, transfert d'hôte

Incidence, prévalence, immunité, gravité

sur le littoral du continent et pas seulement en Corse). Actuellement ces espèces sont réfractaires au déroulement de la sporogonie des *P. falciparum* « tropicaux » mais des cas de développement complet de *P. vivax* ont été obtenus expérimentalement et des cas vraisemblables de paludisme transmis localement ont été répertoriés. La non-adaptation actuelle du couple anophèles arctiques/*Plasmodium* tropicaux va-t-elle perdurer ou évoluer ? Nul ne peut le prédire avec certitude. On peut émettre des hypothèses et modéliser, mais la question reste entière.

De nombreux modèles tendent à prévoir l'évolution du paludisme avec celle des conditions climatiques. De façon générale, les tendances sont plutôt d'ordre « catastrophiste » avec une extension et une expansion du paludisme dans les zones actuellement indemnes avec son cortège de problèmes pathologiques. On peut toutefois penser que dans les pays des zones tempérées les systèmes de santé, et notamment les systèmes de veille sanitaire, devraient pouvoir juguler la « maladie » avant qu'elle ne devienne un problème de santé publique, tandis que les organismes de lutte antivectorielle (comme les ententes interdépartementales pour la démoustication EID) sont parfaitement opérationnels pour limiter les populations d'anophèles. Par contre, la situation des pays des zones tropicales est plus préoccupante, notamment dans les régions actuellement sans paludisme (altitude par exemple) où la transmission pourrait se déclencher et survenir sur des populations non prémunies (TANSER *et al.*, 2003 ;

ZHOU *et al.*, 2004, 2005 ; HAY *et al.*, 2005), ou bien la transmission pourrait encore s'accélérer augmentant d'autant les risques de poussées épidémiques. Ainsi, l'entomologie pourrait bien fournir des indicateurs prédictifs particulièrement pertinents (LINDBLADE *et al.*, 2000) en complément des indicateurs classiques (THOMSON & CONNOR, 2001 ; OMS, 2004b).

Enfin, l'épidémiologie du paludisme est régulée de façon éminemment multifactorielle, incluant le fait que cette maladie est d'abord une maladie de la pauvreté. Il en résulte que le changement climatique global, même s'il se concrétise selon les prévisions actuelles les plus pessimistes, ne saurait bouleverser, à lui seul, les principales caractéristiques de la transmission des plasmodies et de l'expression de la maladie palustre.

Conclusion

RÉFLEXION SUR QUELQUES ÉLÉMENTS DE L'HISTOIRE DU PALUDISME

De par ses principales manifestations cliniques particulières, avec des fièvres périodiques « intermittentes », « rémittentes », « quotidiennes », « tierces », « quarts », etc., la maladie palustre est connue et décrite au moins depuis Hippocrate, soit 4 siècles avant J.-C. (JONES, 1909, 1923). Ce père de la médecine peut aussi être considéré comme le premier « écologiste médical » avec son *Traité des airs, des eaux et des lieux* où il remarque qu'« en présence de rivières qui drainent l'eau stagnante et l'eau de pluie, les populations sont en bonne santé. Mais sans rivière, et avec une eau de boisson marécageuse, stagnante et putride, la population présente de gros ventres et des splénomégalias ». Hippocrate avait donc bien noté que les gens habitant près des marécages avaient de grosses rates et souffraient de ces fièvres régulières, signes et symptômes que n'avaient pas les gens habitant loin de ces zones pestilentiels. On peut relever que la détermination de la splénomégalie dans la population pour estimer la prévalence du paludisme dans une région a été initiée par DEMPSTER en Inde en 1848.

Pour Hippocrate (*De l'art médical*), ces fièvres avaient deux origines : la bile (cause immédiate intrinsèque) et la consommation d'eau des marécages (cause extrinsèque et « à distance »). La « mal'aria » était entendue dans le sens de « miasme », fièvre miasmatique, fièvre des marécages, considérée d'origine « tellurique » et acquise en respirant cet air impur (« *effluvium of miasm* »), voire en buvant de cette eau infectée (SCOTT, 1939). On savait soigner ces fièvres sans en connaître l'étiologie.

Pour Varron (un siècle avant J.-C.) également, il y avait une relation directe entre la survenue des fièvres et la proximité des marais qui devaient produire des animaux trop petits pour être vus et qui entraient par la bouche et les narines et causaient la maladie.

Pour Columelle (contemporain de Néron, une cinquantaine d'années après J.-C.), les marécages produisent des vapeurs nocives et hébergent des animaux piqueurs qui volent au-dessus des gens en essaims importants et qui donnent des maladies dont les causes ne sont pas connues même par les médecins (HOOPS, 1934 ; SCOTT, 1939).

Cette idée de transmission de la maladie par des insectes piqueurs, développée par les Romains n'a malheureusement pas retenu l'attention des chercheurs pendant plusieurs siècles.

LANCISI (1717), dans son ouvrage *De noxiis paludum effluviis eorumque remediis*, reprend le concept de Columelle d'une association entre les marécages et les fièvres et il recommande le drainage de ces marais pour la prévention des fièvres ; cette action prophylactique est toujours recommandée dans ce qu'il est convenu d'appeler désormais en langage international « *source reduction* ». Lancisi considère que les insectes des marécages sont nuisibles à la santé, mais les fièvres seraient dues à une sorte de poison de nature gazeuse produite par le marais.

L'ambiguïté entre la nature tellurique ou « paludique » (= liée aux marécages) de la maladie se poursuit au cours du XIX^e siècle qui voit l'avènement du microscope et le début de l'ère pastorienne entraînant la fin du concept de « génération spontanée » et l'avènement de l'origine « microbienne » des maladies.

Laveran met en évidence la nature parasitaire des fièvres palustres en remarquant une exflagellation lors d'un examen d'une goutte de sang, à l'état frais, d'un soldat hospitalisé à Constantine (6 novembre 1880) (LAVÉRAN, 1880 ; SERGENT *et al.* 1929). Cette observation est largement confirmée peu après aux États-Unis (COUNCILMAN & ABBOTT, 1885 ; MAC CALLUM, 1897) et en Italie (GOLGI, 1929). LAVÉRAN (1884) soulève la question d'une possible dissémination du parasite par les moustiques.

À cette époque, le rôle des moustiques dans la transmission de la fièvre jaune (FINLAY, 1881) et de la « malaria » reçoit une attention toute particulière (NOTT, 1848) avec l'analyse épidémiologique de METCALFE (1862) qui relève :

- la saison du paludisme coïncide avec celle des moustiques (automne) ;
- les zones à paludisme sont propices au développement des moustiques ;
- les mesures de protection contre les moustiques sont préventives contre la malaria ;
- les hommes soumis à un risque élevé de paludisme sont spécialement exposés aux moustiques la nuit ;
- la présence de paludisme est associée aux modifications de l'environnement, notamment aux trous dans le sol avec de l'eau stagnante où peuvent se développer les moustiques.

Cent cinquante ans plus tard ces observations sont toujours d'actualité !

BEAUPERTHUY (1854) et KING (1883) pensent que les moustiques, par leurs piqûres, transmettent un « poison » prélevé dans les marécages, tandis que FINLAY (1881) pense que les moustiques transmettent la « matière morbide » d'une personne malade à un sujet sain.

Mais, avant 1900, la littérature sur les moustiques était très pauvre ; on peut, tout au plus, relever 4 dates importantes :

- 1665 avec Robert Hooke et 1669 avec Jan Swammerdam qui présentent la première étude sur les moustiques ;
- 1738 avec de Réaumur et ses *Mémoires pour servir à l'histoire des Insectes* (tome IV) qui présente l'étude classique de l'anatomie et la biologie de *Culex pipiens* ;
- 1754 avec la première description d'une larve d'*Anopheles* à Paris par Joblot ;
- 1818 avec la création du genre *Anopheles* par Meigen.

La fin du XIX^e siècle voit en fait la naissance de l'entomologie médicale et l'accélération de la mise en évidence du rôle des moustiques dans la transmission de maladies humaines.

En 1877, MANSON (1883) montre que les stades larvaires de « *Filaria bancrofti* » se développent chez les moustiques, leur rôle vecteur est ensuite démontré par Low puis James. En 1894, MANSON suggère que, lorsque les parasites du paludisme sont ingérés par un moustique, ils se développent dans l'insecte, par contre, il pense que ces parasites sont libérés dans l'eau ou l'air à la mort du moustique et sont alors inhalés ou ingérés par l'homme qui se contamine ainsi. Il incite alors son jeune collègue Ross, un médecin militaire en poste en Inde, à travailler sur cette implication des moustiques dans la malaria. Ross entreprend alors des infections expérimentales : des sujets porteurs de parasites en forme de « croissants » sont soumis à des piqûres de *Culex* et *Aedes*. Les gamétocytes commencent aussitôt une maturation dans les estomacs des moustiques, mais leur développement est alors bloqué. Et ses tentatives pour infecter les gens en buvant de l'eau où ces moustiques sont décédés sont toutes vaines. Mais en août 1897, à Secunderabad (Inde), il observe, et identifie, des oocystes sur l'estomac de deux « *dapple-wing mosquitoes* » (moustiques à ailes tachetées, donc anophèles) s'étant gorgés sur un sujet humain porteur de gamétocytes quelques jours auparavant (ROSS, 1897). La première partie sur le rôle des anophèles dans la transmission du parasite du paludisme est ainsi découverte grâce aux observations de Ross qui travailla ensuite sur les plasmodies aviaires (*Plasmodium danilewskyi* transmis par *Culex fatigans*) avec l'observation des sporozoïtes dans les oocystes, leur invasion des glandes salivaires et l'infection expérimentale de 21 des 28 oiseaux sains piqués par des moustiques s'étant préalablement gorgés sur des oiseaux infectés (ROSS, 1898). Peu après, en 1901-1902 en Sierra Leone, Ross démontre l'évolution des plasmodies chez *An. gambiae* (à l'époque *An. costalis*) et *An. funestus*. Il mène également des opérations contre les moustiques et devient un fervent avocat de la lutte antivectorielle comme méthode de prévention qu'il expose dans son livre *Prevention of malaria* (ROSS, 1911).

À la même période, vers la fin 1898, BASTIANELLI, BIGNAMI et GRASSI rapportent la présence des stades de développement des plasmodies sur l'estomac de deux *An. claviger* gorgés sur un sujet porteur de gamétocytes (à l'époque « croissants »). BIGNAMI (1898a, 1998b) rapporte la réussite d'une infection d'un sujet humain à Rome en le faisant piquer par des anophèles capturés dans la région. Et le cycle complet de *P. falciparum* chez *An. claviger* est décrit par GRASSI, BIGNAMI et BASTIANELLI (1899) suivi peu

après par celui de *P. vivax* chez la même espèce anophélienne par BASTIANELLI et BIGNAMI (1899a, 1899b). Tous ces travaux des chercheurs italiens sont synthétisés dans la monographie de GRASSI (1900) qui constitue en quelque sorte la fondation de la parasitologie et de l'entomologie du paludisme.

La mise en évidence du rôle des anophèles dans la transmission du paludisme a attiré l'attention des chercheurs et gens de santé publique sur la possibilité de lutter contre le paludisme par l'élimination des anophèles, plus particulièrement par la lutte antilarvaire qui apparaissait la plus facilement réalisable ; l'ancienne technique de drainage (CELLI, 1901) trouvait là sa base scientifique et était mise en œuvre à grande échelle par WATSON (1935) dès 1901 dans le cadre d'un vaste programme de lutte contre le paludisme transmis par *An. umbrosus* et *An. maculatus* en Malaisie. Cette lutte a aussi été initiée à Singapour dans les années 1911 et la transmission du paludisme a cessé en 1914.

STEPHENS et CHRISTOPHERS (1906) montrent que les différentes espèces d'anophèles n'ont pas la même importance dans la transmission du paludisme et qu'il est donc préférable de concentrer ses efforts dans la lutte contre ces espèces et non contre tous les moustiques (comme préconisé par Ross).

La prise en considération de la détermination des espèces d'anophèles pour identifier les principaux vecteurs et limiter les opérations de lutte contre ces espèces a été dénommée « *species sanitation* ». Ce concept a été développé par la suite (SWELLENGREBEL, 1924) et il constitue toujours le principe même de la lutte antivectorielle dans la lutte contre le paludisme dans tous les programmes, depuis ceux de l'époque de l'éradication jusqu'au récent Roll Back Malaria qui préconise, notamment, une utilisation à grande échelle des moustiquaires imprégnées, en plus des autres méthodes (diagnostic et traitement précoces, etc.) afin de réduire de 50 % le poids (*burden* en anglais) du paludisme d'ici 2010 et d'encore 50 % d'ici 2015.

En analysant 48 études de 18 pays africains, ROWE *et al.* (2006) concluent qu'en 2000, il y avait une centaine de millions d'enfants africains vivant en zones impaludées et 803 620 [IC 95 = 705 821 - 901 418] seraient décédés du paludisme et que, pour toute l'Afrique sud-saharienne, le paludisme serait responsable de 18 % (15,8-20,2 %) des décès des enfants. Actuellement, le paludisme sévit dans 109 pays et, à part l'Antarctique et l'Australie, tous les continents sont touchés.

La lutte contre le paludisme est donc d'une absolue nécessité.

Mais pour être efficace, elle doit être basée sur une connaissance aussi précise que possible des conditions épidémiologiques et socio-économiques des zones considérées avec leur grande variabilité dans le temps et l'espace. Cette variabilité commence par celle des vecteurs, qu'il faut reconnaître et connaître afin d'élaborer des stratégies de lutte adaptées, seuls gages d'une certaine efficacité en considérant que la protection contre les piquûres d'anophèles est la première méthode de prévention contre les inoculations des parasites.

La plus récente orientation stratégique de l'OMS (2008) est l'élimination du paludisme, définie comme l'interruption locale de la transmission par moustique dans une aire géographique donnée, c'est-à-dire une incidence nulle des cas autochtones même si des cas importés continuent à survenir.

LUTTE ANTI-ANOPHÉLIENNE ET INTERACTIONS HOMME/VECTEUR/PARASITE

La lutte antipaludique est classiquement basée sur l'emploi de médicaments et d'insecticides (PHILLIPS, 2001 ; SHIFF, 2002) et cette double approche a été efficace dans certaines conditions éco-épidémiologiques et socio-économiques comme en Europe ou aux États-Unis, en Australie, dans la majorité des îles de la zone Caraïbes, etc. En Asie du Sud-Est, la situation a favorablement évolué de façon générale mais tel n'est pas encore le cas dans la plupart des pays de l'Afrique sud-saharienne où, pour YAMEY (2004), la situation aurait même empiré.

On peut alors se poser la question d'une variante stratégique dans la lutte, avec pour objectif non pas la destruction totale de l'un ou l'autre, ou les deux acteurs, du binôme vecteurs/*Plasmodium*, mais plutôt le maintien d'un *équilibre* dans le système relationnel dynamique homme/vecteur/parasite (TOSTA, 2007) aboutissant à une grande stabilité du paludisme.

Ce point de vue « écologique » est assez provocateur, mais est intellectuellement stimulant. Il dépasse l'évidente manifestation d'un déséquilibre avec près de deux millions de décès par paludisme dénombrés annuellement, et prend en compte le dénominateur, à savoir l'ensemble de la population humaine impaludée qui ne meurt pas toute de paludisme, et qui, dans le meilleur des cas, se porte même bien, hors période d'accès.

Le paludisme est, en effet, le résultat d'interactions entre trois systèmes dynamiques et très complexes : les sujets humains « H », les plasmodies « P » et les vecteurs anophéliens « V ». Cela implique des stratégies de survie, des complexités biologiques, des mécanismes de régulation différents. Chacun de ces trois systèmes présente des caractéristiques particulières notamment :

- des vies dans divers environnements, naturels ou induits (immunité, insecticides, médicaments, etc.) auxquels les trois « acteurs » hôtes, vecteurs, parasites, vont devoir s'adapter ; le *Plasmodium* par exemple passe d'un vertébré (où il se multiplie) à un arthropode (où il se reproduit sexuellement et se multiplie) ;
- des temps d'évolution différents, qui se chiffrent en années pour les sujets humains, en semaines pour les vecteurs, en jours pour les plasmodies ;

– des possibilités d'adaptation différentes : les plasmodies et les anophèles ont des durées de vie beaucoup plus courtes que les sujets humains, donc durant une génération humaine, ils peuvent avoir un grand nombre de générations leur permettant de développer des processus dynamiques d'adaptation et d'évolution.

Les relations de dépendance entre les trois acteurs H-V-P sont très différentes :

- les sujets humains peuvent parfaitement vivre sans *Plasmodium* et sans anophèles mais ils arrivent à vivre avec des plasmodies (ALVES *et al.*, 2002 ; ANDRADE *et al.*, 1995 ; COURA *et al.*, 2006) ; en outre ils peuvent modifier leurs environnements les rendant plus ou moins propices aux anophèles et à la transmission ;
- les anophèles peuvent parfaitement vivre sans *Plasmodium*, mais peuvent aussi vivre avec (DIMOPOULOS, 2003) et, en l'absence de sujets humains, peuvent prendre leur repas de sang sur animaux puis poursuivre leur cycle biologique mais ils sont très dépendants de leurs environnements (naturels et anthropiques) auxquels ils doivent s'adapter ;
- les plasmodies sont strictement dépendantes des sujets humains et des anophèles « compétents » dans lesquels elles vivent. Pour leur survie, elles ont développé des processus « coadaptatifs » pour résister et accomplir leurs cycles complets dans ces deux hôtes, intermédiaire (H) et définitif (V).

Outre ces relations de dépendance plus ou moins étroites, chacun des trois acteurs a été soumis à des phénomènes de sélection naturelle, d'adaptation et de régulation de leurs populations. Les plasmodies (SU *et al.*, 2003 ; ESCALANTE *et al.*, 2005) et les anophèles (FEYEREISEN, 2006) sont apparus bien longtemps avant les hominiens et ont donc développé un processus d'évolution pendant une très longue période (HORWITZ & WILCOX, 2005) ayant permis une forme de co-adaptation de l'un avec l'autre. On peut aussi reconnaître des stratégies de co-adaptation dans les relations des binômes hôte/anophèles, hôte/*Plasmodium* et anophèles/*Plasmodium* et pan-adaptatives à l'interface des relations réciproques hôte/vecteur/*Plasmodium* représentant « la confluence des phénomènes de co-adaptation quand l'équilibre est atteint » et qu'il conviendrait de maintenir (TOSTA, 2007).

Une telle approche, générale et intégrée, doit donc être adaptée et basée sur une connaissance précise de chacun des 3 composants H-V-P en prenant en considération les influences des différents environnements sur leur biologie et la dynamique de leurs relations.

L'intervention peut donc s'envisager de façon coordonnée et équilibrée aux trois niveaux des relations hôte/vecteur, vecteur/parasite et hôte/parasite.

C'est un des intérêts de l'approche « écologique » de la lutte qui peut être envisagée par l'entomologie médicale.

L'ENTOMOLOGIE MÉDICALE, SCIENCE MULTIDISCIPLINAIRE

L'entomologie médicale, du paludisme dans le cas présent, est, par définition, une discipline pluridisciplinaire incluant des sciences biologiques (zoologie, entomologie, écologie, parasitologie...) et des sciences humaines (sociologie, démographie, anthropologie...), sans oublier des sciences de l'environnement (climatologie, météorologie, spatialisation...).

L'entomologie médicale du paludisme a pour objet initial l'étude de la biologie d'insectes (*Anopheles*), vecteurs biologiques de protozoaires (*Plasmodium*), parasites potentiellement mortels de vertébrés. On est donc bien dans le domaine de la zoologie et de la médecine. Un des buts de ces études est d'évaluer l'intensité et le rythme de la transmission du paludisme ou les risques, dans une zone ou à une période donnée, puis d'élaborer des stratégies de lutte et des outils pour les évaluer, on est alors dans le domaine de l'épidémiologie générale et clinique.

L'anophèle passe une partie de sa vie dans l'eau et la vie de l'adulte est aérienne et terrestre, donc son étude relève de l'écologie. La femelle présente trois comportements majeurs qui concernent l'entomologie médicale : la recherche du sang, la recherche du lieu de repos, la recherche du lieu de ponte. Comment cette femelle trouve et choisit son hôte, comment elle trouve et choisit son lieu de ponte relèvent des domaines de l'éthologie et la physiologie. Comment la femelle reconnaît une substance chimique qui l'attire, la repousse, ou l'assomme relèvent de la physiologie. Comment l'anophèle résiste aux insecticides relève de la biochimie, de la génétique, etc.

Le *Plasmodium* vit dans des environnements extrêmement variés : un insecte (à sang froid) et un vertébré (à sang chaud), avec un stade intracellulaire (hépatocyte, érythrocytes) ou extracellulaire (plasma, hémolymphe), avec un stade asexué (trophozoïte) et un stade sexué (gamétocytes) qui se poursuit chez l'anophèle, hôte définitif du *Plasmodium*. Dans ces environnements, chez l'anophèle et le sujet humain, le *Plasmodium* doit échapper à de nombreuses réactions immunes. Ces études relèvent alors de l'immunologie. Chez le sujet humain le *Plasmodium* peut être toléré ou causer une maladie très grave. Ces études relèvent du domaine médical mais sont aussi génétiques, immunologiques, etc.

Les relations anophèles/*Plasmodium* font l'objet de très nombreuses études ces dernières années bénéficiant des outils modernes de la génomique et de la post-génomique. Le but ultime serait d'obtenir des anophèles non vecteurs qui remplaceraient les vecteurs actuels. Ce qui relève alors d'études de génétique des populations.

Il faut toutefois remarquer que, sur les 484 espèces anophéliennes actuellement reconnues, seule une soixantaine sont des vectrices et une trentaine sont de bonnes vectrices. Donc moins de 10 % des espèces d'anophèles peuvent assurer le dévelop-

pement sporogonique des plasmodies. Et encore leur compétence et leur capacité vectorielle sont très différentes. De façon générale, leur infectivité est faible (< 1 %) ; seuls des « supervecteurs » comme *An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. dirus* ont des indices d'infectivité de l'ordre de 5 %. On peut, et on doit, alors s'étonner qu'avec si peu d'espèces anophéliennes vectrices et si peu d'infections chez les vecteurs, le paludisme soit toujours la principale maladie parasitaire dans le monde, le nombre de malades se comptant par centaines de millions.

La lutte contre le *Plasmodium*, chez l'homme et le vecteur, et la lutte contre le vecteur, pour réduire ses contacts avec l'homme et l'inoculation des plasmodies, s'imposent pour l'amélioration de la santé des populations humaines. L'entomologie médicale fait donc partie de la santé publique.

L'homme vit dans des environnements très variés dans lesquels il intervient souvent de façon favorable aux anophèles et au paludisme ! Les modifications climatiques, naturelles ou, d'une certaine façon, induites par les comportements humains, ont aussi un impact sur les anophèles et le paludisme :

- la sécheresse $\Rightarrow$ moins d'anophèles $\Rightarrow$ moins de transmission mais aussi moins d'immunité et des risques de poussées épidémiques lors de retour des pluies ou des modifications hydro-agricoles ;
- l'élévation des températures (*global warming*) $\Rightarrow$ accélération du développement sporogonique $\Rightarrow$ risques d'apparition ou augmentation de la transmission dans certaines zones.

On voit alors que l'entomologie médicale prend aussi en compte les phénomènes climatiques et leurs tendances à long terme.

Les aménagements hydro-agricoles peuvent aussi avoir des influences complètement différentes selon les régions et les vecteurs de la zone. Par exemple :

- la riziculture favorise *An. funestus* à Madagascar et le riz devient « source de vie et de mort » ;
- la riziculture favorise *An. gambiae* en Afrique de l'Ouest et modifie le rythme de la transmission (qui est lié aux phases de la riziculture et non plus seulement à la saison des pluies) mais, dans les zones d'endémie, son retentissement clinique peut ne pas être aussi lourd de conséquence et, moyennant certaines mesures préventives (moustiquaires, centres de santé, etc.), la riziculture peut, et doit, être développée ;
- la riziculture nécessite une activité humaine importante et en Afrique de l'Est des populations non immunes viennent travailler dans ces zones à risque avec des poussées épidémiques qui nécessitent la mise en œuvre d'actions importantes de lutte anti-vectorielle associées à une amélioration de la prise en charge ;
- la riziculture en Asie du Sud-Est est favorable à *Culex tritaeniorhynchus*, vecteur de l'encéphalite japonaise B mais pas aux anophèles locaux vecteurs de paludisme comme *An. minimus s.l.* ou *An. dirus s.l.*

En Afrique, le biotope forêt n'est pas favorable au développement des vecteurs majeurs mais la déforestation favorise *An. gambiae* et la transmission augmente. Par contre, en Asie du Sud-est, la zone forestière est favorable à *An. dirus* et la déforestation est alors propice à la réduction de cet important vecteur.

On voit donc que les mêmes causes ne produisent pas les mêmes effets et il faut éviter toute simplification dans l'entomologie et l'épidémiologie du paludisme.

La connaissance de la biologie du vecteur est un élément crucial dans la compréhension d'une situation épidémiologique et la prévision des risques d'aggravation (le biotope devient favorable à un meilleur vecteur) ou d'amélioration (le biotope devient défavorable aux anophèles comme souvent en zones urbaines où la pollution des gîtes les rend propices aux *Culex* et non aux *Anopheles*). Mais la pollution ne saurait être considérée comme un outil de lutte !

L'avis des entomologistes médicaux devrait donc être demandé et suivi par les décideurs économiques et politiques, surtout avant de modifier de façon drastique les environnements sans suffisamment considérer les possibles conséquences médicales.

Toutes ces informations, prises en compte par l'entomologie médicale, permettent alors d'évaluer, ou prévoir, les risques de transmission dans une région ou à une période donnée, puis d'élaborer des programmes de lutte antivectorielle en considérant que :

- la lutte antivectorielle est actuellement la première méthode de prévention collective ;
 - la lutte antivectorielle est une action entomologique qui s'évalue en terme médical !
- En effet, son objectif épidémiologique est de participer à la réduction de l'incidence du paludisme et de la mortalité qui lui est attribuable.

Par ailleurs, il est intéressant de constater que malgré tous les progrès techniques récents :

- la lutte contre le *Plasmodium* est basée sur la quinine (provenant d'un arbre) et l'artémisine (provenant d'une plante) et ses dérivés, l'un et l'autre connues depuis des siècles ;
- la lutte contre les anophèles est basée sur le « pyrèthre » (du moins ses dérivés chimiques), substance qui provient du chrysanthème.

La nature a donc mis à notre disposition des outils qui, bien utilisés, peuvent permettre, d'ores et déjà, de réduire de façon significative le poids du paludisme en santé publique. La réduction de 50 % de la morbidité palustre et de 20 % de la mortalité infanto-juvénile générale obtenue récemment avec des moustiquaires imprégnées d'insecticides pyrèthrinoides (et l'amélioration technique récente avec les moustiquaires dites à longue durée d'efficacité) démontre les possibilités de lutte avec les moyens actuels, et les espoirs d'une meilleure efficacité avec l'acquisition des connaissances et l'amélioration des techniques.

Mais il faut respecter les environnements et les équilibres écologiques pour permettre aux hommes et anophèles de vivre côte à côte, en visant un « anophélisme sans paludisme », déjà atteint dans certains pays, pourquoi pas dans les autres, dans un proche futur ?



© IRD/N. Rahola



© IRD/N. Rahola

An. gambiae, repas de sang



© IRD/P. Carnevale

Gîte larvaire à *An. arabiensis*: mare temporaire d'Issaouane dans le korry de Zagado, après de grosses pluies (Nord-Niger)



© IRD/P. Carnevale

Gîte larvaire à *An. funestus* au Gabon



© IRD/P. Carnevale

Gîte larvaire à *An. melas* : mangrove sur la côte gabonaise

Gîte larvaire
anthropique
à *An. gambiae* :
casiers rizicoles
en Côte d'Ivoire



© IRD/P. Camevale

Gîte larvaire
à *An. gambiae* :
flaque d'eau
près d'un village
au Burkina Faso



© IRD/P. Camevale



© IRD/G. Gimonneau

Gîte à *An. gambiae* : empreinte de roue de camion au Burkina Faso.



© IRD/P. Carnevale

Gîte à adultes
d'*An. gambiae* :
village en zone de forêt
du Mayombe
au Sud-Congo



© IRD/P. Carnevale

Gîte larvaire et à adultes d'*An. melas* : village lacustre dans la lagune de Ganvié, Sud-Bénin



© IRD/P. Carnevale

Gîte à adultes
d'*An. gambiae* : village
dans la savane africaine
en saison des pluies,
Burkina Faso



© IRD/P. Carnevale

Gîte larvaire à *An. dthali* :
guelta de l'Arakao, Air, Niger



© IRD/V. Robert

Paysage malgache : rizières sur les hautes terres, gîtes larvaires à *An. arabiensis* et *An. funestus*



© IRD/S. Manguin

Gîte larvaire
à *An. minimus s.l.*
au Nord-Vietnam



© IRD/S. Manguin

Citerne domestique,
gîte larvaire à *An. minimus*
à la périphérie de Hanoï
au Nord-Vietnam



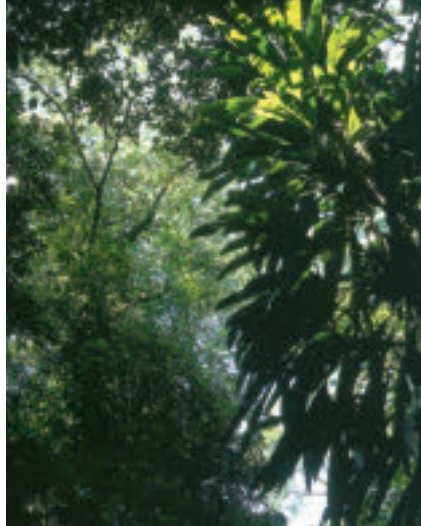
© IRD/S. Manguin

Gîte larvaire
à *An. epiroticus*
(complexe Sundaicus)
au Sud-Vietnam



© IRD/P. Carnevale

Gîte larvaire à *An. dirus* au Vietnam



© IRD/P. Carnevale

Axille foliaire des Broméliacées,
gîte larvaire à *Anopheles*, sous-genre *Kerteszia*,
en Guyane française



© IRD/S. Manguin

Gîte larvaire
à *An. darlingi*
au Belize



© IRD/S. Manguin

Gîte larvaire
à *An. albimanus*
au Belize

Postface

Écrire un ouvrage destiné à des spécialistes est facile : il suffit d'être compétent.

S'adresser à un public plus large est beaucoup plus ambitieux et aussi bien plus difficile. Il faut en effet être capable de rendre facilement accessibles des notions souvent complexes, parfois peu attrayantes, et d'en dégager l'essentiel sans rien sacrifier de l'exactitude scientifique.

C'est cette gageure que Pierre Carnevale, Vincent Robert et leurs collègues ont tentée et superbement réussie avec leur ouvrage sur les anophèles. Cependant, conscients de la difficulté de leur entreprise et trop modestes pour être assurés de son succès, ils ont demandé à deux de leurs amis d'« encadrer » leur ouvrage : le professeur Jean Roux avec une préface et l'auteur de ces quelques lignes avec une postface. Cette précaution était bien inutile. Elle me donne néanmoins le plaisir de souligner la qualité très exceptionnelle du livre qui nous est offert.

Présenter et rendre intelligibles la morphologie et la biologie des anophèles, la situer dans un contexte plus large – celui de la transmission du paludisme – décrire les principes et les modalités de la lutte antivectorielle, voilà ce qu'apporte cet ouvrage qui sera tout aussi utile aux spécialistes qui y trouveront les précisions souhaitées, qu'aux non-spécialistes, et en particulier aux paludologues, qui pourront ainsi comprendre des aspects essentiels de l'épidémiologie du paludisme et de sa prévention.

Pour les parasitologues de ma génération, les entomologistes avaient bien mauvaise réputation. On voyait en eux des passionnés de descriptions aussi minutieuses qu'apparemment inutiles et surtout des spécialistes des « petites bêtes », une étiquette qui collait d'ailleurs à tous les parasitologues et dont ils ont eu bien du mal à se défaire.

Pierre Carnevale et Vincent Robert montrent combien cette réputation était injustifiée et combien l'entomologie peut être intéressante quand elle est intelligemment présentée et par des auteurs aussi passionnés que compétents.

Au-delà de cette action à proprement parler didactique, j'ai plaisir à rappeler le rôle majeur de ces deux collègues dans la lutte antipalustre à laquelle ils ont consacré leurs carrières au sein de l'Institut de recherche pour le développement.

C'est en particulier à Pierre Carnevale que l'on doit cette formidable avancée qu'a été l'emploi des moustiquaires imprégnées d'insecticides. Ce moyen de protection antivectorielle a été d'abord contesté ou moqué. Il a très largement fait la preuve de son efficacité, puisque, dans certaines zones d'endémies, on a récemment montré qu'il permettait une diminution considérable de la mortalité infantile.

Les recherches en paludologie font intervenir les techniques les plus récentes et les moyens les plus compliqués. On attend des solutions – éventuellement même des solutions miracles – de la génétique, de la biologie moléculaire, de la protéomique, de l'immunologie, auxquelles sont consacrés des moyens considérables. Or, c'est à une technique très simple, ancienne, mais intelligemment et considérablement améliorée que l'on doit l'avancée la plus indiscutable.

Quelle superbe revanche pour l'entomologie !

Professeur Pierre AMBROISE-THOMAS
Président de l'Académie nationale de médecine
Président de la Société de pathologie exotique

Bibliographie

- ABDEL-MALEK A.A. et ABDEL AAL M.A., 1966 – Study of the dispersion and flight range of *Anopheles sergenti* Theo. in Siwa Oasis using radioactive isotopes as markers. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 35 : 968-973.
- ABDULLA-KHAN R., COETZEE M., HUNT R., 1998a – Description of *Anopheles (Cellia) seretsei* sp. nov. from Kasane, Botswana. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 14 : 248-252.
- ABDULLA-KHAN R., COETZEE M., HUNT R., 1998b – Bionomics and cytogenetics of *Anopheles seretsei* Abdulla-Khan, Coetzee, and Hunt, a new species from northern Botswana. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 14 : 253-255.
- ACREE F., TURNER R.B., GOUCK H.K., BEROZA M., SMITH N., 1968 – L-Lactic acid : a mosquito attractant isolated from humans. *Science*, 161 : 1346-1347.
- ADLER M., FOSTER S., GROSSKURTH H., RICHENS J., SLAVIN H., 1998 – *Sexually transmitted infections, guidelines for prevention and treatment*. DFID Health and Population Occasional Paper, London.
- AFRANE Y.A., LAWSON B.W., GITHEKO A.K., YAN G., 2005 – Effects of microclimatic changes caused by land use and land cover on duration of gonotrophic cycle of *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae) in western Kenya highlands. *J. Med. Entomol.*, 42 : 974-980.
- AFRANE Y.A., ZHOU G., LAWSON B.W., GITHEKO A.K., YAN G., 2006 – Effects of microclimatic changes caused by deforestation on the survivorship and reproductive fitness of *Anopheles gambiae* in western Kenya highlands. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 74 : 772-778.
- AHMADI A., MAC CLELLAND G.A.M., 1985 – Mosquito-mediated attraction of females mosquitoes to a host. *Physiol. Entomol.*, 10 : 251-255.
- AIKAWA M., 1988 – Morphological changes in erythrocytes induced by malarial parasites. *Biol. Cell*, 64 (2) : 173-181.
- AKOGBETO M., 1995 – Étude entomologique sur la transmission du paludisme côtier lagunaire : cas d'un village construit sur un lac d'eau saumâtre. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 75 : 219-227.
- AKOGBETO M., 2000 – Le paludisme côtier lagunaire à Cotonou : données entomologiques. *Cahiers Santé*, 10 : 267-275.
- AKOGBETO M., CHIPPAUX J.-P., COLUZZI M., 1992a – Le paludisme urbain côtier à Cotonou (Bénin). Étude entomologique. *Rev. Épidémiol. Santé Publique*, 40 : 233-239.
- AKOGBETO M., MODIANO D., BOSMAN A., 1992b – Malaria transmission in the lagoon area of Cotonou, Benin. *Parassitologia*, 34 : 147-154.
- AKOGBETO M., ROMANO R., 1999 – Infectivité d'*An. melas* vis-à-vis du *Plasmodium falciparum* dans le milieu côtier lagunaire du Bénin. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 89 : 291-298.
- ALIO A.Y., ISAQ M.A., 1982 – *Field trial on the impact of Oreocroniis spilurus spilurus on malaria transmission in Northern Somalia*. WHO/EM/MAL.191.
- ALOUT H., BERTHOMIEU A., HADJIVASSILIS A., WEILL M., 2007 – A new amino-acid substitution in acetylcholinesterase 1 confers insecticide resistance to *Culex pipiens* mosquitoes from Cyprus. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 37 (1) : 41-47.
- ALLAN S.A., 1994 – Physics of mosquito vision - An overview. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 10 : 266-271.

- AL-MASHHADANI H.M., DAVIDSON G., CURTIS C.F., 1980 – A genetic study of the susceptibility of *Anopheles gambiae* to *Plasmodium berghei*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 74 (5) : 585-594.
- ALONSO P.L., LINDSAY S.W., ARMSTRONG J.R., CONTEH M., HILL A.G., DAVID P.H., FEGAN G., DE FRANCISCO A., HALL A.J., SHENTON F.C. *et al.*, 1991 – The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian children. *Lancet*, 337 (8756) : 1499-1502.
- ALONSO P.L., LINDSAY S.W., ARMSTRONG SCHELLENBERG J.R., KEITA K., GOMEZ P., SHENTON F.C., HILL A.G., DAVID P.H., FEGAN G., CHAM K. *et al.*, 1993 – A malaria control trial using insecticide-treated bed nets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of The Gambia, West Africa. 6. The impact of the interventions on mortality and morbidity from malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87 Suppl 2 : 37-44.
- ALTEN B., CAGLAR S.S., SIMSEK F.M., KAYNAS S., 2003 – Effect of insecticide-treated bednets for malaria control in Southeast Anatolia-Turkey. *J. Vector Ecol.*, 28 : 97-107.
- ALTEN B., KAMPEN H., FONTENILLE D., 2007 – Malaria in Southern Europe : resurgence from the past ? In Takken W. and Knols B.G.J. eds. : *Emerging Pests and Vector-Borne Diseases in Europe*, Wageningen Academic Publishers, Wageningen, The Netherlands : 35-58.
- ALVES F.P., DURLACHER R.R., MENEZES M.J., KRIEGER H., SILVA L.H.P., CAMARGO E.P., 2002 – High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in native Amazonian populations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 66 : 641-648.
- AMBROISE-THOMAS P., BAUDON D., CARNEVALE P., MOUCHET J., ROUX J., 1984 – « Malaria control in Malaria and Babesiosis ». In Ristic M. *et al.* : *2nd International Conference on Malaria and Babesiosis* : 233-262.
- AMENYA D.A., KOEKEMOER L.L., VAUGHAN A., MORGAN J.C., BROOKE B.D., HUNT R.H., RANSON H., HEMINGWAY J., COETZEE M., 2005 – Isolation and sequence analysis of P450 genes from a pyrethroid resistant colony of the major malaria vector *Anopheles funestus*. *DNA Seq.*, 16 (6) : 437-445.
- ANDERSON R.A., KNOLS B.G., KOELLA J.C., 2000 – *Plasmodium falciparum* sporozoites increase feeding-associated mortality of their mosquito hosts *Anopheles gambiae* s.l. *Parasitology*, 120 : 329-333.
- ANDRADE A.L., MARTELLI C.M.T., OLIVEIRA R.M., ARIAS J.R., ZICKER F., PANG L., 1995 – High prevalence of symptomatic malaria in gold mining areas in Brazil. *Clin. Infec. Dis.*, 20 : 475.
- ANNAN Z., DURAND P., AYALA F.J., ARNATHAU C., AWONO-AMBENE P., SIMARD F., RAZAKAN-DRAINIBE F.G., KOELLA J.C., FONTENILLE D., RENAUD F., 2007 – Population genetic structure of *Plasmodium falciparum* in the two main African vectors, *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104 (19) : 7987-7992.
- ANNETT H.E., DUTTON J.E., ELLIOTT J.M., 1902 – *Report of the malaria expedition to Nigeria of the Liverpool School of Tropical Medicine and Medical Parasitology. Mémoire 3, part I. Malaria Fever*. University of Liverpool Press.
- ANSELL J., HU J.T., GILBERT S.C., HAMILTON K.A., HILL A.V.S., LINDSAY S.W., 2000 – Improved method for distinguishing the human source of mosquito blood meals between close family members. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 94 : 572-574.
- ANSELL J., HAMILTON K.A., PINDERT M., WALVAREN G.E.L., LINDSAY S.W., 2002 – Short-range attractiveness of pregnant women to *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 9 : 113-116.
- ANTONIO-NKONDJIO C., KERAH C.H., SIMARD F., AWONO-AMBENE P., CHOUAIBOU M., TCHUINKAM T., FONTENILLE D., 2006 – Complexity of the malaria vectorial system in Cameroon : contribution of secondary vectors to malaria transmission. *J. Med. Entomol.*, 43 : 1215-1221.
- ANTONIO-NKONDJIO C., AWONO-AMBENE P., TOTO J.C., MEUNIER J.Y., ZEBAZE-KEMLEU S., NYAMBAM R., WONDJI C.S., TCHUINKAM T., FONTENILLE D., 2002a – High malaria trans-

mission intensity in a village close to Yaoundé, the capital city of Cameroon. *J. Med. Entomol.*, 39 : 350-355.

ANTONIO-KNONDJIO C., NDO C., AWONO-AMBENE P., NGASSAM P., FONTENILLE D., SIMARD F., 2007 – Population genetic structure of the malaria *Anopheles moucheti* in South Cameroon forest region. *Acta Trop.*, 101 : 61-68.

ANTONIO-NKONDJIO C., SIMARD F., AWONO-AMBENE P., NGASSAM P., TOTO J.C., TCHUINKAM T., FONTENILLE D., 2005 – Malaria vectors and urbanization in the equatorial forest region of South Cameroon. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 99 : 347-354.

ANTONIO-NKONDJIO C., SIMARD F., COHUET A., FONTENILLE D., 2002b – Morphological variability in the malaria vector, *Anopheles moucheti*, is not indicative of speciation: evidences from sympatric South Cameroon populations. *Infection, Genetics and Evolution*, 45 : 1-4.

ARANDA C., APONTE J.J., SAUTE F., CASIMIRO S., PINTO J., SOUSA C., ROSARIO V.D., PETRARCA V., DGEDGE M., ALONSA P., 2005 – Entomological characteristics of malaria transmission in Manhica, a rural area in southern Mozambique. *J. Med. Entomol.*, 42 : 180-186.

ARCA B., LOMBARDO F., CAPURRO M., DELLA TORRE A., SPANOS L., DIMOPOULOS G., LOUIS C., JAMES A.A., COLUZZI M., 1999a – Salivary gland-specific gene expression in the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Parassitologia*, 41 : 483-487.

ARCA B., LOMBARDO F., DE LARA CAPURRO M., DELLA TORRE A., DIMOPOULOS G., JAMES A.A., COLUZZI M., 1999b – Trapping cDNAs encoding secreted proteins from the salivary glands of the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 : 1516-1521.

ARCA B., LOMBARDO F., LANFRANCOTTI A., SPANOS L., VENERI M., LOUIS C., COLUZZI M., 2002 – A cluster of four D7-related genes is expressed in the salivary glands of the African malaria vector *Anopheles gambiae*. *Insect. Mol. Biol.*, 11 : 47-55.

AREZ A.P., PALSSO K., PINTO J., FRANCO A.S., DINIS J., JAENSON T.G.T., SNOUNOU G., DE ROSARIO V.E., 1997 – Transmission of mixed malaria species and strains by mosquitoes, as detected by PCR, in a study area in Guinea-Bissau. *Parassitologia*, 39 : 65-70.

ARIEY F., ROBERT V., 2003 – The puzzling links between malaria transmission and drug resistance. *Trends Parasitol.*, 19 (4) : 158-160.

ARMENGAUD A., LEGROS F., QUATRESOUS I., BARRE H., VALAYER P., FANTON Y., D'ORTENZIO E., SCHAFFNER F., 2006 – A case of autochthonous *Plasmodium vivax* malaria, Corsica, August 2006. *Eurosurveillance*, 11 : 11.

ARNES M.K., BRADSHAW R.D., BIOMNDO K., SHANKS G.D., 2003 – Epidemiology of highland malaria in western Kenya. *East Afr. Med. J.*, 80 (5) : 253-259.

ARON J.L., MAY R.M., 1982 – « The population dynamics of malaria ». In Anderson R.M., ed. : *The population dynamics of infectious diseases : theory and applications*, London, Chapman, Hall : 139-179.

ASIDI A.N., N'GUESSAN R., KOFFI A.A., CURTIS C.F., HOUGARD J.M., CHANDRE F., CORBEL V., DARRIET F., ZAIM M., ROWLAND M.W., 2005 – Experimental hut evaluation of bednets treated with an organophosphate (chlorpyrifos-methyl) or a pyrethroid (lambda-cyhalothrin) alone or in combination against insecticide-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*. *Malaria J.*, 4 : 25.

ASSABRI A.M., 1989 – The malariologic situation in the Yemen Arab Republic. *Med. Parazitol. (Mosk.)*, 3 : 33-35.

AWOLOLA T.S., OKWA, HUNT R.H., OGUNRINADE A.F., COETZEE M., 2002 – Dynamics of the malaria-vector populations in coastal Lagos, south-western Nigeria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 96 : 75-82.

AWOLOLA T.S., BROOKE B.D., KOEKEMOER L.L., COETZEE M., 2003 – Absence of the kdr mutation in the molecular "M" form suggests different pyrethroid resistance mechanisms in the malaria vector mosquito *Anopheles gambiae* s.s. *Trop. Med., Int. Hlth.*, 8 : 420-422.

- AWONO-AMBENE H.P., ROBERT V., 1998 – Estimation of *Plasmodium falciparum* survival in *Anopheles arabiensis*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 92 : 889-890.
- AWONO-AMBENE H.P., DIAWARA L., ROBERT V., 2001 – Comparison of direct and membrane feeding methods to infect *Anopheles arabiensis* with *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 64 : 32-34.
- AWONO-AMBENE H.P., KENGNE P., SIMARD F., ANTONIO-NKONDJIO C., FONTENILLE D., 2004 – Description and bionomics of *Anopheles (Cellia) ovengensis* (Diptera : Culicidae), a new malaria vector of the *Anopheles nili* group from South Cameroon. *J. Med. Entomol.*, 41 : 561-568.
- AWONO-AMBENE H.P., SIMARD F., ANTONIO-NKONDJIO C., COHUET A., KENGNE P., FONTENILLE D., 2006 – Multilocus enzyme electrophoresis supports speciation within the *Anopheles nili* group of malaria vectors in Cameroon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 75 (4) : 656-658.
- AYALA D., LE GOFF G., ROBERT V., DE JONG P., TAKKEN W., 2006 – Population structure of the malaria vector *Anopheles funestus* (Diptera : Culicidae) in Madagascar and Comoros. *Acta Tropica*, 97 : 292-300.
- B**AILEY N.T.J., 1982 – *The biomathematics of malaria*. London, Charles Griffin Co Ltd.
- BAIMAI V., 1988 – Population cytogenetics of the malaria vector *Anopheles leucosphyrus* group. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 19 : 667-680.
- BALDARI M., TAMBURRO A., SABATINELLI G., ROMI R., SEVERINI C., CUCCAGNA G., FIORILLI G., ALLEGRI M.P., BURIANI C., TOTI M., 1998 – Malaria in Maremma, Italy. *Lancet*, 351 : 1246-1247.
- BALDET T., DIABATÉ A., GUIGUEMDE R.T., 2003 – La transmission du paludisme dans la zone rizicole de la vallée du Kou (Bama), (Burkina Faso). *Cahiers Santé*, 13 : 55-60.
- BANGS M.J., RUSMIARTO S., GIONAR Y.R., CHAN A.S., DAVE K., RYAN J.R., 2002 – Evaluation of a dipstick malaria sporozoite panel assay for detection of naturally infected mosquitoes. *J. Med. Entomol.*, 39 : 324-330.
- BAFORT J.M., PETRARCA V., 1983 – Contribution to the knowledge of *Anopheles melas* and *An. gambiae* in West Africa. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 63 (2) : 167-170.
- BARBAZAN P., BALDET T., DARRIET F., ESCAFFRE H., DJODA D.H., HOUGARD J.M., 1998 – Impact of treatments with *Bacillus sphaericus* on *Anopheles* populations and the transmission of malaria in Maroua, a large city in a savannah region of Cameroon. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 14 : 33-39.
- BARNARD D., 2000 – *Repellents and toxicants for personal protection*. Genève, OMS, WHO/CDS/CPE/WHOPES/GCDPP/2000.5.
- BASSIOUNY H.K., AWAD O.M., AHMED M.H., 1999 – Bionomics of the anopheline vectors in an endemic area in Fayoum Governorate, Egypt. *J. Egypt. Public Health Assoc.*, 74 : 241-261.
- BASTIANELLI G., BIGNAMI A., 1899 – Sullo sviluppo dei parassiti della zanzara nell'*Anopheles claviger*. *Atti d. Soc. Per gli Studi d. malaria*, 1 : 28.
- BASTIANELLI G., BIGNAMI A., GRASSI B., 1898 – Coltivazione delle semilune malariche dell'uomo nell'*Anopheles claviger* Faber (sinonimo *Anopheles maculipennis*, Meig). Nota preliminare. *Atti Reale Accademia dei Lincei*, S. 5, 7 : 313.
- BATES M., 1949 – *The natural history of mosquitoes*. New York, The Mac Millan Co, 379 p.
- BATON L.A., RANFORD-CARTWRIGHT L.C., 2005a – How do malaria ookinetes cross the mosquito midgut wall ? *Trends Parasitol.*, 21 : 22-28.
- BATON L.A., RANFORD-CARTWRIGHT L.C., 2005b – Spreading the seeds of million-murdering death : metamorphoses of malaria in the mosquito. *Trends Parasitol.*, 21 : 573-580.
- BAUDON D., BRANDICOURT O., ROUX J., VAUGELADE J., CANEVALE P., BOUDIN C., ZANDER N., CHAIZE J., OVAZZA L., 1983 – « Évaluation de deux types de stratégie de contrôle du paludisme en zone de savane arbustive et en zone rizicole : la chimioprophylaxie et la

chimiothérapie des accès fébriles ». In: *XXII^e Conf. Tech. OCCGE, Ouagadougou, 11-15 avril 1983*.

BAUDON D., CARNEVALE P., AMBROISE-THOMAS P., ROUX J., 1987 – La lutte antipaludique en Afrique : de l'éradication du paludisme au contrôle des paludismes. *Rev. Épidémiol. Santé Publ.*, 35 : 401-415.

BAUDON D., GAZIN P., REA D., CARNEVALE P., 1985 – A study of malaria morbidity in a rural area of Burkina Faso (West Africa). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79 : 283-284.

BAUDON D., CARNEVALE P., ROBERT V., PEYRON F., SIBI SONA L., GNIMINOU L., 1986 – Étude épidémiologique du paludisme dans la région de Tillabéri, nord-ouest du Niger. *Méd. Afr. Noire*, 33 : 281-290.

BAUDON D., GAZIN P., GALAUP B., PELLOTIER-GUINART E., PICQ J.-J., 1988 – Fiabilité de l'examen clinique dans le diagnostic du paludisme en zone endémique d'Afrique de l'Ouest. *Méd. Trop.*, 48 : 123-126.

BAUDON D., GAZIN P., REA D., GALAUP B., BOUDIN C., MOLEZ J.-F., SANOU J.-M., CARNEVALE P., OUEDRAOGO L., OUEDRAOGO I., KAGONE M., 1984a – Épidémiologie clinique : morbidité palustre, mortalité palustre. *Études Médicales*, 3 : 135-144.

BAUDON D., LOUIS F.J., MARTET G., 1996 – En Afrique : le paludisme urbain est le paludisme de demain. *Méd. Trop.*, 56 : 323-325.

BAUDON D., MARTET G., 1997 – Paludisme et voyageurs : protection et information. *Méd. Trop.*, 57 (4 bis) : 497-500.

BAUDON D., ROUX J., CARNEVALE P., MOLEZ J.F., GAZIN P., 1984b – Les paludismes en Afrique intertropicale – Stratégies de contrôle des paludismes. *Études Médicales*, 3 : 167-176.

BEACH R.F., RUEBUSH T.K. 2nd, SEXTON J.D., BRIGHT P.L., HIGHTOWER A.W., BREMAN J.G., MOUNT D.L., OLOO A.J., 1993 – Effectiveness of permethrin-impregnated bed nets and curtains for malaria control in a holoendemic area of western Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 49 (3) : 290-300.

BEAUPERTHUY L.D., 1854 – Transmission of Yellow Fever and Other Diseases by Mosquitoes. *Gac. Official de Cumana*, ano 4, 57, May 23, reproduced in R. Boyce (1909) : *Mosquito or Man*, London, J. Murray : 98.

BEEBE N.W., COOPER R.D., FOLEY D.H., ELLIS J.T., 2000 – Populations of the South-West Pacific malaria vector *Anopheles farauti* s.s. revealed by ribosomal DNA transcribed spacer polymorphisms. *Heredity*, 84 : 244-253.

BEEBE N.W., SAUL A., 1995 – Discrimination of all members of the *Anopheles punctulatus* complex by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 53 : 478-481.

BEIER J.C., 1998 – Malaria parasite development in mosquitoes. *Bull. Ent. Res.*, 43 : 519-543.

BEIER J.C., BEIER M.S., VAUGHAN J.A., PUMPUNI C.B., DAVIS J.R., NODEN B.H., 1992a – Sporozoite transmission by *Anopheles freeborni* and *Anopheles gambiae* experimentally infected with *Plasmodium falciparum*. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 8 (4) : 404-408.

BEIER J.C., COPELAND R., MASINYA A., ODAGO W.O., ODUOR S., KOECH D. K., ROBERTS C.R., 1990 – *Anopheles gambiae* complex egg-stage survival in dry soil from larval development sites in western Kenya. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 6 : 105-109.

BEIER J.C., ONYANGO F.K., RAMADHAN M., KOROS J.K., ASIAGO C.M., WIRTZ R.A., KOECH D.K., ROBERTS C.R., 1991 – Quantitation of malaria sporozoites in the salivary glands of wild afro-tropical *Anopheles*. *Med. Vet. Entomol.*, 5 : 63-70.

BEIER J.C., PERKINS P.V., KOROS J.K., ONYANGO F.K., GARGAN T.P., WIRTZ R.A., KOECH D.K., ROBERTS C.R., 1990 – Malaria sporozoites detection by dissection and ELISA to assess infectivity of afro-tropical *Anopheles*. *J. Med. Entomol.*, 27 : 377-384.

BEIER J.C., PERKINS P.V., WIRTZ R.A., KOROS J., GARGAN T.P., KOECH D.K., 1988 – Blood-meal identification by direct enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tested on *Anopheles* (Diptera : Culicidae) in Kenya. *J. Med. Entomol.*, 25 : 9-16.

- BEIER J.C., VANDERBERG J.P., 1998 – « Sporogonic development in the mosquito ». In Sherman I.W. ed. : *Malaria : parasite biology, pathogenesis, and protection*, American Society for Microbiology Press : 49-61.
- BEIER M.S., DAVIS J.R., PUMPUNI C.B., NODEN B.H., BEIER J.C., 1992b – Ingestion of *Plasmodium falciparum* sporozoites during transmission by anopheline mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 47 : 195-200.
- BEKLEMISHEV W.N., 1940 – [Le cycle trophogonique, principe de base de la biologie d'*Anopheles*]. *Vop. Fiziol. Ekol. Malar. Komara*, 1 : 3.
- BELETSKAIA G.V., ALESKEEV A.N., 1988 – Experimental demonstration of the possibility of Batai virus persistence in hibernating females mosquitoes of the genus *Anopheles* (Diptera : Culicidae). *Med. Parazitol. (Mosk.)*, 4 : 23-27.
- BERECZKY S., LILJANDER A., ROTH I., FARAJA L., GRANATH E., MONTGOMERY S.M., FÄRNERT A., 2007 – Multiclonal asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections predict a reduced risk of malaria disease in a Tanzanian population. *Microbes Infect.*, 9 (1) : 103-110.
- BESANSKY N.J., 1999 – Complexities in the analysis of cryptic taxa within the genus *Anopheles*. *Parassitologia*, 41 (1-3) : 97-100.
- BESANSKY N., LEHMANN T., FAHEY G.T., FONTENILLE D., BRAACK L.E., HAWLEY W.A., COLLINS F.H., 1997 – Patterns of mitochondrial variation within and between African malaria vectors, *Anopheles gambiae* and *An. arabiensis*, suggest extensive gene flow. *Genetics*, 147 : 1817-1828.
- BIDLINGMAYER W.L., 1994 – How mosquitoes see traps : role of visual responses. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 10 : 272-279.
- BIGNAMI A., 1898a – Como si prendono le febbri malariche. Ricerca speriment. *Bull. della R. Accad. Med. Di Roma*, 15th November.
- BIGNAMI A., 1898b – The Inoculation Theory of Malarial Infection. *The Lancet*, London, Dec. 3, 10.
- BIGOGA J.D., MANGA L., TITANJI V.P., COETZEE M., LEKE R.G., 2007 – Malaria vectors and transmission dynamics in coastal south-western Cameroon. *Malaria J.*, 6 : 5.
- BILBIE I., CRISTECU A., ENESCU A., TACU V., GIURCA I., CRISTODORESCU NICOLESCU G., 1978 – Up-to-date entomological aspects in the previously endemic areas of malaria in the Danube Plain and Dobrudja. *Arch. Roum. Path. Exper. Microbiol.*, 37 : 389-397.
- BILLINGSLEY P.F., 1990 – Blood digestion in the mosquito, *Anopheles stephensi* Liston (Diptera : Culicidae) : partial characterization and post-feeding activity of midgut aminopeptidases. *Arch. Ins. Biochem. Physiol.*, 15 : 149-163.
- BILLINGSLEY P.F., 1994 – Vector-Parasite interactions for vaccine development. *Intern. J. Parasitol.*, 24 : 53-58.
- BILLINGSLEY P.F., RUIN W., 1992 – The role of the mosquito peritrophic membrane in bloodmeal digestion and infectivity of *Plasmodium* species. *J. Parasitol.*, 78 : 430-440.
- BILLKER O., MILLER A.J., SINDEN R.E., 2000 – Determination of mosquito bloodmeal pH *in situ* by ion-selective microelectrode measurement : implications for the regulation of malarial gametogenesis. *Parasitology*, 120 : 547-551.
- BILLKER O., SHAW M.K., MARGOS G., SINDEN R.E., 1997 – The roles of temperature, pH and mosquito factors as triggers of male and female gametogenesis of *Plasmodium berghei* *in vitro*. *Parasitology*, 115 : 1-7.
- BINKA F.N., KUBAJE A., ADJUIK M., WILLIAMS L.A., LENGELER C., MAUDE G.H., ARMAH G.E., KAJIHARA B., ADIAMAH J.H., SMITH P.G., 1996 – Impact of permethrin impregnated bed-nets on child mortality in Kassena-Nankana district, Ghana : a randomized controlled trial. *Trop. Med. Int. Health*, 1 (2) : 147-154.
- BINKA F.N., HODGSON A., ADJUIK M., SMITH T., 2002 – Mortality in a seven-and-a-half-year follow-up of a trial of insecticide-treated mosquito nets in Ghana. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 96 (6) : 597-599.
- BIRLEY M.H., MUTERO C.M., TURNER I.F., CHADWICK P.R., 1987 – The effectiveness of mosquito coils containing esbiothrin under laboratory and field conditions. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 81 : 163-171.

- BISMIL'DIN F.B., SHAPIEVA Z.Z., ANPILOVA E.N., 2001 – Current malaria situation in the Republic of Kazakhstan. *Med. Parazitol., (Mosk)*, 1: 24-33.
- BLACK R.H., 1968 – *Manual on epidemiology and epidemiological services in malaria programmes*. World Health Org., Geneva.
- BLANCHY S., JULVEZ J., MOUCHET J., 1999 – Stratification épidémiologique du paludisme dans l'archipel des Comores. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 92: 177-184.
- BOCCOLINI D., DI LUCA M., MARINUCCI M., ROMI R., 2002 – *Anopheles subalpinus* (*An. maculipennis* complex): does this species really exist? Results of a molecular study. *Parassitologia*, 44 (suppl. 1): 21.
- BOCCOLINI D., CARRARA G.C., DIA I., FORTES F., CANI P.J., COSTANTINI C., 2005 – Chromosomal differentiation of *Anopheles funestus* from Luanda and Huambo Provinces, western and central Angola. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 73: 1071-1076.
- BOCKARIE M.J., ALEXANDER N., BOCKARIE F., JBAM E., BARNISH G., ALPERS M., 1996 – The late biting habit of parous *Anopheles* mosquitoes and pre-bedtime exposure of humans to infective female mosquitoes. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 90: 23-25.
- BØGH C., CLARKE S.E., PINDER M., SANYANG F., LINDSAY S.W., 2001 – Effect of passive zooprophylaxis on malaria transmission in The Gambia. *J. Med. Entomol.*, 38 (6): 822-828.
- BØGH C., PEDERSEN E.M., MUKOKO D.A., OUMA J.H., 1998 – Permethrin-impregnated bednet effects on resting and feeding behaviour of lymphatic filariasis vector mosquitoes in Kenya. *Med. Vet. Entomol.*, 2 (1): 52-59.
- BOLAD A., NEBIÉ I., ESPOSITO F., BERZINS K., 2004 – The use of impregnated curtains does not affect antibody responses against *Plasmodium falciparum* and complexity of infecting parasite populations in children from Burkina Faso. *Acta Trop.*, 90 (3): 237-247.
- BONNET S., GOUAGNA C., SAFEUKUI I., MEUNIER J.Y., BOUDIN C., 2000 – Comparison of artificial membrane feeding with direct skin feeding to estimate infectiousness of *Plasmodium falciparum* gametocyte carriers to mosquitoes. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 94 (1): 103-106.
- BONNET S., PREVOT G., JACQUES B.J.C., BOUDIN C., BOURGOIN C., 2001 – Transcripts of the malaria vector *Anopheles gambiae* that are differentially regulated in the midgut upon exposure to invasive stages of *Plasmodium falciparum*. *Cellular Microbiology*, 3: 449.
- BONSDORFF M.V., 1991 – [Panorama of diseases in Finland's Army during the Second World War]. *Nordisk Medicin*, 106: 134-136.
- BOREHAM P.F.L., CHANDLER J.A., JOLY J., 1978 – The incidence of mosquitoes feeding on mothers and babies at Kisumu, Kenya. *J. Trop. Med. Hyg.*, 81: 63-67.
- BOUDIN C., BONNET S., TCHUINKAM T., GOUAGNA L.C., GOUNOUE R., MANGA L., 1998 – L'évaluation des niveaux de transmission palustre: méthodologies et paramètres. *Méd. Trop.*, 58 (1): 69-75.
- BOUDIN C., LYANNAZ J., BOSSENSO M.-F., CHAIZE J., CARNEVALE P., 1989 – Production de sporozoïtes de *Plasmodium* humains à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 69 (1): 3-23.
- BOUDIN C., ROBERT V., 2003 – *Plasmodium falciparum*: épidémiométrie de la transmission homme-moustique et de l'infection chez le vecteur. *Bull. Soc. Pathol. Ex.*, 96: 335-340.
- BOUDIN C., ROBERT V., VERHAVE J.-P., CARNEVALE P., MEUWISSEN J., 1988 – Utilisation de la technique ELISA dans le dépistage des moustiques infectés par *Plasmodium falciparum*. *Bull. Org. Mond. Santé*, 66: 87-97.
- BOUMA M., ROWLAND M., 1995 – Failure of passive zooprophylaxis: cattle ownership in Pakistan associated with high prevalence of malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 89: 351-353.
- BOUWMAN H., BECKER P.J., COOPAN R.M., REINECKE A.J., 1992 – Transfer of DDT used in malaria control to infants via breast milk. *Bull. WHO*, 70: 241-250.

- BOUWMAN H., COOPPAN R.M., BECKER P.J., NGXONGO S., 1991a – Malaria control and levels of DDT in serum of two populations in Kwazulu. *J. Toxicol. Environ. Health*, 33 (2) : 141-155.
- BOUWMAN H., COOPPAN R.M., BOTHA M.J., BECKER P.J., 1991b. Serum levels of DDT and liver function of malaria control personnel. *S. Afr. Med. J.*, 79 : 326-329.
- BOUWMAN H., COOPPAN R.M., REINECKE A.J., BECKER P.J., 1990 – Levels of DDT and metabolites in breast milk from Kwa-Zulu mothers after DDT application for malaria control. *Bull. World Health Organ.*, 68 (6) : 761-768.
- BOUWMAN H., SEREDA B., MEINHARDT H.M., 2006 – Simultaneous presence of DDT and pyrethroid residues in human breast milk from a malaria endemic area in South Africa. *Environ. Pollut.*, 144 (3) : 902-917.
- BOYD M.F., 1935 – On the schizogonous cycle of *Plasmodium vivax*, Grassi and Feletti. *American Journal of Tropical Medicine*, 15 : 605-629.
- BOYD M.F., 1949 – *Malariaology. A Comprehensive Survey of All Aspects of This Group of Diseases from a Global Standpoint*. W.B. Saunders Company, 1643 p.
- BOYD M.F., CAIN T.L., MULRENNAN J.A., 1935 – The insectary rearing of *Anopheles quadrimaculatus*. *American Journal of Tropical Medicine*, 15 (3) : 385-402.
- BRABIN B.J., 1983 – An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 61 : 1005-1016.
- BRABIN B.J., VERHOEFF F., CHIMSUKU L., 1996 – Malaria as a factor in low birth weight in Zaïre. *Lancet*, 347 (9000) : 552.
- BRACKS M., 1999 – *Human skin emanations in the host-seeking behaviour of the malaria mosquito Anopheles gambiae*. PhD Dissertation. Wageningen Agricultural University, The Netherlands.
- BRACKS M.A.H., TAKKEN W., 1999 – Incubated human sweat but not fresh sweat attracts the malaria mosquito *Anopheles gambiae sensu stricto*. *J. Chem. Ecol.*, 25 : 662-672.
- BRACKS M.A., ANDERSON R.A., KNOLS B.G., 1999 – Infochemicals on mosquito host selection : human skin microflora and plasmodium parasites. *Parasitol. Today*, 15 : 409-413.
- BRANDICOURT O., 1982 – *Contribution à l'étude du paludisme et de sa relation avec la drépanocytose dans la région de Brazzaville*. Thèse médecine, Paris, université Paris-VII.
- BRANQUINHO M.S., LAGOS C.B., ROCHA R.M., NATAL D., BARATA J.M., COCHRANE A.H., NARDIN E., NUSSENZWEIG R.S., KLOETZEL J.K., 1993 – Anophelines in the state of Acre, Brazil, infected with *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, the variant *P. vivax* VK247 and *P. malariae*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87 : 391-394.
- BRENGUES J., COZ J., 1973 – Quelques aspects fondamentaux de la biologie d'*Anopheles gambiae* Giles (sp A) et d'*An. funestus* Giles en zone de savane humide d'Afrique de l'Ouest. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, 11 : 107-126.
- BRENTLINGER P.E., CORREIA M.A., CHINCHACATA F.S., GIMBEL-SHERR K.H., STUBBS B., MERCER M.A., 2007 – Lessons learned from bednet distribution in Central Mozambique. *Health Policy Plan.*, 22 : 103-110.
- BREY P.T., 1999 – Host-parasite intimacy : how do mosquito defense reactions affect *Plasmodium* sporogonic development ? *Parasitologia*, 41 (1-3) : 177-180.
- BRIEGEL H., LEA A.O., 1975 – Relationship between protein and proteolytic activity in the midgut of mosquitoes. *J. Insect Physiol.*, 21 : 1597-1604.
- BROGDON W.G., MCALLISTER J.C., VULULE J., 1997 – Heme peroxidase activity measured in single mosquitoes identifies individuals expressing an elevated oxidase for insecticide resistance. *Journal of American Mosquito Control Association*, 13 (3) : 233-237.
- BROOKE B.D., KLOKE G., HUNT R.H., KOEKEMOER L.L., TEMU E.A., TAYLOR M.E., SMALL G., HEMINGWAY J., COETZEE M., 2001 – Bioassay and biochemical analysis of insecticide resistance in southern African *Anopheles funestus* (Diptera : Culicidae). *Bull. Ent. Res.*, 91 : 265-272.

- BROWN V., ABDIR ISSAK M., ROSSI M., BARBOZA P., PAUGAM A., 1998 – Epidemic of malaria in north-eastern Kenya. *The Lancet*, 352 : 1356-1357.
- BRUCE-CHWATT L.-J., 1983 – Paludisme et urbanisation. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 76 : 243-249.
- BRUCE-CHWATT L.-J., 1985 – *Essential Malariology*. Second edition, London, William Heinemann Medical Books Ltd, 452 p.
- BRUNHES J., LE GOFF G., GEOFFROY B., 1997 – Anophèles afrotropicaux. I. Descriptions d'espèces nouvelles et changements de statuts taxonomiques (Diptera : Culicidae). *Ann. Soc. Entomol. France*, 33 : 173-183.
- BRUHNS J., LE GOFF G., GEOFFROY B., 1999 – Afro-tropical anopheline mosquitoes. III. Description of three new species: *Anopheles carnevalei* sp. nov., *An. herveyi* sp. nov. and *An. dualaensis* sp. nov., and resurrection of *An. rageai* Mattingly and Adam. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 15 : 552-558.
- BRYAN J.H., 1983 – *Anopheles gambiae* and *A. melas* at Brefet, The Gambia, and their role in malaria transmission. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 77 : 1-12.
- BRYAN J.H., PETRARCA V., DI MEDO M.A., COLUZZI M., 1987 – Adult behaviour of members of the *Anopheles gambiae* complex in The Gambia with special reference to *An. melas* and its chromosomal variants. *Parassitologia*, 29 : 221-249.
- BURGESS R.W., 1962 – Preliminary experiments on the hybridization of *Anopheles gambiae* Giles and *Anopheles melas* Theobald. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 11 : 702-704.
- BURKOT T.R., 1988 – Non-random host selection by Anopheline mosquitoes. *Parasitol. Today*, 4 : 156-161.
- BURKHOT T.R., WILLIAMS J.L., SCHNEIDER I., 1984 – Identification of *Plasmodium falciparum* infected mosquitoes by a double antibody enzyme-linked immunosorbent assay. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 33 : 783-788.
- BUTCHER G.A., 1997 – Antimalarial drugs and the mosquito transmission of *Plasmodium*. *Intern. J. Parasitol.*, 27 : 975-987.
- CACCONE A., MIN G.S., POWELL J.R., 1998 – Multiple origins of cytologically identical chromosome inversions in the *Anopheles gambiae* complex. *Genetics*, 150 (2) : 807-814.
- CAI R., LI C.P., ZHAN X.D., 2003 – Survey of overwintering grounds of adult mosquitoes in Huainan City. *Zhongguo Ji Chong Xue Yu Ji Sheng Bing Za Zhi*, 21 : 310.
- CALVO E., MANS B.J., ANDERSEN J.F., RIBEIRO J.M., 2006 – Function and Evolution of a mosquito salivary protein family. *J. Biol. Chem.*, 281 : 1935-1942.
- CAMBOURNAC F.J.C., HILL R.B., 1940 – Observation on the swarming of *Anopheles maculipennis* var. *atroparvus*. *Am. J. Trop. Med.*, 20 : 133-140.
- CAMPBELL-LENDRUM D., CORVALAN C., NEIRA M., 2006 – Global climate change : implications for international public health policy. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 85 : 235-237.
- CANO J., DESCLAZO M.A., MORENO M., CHEN Z., NZAMBO S., BOBUASKASI L., BUATICHE J.N., ONDO M., MICHA F., BENITO A., 2006 – Spatial variability in the density, distribution and vectorial capacity of anopheline species in a high transmission village (Equatorial Guinea). *Malaria J.*, 5 : 21.
- CARNEVALE P., 1974 – Variations saisonnières d'une population d'*Anopheles nili* (Theobald) 1904 en République populaire du Congo. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd.*, XII : 165-174.
- CARNEVALE, P., 1979 – *Le paludisme dans un village des environs de Brazzaville (R. P. Congo)*. Thèse Dr Sc., Univ. Paris-Sud, n° 2175.
- CARNEVALE P., 1998 – La protection du voyageur contre les piqûres d'arthropodes vecteurs. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 91 : 474-485.
- CARNEVALE P., BOREHAM P. F. F., 1978 – Étude des préférences trophiques d'*Anopheles nili* (Theo.), 1904. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XVI (1-2) : 17-22.
- CARNEVALE P., BOSSENO M.-F., MOLINIER M., LANCIEEN J., LE PONT F., ZOULANI A., 1979 – Étude du cycle gonotrophique d'*Anopheles gambiae* (Diptera, Culicidae) (Giles, 1902) en zone de forêt dégradée d'Afrique centrale. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XVII : 55-75.

- CARNEVALE P., BOSSENSO M.F., ZOULANI A., 1978 – Étude du cycle gonotrophique d'*Anopheles nili* (Theo.), 1904. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XVI (1) : 43-52.
- CARNEVALE P., BOSSENSO M.F., ZOULANI A., MICHEL R., MOLEZ J.-F., 1985 – La dynamique de la transmission du paludisme humain en zone de savane herbeuse et de forêt dégradée des environs nord et sud de Brazzaville, R. du Congo. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XXIII (2) : 95-115.
- CARNEVALE P., FRÉZIL J.-L., BOSSENSO M.-F., LE PONT F., LANCIEN J., 1978 – Étude de l'agressivité d'*Anopheles gambiae* A en fonction de l'âge et du sexe des sujets humains. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 56 : 147-154.
- CARNEVALE P., GUILLET P., ROBERT V., FONTENILLE D., DOANNIO J., COOSEMANS M., MOUCHET J., 1999 – Diversity of malaria in rice growing areas of the Afrotropical region. *Parassitologia*, 41 : 273-276.
- CARNEVALE P., LE GOFF G., TOTO J.C., ROBERT V., 1992 – *Anopheles nili* as the main vector of human malaria in villages of southern Cameroon. *Med. Vet. Entomol.*, 6 : 135-138.
- CARNEVALE P., MOLINIER M., BOSSENSO M.-F., MOUCHET J., 1978 – Relations mathématiques dans la maturation des follicules ovariens des femelles pares d'*Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae). *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XVI (2) : 121-127.
- CARNEVALE P., MOLINIER M., MOUCHET J., 1977 – Relations mathématiques dans la maturation des follicules ovariens des femelles pares d'*Anopheles nili* (Theo.), 1904. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XV : 23-27.
- CARNEVALE P., MOUCHET J., 1980 – Le paludisme en zone de transmission continue en région afrotropicale. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XVIII (2) : 162-171.
- CARNEVALE P., MOUCHET J., 1997 – La protection individuelle contre les insectes vecteurs. *Méd. Trop.*, 576 : 505-510.
- CARNEVALE P., MOUCHET J., 2001 – La lutte antivectorielle au Cameroun. Passé, présent et avenir. *Réflexions. Bull. Soc. Path. Exot.*, 94 : 202-209.
- CARNEVALE P., ROBERT V., BOUDIN C., HALNA J.-M., PAZART L., GAZIN P., RICHARD A., MOUCHET J., 1988 – La lutte contre le paludisme par des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides au Burkina Faso. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 81 : 832-846.
- CARNEVALE P., ROBERT V., LE GOFF G., FONDJO E., MANGA L., AKOGBETO M., CHIPPAUX J.-P., MOUCHET J., 1993 – Données entomologiques sur le paludisme urbain en Afrique tropicale. *Cahiers Santé*, 3 : 239-245.
- CARNEVALE P., ROBERT V., MOLEZ J.-F., BAUDON D., 1984 – Épidémiologie générale : faciès épidémiologiques des paludismes en Afrique subsaharienne. *Études Médicales*, 3 : 123-133.
- CARNEVALE P., ZOULANI A., 1975 – Agressivité d'*Anopheles nili* (Theobald), 1904 à l'intérieur et à l'extérieur des maisons. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XIII (2) : 69-73.
- CARRARA G.C., PETRARCA V., NIANG M., COLUZZI M., 1990 – *Anopheles pharoensis* and transmission of *Plasmodium falciparum* in the Senegal River delta, West Africa. *Med. Vet. Entomol.* 4 : 421-424.
- CARTER R., GRAVES P. M., 1988. – « Gametocytes ». In Wernsdorfer W.H., McGregor I. eds. : *Malaria. Principles and practice of malariology*, Churchill Livingstone, 1 : 1-59.
- CARTER R., MENDIS K.N., ROBERTS D., 2000 – Spatial targeting of interventions against malaria. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 78 : 1401-1411.
- CARTER V., NACER A.M., UNDERHILL A., SINDEN R.E., HURD H., 2007 – Minimum requirements for ookinete to oocyst transformation in *Plasmodium*. *Int. J. Parasitol.*, 37 (11) : 1221-1232.
- CARTERON B., MORVAN D., RODHAIN F., 1978 – La question de l'endémie palustre en République de Djibouti. *Méd. Trop.*, 38 : 299-304.
- CASIMIRO S., COLEMAN M., MOHLOAI P., HEMINGWAY J., SHARP B., 2006a – Insecticide resistance in *Anopheles funestus* (Diptera : Culicidae) from Mozambique. *J. Med. Entomol.*, 43 : 267-275.

- CASIMIRO S., COLEMAN M., HEMINGWAY J., SHARP B., 2006b – Insecticide resistance in *Anopheles arabiensis* and *Anopheles gambiae* from Mozambique. *J. Med. Entomol.*, 43 : 276-282.
- CAVALIÉ P., MOUCHET J., 1961 – Les campagnes expérimentales d'éradication du paludisme dans le nord de la République du Cameroun. I- Les vecteurs et l'épidémiologie du paludisme dans le Nord-Cameroun. *Méd. Trop.*, 21 : 847-870.
- CDC, 2004 – Multifocal autochthonous transmission of malaria. Florida, *MMWR*, 53 : 412-413.
- CELLI A., 1901 – *Malaria According to the New Researches*. London, Longmans, Green, Co.
- CHADEE D.D., 1994 – Seasonal abundance, biting cycle, and parity of the mosquito *Anopheles homunculus* in Trinidad. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 10 : 522-526.
- CHAMPAGNE D.E., RIBEIRO J.M., 1994 – Sialokinin I and II : vasodilatory tachykinins from the yellow fever mosquito *Aedes aegypti*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91 (1) : 138-142.
- CHAMPAGNE D.E., SMARTT C.T., RIBEIRO J.M., JAMES A.A., 1995 – The salivary gland-specific apyrase of the mosquito *Aedes aegypti* is a member of the 5'-nucleotidase family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92 (3) : 694-698.
- CHAMPAGNE D.E., VALENZUELA J.G., 1996 – « Pharmacology of haematophagous arthropod saliva. » In Wikel S.K., ed. : *The Immunology of host-ectoparasitic arthropod relationships*, Wallingford, CAB international : 85-106.
- CHANDRE F., DARRIET F., DUCHON S., FINOT L., MANGUIN S., CARNEVALE P., GUILLET P., 2000 – Modifications of pyrethroid effects associated with kdr mutation in *Anopheles gambiae*. *Med. Vet. Ent.*, 14 : 81-88.
- CHANDRE F., DARRIET F., MANGA L., AGOKBETO M., FAYE O., MOUCHET J., GUILLET P., 1999a – Status of pyrethroid resistance in *Anopheles gambiae sensu lato*. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 77 : 230-234.
- CHANDRE F., DARRIET F., MANGUIN S., BRENGUES C., CARNEVALE P., GUILLET P., 1999b – Pyrethroid cross resistance spectrum among populations of *Anopheles gambiae s.s.* from Côte d'Ivoire. *J. Am. Mosq. Ctrl. Assoc.*, 15 : 53-59.
- CHANDRE F., MANGUIN S., BRENGUES C., DOSSOU YOVO J., DARRIET F., DIABATÉ A., CARNEVALE P., GUILLET P., 1999c – Current distribution of a pyrethroid resistance gene (kdr) in *Anopheles gambiae* complex from West Africa and further evidence for reproductive isolation of the Mopti form. *Parasitologia*, 41 (1-3) : 319-322.
- CHARLWOOD J.D., ALECRIM W.A., 1989 – Capture-recapture studies with the South American malaria vector *Anopheles darlingi* Root. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 83 : 569-576.
- CHARLWOOD J.D., GRAVES P.M., MARSHALL T.F., 1988 – Evidence for a "memorized" host range in *Anopheles farauti* females in Papua New Guinea. *Med. Vet. Entomol.*, 2 : 101-108.
- CHARLWOOD J.D., KIHONDA J., SAMA S., BILLINGSLEY P.F., HEIZ B., TAKEN W., 1995 – The rise and fall of *Anopheles arabiensis* (Diptera : Culicidae) in a Tanzanian village. *Bull. Ent. Res.*, 85 : 37-44.
- CHARLWOOD J.D., PINTO J., SOUSA C.A., MADSEN H., FERREIRA C., DO ROSARIO V.E., 2002 – The swarming and mating behavior of *Anopheles gambiae s.s.* (Diptera : Culicidae) from Sao Tomé Island. *J. Vect. Ecol.*, 27 : 178-183.
- CHARLWOOD J.D., VIJ R., BILLINGSLEY P.F., 2000 – Dry season refugia of malaria-transmitting mosquitoes in a dry-savannah zone of East Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 62 : 726-732.
- CHARLWOOD J.D., WILKES T.J., 1979 – Studies on the age composition of samples of *Anopheles darlingi* Root (Diptera : Culicidae) in Brazil. *Bull. Ent. Res.*, 69 : 337-342.
- CHARMOT G., ROZE J.-M., 1978 – Paludisme de forêt et de savane dans l'Afrique de l'Ouest. *Bull. Sect. Géogr.* 83 : 75-80.
- CHAUVET G., BENZERROUG E. H., DJIBO A., DOUMBO O., ROBERT V., TOURÉ Y., 1990 – Potentiel de transmission du paludisme dans la zone saharo-sahélienne de la route transsaharienne. *Bull. Soc. Franç. Parasitol.*, 8 (suppl. 2) : 724
- CHECCHI F., COX J., BALKIA S., TAMRAT A., PRIOTTO G., ALBERTI K.P., GUTHMANN J.P., 2006 – Malaria epidemics and interventions, Kenya, Burundi, southern Sudan, and Ethiopia, 1999-2004. *Emerg. Inf. Dis.*, 12 : 1477-1485.

- CHEN B., BUTLIN R.K., PEDRO P.M., WANG X.Z., HARBACH R.E., 2006 – Molecular variation, systematics and distribution of the *Anopheles fluviatilis* complex in southern Asia. *Med. Vet. Entomol.*, 20 : 33-43.
- CHEN B., HARBACH R.E., BUTLIN R.K., 2002 – Molecular and morphological studies on the *Anopheles minimus* group of mosquitoes in southern China : taxonomic review, distribution and malaria vector status. *Med. Vet. Entomol.*, 16 : 253-265.
- CHEN P., TU Y., WANG F., LI F., YANG L., 1998 – [Effect of dihydroquinghaosu on the development of *Plasmodium yoelii yoelii* in *Anopheles stephensi*]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*, 16 : 421-424.
- CHOMCHARIN Y., HARINASUTA T., 1981 – Blood volume ingested by *Anopheles dirus* using membrane feeding. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.*, 12 : 123-124.
- CHOUAÏBOU M., ETANG J., BRÉVAULT T., NWANE P., HINZOMBÉ C.K., MIMPFOUNDI R., SIMARD F., 2008 – 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*, 13 : 476-486.
- CHOU MARA R., HAMON J., RICOSSE J., BAILLY H., ADAM J.-P., 1959 – Le paludisme dans la zone pilote de Bobo-Dioulasso, Haute-Volta. *Cah. Orstom*, n° 1, 123 p
- CHRISTOPHERS S.R., 1911 – The Development Of The Egg Follicle In Anophelines. *Paludism*, 2 : 73-88.
- CHRISTOPHERS S.R., PURI I.M., 1931 – Species and varieties of the *funestus* series of *Anopheles*. *Rec. Malar. Surv. India*, 2 : 481.
- CHRISTOPHIDES G.K., ZDOBNOV E., BARILLAS-MURY C., BIRNEY E. *et al.*, 2002 – Immunity-related genes and gene families in *Anopheles gambiae*. *Science* 298 (5591) : 159-165.
- CLARKE S.E., BØGH C., BROWN R.C., PINDER M., WALRAVEN G.E., LINDSAY S.W., 2001 – Do untreated bednets protect against malaria? *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 95 (5) : 457-462.
- CLAUSTRE J., VENTURIN C., NADIRÉ M., FAURAN P., 2001 – Vecteurs de paludisme en Guyane française : étude dans un foyer épidémique proche de Cayenne (1989-1998). *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 94 (4) : 353-357.
- CLEMENTS A.N., 1992 – *The Biology of Mosquitoes. Vol 1. Development, nutrition and reproduction*. London, Chapman, Hall pub., 509 p.
- CLEMENTS A.N., 1999 – *The Biology of Mosquitoes. Vol 2. Sensory reception and behaviour*. Wallingford, CABI pub., 740 p.
- COATNEY G.R., COLLINS W.E., WARREN MCW., CONTACOS P.G., 1971 – *The Primate malaras*. Washington, US Gov. Print. Off.
- COENE J., 1993 – Malaria in urban and rural Kinshasa : the entomological input. *Med. Vet. Entomol.*, 7 : 1217-137.
- COENE J., NGIMBI P., MULUMBA M.P., WERY M., 1989 – Ineffectiveness of mosquito coils in Kinshasa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 83 : 568-569.
- COETZEE M., FONTENILLE D., 2004 – Advances in the study of *Anopheles funestus*, a major vector of malaria in Africa. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 34 (7) : 599-605.
- COETZEE M., CRAIG M., LE SUEUR D., 2000 – Distribution of African malaria mosquitoes belonging to the *Anopheles gambiae* complex. *Parasitology Today*, 16 : 74-77.
- COETZEE M., ESTRADA-FRANCO J.G., WUNDERLICH C.A., HUNT R.H., 1999 – Cytogenetic evidence for a species complex within *Anopheles pseudopunctipennis* Theobald (Diptera : Culicidae). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 60 (4) : 649-653.
- COHUET A., DIA I., SIMARD F., RAYMOND M., FONTENILLE D., 2004a – Population structure of the malaria vector *Anopheles funestus* in Senegal based on microsatellite and cytogenetic data. *Insect Mol. Biol.*, 13 : 251-258.
- COHUET A., DIA I., SIMARD F., RAYMOND M., ROUSSET F., ANTONIO-NKONDJIO C., AWONO-AMBENE P.H., WONDJI C.S., FONTENILLE D., 2005 – Gene flow between chromosomal forms of the malaria vector *Anopheles funestus* in Cameroon, Central Africa, and its relevance in malaria fighting. *Genetics*, 169 : 301-311.

- COHUET A., OSTA M.A., MORLAIS I., AWONO-AMBENE P., MICHEL K., SIMARD F., CHRISTOPHIDES G.K., FONTENILLE D., KAFATOS F.C., 2006 – *Anopheles* and *Plasmodium*: from laboratory models to natural systems in the field. *EMBO Rep.*, 7 (12) : 1285-1289.
- COHUET A., SIMARD F., TOTO J.C., KENGNE P., COETZEE M., FONTENILLE D., 2003 – Species identification within the *Anopheles funestus* group of malaria vectors in Cameroon and evidence for a new species. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 69 (2) : 200-205.
- COHUET A., SIMARD F., WONDJI C.S., ANTONIO-NKONDJIO C., AWONO-AMBENE P., FONTENILLE D., 2004b – High malaria transmission intensity due to *Anopheles funestus* (Diptera : Culicidae) in a village of savannah-forest transition area in Cameroon. *J. Med. Entomol.*, 41 : 901-905.
- COLEMAN R.E., POLSA N., EIKARAT N., KOLLARS T.M. Jr, SATTABONGKOT J., 2001 – Prevention of sporogony of *Plasmodium vivax* in *Anopheles dirus* mosquitoes by transmission-blocking antimalarials. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 65 : 214-218.
- COLLINS F.H., BESANSKY N.J., 1994 – Vector biology and control of malaria in Africa. *Science*, 264 : 1874-1875.
- COLLINS F.H., KAMAU L., RANSON H.A., VULULE J.M., 2000 – Molecular entomology and prospects for malaria control. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 78 : 1412-1423.
- COLLINS F.H., PASKEWITZ S.M., 1996 – A review of the use of ribosomal DNA to differentiate among cryptic *Anopheles* species. *Insect Mol. Biol.*, 5 : 1-9.
- COLLINS F.H., SAKAI R.K., VERNICK K.D., PASKEWITZ S., SEELEY D.C., MILLER L.H., COLLINS W.E., CAMPBELL C.C., GWADZ R.W., 1986 – Genetic selection of a *Plasmodium*-refractory strain of the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Science*, 234 : 607-610.
- COLLINS F.H., SAUNDERS R.D.C., KAFATOS F.C., ROTH C., KE Z., WANG X., DYMBROWSKI K., TON L., HOGAN J., 1999 – Genetics in the study of mosquito susceptibility to *Plasmodium*. *Parassitologia*, 41 : 163-168.
- COLLINS F.H., ZHENG L., PASKEWITZ S.M., KAFATOS F.C., 1997 – Progress in the map-based cloning of the *Anopheles gambiae* genes responsible for the encapsulation of malarial parasites. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 91 : 517-521.
- COLLINS W.E., JEFFERY G.M., 1999a – A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with *Plasmodium falciparum*: development of parasitologic and clinical immunity during primary infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 61S : 4-19.
- COLLINS W.E., JEFFERY G.M., 1999b – A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with *Plasmodium falciparum*: development of parasitologic and clinical immunity following secondary infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 61S : 20-35.
- COLUZZI M., 1966 – Osservazioni comparative sul cromosoma X nelle specie A e B del complesso *Anopheles gambiae*. *R. Acad. Naz. Lincei*, 40 : 671-678.
- COLUZZI M., 1968 – Cromosomi politenici delle cellule nutrici ovariche del complesso *gambiae* del genere *Anopheles*. *Parassitologia*, 10 : 179-184.
- COLUZZI M., 1970 – Sibling species in *Anopheles* and their importance in malariology. *Misc. Pub. Ent. Soc. Am.*, 7 : 63-77.
- COLUZZI M., 1982 – Spatial distribution of chromosomal inversions and speciation in Anopheline mosquitoes. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 96 : 143-153.
- COLUZZI M., 1993 – Advances in the study of Afrotropical malaria vectors. *Parassitologia*, 35 : 23-29.
- COLUZZI M., 1994 – Malaria and the Afrotropical ecosystems : impact of man-made environmental changes. *Parassitologia*, 36 : 223-227.
- COLUZZI M., 1999 – The clay feet of the malaria giant and its African roots : hypotheses and inferences about origin, spread and control of *Plasmodium falciparum*. *Parassitologia*, 41 : 277-283.
- COLUZZI M., 2000 – Malaria eradication in Calabria, residual anopheles and transmission risk. *Parassitologia*, 42 : 211-217.

- COLUZZI M., PETRARCA V., DI DECO M.A., 1985 – Chromosomal inversion intergradation and incipient speciation in *Anopheles gambiae*. *Boll. Zool.*, 52 : 45-63.
- COLUZZI M., SABATINI A., 1967 – Cytogenetic observations on species A and B of the *Anopheles gambiae* complex. *Parassitologia*, 9 : 73-88.
- COLUZZI M., SABATINI A., 1968 – Cytogenetic observations on species C of the *Anopheles gambiae* complex. *Parassitologia*, 10 : 155-166.
- COLUZZI M., SABATINI A., DELLA TORRE A., DI DECO M.A., PETRARCA V., 2002 – A polytene chromosome analysis of the *Anopheles gambiae* species complex. *Science*, 298 : 1415-1418.
- COLUZZI M., SABATINI A., PETRARCA V., DI DECO M.A., 1977 – Behavioral divergences between mosquitoes with different inversion karyotypes in polymorphic populations of the *Anopheles gambiae* complex. *Nature*, 266 : 832-833.
- COLUZZI M., SABATINI A., PETRARCA V., DI DECO M.A., 1979 – Chromosomal differentiation and adaptation to human environment in the *Anopheles gambiae* complex. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 73 : 483-497.
- COMBEMALE P., DERUAZ D., VILLANOVA D., GUILLAUMONT P., 1992 – Les insectifuges ou les repellents. *Ann. Dermatol. Vénéreol.*, 119 : 411-434.
- CONN J.E., BOLLBACK J.P., ONYABE D.Y., ROBINSON T.N., WILKERSON R.C., POVOA M.M., 2001 – Isolation of polymorphic microsatellite markers from the malaria vector *Anopheles darlingi*. *Mol. Ecol. Notes*, 1 : 223-225.
- CONN J.E., PUERTAS Y.R., SEAWRIGHT J.A., 1993 – A new cytotype of *Anopheles nuneztovari* from western Venezuela and Colombia. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 9 : 294-301.
- CONN J.E., ROSA-FREITAS M.G., LUZ S.L., MOMEN H., 1999 – Molecular population genetics of the primary malaria vector *Anopheles darlingi* using mtDNA. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 15 : 468-474.
- CONN J.E., WILKERSON R.C., SEGURA M.N., DE SOUZA R.T., SCHLICHTING C.D., WIRTZ R.A., PÓVOA M.M., 2002 – Emergence of a new neotropical malaria vector facilitated by human migration and changes in land use. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 66 : 18-22.
- CONNOLLY M.A., GAYER M., RYAN M.J., SALAMA P., SPIEGEL P., HEYMANN D.L., 2004 – Communicable diseases in complex emergencies : impact and challenges. *Lancet*, 364 : 1974-1983.
- CONTEH L., SHARP B.L., STREAT E., BARRETO A., KONAR S., 2004 – The cost and cost-effectiveness of malaria vector control by residual insecticide house-spraying in southern Mozambique : a rural and urban analysis. *Trop. Med. Int. Hlth.*, 9 : 125-132.
- COOSEMANS M., 1985 – Comparaison de l'endémicité palustre en zone de riziculture et de culture du coton dans la plaine de la Rusizi, Burundi. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 65 : 187-200.
- COOSEMANS M., MOUCHET J., 1990 – Consequences of rural development on vectors and their control. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 70 : 5-23.
- COOSEMANS M., PETRARCA V., BARUTWANAYO M., COLUZZI M., 1989 – Species of the *Anopheles gambiae* complex and chromosomal polymorphism in a rice-growing area of the Rusizi Valley (Republic of Burundi). *Parassitologia*, 31 : 113-122.
- COOSEMANS M., WERY M., STORME B., HENDRIX L., MFI SI B., 1984 – Épidémiologie du paludisme dans la plaine de la Rusizi. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 64 : 135-158.
- CORBEL V., CHANDRE F., DARRIET F., LARDEUX F., HOUGARD J.M., 2003 – Synergism between permethrin and propoxur against *Culex quinquefasciatus* mosquito larvae. *Medical and Veterinary Entomology*, 17 (2) : 158-164.
- CORBEL V., DARRIET F., CHANDRE F., HOUGARD J.M., 2002 – Insecticide mixtures for mosquito net impregnation against malaria vectors. *Parasite*, 9 (3) : 255-259.
- CORBEL V., N'GUESSAN R., BRENGUES C., CHANDRE F., DJOGBENOU L., MARTIN T., AKOGBETO M., HOUGARD J.M., ROWLAND M., 2007 – Multiple resistance mechanisms in *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* from Benin, West Africa. *Acta Trop.*, 101 (3) : 207-216.

- CORNEL A.J., COETZEE M., VAN RENSBURG A.J., KOEKEMOER L.L., HUNT R.H., COLLINS F.H., 1997 – Ribosomal DNA-polymerase chain reaction assay discriminates between *Anopheles quadrimaculatus* and *An. merus* (Diptera : Culicidae). *J. Med. Entomol.*, 34 (5) : 573-577.
- CORNEL A.J., PORTER C.H., COLLINS F.H., 1996 – Polymerase chain reaction species diagnostic assay for *Anopheles quadrimaculatus* cryptic species (Diptera : Culicidae) based on ribosomal DNA ITS2 sequences. *J. Med. Entomol.*, 33 : 109-116.
- CORNELIE S., REMOUÉ F., DOUCOURE S., NDIAYE T., SAUVAGE F.X., BOULANGER D., SIMONDON F., 2007 – An insight into immunogenetic salivary proteins of *Anopheles gambiae* in African children. *Malaria J.*, 6 : 75.
- CORK A., PARK K.C., 1996 – Identification of electrophysiologically-active compounds for the malaria mosquito, *Anopheles gambiae*, in human sweat extracts. *Med. Vet. Ent.*, 10 : 269-276.
- COSTANTINI C., 1996 – « Introduction III : odours for host-finding mosquitoes ». In Bock R.G., Cardew G. eds. : *Olfaction in Mosquito-Host Interactions*, UK, Chichester, John Wiley Sons Ltd, CIBA Foundation Symposium, : 124-131.
- COSTANTINI C., BESANSKY N., 2000 – Molecular entomology in Africa. *Parasitol. Today*, 16 (1) : 6-7.
- COSTANTINI C., BIRKETT M.A., GIBSON G., ZIESMANN J., SAGNON N'F., MOHAMMED H.A., COLUZZI M., PICKETT J.A., 2001 – Electroantennogram and behavioural responses of the malaria vector *Anopheles gambiae* to human-specific sweat components. *Med. Vet. Ent.*, 15 : 259-266.
- COSTANTINI C., GIBSON G., SAGNON N., DELLA TORRE A., BRADY J., COLUZZI M., 1996a – Mosquito responses to carbon dioxide in a West African savanna village. *Med. Vet. Ent.*, 10 : 220-227. NW
- COSTANTINI C., LI S.G., DELLA TORRE A., SAGNON N'F., COLUZZI M., TAYLOR C.E., 1996b – Density, survival and dispersal of *Anopheles gambiae* complex mosquitoes in a West African Sudan savanna village. *Med. Vet. Entomol.*, 10 : 203-219.
- COSTANTINI C., SANON N., ILBOUDO-SANOGO E., COLUZZI M., BOCCOLINI D., 1999 – Chromosomal and bionomic heterogeneities suggest incipient speciation in *Anopheles funestus* from Burkina Faso. *Parassitologia*, 41 : 595-611.
- COSTANTINI C., SAGNON N'F., DELLA TORRE A., DIALLO M., BRADY J., GIBSON G., COLUZZI M., 1998 – Odour-mediated host preferences of West African mosquitoes, with particular reference to malaria vectors. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 58 : 56-63.
- COT S., MATRA R., RABARIJAONA L., ROBERT V., RAHARIMALALA L., RAVELOSON A., ARIEY F., 2006 – Mise en évidence d'une transmission urbaine autochtone du paludisme à Antananarivo, Madagascar. *Méd. Trop.*, 66 : 143-148.
- COTTRELL G., MARY J.Y., BARRO D., COT M., 2007 – The importance of the period of malaria infection during pregnancy on birth weight in tropical Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 76 : 849-854.
- COUNCILMAN W.T., ABBOTT A.C., 1885 – A Contribution to the Pathology of Malarial Fever. *Am. J. M. Sc.*, 89 : 416.
- COURA J.R., SUARE-MUTIS M., LADEIA-ANDRADE S., 2006 – A new challenge for malaria control in Brazil : asymptomatic *Plasmodium* infection : A Review. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 101 : 229-237.
- COZ J., GRUCHET H., CHAUVET G., COZ M., 1961 – Estimation du taux de survie chez les anophèles. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 54 : 1353-1358.
- COZ J., PICQ J.J., 1972 – Étude au laboratoire de la réceptivité à *Laverania falcipara* d'*Anopheles gambiae* A et *Anopheles gambiae* B. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 65 : 668-675.
- COYNE J.A., ORR H.A., 1998 – The evolutionary genetics of speciation. *Philo. Trans. Roy. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 353 : 287-305.
- CRACRAFT, J., 1983 – Species concepts and Speciation analysis. *Curr. Ornithol.*, 1 : 159-187.
- CRAIG M.H., SNOW R.W., LE SUEUR D.A., 1999 – A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Parasitology Today*, 15 : 105-111.

- CRAMPTON J.M., STOWELL S.L., KARRAS M., SINDEN R.E., 1999 – Model systems to evaluate the use of transgenic haematophagous insects to deliver protective vaccines. *Parassitologia*, 41 (1-3) : 473-477.
- CRAMPTON J.M., WARREN A., LYCETT G.J., HUGUES M.A., COMLEY I.P., EGGLESTON P., 1994 – Genetic manipulation of insect vectors as a strategy for the control of vector-borne disease. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 88 : 3-12.
- CREWS-OYEN A.E., KUMAR V., COLLINS F.H., 1993 – Association of two esterase genes, a chromosomal inversion and susceptibility to *Plasmodium cynomolgi* in the African malaria vector *Anopheles gambiae*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 49 : 341-347.
- CROSS A.P., SINGER B., 1991 – Modelling the development of resistance of *Plasmodium falciparum* to anti-malarial drugs. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 85, 349-355.
- CUADROS J., CALVENTE M.J., BENITO A., ARÉVALO J., CALERO M.A., SEGURA J., RUBIO J.M., 2002 – *Plasmodium ovale* Malaria Acquired in Central Spain. *Em. Inf. Dis.*, 8 : 1506-1508.
- CUAMBA N., CHOI K.S., TOWNSON H., 2006 – Malaria vectors in Angola : distribution of species and molecular forms of the *Anopheles gambiae* complex, their pyrethroid insecticide knockdown resistance (kdr) status and *Plasmodium falciparum* sporozoite rates. *Malaria J.*, 5 : 2.
- CURTIS C.F., JANA-KARA B., MAXWELL C.A., 2003 – Insecticide-treated nets : impact on vector populations and relevance of initial intensity of transmission and pyrethroid resistance. *J. Vector Borne Dis.*, 40 (1-2) : 1-8.
- CURTIS C.F., LINES J.D., 1987 – Insecticides in the management of insect vectors of tropical disease. *Insect Science and its Application*, 8 : 709-714.
- CURTIS C.F., OTOO L.N., 1986 – A simple model of the build-up of resistance to mixtures of antimalarial drugs. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 80 : 889-892.
- CZEHER C., LABBO R., DJIBRILLA A., HERE L., ARZIKA I., DUCHEMIN J.B., 2006 – ELISA study of oocyst-sporozoite transition in malaria vectors. *Parasite*, 13 : 257-261.
- D'ALESSANDRO U., COOSEMANS M., 1997 – Concerns on long-term efficacy of an insecticide-treated bednet programme on child mortality. *Parasitol. Today*, 13 : 124-125.
- D'ALESSANDRO U., OLALEYE B.O., MCGUIRE W., LANGEROCK P., BENNETT S., AIKINS M.K., THOMSON M.C., CHAM M.K., CHAM B.A., GREENWOOD B.M., 1995a – Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. *Lancet*, 345 (8948) : 479-483.
- D'ALESSANDRO U., OLALEYE B.O., MCGUIRE W., THOMSON M.C., LANGEROCK P., BENNETT S., GREENWOOD B.M., 1995b – A comparison of the efficacy of insecticide-treated and untreated bed nets in preventing malaria in Gambian children. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 89 (6) : 596-598.
- DALVIE M.A., MYERS J.E., THOMPSON M.L., DYER S., ROBINS T.G., OMAR S., RIEBOW J., MOLEKWA J., KRUGER P., MILLAR R., 2004 – The hormonal effects of long-term DDT exposure on malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa. *Environmental Research*, 96 : 9-19.
- DANIEL T.L., KINGSOLVER J.G., 1983 – Feeding strategy and their mechanics of flood sucking in insects. *J. Theo. Biol.*, 105 : 661-672.
- DANIELOVA V., 1975 – Overwintering of mosquito-borne viruses. *Med. Biol.*, 53 : 282-287.
- DANIS M., MOUCHET J., GIACOMINI T., GILLET P., LEGROS F., BELKAID M., 1996 – Paludisme autochtone et introduit en Europe. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 26 : 393-396.
- DARRIET F., ROBERT V., THO VIEN N., CARNEVALE P., 1984 – Évaluation de l'efficacité sur les vecteurs de paludisme de la perméthrine en imprégnation sur les moustiquaires intactes et trouées. *WHO/VBC/ 84.899* et *WHO/MAL/84.1008*.

- DARRIET F., N'GUESSAN R., CARNEVALE P., 2000 – Évaluation en cases-pièges de l'effet protecteur de moustiquaires non imprégnées d'insecticides dans la prévention des piqûres d'*Anopheles gambiae* s.s. *Cahiers Santé*, 10 : 413-417.
- DARRIET F., N'GUESSAN R., HOUGARD J.-M., TRAORÉ-LAMIZANA M., CARNEVALE P., 2002 – Un outil expérimental indispensable à l'évaluation des insecticides : les cases pièges. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 95 : 299-303.
- DAS M.K., PRASAD R.N., 1991 – Evaluation of mosquito fish *Gambusia affinis* in the control of mosquito breeding in rice fields. *Indian J. Malariol.*, 28 : 171-177.
- DASKOVA N.G., RASNICYN S.P., 1982 – Review of data on susceptibility of mosquito in the USSR to imported strains of malaria parasites. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 60 : 893-897.
- DAVID J.P., STRODE C., VONTAS J., NIKOU D., VAUGHAN A., PIGNATELLI P.M., LOUIS C., HEMINGWAY J., RANSON H., 2005 – The *Anopheles gambiae* detoxification chip : a highly specific microarray to study metabolic-based insecticide resistance in malaria vectors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102 (11) : 4080-4408.
- DAVIDSON G., 1964 – The five mating-types in the *Anopheles gambiae* complex. *Rivista di Malariologia*, 13 : 167-183.
- DAVIDSON G., JACKSON C.E., 1962 – Incipient speciation in *Anopheles gambiae* Giles. *Bull. Wld. Hlth. Organ.*, 27 : 303-305.
- DEBBOUN M., FRANCES S.P., STRICKMAN D., 2007 – *Insects Repellents. Principles, Methods, and Uses*. CRC Press, 495 p.
- DE JONG R., KNOLS B.G.J., 1995a – Olfactory responses of host seeking *Anopheles gambiae* ss Giles (Diptera : Culicidae). *Acta Tropica*, 59 : 333-335.
- DE JONG R., KNOLS B.G.J., 1995b – Selection of biting sites on man by two malaria mosquito species. *Experientia*, 51 : 80-84.
- DE JONG R., KNOLS B.G.J., 1996 – Selection of biting sites by mosquitoes. In: *Olfaction in mosquito-host interactions*, Wiley, United Kingdom, Ciba Foundation : 89-108.
- DEKKER T., TAKKEN W., KNOLS B.G.J., BOUMAN E., DE LAAK S., DE BEVER A., HUISMAN P.W.T., 1998 – Selection of biting sites on a human host by *Anopheles gambiae* s.s., *An. arabiensis* and *An. quadriannulatus*. *Entomol. Exp. Appl.*, 87 : 295-300.
- DELLA TORRE A., FANELLO C., AKOGBETO M., DOSSOU-YOVO J., FAVIA G., PETRARCA V., COLUZZI M., 2001 – Molecular evidence of incipient speciation within *Anopheles gambiae* s.s. in West Africa. *Insect Mol. Biol.*, 10 : 3-7.
- DELLA TORRE A., TU Z., PETRARCA V., 2005 – On the distribution and genetic differentiation of *Anopheles gambiae* s.s. molecular forms. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 35 : 755-769.
- DE MEILLON B., 1934 – Observations on *Anopheles funestus* and *Anopheles gambiae* in the Transvaal. *Publ. S. Afr. Inst. Med. Res.*, 6 : 195-248.
- DE MEILLON B., VAN EEDEN G.J., COETZEE L., COETZEE M., MEISWINKEL R., DU TOIT L.N., HANSFORD C.F., 1977 – Observations of a species of the *Anopheles funestus* subgroup, a suspected exophilic vector of malaria parasites in north-eastern Transvaal, South Africa. *Mosq. News*, 37 : 657-661.
- DE MERIDA A.M., PALMIERI M., YURRITA M., MOLINA E., BLACK W.C., 1999 – Mitochondrial DNA variation among *Anopheles albimanus* populations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 61 : 230-239.
- DEMPSTER T.E., 1848 – Notes on the Application of the Test of Organic Disease of the Spleen as an Easy and Certain Method of Detecting Malarious Localities in Hot Climate. Reprinted in *Rec. Mal. Surv. India*, 1 : 69.
- DENNETT J.A., MEISCH M.V., 2000 – Effectiveness of aerial- and ground-applied *Bacillus* formulations against *Anopheles quadrimaculatus* larvae in Arkansas rice plots. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 16 (3) : 229-233.
- DEPARIS X., FRERE B., LAMIZANA M., N'GUESSAN R., LEROUX F., LEFEVRE P., FINOT L., HOUGARD J.M., CARNEVALE P., GILLET P., BAUDON D., 2004 – Efficacy of permethrin-treated uniforms in combination with DEET tropical repellent for protection of French military troops in Côte d'Ivoire. *J. Med. Entomol.*, 41 (5) : 914-921.

- DESFONTAINE M., GELAS H., CABON H., GOGHOMOU A., KOUAKA BEMBA D., CARNEVALE P., 1990 – Évaluation des pratiques et des coûts de lutte antivectorielle à l'échelon familial en Afrique centrale. II- La ville de Douala (Cameroun). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 70 : 137-144.
- DESFONTAINE M., GELAS H., KOUAKA BEMBA D., GOGHOMOU A., CARNEVALE P., 1989 – Évaluation des pratiques et des coûts de lutte antivectorielle à l'échelon familial en Afrique centrale. I- Enquête dans la ville de Yaoundé (Cameroun). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 82 : 558-565.
- DETINOVA T.S., 1962 – Age-grouping methods in Diptera of medical importance with special reference to some vectors of malaria. *Wld. Hlth. Org., Monogr. Series* : 47, 216p.
- DEVELOUX M., CHEGOU A., PRUAL A., OLIVAR M., 1994 – Malaria in the oasis of Bilma, Republic of Niger. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 88 : 644.
- DEVINE T.L., VENARD C.E., MYSER W.C., 1965 – Measurement of salivation by *Aedes aegypti* (L.) feeding on a living host. *J. Ins. Physiol.*, 11 : 347-353.
- DE ZOYSA A.P., MENDIS C., GAMAGE-MENDIS A.C., WEERASINGHE S., HERATH P.R., MENDIS K.N., 1991 – A mathematical model for *Plasmodium vivax* malaria transmission: estimation of the impact of transmission-blocking immunity in an endemic area. *Bull. World Health Organ.*, 69 (6) : 725-734.
- DIA, I., BOCCOLINI D., ANTONIO-NKONDJIO C., COSTANTINI C., FONTENILLE D., 2000 – Chromosomal inversion polymorphism of *Anopheles funestus* from forest villages of South Cameroon. *Parassitologia*, 42 : 227-229.
- DIA I., DIOP T., RAKOTOARIVONY I., KENGNE P., FONTENILLE D., 2003 – Bionomics of *Anopheles gambiae* Giles, *An. arabiensis* Patton, *An. funestus* Giles and *An. nili* (Theobald) (Diptera : Culicidae) and transmission of *Plasmodium falciparum* in a Sudano-Guinean zone (Ngari, Senegal). *J. Med. Entomol.*, 40 (3) : 279-283.
- DIA I., KONATÉ L., SAMB B., SARR J.B., DIOP A., ROGERIE F., FAYE M., RIVEAU G., REMOUÉ F., DIALLO M., FONTENILLE D., 2008 – Bionomics of malaria vectors and relationship with malaria transmission and epidemiology in three physiographic zones in the Senegal River Basin. *Acta Tropica*, 105 : 145-153.
- DIA I., LOCHOUARN L., DIATTA M., SOKHNA C.S., FONTENILLE D., 2002 – Comparaison de deux méthodes de capture pour l'échantillonnage des populations d'*An. funestus* Giles dans un village de savane soudanienne (Diemo, Sénégal). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 95 : 124-126.
- DIABATÉ A., BALDET T., CHANDRE C., DABIRÉ K.R., KENGNE P., GUIGUEMDE T.R., SIMARD F., GUILLET P., HEMINGWAY J., HOUGARD J.M., 2003 – KDR mutation, a genetic marker to assess events of introgression between the molecular M and S forms of *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae) in the tropical savannah area of West Africa. *J. Med. Entomol.*, 40 (2) : 195-198.
- DIABATÉ A., BALDET T., CHANDRE F., DABIRÉ K.R., SIMARD F., OUEDRAOGO J.B., GUILLET P., HOUGARD J.M., 2004a – First report of a kdr mutation in *Anopheles arabiensis* from Burkina Faso, West Africa. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 20 : 195-196.
- DIABATÉ A., BALDET T., CHANDRE F., GUIGUEMDE R.T., BRENGUES C., GUILLET P., HEMINGWAY J., HOUGARD J.M., 2002 – First report of the kdr mutation in *Anopheles gambiae* M form from Burkina Faso, West Africa. *Parassitologia*, 44 : 157-158.
- DIABATÉ A., BRENGUES C., BALDET T., DABIRÉ K.R., HOUGARD J.M., AKOGBETO M., KENGNE P., SIMARD F., GUILLET P., HEMINGWAY J., CHANDRE F., 2004b – The spread of the Leu-Phe kdr mutation through *Anopheles gambiae* complex in Burkina Faso : genetic introgression and *de novo* phenomena. *Trop. Med., Int. Hlth.*, 9 : 1267-1273.
- DIABATÉ A., DABIRÉ R.K., KENGNE P., BRENGUES C., BALDET T., OUARI A., SIMARD F., LEHMANN T., 2006 – Mixed swarms of the molecular M and S forms of *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae) in sympatric area from Burkina Faso. *J. Med. Entomol.*, 43 (3) : 480-483.

- DIABATÉ A., DABIRÉ R.K., MILLOGO N., LEHMANN T., 2007 – Evaluating the effect of postmating isolation between molecular forms of *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae). *J. Med. Entomol.*, 44 (1) : 60-64.
- DIALLO D.A., COUSENS S.N., CUZIN-OUATTARA N., NEBIÉ I., ILBOUDO-SANOGO E., ESPOSITO F., 2004 – Child mortality in a West African population protected with insecticide-treated curtains for a period of up to 6 years. *Bull. World Health Organ.*, 82 (2) : 85-91.
- DIALLO D.A., SUTHERLAND C., NEBIÉ I., KONATE A.T., ORD R., ILBOUDO-SANOGO E., GREENWOOD B.M., COUSENS S.N., 2007 – Children in Burkina Faso who are protected by insecticide-treated materials are able to clear drug-resistant parasites better than unprotected children. *J. Infect. Dis.*, 196 (1) : 138-144.
- DIATTA M., SPIEGEL A., LOCHOUARN L., FONTENILLE D., 1998 – Similar feeding preferences of *Anopheles gambiae* and *A. arabiensis* in Senegal. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 92 : 270-272.
- DIEBNER H.H., EICHNER M., MOLINEAUX L., COLLINS W.E., JEFFERY G.M., DIETZ K., 2000 – Modelling the transition of asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* to gametocytes. *J. Theor. Biol.*, 202 : 113-127.
- DIETZ K., 1988 – « Mathematical models for transmission and control of malaria. » In Wernsdorfer W., McGregor I. eds. : *Principles and practice of malariology*, Edinburgh, Churchill Livingstone : 1091-1133.
- DIETZ K., MOLINEAUX L., THOMAS A., 1974 – A malaria model tested in the African savannah. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 50 : 347-357.
- DIETZ K., RADDATZ G., MOLINEAUX L., 2006 – Mathematical model of the first wave of *Plasmodium falciparum* asexual parasitemia in non-immune and vaccinated individuals. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 75 (2 Suppl) : 46-55.
- DIMOND J.B., LEA A.O., HAHNERT W.F., DE LONG D.M., 1956 – « The amino-acids required from egg production in insects ». In : *Proc. 10th Int. Congr. Ent. Montreal*, Canada, vol. 2.
- DIMOPOULOS G., 2003 – Insect immunity and its implication in mosquito-malaria interactions. *Cell. Microbiol.*, 5 : 3-14.
- DIMOPOULOS G., CHRISTOPHIDES G.K., MEISTER S., SCHULTZ J., WHITE K.P., BARILLAS-MURY C., KAFATOS F.C., 2002 – Genome expression analysis of *Anopheles gambiae* : responses to injury, bacterial challenge, and malaria infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99 : 8814-8819.
- DIMOPOULOS G., MULLER H.M., KAFATOS F.C., 1999 – How does *Anopheles gambiae* kill malaria parasites ? *Parasitologia*, 41 : 169-175.
- DIMOPOULOS G., MULLER H.M., LEVASHINA E.A., KAFATOS F.C., 2001 – Innate immune defense against malaria infection in the mosquito. *Curr. Opin. Immunol.*, 13 : 79-88.
- DIMOPOULOS G., RICHMAN A., MÜLLER H.M., KAFATOS F.C., 1997 – Molecular immune responses of the mosquito *Anopheles gambiae* to bacteria and malaria parasites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94 (21) : 11508-11513.
- DIMOPOULOS G., SEELEY D., WOLF A., KAFATOS F.C., 1998 – Malaria infection of the mosquito *Anopheles gambiae* activates immune-responsive genes during critical transition stages of the parasite life cycle. *EMBO J.*, 17 (21) : 6115-6123.
- DIOP A., MOLEZ J.-F., KONATÉ L., FONTENILLE D., GAYE O., DIOUF M., DIAGNE M., FAYE O., 2002 – Le rôle d'*Anopheles melas* Theobald (1903) dans la transmission du paludisme dans la zone de mangrove du Saloum (Sénégal). *Parasite*, 9 : 239-246.
- DJOGBÉNOU L., CHANDRE F., BERTHOMIEU A., DABIRE R., KOFFI A., ALOUT H., WEILL M., 2008a – Evidence of introgression of the *ace-1^R* mutation and of the *ace-1* duplication in West African *Anopheles gambiae* s. s. *PLoS One*, 3, e2172.
- DJOGBÉNOU L., DABIRÉ R., DIABATÉ A., KENGNE P., AKOGBETO M., HOUGARD J.M., CHANDRE F., 2008b – Identification and geographic distribution of the *ace-1^R* mutation in the malaria vector *Anopheles gambiae* in South-Western Burkina Faso, West Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 78 (2), 298-302.

- DJOGBÉNOU L., WEILL M., HOUGARD J.M., RAYMOND M., AKOGBETO M., CHANDRE F., 2007 – Characterization of insensitive acetylcholinesterase (ace-1R) in *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae): resistance levels and dominance. *J. Med. Entomol.*, 44 (5) : 805-810.
- DONG Y., AGUILAR R., XI Z., WARR E., MONGIN E., DIMOPOULOS G., 2006 – *Anopheles gambiae* immune responses to human and rodent *Plasmodium* parasite species. *PLoS Pathog.*, 2 (6) : e52.
- DONNELLY M.J., MCCALI P.J., LENGELER C., BATES I., D'ALESSANDRO A., BARNISH G., KONRADSEN F., KLINKENBERG E., TOWNSON H., TRAPE J.F., HASTINGS I.M., MUTERO C., 2005 – Malaria and urbanization in sub-Saharan Africa. *Malaria J.*, 4: 12-17.
- DONNELLY M.J., SIMARD F., LEHMANN T., 2002 – Evolutionary studies of malaria vectors. *Trends Parasitol.*, 18 (2) : 75-80.
- DONNELLY M.J., TOWNSON H., 2000 – Evidence for extensive genetic differentiation among populations of the malaria vector *Anopheles arabiensis* in Eastern Africa. *Insect Mol. Biol.*, 9 : 357-367.
- DOSSOU-YOVO J., DIARRASSOUBA S., DOANNIO J., DARRIET F., CARNEVALE P., 1999 – Le cycle d'agressivité d'*Anopheles gambiae* s.s. à l'intérieur des maisons et la transmission du paludisme dans la région de Bouaké (Côte d'Ivoire). Intérêt de l'utilisation de la moustiquaire imprégnée. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 92 : 198-200.
- DOSSOU-YOVO J., DOANNIO J.M., DIARRASSOUBA S., CHAUVANCY G., 1998 – L'impact de la riziculture sur la transmission du paludisme dans la ville de Bouaké, Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 91 : 327-333.
- DOSSOU-YOVO J., DOANNIO J., RIVIÈRE F., DUVAL J., 1994 – Rice cultivation and malaria transmission in Bouaké city (Côte d'Ivoire). *Acta Trop.*, 57 (1) : 91-94.
- DOUADY C. J., DELSUC F., BOUCHER Y., DOOLITTLE W.F., DOUZERY E.J., 2003 – Comparison of Bayesian and maximum likelihood bootstrap measures of phylogenetic reliability. *Mol. Biol. Evol.*, 20 : 248-254.
- DOUDIER B., BOGREAU H., DEVRIES A., PONÇON N., STAUFFER W.M. 3rd, FONTENILLE D., ROGIER C., PAROLA P., 2007 – Possible autochthonous malaria from Marseille to Minneapolis. *Emerging Infectious Diseases*, 13 (8) : 1236-1238.
- DOUMBO O., KOITA O., TRAORÉ S.F., SANGARE O., COULIBALY A., ROBERT V., SOULA G., QUILICI M., TOURÉ Y. T., 1991 – Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le Sahara malien. *Médecine d'Afrique noire*, 38 : 103-109.
- DUBOZ P., 1982. Mortalité et morbidité infantile et juvénile en République populaire du Congo. *Cah. Orstom, sér. Sci. Hum.*, XX (2) : 157-169.
- DUCHEMIN J.B., LEONG POCK TSY J.M., RABARISON P., ROUX J., COLUZZI M., COSTANTINI C., 2001 – Zoophily of *Anopheles arabiensis* and *Anopheles gambiae* in Madagascar demonstrated by odour-baited entry traps. *Med. Vet. Ent.*, 15: 50-57.
- DURRHEIM D.N., GOVERE J.M., 2002 – Malaria outbreak control in an African village by community application of a "deet" mosquito repellent to ankles and feet. *Med. Vet. Ent.*, 16 : 112-115.
- DUSFOUR, I., LINTON Y.M., COHUET A., HARBACH R.E., BAIMAI V., TRUNG H.D., SENG C.M., MATUSOP A., MANGUIN S., 2004 – Molecular evidence of speciation between island and continental populations of *Anopheles (Cellia) sundaicus* (Diptera : Culicidae), a principal malaria vector taxon in Southeast Asia. *J. Med. Entomol.*, 41 : 287-295.
- DUSFOUR I., MICHAUX J.R., HARBACH R.E., MANGUIN S., 2007 – Speciation and phylogeography of the Southeast Asian *Anopheles sundaicus* complex. *Infection, Genetics and Evolution*, 7 : 484-493.
- DUTERTRE J., 1976 – Étude d'un modèle épidémiologique appliqué au paludisme. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 56 : 127-141.
- DUTTA P., BHATTACHARYYA D.R., KHAN S.A., SHARMA C.K., MAHANTA J., 1996 – Feeding patterns of *Anopheles dirus*, the major vector of forest malaria in north east India. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 27 (2) : 378-381.

- DYE C., HASIBEDER G., 1985 – « Patterns of mosquito-host contact and disease population dynamics ». In Lounibos L.P., Rey J., Frank J.H.: *Ecology of Mosquitoes*, Proceedings of a workshop, Florida Medical Entomology Lab., Vero Beach Fl.
- DYE C., HASIBEDER G., 1986 – Population dynamics of mosquito-borne diseases : effects of flies which bite some people more frequently than others. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 80 : 69-77.
- EAMSILA C., FRANCES S.P., STRICKMAN D., 1994 – Evaluation of permethrin-treated military uniforms for personal protection against malaria in northeastern Thailand. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 10 : 515-521.
- EDMAN J., DAY J., WALKER E., 1985 – « Vector-host Interplay- Factors affecting disease transmission ». In Lounibos L.P., Rey J., Frank J.H. eds.: *Ecology of Mosquitoes*, Proceedings of a workshop, Florida Medical Entomology Lab., Vero Beach Fl.
- EICHNER M., DIEBNER H.H., MOLINEAUX L., COLLINS W.E., JEFFERY G.M., DIETZ K., 2001 – Genesis, sequestration and survival of *Plasmodium falciparum* gametocytes : parameter estimates from fitting a model to malariotherapy data. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 95 : 497-501.
- ELING W., GEMERT G.J., AKINPELU O., CURTIS J., CURTIS C.F., 2003 – Production of *Plasmodium falciparum* sporozoites by *Anopheles plumbeus*. *European Mosquito Bulletin*, 15 : 12-13.
- ELLIOTT R., 1972 – The influence of vector behavior on malaria transmission. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 21 : 755-763.
- ERLANGER T.E., ENAYATI A.A., HEMINGWAY J., MSHINDA H., TAMI A., LENGELER C., 2004 – Field issues related to effectiveness of insecticide-treated nets in Tanzania. *Med. Vet. Entomol.*, 18 (2) : 153-160.
- ESCALANTE A.A., CORNEJO O.E., FREELAND D.E., POE A.C., DURREGO E., COLLINS W.E., LAL A.A., 2005 – A monkey's tale : The origin of *Plasmodium vivax* as a human parasite. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102 : 1980-1985.
- ESCUDIÉ A., HAMON J., 1961 – Le paludisme en Afrique occidentale d'expression française. *Méd. Trop.*, 21 : 661-687.
- ETANG J., FONDJO E., MORLAIS I., BRENGUES C., NWANE P., CHOUAIBOU M., NDJEMAI H., SIMARD F., 2006 – First report of knockdown mutations in the malaria vector *Anopheles gambiae* from Cameroon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 74 : 795-797.
- ETANG J., MANGA L., TOTO J.C., GUILLET P., FONDJO E., CHANDRE F., 2007 – Spectrum of metabolic-based resistance to DDT and pyrethroids in *Anopheles gambiae* s.l. populations from Cameroon. *J. Vector Ecol.*, 32 (1) : 123-133.
- ETCHEGORRY M.G., MATTHYS F., GALINSKI M., WHITE N.J., NOSTEN F., 2001 – Malaria epidemic in Burundi. *Lancet*, 357 : 1046-1047.
- EVANS A.M., 1931 – A new subspecies of *Anopheles funestus* Giles from Southern Rhodesia. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 25 : 545.
- FAIRLEY T.L., POVOA M.M., CONN J.E., 2002 – Evaluation of the Amazon River delta as a barrier to gene flow for the regional malaria vector, *Anopheles aquasalis* (Diptera : Culicidae) in northeastern Brazil. *J. Med. Entomol.*, 39 : 861-869.
- FAIRLEY T.L., RENAUD T.M., CONN J.E., 2000 – Effects of local geographic barriers and latitude on population structure in *Anopheles punctipennis* (Diptera : Culicidae). *J. Med. Entomol.*, 37 : 754-760.
- FANELLO C., PETRARCA V., DELLA TORRE A., SANTOLAMAZZA F., DOLO G., COULIBALY M., ALLOUECHE A., CURTIS C.F., TOURÉ Y.T., COLUZZI M., 2003 – The pyrethroid knock-down resistance gene in the *Anopheles gambiae* complex in Mali and further indication of incipient speciation within *An. gambiae* s.s. *Insect Molecular Biology*, 12 (3) : 241-245.
- FARAJ C., ADLAOU E., RHAJAOU M., LYAGOUBI M., 2003 – Estimation of malaria transmission in high-risk provinces of Morocco. *East Mediterr. Health J.*, 9 : 542-547.

- FAVIA G., DELLA TORRE A., BAGAYOKO M., LANFRANCOTTI A., SAGNON N., TOURÉ Y.T., COLUZZI M., 1997 – Molecular identification of sympatric chromosomal forms of *Anopheles gambiae* and further evidence of their reproductive isolation. *Insect Mol. Biol.*, 6 : 377-383.
- FAYE O., FONTENILLE D., HERVÉ J.-P., DIACK P.-A., DIALLO S., MOUCHET J., 1993 – Le paludisme dans la région sahélienne du Sénégal. 1- Observations entomologiques. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 73 : 31-36.
- FAYE O., FONTENILLE D., GAYE O., SY N., MOLEZ J.-F., KONATÉ L., HÉBRARD G., HERVÉ J.-P., TROUILLET J., DIALLO S., MOUCHET J., 1995a – Paludisme et riziculture dans le delta du fleuve Sénégal (Sénégal). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 75 : 179-189.
- FAYE O., GAYE O., KONATÉ L., MOLEZ J.-F., FELLER-DANSOKHO E., HERVÉ J.-P., 1998 – Prédiction et prévention des épidémies de paludisme dans la vallée du fleuve Sénégal. *Cab. Santé*, 8 : 347-352.
- FAYE O., GAYE O., FONTENILLE D., HÉBRARD G., KONATÉ L., SY N., HERVÉ J.-P., TOURÉ S., DIALLO S., MOLEZ J.-F., MOUCHET J., 1995b – La sécheresse et la baisse du paludisme dans les Niayes du Sénégal. *Cab. Santé*, 5 : 299-305.
- FAYE O., KONATÉ L., MOUCHET J., FONTENILLE D., SY N., HÉBRARD G., HERVÉ J.-P., 1997 – Indoor resting by outdoor biting females of *Anopheles gambiae* complex (Diptera : Culicidae) in the Sahel of northern Senegal. *J. Med. Entomol.*, 34 : 285-289.
- FELDMANN A.M., GEMERT G.J., VEGTE-BOLMER M.G., JANSEN R.C., 1998 – Genetics of refractoriness to *Plasmodium falciparum* in the mosquito *Anopheles stephensi*. *Med. Vet. Entomol.*, 12 : 302-301.
- FELDMANN A.M., PONNUDURAI T., 1989 – Selection of *Anopheles stephensi* for refractoriness and susceptibility to *Plasmodium falciparum*. *Medical and Veterinary Entomology*, 3 (1) : 41-52.
- FERNANDEZ-SALAS I., ROBERTS D.R., RODRIGUEZ M.H., RODRIGUEZ MDEL C., MARINA-FERNANDEZ C.F., 1993 – Host selection patterns of *Anopheles pseudopunctipennis* under insecticide spraying situations in southern Mexico. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 9 (4) : 375-384.
- FETTENE M., KOEKEMOER L.L., HUNT R.H., COETZEE M., 2002 – PCR assay for identification of *Anopheles quadriannulatus* species B from Ethiopia and other sibling species of the *Anopheles gambiae* complex. *Med. Vet. Entomol.*, 16 (2) : 214-217.
- FETTENE M., TEMU E.A., 2003 – Species-specific primer for identification of *Anopheles quadriannulatus* sp. B (Diptera : Culicidae) from Ethiopia using a multiplex polymerase chain reaction assay. *J. Med. Entomol.*, 40 : 112-115.
- FEYEREISEN R., 2006 – Evolution on insect P450. *Biochem. Soc. Trans.*, 34 : 1252-1255.
- FILION G.J.P., PAUL R.E.L., ROBERT V., 2006 – Transmission and immunity : the importance of heterogeneity in the fight against malaria. *Trends Parasitol.*, 22 (8) : 345-348.
- FILLINGER U., KNOLS B.G., BECKER N., 2003 – Efficacy and efficiency of new *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* and *Bacillus sphaericus* formulations against Afrotropical anophelines in Western Kenya. *Trop. Med. Int. Health*, 8 (1) : 37-47.
- FINLAY C., 1881 – El mosquito hipoteticamente considerado como agente de transmisión de la Fiebre Amarilla. *Anales de la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de la Habana*, 18 : 147.
- FLETCHER M., TEKLEHAIMANOT A., YEMANE G., 1992 – Control of mosquito larvae in the port city of Assab by an indigenous larvivorous fish, *Aphanius dispar*. *Acta Trop.*, 52(2-3): 155-166.
- FLETCHER M., TEKLEHAIMANOT A., YEMANE G., KASSAHUN A., KIDANE G., BEYENE Y., 1993 – Prospects for the use of larvivorous fish for malaria control in Ethiopia : search for indigenous species and evaluation of their feeding capacity for mosquito larvae. *J. Trop. Med. Hyg.*, 96 (1) : 12-21.
- FOLEY, D.H., BRYAN J.H., 1993 – Electrophoretic keys to identify members of the *Anopheles punctulatus* complex of vector mosquitoes in Papua New Guinea. *Med. Vet. Entomo.*, 7 : 49-53.

- FOLEY D.H., PARU R., DAGORO H., BRYAN J.H., 1993 – Allozyme analysis reveals six species within the *Anopheles punctulatus* complex of mosquitoes in Papua New Guinea. *Med. Vet. Entomol.*, 7: 37-48.
- FONDJO E., ROBERT V., LE GOFF G., TOTO J.-C., CARNEVALE P., 1992 – Le paludisme urbain à Yaoundé, Cameroun : 2- Étude entomologique dans deux quartiers peu urbanisés. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 85 : 57-63.
- FONTAINE R.E., NAJJAR A.E., PRINCE J.S., 1961 – The 1958 malaria epidemic in Ethiopia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 10 : 795-803.
- FONTENILLE D., LEPERS J.P., COLUZZI M., CAMPBELL G.H., RAKOTOARIVONY I., COULANGES P., 1992 – Malaria transmission and vector biology on Sainte-Marie Island, Madagascar. *J. Med. Entomol.*, 29 : 197-202.
- FONTENILLE D., LOCHOUARN L., DIATTA M., SAKHNA C., DIA I., DIAGNE N., LEMASSON J.J., BA K., TALL A., ROGIER C., TRAPE J.F., 1997 – Four years' entomological study of the transmission of seasonal malaria in Senegal and the bionomics of *An. gambiae* and *An. arabiensis*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 91 : 647-652.
- FONTENILLE D., MEUNIER J.Y., NKONDJO C.A., TCHINKAM T., 2001 – Use of circumsporozoites protein enzyme-linked immunosorbent assay compared with microscopic examination of salivary glands for calculation of malaria infectivity rates in mosquitoes (Diptera : Culicidae) from Cameroon. *J. Med. Entomol.*, 38 : 451-454.
- FONTENILLE, D., WANJI S., DJOUAKA R., AWONO-AMBENE H.-P., 2000 – *Anopheles hancocki*, vecteur secondaire du paludisme au Cameroun. *Bulletin de liaison et de documentation de l'OCEAC*, 33 : 23-26.
- FOSSMARK R., BERGSTROM A., 1994 – Malaria in Norway: a tropical disease of the track? *Tidsskrift for den Norske Laegeforen*, 114 : 3643-3645.
- FOWLER R.E., BILLINGSLEY P.F., PUDNEY M., SINDEN R.E., 1994 – Inhibitory action of the anti-malarial compound atovaquone (566C80) against *Plasmodium berghei* ANKA in the mosquito *Anopheles stephensi*. *Parasitology*, 108 : 383-388.
- FRANCISCETTI I.M., VALENZUELA J.G., RIBEIRO J.M., 1999 – Anophelin : kinetics and mechanism of thrombin inhibition. *Biochemistry*, 38 : 16678-16685.
- FRANCISCETTI I.M., VALENZUELA J.G., PHAM V.M., GARFIELD M.K., RIBEIRO J.M., 2002 – Toward a catalog for the transcripts and proteins (sialome) from the salivary gland of the malaria vector *Anopheles gambiae*. *J. Exp. Biol.*, 205 : 2429-2451.
- FREYVOGEL T. A., 1980 – À propos des relations hôtes/parasites entre moustiques et plasmodium. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XVIII (2) : 149-186.
- FRIZZI G., 1953 – Cytogenetic study of *Anopheles maculipennis* in Italy ; extension of research to other species of *Anopheles*. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 9 : 335-344.
- GALTIER J., BLANCHY S., 1982 – Le paludisme à Mayotte et son évolution de 1976 à 1981. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XX (2) : 145-151.
- GAMAGE-MENDIS A.C., CARTER R., MENDIS C., DE ZOYSA A.P., HERATH P.R., MENDIS K.N., 1991 – Clustering of malaria infections within an endemic population : risk of malaria associated with the type of human housing construction. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 45 : 77-85.
- GARNHAM P.C.C., 1945 – Malaria epidemics at exceptionally high altitudes in Kenya. *Brit. Med. J.*, 14 july : 45-47.
- GARNHAM P.C.C., 1948 – The incidence of malaria at high altitudes. *J. Natl. Mal. Soc. (USA)*, 7 : 275-284.
- GARRETT-JONES C., 1950 – A dispersion of mosquitoes by wind. *Nature* (London), 165 : 285.
- GARRETT-JONES C., 1962 – The possibility of active long distance migration by *Anopheles pharoensis* Theobald. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 27 : 299-302.
- GARRETT-JONES C., 1964 – Prognosis for interruption of malaria transmission through assessment of the mosquito's vectorial capacity. *Nature* (London), 204 : 1173-1175.

- GARROS C., HARBACH R.E., MANGUIN S., 2005a – Morphological assessment and molecular phylogenetics of the *Funestus* and *Minimus* Groups of *Anopheles* (*Cellia*). *J. Med. Entomol.*, 42 : 522-536.
- GARROS C., HARBACH R.E., MANGUIN S., 2005b – Systematics and biogeographical implications of the phylogenetic relationships between members of the *Funestus* and *Minimus* groups of *Anopheles* (Diptera : Culicidae). *J. Med. Entomol.*, 42 : 7-18.
- GARROS C., KOEKEMOER L.L., COETZEE M., COOSEMANS M., MANGUIN S., 2004a – A single multiplex assay to identify major malaria vectors within the African *Anopheles funestus* and the Oriental *An. minimus* groups. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 70 : 583-590.
- GARROS C., KOEKEMOER L.L., KAMAU L., AWOLOLA T.S., VAN BORTEL W., COETZEE M., COOSEMANS M., MANGUIN S., 2004b – Restriction fragment length polymorphism method for the identification of major African and Asian malaria vectors within the *Anopheles funestus* and *An. minimus* groups. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 70 : 260-265.
- GARROS C., VAN BORTEL W., TRUNG H.D., COOSEMANS M., MANGUIN S., 2006 – Review of the *Minimus* Complex of *Anopheles*, main malaria vector in Southeast Asia: from taxonomic issues to vector control strategies. *Tropical Medicine and International Health*, 11 (1) : 102-114.
- GASS R.F., YEATES R.A., 1979 – *In vitro* damage of cultured ookinetes of *Plasmodium gallinaceum* by digestive proteinases from susceptible *Aedes aegypti*. *Acta Tropica*, 36 : 243-252.
- GAY-ANDRIEU F., ADEHOSSI E., LACROIX V., GAGARA M., IBRAHIM M.L., KOURNA H., BOUREIMA H., 2005 – Epidemiological, clinical and biological features of malaria among children in Niamey, Niger. *Malaria J.*, 4 (1) : 10.
- GAZIN P., COT M., SANA S., HALNA J.-M., PAZART L., LEGRAND D., BOILLOT F., ROBERT V., CARNEVALE P., 1988a – La part du paludisme dans les consultations d'un dispensaire sahélien. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 68 : 15-25.
- GAZIN P., OVAZZA L., BRANDICOURT O., OUARI B., LEGROS F., 1983 – « Études transversales sur le paludisme dans plusieurs villages de la région de Bobo-Dioulasso ». In: *XXII^e Conf. Techn. OCCEGE*, Ouagadougou, avril 1983.
- GAZIN P., ROBERT V., CARNEVALE P., 1985 – Étude longitudinale des indices paludologiques de deux villages de la région de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 65, suppl. 2 : 181-186.
- GAZIN P., ROBERT V., CARNEVALE P., 1987 – Le paludisme urbain à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). 2- Les indices parasitologiques. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XXV (1) : 27-31.
- GAZIN P., ROBERT V., COT M., SIMON J., HALNA J.-M., DARRIET F., LEGRAND D., CARNEVALE P., AMBROISE-THOMAS P., 1988b – Le paludisme dans l'Oudalan, région sahélienne du Burkina Faso. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 68 : 255-264.
- GEORGHIOU G.P., PASTEUR N., HAWLEY M.K., 1980 – Linkage relationships between organophosphate resistance and a highly active esterase-B in *Culex quinquefasciatus* from California. *Journal of Economic Entomology*, 73 (2) : 301-305.
- GELFAND H.M., 1955 – *Anopheles gambiae* Giles and *Anopheles melas* Theobald in a coastal area of Liberia, West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 49 (6) : 508-527.
- GHEBREYESUS T.A., HAILE M., WITTEN K.H., GETACHEW A., YOHANNES M., TEKLE-MAIMANOT H.D., LINDSAY S.W., BYASS P., 1999 – Incidence of malaria among children living near dams in northern Ethiopia : community-based incidence survey. *Brit. Med. J.*, 319 : 663-666.
- GHOSH S.K., TIWARI S.N., SATHYANARAYAN T.S., SAMPAH T.R., SHARMA V.P., NANDA N., JOSHI H., ADAK T., SUBBARAO S.K., 2005 – Larvivorous fish in wells target the malaria vector sibling species of the *Anopheles culicifacies* complex in villages in Karnataka, India. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 99 : 101-105.
- GIBSON G., 1996 – *Genetics, Ecology and behaviour of anophelines*. Ciba Found. Symp., 200 : 22-37.
- GIGLIOLI M.E., 1964 – Tides, salinity and breeding of *Anopheles melas* (Theobald, 1903) during the dry season in the Gambia. *Rivista di Malariaologia*, 43 : 245-63.

- GIGLIOLI M.E., 1965. Oviposition by *Anopheles melas* and its effect on egg survival during the dry season in the Gambia, West Africa. *Annals of the Entomological Society of America*, 58 (6) : 885-891.
- GILES G.M., 1902 – *A handbook of the gnats or mosquitoes*. 2nd Edn, London, John Bale, Sons, Danielsson, 511 p.
- GILLET J.D., 1957 – Age-analysis in the biting cycle of the mosquito *Taeniorhynchus (Mansonoides) africanus* Theobald based on the presence of parasitic mites. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 51 : 151-559.
- GILLIES M.T., 1953 – The duration of the gonotrophic cycle in *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus*, with a note on the efficiency of hand catching. *E. Afr. Med. J.*, 30 : 129-135.
- GILLIES M.T., 1956 – A new character for the recognition of nulliparous females of *Anopheles gambiae*. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 15 : 451-459.
- GILLIES M.T., 1958 – A review of some recent Russian publications on the technique of age determination in *Anopheles*. *Trop. Dis. Bull.*, 55 : 713-731.
- GILLIES M.T., 1961 – Studies on the dispersion and survival of *Anopheles gambiae* Giles in East Africa, by means of marking and release experiments. *Bull. Ent. Res.*, 52 : 99-127.
- GILLIES M.T., 1980 – The role of carbon dioxide in host-finding by mosquitoes (Diptera : Culicidae) : a review. *Bull. Ent. Res.*, 70 : 525-532.
- GILLIES M.T., 1988 – « Anopheline mosquitos : vector behaviour and bionomics ». In Wernsdorfer W.H., Mac Gregor I. eds. : *Malaria. Principles and Practice of Malariology*, Churchill Livingstone : 453-486.
- GILLIES M.T., COETZEE M., 1987 – *A supplement to the Anophelinae of Africa south of the Sahara*. 2nd ed., Pub. South Afr. Inst. Med. Res., 55, 143 p.
- GILLIES M.T., DE MEILLON B., 1968 – *The Anophelinae of Africa south of the Sahara*. Pub. South Afr. Inst. Med. Res., 54, 343 p.
- GILLIES M.T., WILKES T.J., 1965 – A study of the age-composition of populations of *Anopheles gambiae* Giles and *A. funestus* Giles in North-Eastern Tanzania. *Bull. Ent. Res.*, 56 : 237-262.
- GILLIES M.T., WILKES T.J., 1976 – The vertical distribution of some West African mosquitoes (Diptera : Culicidae) over open farmland in a fresh water area of The Gambia. *Bull. Ent. Res.*, 66 : 5-15.
- GINSBERG H.S., 2001 – Integrated pest management and allocation of control efforts for vector borne diseases. *J. Vector Ecol.*, 26 (1) : 32-38.
- GISON G., TORR S.J., 1999 – Visual and olfactory responses of hematophagous Diptera to host stimuli. *Med. Vet. Ent.*, 13: 2-23.
- GITHEKI K.A., SERVICE M.W., MBOGO M.C., ATIELO K.F., JUMBA O.F., 1994 – Origin of blood meal in indoor and outdoor resting malaria vectors in western Kenya. *Acta Tropica*, 58 : 307-316.
- GLADEN B.C., KLEBANOFF M.A., HEDIGER M.L., KATZ S.H., BARR D.B., DAVIS M.D., LONGNECKER M.P., 2004 – Prenatal DDT exposure in relation to anthropometric and pubertal measures in adolescent males. *Environ. Health Perspect.*, 112 (17) : 1761-1767.
- GOKHALE K., PATOLE M., SHOUCHE Y.S., 2007 – Understanding *Anopheles* and *Plasmodium* interactions: lessons from the real world. *J. Biosci.*, 32 (6) : 1045-1047.
- GOKOOL S., SMITH D.F., CURTIS C.F., 1992 – The use of PCR to help quantify the protection provided by impregnated bednets. *Parasitol. Today*, 8 : 347-350.
- GOLGI C., 1929 – « Gli Studi di Camillo Golgi sulla Malaria Raccolti e ordinate del Prof ». In Aldo Perroncito : *Classica della Malaria*, 2, Roma, Casa Luigi Pozzi.
- GOODING R.H., 1972 – Digestive processes in haematophagous insects. I- A literature review. *Questiones Entomologicae*, 8 : 5-60.
- GORDEEV M.I., EZHOV M.N., ZVANTSOV A.B., GORIACHEVA I.I., SHAIKEVITCH E.V., KARIMOV S.S., KADAMOV D.S., 2004. Supplement to the list of *Anopheles* (Diptera, Culicidae) mosquitoes of Tadjikistan and the predominant types of vectors in the current foci of malaria in the republic. *Med. Parazitol. (Mosk.)*, 3: 16-21.

- GORMAN M.J., CORNEL A.J., COLLINS F.H., PASKEWITZ S.M., 1996 – A shared genetic mechanism for melanotic encapsulation of CM-Sephadex beads and a malaria parasite, *Plasmodium cynomolgi* B, in the mosquito, *Anopheles gambiae*. *Exp. Parasitol.*, 84 (3) : 380-386.
- GORMAN M.J., SEVERSON D.W., CORNEL A.J., COLLINS F.H., PASKEWITZ S.M., 1997 – Mapping a quantitative trait locus involved in melanotic encapsulation of foreign bodies in the malaria vector, *Anopheles gambiae*. *Genetics*, 146 : 965-971.
- GOUAGNA L.C., MULDER B., NOUBISSI E., TCHUINKAM T., VERHAVE J.P., BOUDIN C., 1998 – The early sporogonic cycle of *Plasmodium falciparum* in laboratory-infected *Anopheles gambiae*: an estimation of parasite efficacy. *Trop. Med. Int. Health.*, 3 (1) : 21-28.
- GOUAGNA L.-C., ROBERT V., 1993 – Les anophèles perçoivent-ils les couleurs? *Bull. Liais. Doc. OCEAC*, 26 : 73-74.
- GRAHAM K., MOHAMMAD N., REHMAN H., NAZARI A., AHMAD M., KAMAL M., SKOVMAND O., GUILLET P., ZAIM M., YATES A., LINES J., ROWLAND M., 2002 – Insecticide-treated plastic tarpaulins for control of malaria vectors in refugee camps. *Med. Vet. Ent.*, 16 : 404-408.
- GRAHAM K., REHMAN H., AHMAD M., KAMAL M., KHAN I., ROWLAND M., 2004 – Tents pre-treated with insecticide for malaria control in refugee camps : an entomological evaluation. *Malaria J.*, 3: 25.
- GRAIG M.H., SNOW R.W., LE SUEUR D., 1999 – A Climate-based Distribution Model of Malaria Transmission in Sub-Saharan Africa. *Parasitol. Today*, 15 : 105-111.
- GRASSI B., 1899 – Ciclo evolutivo delle semi-lune nell' « *Anopheles claviger* » ed altri studi sulla malaria dall'ottobre 1898 al maggio 1899. *Atti d. Soc. Per gli Studi d. Malaria*, I : 14.
- GRASSI B., 1900 – Studi di uno zoologo sulla malaria. *Mem. R. Accad. D. Lincei*, 3 : 299.
- GRASSI B., BIGNAMI A., BASTIANELLI G., 1899a – Ulteriori ricerche sul ciclo dei parassiti malarici umani nel corpo del zanzarone. *Atti Reale Accademia dei Lincei*, S 5, 8 : 21.
- GRASSI B., BIGNAMI A., BASTIANELLI G., 1899b – Ulteriori ricerche sulla malaria. *Rendiconti della Reale Accademia dei Lincei*, Roma, VIII : 434-438.
- GRATZ N., 2004 – *The vector-borne human infection of Europe. Their distribution and burden on Public Health*. WHO Europe Publication, 144 p.
- GREEN C.A., 1982 – Cladistic analysis of mosquito chromosome data (*Anopheles* (Cellia) *Myzomyia*. *J. Hered.* 73 (1) : 2-11.
- GREEN C.A., MUNSTERMANN L.E., TAN S.G., PANYIM S., BAIMAI V., 1992 – Population genetic evidence for species A, B, C and D of the *Anopheles dirus* complex in Thailand and enzyme electromorphs for their identification. *Med. Vet. Entomol.*, 6 : 29-36.
- GREEN R., 1929 – Observations on some factors influencing the infectivity of malarial gamete carriers in Malaya to *Anopheles maculatus*. *Bulletin of the Institute for Medical Research, Federated Malay States*, 5 : 1-41.
- GREENHOUSE B., MYRICK A., DOKOMAJILAR C., WOO J.M., CARLSON E.J., ROSENTHAL P.J., DORSEY G., 2006 – Validation of microsatellite markers for use in genotyping polyclonal *Plasmodium falciparum* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 75(5): 836-842.
- GREENWOOD B.M., BRADLEY A.K., GREENWOOD A.M., BYASS P., JAMMEH K., MARSH K., TULLOCH S., OLDFIELD F.S., HAYES R., 1987 – Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of The Gambia, West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81 (3) : 478-486.
- GUELMINO D.J., 1951 – The physiology of *Anopheles maculipennis* during hibernation ; an attempt to interpret the phenomenon of gonotrophic dissociation. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 45 : 161-168.
- GUELMINO D.J., 1952 – Diapause in *Anopheles* : physiological studies of *Anopheles maculipennis* and *Anopheles bifurcatus* during hibernation. *Glasnik*, 5 : 101-116.
- GUERRA C.A., SNOW R.W., HAY S.I., 2006 – A global assessment of closed forests, deforestation and malaria risk. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 100 : 189-204.

- GUILLEMAUD T., RAYMOND M., TSAGKARAKOU A., BERNARD C., ROCHARD P., PASTEUR N., 1999 – Quantitative variation and selection of esterase gene amplification in *Culex pipiens*. *Heredity* 83 (1) : 87-99.
- GUILLET P., N'GUESSAN R., DARRIET F., TRAORÉ-LAMIZANA M., CHANDRE F., CARNEVALE P., 2001 – Combined pyrethroid and carbamate “two-in-one” treated mosquito nets : field efficacy against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*. *Med. Vet. Ent.*, 15 : 105-112.
- GUILLET P., ALNWICK D., CHAM M.K., NEIRA M., ZAIM M., HEYMAN D., MUKELABAI K., 2001 – Long-lasting treated mosquito nets : a breakthrough in malaria prevention. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 79 (10) : 998.
- GUILLO DU BODAN H., 1982 – *Contribution à l'étude de la morbidité et la mortalité chez l'enfant de moins de cinq ans en milieu tropical*. Paris, Univ. Paris-XI.
- GUINTRAN J.O., DELACOLETTE C., TRIGG P., 2006 – *Systems for the early detection of malaria epidemics in Africa*. WHO/HTM/MAL/2006, 1115, 100 p.
- GUNASEKARAN K., DOSS P.S., VAIDYANATHAN K., 2004 – Laboratory and field evaluation of Teknar HP-D, a biolarvicidal formulation of *Bacillus thuringiensis* ssp. *israelensis*, against mosquito vectors. *Acta Trop.*, 92 (2) : 109-118.
- GUNASEKARAN K., SADANANDNANE C., PARIDA S.K., SAHU S.S., PATRA K.P., JAMBULIGAM P., 1994 – Observations on nocturnal activity and man-biting habits of malaria vectors, *Anopheles fluviatilis*, *An. annularis* and *An. culicifacies* in the hill tracts of Koraput district, Drissa, India. *South. As. J. Trop. Med., Pub. Hlth.*, 25 : 187-195.
- GUNASEKARAN K., SAHU S.S., PARIDA S.K., SADAMANDANE C., JAMBULIGAM P., DAS P.K., 1989 – Anopheline fauna of Koraput district, Orissa state, with particular reference to transmission of malaria. *Indian J. Med. Res.*, 89 : 340-343.
- GUTHMANN J.P., BONNET M., AHOUA L., DANTOINE F., BALKAN S., VAN HERP M., TAMRAT A., LEGROS D., BROWN V., CHECCHI F., 2007 – Death rates from malaria epidemics, Burundi and Ethiopia. *Emerg. Infect. Dis.*, 13 (1) : 140-143.
- GUTSEVICH A.V., MONCHADSKII A.S., SHTAKEL'BERG A.A., 1974 – *Fauna of the U.S.S.R. Diptera. Mosquitoes. Family Culicidae*. Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 408 p. (traduction du russe).
- GWADZ R., COLLINS F. H., 1996. – « Anopheline mosquitoes and the agents they transmit ». In Beaty B.J., Marquardt W.C. eds. : *The biology of disease vectors*, University Press of Colorado : 73-84.
- HABLUETZEL A., CUZIN N., DIALLO D.A., NEBIÉ I., BELEM S., COUSENS S.N., ESPOSITO F., 1999 – Insecticide-treated curtains reduce the prevalence and intensity of malaria infection in Burkina Faso. *Trop. Med. Int. Health*, 4 (8) : 557-564.
- HABLUETZEL A., DIALLO D.A., ESPOSITO F., LAMIZANA L., PAGNONI F., LENGELER C., TRAORÉ C., COUSENS S.N., 1997 – Do insecticide-treated curtains reduce all-cause child mortality in Burkina Faso ? *Trop. Med. Int. Health*, 2 (9) : 855-862.
- HABTEWOLD T., PRIOR A., TORR S.J., GIBSON G., 2004 – Could insecticide-treated cattle reduce Afrotropical malaria transmission? Effects of deltamethrin-treated Zebu on *Anopheles arabiensis* behaviour and survival in Ethiopia. *Med. Vet. Entomol.*, 8 (4) : 408-417.
- HABTEWOLD T., WALKER A.R., CURTIS C.F., OSIR E.O., THAPA N., 2001 – The feeding behaviour and *Plasmodium* infection of *Anopheles* mosquitoes in southern Ethiopia in relation to use of insecticide-treated livestock for malaria control. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 95 : 584-586.
- HACKETT B.J., GIMNIG J., GUELBEOGO W., COSTANTINI C., KOEKEMOER L., COETZEE M., COLLINS F.H., BESANSKY N.J., 2000 – Ribosomal DNA internal transcribed spacer (ITS2) sequences differentiate *Anopheles funestus* and *An. rivulorum*, and uncover a cryptic taxon. *Insect Mol. Biol.*, 9 : 369-374.

- HACKETT L.J., 1941 – « Malaria and the Community ». In: *Symposium on Human Malaria*, Publ. 15, Am. A. Adv. Sc. Washington, DC.
- HACKETT L.W., 1937 – *Malaria in Europe*. London, Oxford University Press.
- HACKETT L.W., 1945 – The malaria of the Andean region of South America. *Rev. Inst. Salub. Enferm. Trop.*, 6 : 239-252.
- HADDOW A.J., 1945 – The mosquitoes of Bwamba County, Uganda. II- Biting activity with special reference to the influence of microclimate. *Bull. Ent. Res.*, 36 : 33-73.
- HALDANE J.B.S., 1922 – Sex ratio and unisexual sterility in hybrid animals. *Journal of Genetics*, 12 : 101-109.
- HALLETT R.L., DUNYO S., ORD R., JAWARA M., PINDER M., RANDALL A., ALLOUECHE A., WALRAVEN G., TARGETT G.A., ALEXANDER N., SUTHERLAND C.J., 2006 – Chloroquine/sulphadoxine-pyrimethamine for Gambian children with malaria : transmission to mosquitoes of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *PLoS Clin. Trials*, 1 (3) : e15.
- HALLORAN M.E., STRUCHINER C.J., SPIELMAN A., 1989 – Modeling malaria vaccines. II- Population effects of stage-specific malaria vaccines dependent on natural boosting. *Math. Biosci.*, 94 (1) : 115-149.
- HAMON J., 1963 – Les moustiques anthropophiles de la région de Bobo-Dioulasso (République de Haute-Volta) ; cycles d'agressivité et variations saisonnières. *Ann. Soc. Ent. France*, 132 : 85-144.
- HAMON J., CHAUVET G., THELIN L., 1961a – Observations sur les méthodes d'évaluation de l'âge physiologique des femelles d'*Anopheles*. *Bull. Wld Hlth Organ.*, 24 : 437-443.
- HAMON J., COZ J., 1966 – Épidémiologie générale du paludisme humain en Afrique occidentale, répartition et fréquence des parasites et des vecteurs, et observations récentes sur quelques-uns des facteurs gouvernant la transmission de cette maladie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 59 : 466-483.
- HAMON J., COZ J., SALES S., OUEDRAOGO C.S., 1965 – Études entomologiques sur la transmission du paludisme dans une zone de steppe boisée, la région de Dori (République de Haute-Volta). *Bull. IFAN*, sér. A, 27 : 1116-1150.
- HAMON J., GRJBINE A., ADAM J.-P., CHAUVET G., COZ J., GRUCHET H., 1961b – Les méthodes d'évaluation de l'âge physiologique des moustiques [Dipt. Culicidae]. *Ann. Soc. Entomol. France*, 66 : 137-161.
- HAMON J., MOUCHET J., 1961 – Les vecteurs secondaires du paludisme humain en Afrique. *Méd. Trop.*, 21 : 643-660.
- HARBACH R.E., 1994 – Review of the internal classification of the genus *Anopheles* (Diptera : Culicidae) : the foundation for comparative systematics and phylogenetic research. *Bull. Ent. Res.*, 84 : 331-342.
- HARBACH R.E., 2004 – The classification of genus *Anopheles* (Diptera : Culicidae) : a working hypothesis of phylogenetic relationships. *Bull. Ent. Res.*, 94 : 537-553.
- HARBACH R.E., KITCHING I.J., 1998 – Phylogeny and classification of the Culicidae (Diptera). *Systematic Entomol.*, 23 : 327-370.
- HARGREAVES K., HUNT R.H., BROOKE B.D., MTHEMBU J., WEETO M.M., AWOLOLA T.S., COETZEE M., 2003 – *Anopheles arabiensis* and *An. quadriannulatus* resistance to DDT in South Africa. *Med. Vet. Entomol.*, 17 : 417-422.
- HARGREAVES K., KOEKEMOER L.L., BROOKE B.D., HUNT R.H., MTHEMBU J., COETZEE M., 2000 – *Anopheles funestus* resistant to pyrethroid insecticide in South Africa. *Med. Vet. Ent.*, 14 : 181-189.
- HARRISON B.A., RATTANARITHIKUL R., PEYTON E.L., MONGKOLPANYA K., 1990 – Taxonomic changes, revised occurrence records and notes on the Culicidae of Thailand and neighboring countries. *Mosq. Syst.*, 22 : 196-227.
- HARRISON G., 1978 – *Mosquitoes, Malaria and Man : A History of the Hostilities Since 1880*. London, John Murray.
- HARVERSON G., WILSON M.E., 1968 – Assessment of current malarial endemicity in Bathurst, Gambia. *West Afr. Med. J. Niger Pract.*, 17 (3) : 63-67.
- HASTINGS I.M., 1997 – A model for the origins and spread of drug-resistant malaria. *Parasitology*, 115 : 133-141.

- HASTINGS I.M., 2006 – Gametocytocidal activity in antimalarial drugs speeds the spread of drug resistance. *Trop. Med. Int. Health.*, 11 (8) : 1206-1217.
- HASTINGS I.M., D'ALESSANDRO U., 2000 – Modelling a predictable disaster : the rise and spread of drug-resistant malaria. *Parasitol. Today*, 16 : 340-347.
- HASTINGS I.M., MACKINNON M.J., 1998 – The emergence of drug-resistant malaria. *Parasitology*, 117 : 411-417.
- HASTINGS I.M., WATKINS W.M., 2005 – Intensity of malaria transmission and the evolution of drug resistance. *Acta Trop.*, 94 (3) : 218-29.
- HAWLEY W.A., PHILLIPS-HOWARD P.A., TER KUILE F.O., TERLOUW D.J., VULULE J.M., OMBOK M., NAHLEN B.L., GIMNIG J.E., KARIUKI S.K., KOLCZAK M.S., HIGHTOWER A.W., 2003 – Community-wide effects of permethrin-treated bed nets on child mortality and malaria morbidity in western Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 68 (4 Suppl) : 121-127.
- HAY S.I., COX J., ROGERS D.J., RANDOLPH S.E., STERN D.I., SHANKS G.D., MYERS M.F., SNOW R.W., 2000a – Climate change and the resurgence of malaria in the East African highlands. *Nature*, 415 (6874) : 905-909.
- HAY S.I., GUERRA C.A., TATEM A.J., ATKINSON P.M., SNOW R.W., 2005a – Urbanization, malaria transmission and disease burden in Africa. *Nature Reviews, Microbiology*, 3 : 81-90.
- HAY S.I., ROGERS D.J., RANDOLPH S.E., STERN D.I., COX J., SHANKS G.D., SNOW R.W., 2000b – Hot topic or hot air ? Climate change and malaria resurgence in East African highlands. *Trends Parasitol.*, 18 (12) : 530-534.
- HAY S.I., ROGERS D.J., TOOMER J.F., SNOW R.W., 2000c – Annual *Plasmodium falciparum* entomological inoculation rate (EIR) across Africa : literature survey, internet access and review. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 94 : 113-127.
- HAY S.I., SNOW R.W., 2006 – The malaria Atlas Project: developing global maps of malaria risk. *Public Library of Science Medicine*, 3 (12) : e473.
- HAY S.I., SNOW R.W., ROGERS D.J. 1998 – From predicting mosquito habitat to malaria seasons using remotely-sensed data : practice, problems and perspectives. *Parasitol. Today*, 14 : 306-313.
- HAY S.I., STERN D.I., SNOW R.W., RANDOLPH S.E., ROGERS D.J., 2005b – Climate variability and malaria epidemics in the highlands of East Africa. *Trends in Parasitology*, 21 : 52-53.
- HAYES J., CALDERON G., FALCON R., ZAMBRANO V., 1987 – Newly incriminated anopheline vectors of human malaria parasites in Junin Department, Peru. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 3 : 418-422.
- HEALY T.P., COPLAND M.J.W., 1995 – Activation of *Anopheles gambiae* mosquitoes by carbon dioxide and human breath. *Med. Vet. Ent.*, 9 : 331-336.
- HEMINGWAY J., FIELD L., VONTAS J., 2002 – An overview of insecticide resistance. *Science*, 298 : 96-97.
- HEMINGWAY J., HAWKES N., PRAPANTHADARA L., JAYAWARDENAL K.G., RANSON H., 1998 – The role of gene splicing, gene amplification and regulation in mosquito insecticide resistance. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences*, 353 (1376) : 1695-1699.
- HEMINGWAY J., RANSON H., 2000 – Insecticide resistance in insect vectors of human disease. *Annual review of entomology*, 45 : 369-389.
- HENRY M.C., ASSI S.B., ROGIER C., DOSSOU-YOVO J., CHANDRE F., GUILLET P., CARNEVALE P., 2005 – Protective efficacy of lambda-cyhalothrin treated nets in *Anopheles gambiae* pyrethroid resistant areas of Côte d'Ivoire. *Am. J. Trop. Med., Hyg.*, 73 : 859-864.
- HENRY M.C., ROGIER C., NZEYIMANA I., ASSI S.B., DOSSOU-YOVO J., AUDIBERT M., MATHONNAT J., KEUNDJIAN A., AKODO E., TEUSCHER T., CARNEVALE P., 2003 – Inland valley rice production systems and malaria infection and disease in the savannah of Côte d'Ivoire. *Tropical Medicine and International Health*, 8 : 449-458.

- HERREL N., AMERASINGHE F.P., ENSINK J., MUKHTAR M., VAN DER HOEK W., KONRADSEN F., 2001 – Breeding of *Anopheles* mosquitoes in irrigated areas of South Punjab, Pakistan. *Med. Vet. Entomol.*, 15 : 236-248.
- HERVY J.-P., LE GOFF G., GEOFFROY B., HERVÉ J.-P., MANGA L., BRUNHES J., 1998 – *Les anophèles de la région afro-tropicale*. Orstom éditions, Coll. Didactiques, CD-Rom.
- HEWITT S., ROWLAND M., 1999 – Control of soophilic malaria vectors by applying pyrethroid insecticide to cattle. *Trop. Med. Int. Hlth.*, 4 : 481-486.
- HII J.L., 1985 – Evidence for the existence of genetic variability in the tendency of *Anopheles balabacensis* to rest in house and bite man. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Hlth.*, 16 : 173-182.
- HII J.L., BIRLEY M.H., SANG V.Y., 1990 – Estimation of survival rate and oviposition interval of *Anopheles balabacensis* mosquitoes from mark-recapture experiments in Sabah, Malaysia. *Med. Vet. Ent.*, 4 : 135-140.
- HII J.L., CHEW M., SANG V.Y., MUNSTERMANN J.E., TAN S.G., PANYIM S., YASOTHOMSRIKUL S., 1991 – Population genetic analysis of host-seeking and resting behaviors in the malaria vector *Anopheles balabacensis* (Diptera : Culicidae). *J. Med. Entomol.*, 28 : 675-684.
- HILLYER J.F., BARREAU C., VERNICK K.D., 2007 – Efficiency of salivary gland invasion by malaria sporozoites is controlled by rapid sporozoite destruction in the mosquito haemocoel. *Int. J. Parasitol.*, 37 (6) : 673-681.
- HIMEIDAN E.E., CHEN H., CHANDRE F., DONNELLY M.J., YAN G. – Permethrin and DDT resistance in the malaria vector *Anopheles arabiensis* from Eastern Sudan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2007, 77 : 1066-1068.
- HOCKING B., 1953 – The intrinsic range and speed of flight of insect. *Trans. Roy. Ent. Soc. London*, 104 : 223-245.
- HOLSTEIN M., 1949 – *Guide pratique de l'anophélisme en A.O.F.* Dakar, Direction générale de la Santé publique, 55 p.
- HOLT R.A., SUBRAMANIAN G.M., HALPERN A., SUTTON G.G. *et al.* 2002 – The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*, 298 (5591) : 129-149.
- HOLTZ T.H., MARUM L.H., MKANDALA C., CHIZANI N., ROBERTS J.M., MACHESO A., PARISE M.E., KACHUR S.P., 2002 – Insecticide-treated bednet use, anaemia and malaria parasitaemia in Blantyre District, Malawi. *Trop. Med., Int. Health*, 7 : 220-230.
- HOOPS A.L., 1934 – The History of Malaria. *Malayan Med. J.*, 9 : 123.
- HORSFALL W.R., PORTER D.A., 1946 – Biologics of two malaria mosquitoes in New Guinea. *Ann. Entomol. Soc. Am.*, 39 : 549-560.
- HORWITZ P., WILCOX B.A., 2005 – Parasites, ecosystems and sustainability : an ecological and complex systems perspective. *Int. J. Paras.*, 35 : 725-732.
- HOUGARD J.M., CORBEL V., N'GUESSAN R., DARRIET F., CHANDRE F., AKOGBETO M., BALDET T., GUILLET P., CARNEVALE P., TRAORÉ-LAMIZANA M., 2003 – Efficacy of mosquito nets treated with an insecticide mixtures or mosaics against insecticide-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera : Culicidae) in Côte d'Ivoire. *Bull. Ent. Res.*, 93 : 491-498.
- HOUGARD J.M., DUCHON S., DARRIET F., ZAIM M., ROGIER C., GUILLET P., 2003 – Comparative performances, under laboratory conditions, of seven pyrethroid insecticides used for impregnation of mosquito nets. *Bull. World Health Organ.*, 81 (5) : 324-333.
- HOUGARD J.M., MARTIN T., GUILLET P.F., COOSEMANS M., ITOH T., AKOGBETO M., CHANDRE F., 2007 – Preliminary field testing of a long-lasting insecticide-treated hammock against *Anopheles gambiae* and *Mansonia* spp. (Diptera : Culicidae) in West Africa. *J. Med. Entomol.*, 44 (4) : 651-655.
- HUELSENBECK J.P., RONQUIST F., NIELSEN R., BOLLACK J.P., 2001 – Bayesian inference of phylogeny and its impact on evolutionary biology. *Science*, 294 : 2310-2314.

- HUFF C.G., 1929 – The effects of selection upon susceptibility to bird malaria in *Culex pipiens* Linn. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 23 : 427-442.
- HUFF C.G., 1931 – The inheritance of natural immunity to *Plasmodium cathemerium* in two species of *Culex*. *J. Prev. Med.*, 5 : 249-259.
- HUFF C.G., 1934 – Comparative studies on susceptible and insusceptible *Culex pipiens* in relation to infections with *Plasmodium cathemerium* and *P. relictum*. *Am. J. Hyg.*, 19 : 123-147.
- HUNT R.H., COETZEE M., FETTENE M., 1998 – The *Anopheles gambiae* complex : a new species from Ethiopia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 92 : 231-235.
- HUNT R.H., BROOKE B.D., PILLAY C., KOEKEMOER LL., COETZEE M., 2005 – Laboratory selection for and characteristics of pyrethroid resistance in the malaria vector *Anopheles funestus*. *Med. Vet. Ent.*, 19 : 271-275.
- HURLBUT H.S., 1938 – Further Notes on the Overwintering of the Eggs of *Anopheles walkeri* Theobald with a Description of the Eggs. *J. Parasitol.*, 24 : 521.
- HURLBUT H.S., 1943 – The Rate of Growth of *Anopheles quadrimaculatus* in Relation to Temperature. *J. Parasitol.*, 29 : 107.
- HWANG U.W., KIM W., 1999 – General properties and phylogenetic utilities of nuclear ribosomal DNA and mitochondrial DNA commonly used in molecular systematics. *Korean J. Parasitol.*, 37 : 215-28.
- HWANG U.W., YONG T.S., REE H.I., 2004 – Molecular evidence for synonymy of *Anopheles yatsushiroensis* and *An. pullus*. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 20 : 99-104.
- IJUMBA J.N., MOSHA F.W., LINDSAY S.W., 2002a – Malaria transmission risk variations derived from different agricultural practices in an irrigated area of northern Tanzania. *Med. Vet. Ent.*, 16 : 28-38.
- IJUMBA J.N., SHENTON F.C., CLARKE S.E., MOSHA F.W., LINDSAY S.W., 2002b – Irrigated crop production is associated with less malaria than traditional agricultural practices in Tanzania. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 96 : 476-480.
- Insecticide Resistance Action Committee (IRAC), 2006 – *Prevention and management of insecticide resistance in vectors and pests of public health importance*.
- International Code of Zoological Nomenclature, 1985 – The International Trust for Zoological Nomenclature. London, UK.
- IZRI A., KONATÉ L., DIENG Y., ALCAIS A., DIOP A., FAYE M.L., BOUGES-MICHEL C., ROUSSET J.J., DENIAU M., 2001 – Efficacy of the combination of DEET (20%) and EHD (15%) against mosquito bites. Results of a study carried out in Senegal. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 94 (3) : 280-283.
- JAENSON T.G., AMENESHEWA B., 1991 – Prehibernation diet and reproductive condition of female *Anopheles messae* in Sweden. *Med. Vet. Ent.*, 5 : 243-252.
- JAENSON T.G., GOMES M.J., BARRETO DOS SANTOS R.C., PETRARCA V., FORTINI D., EVORA J., CRATO J., 1994 – Control of endophagic *Anopheles* mosquitoes and human malaria in Guinea Bissau, West Africa by permethrin-treated bed nets. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 88 (6) : 620-624.
- JAMES A.A., ROSSIGNOL P.A., 1991 – Mosquito salivary glands : Parasitological and molecular aspects. *Parasitol. Today*, 7 : 267-271.
- JAMES S.P., 1926 – Epidemiological results of a laboratory study of malaria in England. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 20 : 143-165.
- JANSE C., MONS B., 1987 – DNA synthesis and genome structure of *Plasmodium* : a review. *Acta Leiden.*, 56 : 1-13.
- JARNE P., LAGODA P.J.L., 1996 – Microsatellites, from molecules to populations and back. *TREE*, 11 : 424-429.
- JAWARA M., McBEATH J., LINES J.D., PINDER M., SANYANG F., GREENWOOD B.M., 1998 – Comparison of bednets treated with alphacypermethrin, permethrin or lambda-cyhalothrin against *Anopheles gambiae* in the Gambia. *Medical and Veterinary Entomology*, 12 (1) : 60-66.

- JETTEN T.H., MARTENS W.J., TAKKEN W., 1996 – Model simulations to estimate malaria risk under climate change. *J. Med. Ent.*, 33 : 361-371.
- JETTEN T.H., TAKKEN W., 1994 – *Anophelism without malaria in Europe : a review of the ecology and distribution of the genus Anopheles in Europe*. Wageningen, Wageningen Agricultural University.
- JOARDAR G.K., 2005 – Molecular entomology : a new promising tool for malaria control. *Indian J. Pub. Health*, 49 : 231-234.
- JOHN C.C., KOECH D.K., SUMBA P.O., OUMA J.H., 2004 – Risk of *Plasmodium falciparum* infection during a malaria epidemic in highland Kenya, 1997. *Acta Trop.*, 92 : 55-61.
- JONES M.D.R., 1980 – « Possible use of chemicals to change the programming of behaviour in adult mosquitoes ». In : *Insect Neurobiology and pesticide action* (Neurotax 1979), London Society of Chemical Industry : 253-260.
- JONES W.H.S., 1909 – *Malaria and Greek History*. Manchester, University Press.
- JONES W.H.S., 1923-1931 – *Hippocrates*. English Translation by Loeb Classical Library, New York, G.P. Putman's Sons, vols. I, II, IV.
- JORDAN S., JELINEK T., AIDA A.O., PEVERL-HOFFMANN G., HEUSCHKE C., VALY A.O., CHRISTOPHEL E.M., 2001 – Population structure of *Plasmodium falciparum* isolates during an epidemic in southern Mauritania. *Trop. Med., Int. Hlth.*, 6 : 761-766.
- JULVEZ J., 1995 – Histoire du paludisme insulaire en océan Indien : une approche éco-épidémiologique. *Cahiers Santé*, 5 : 353-358.
- JULVEZ J., BLANCHY S., 1988 – Le paludisme dans les îles de l'archipel des Comores. Aspects historiques et géophysiques. Considérations épidémiologiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 81 : 847-853.
- JULVEZ J., DEVELOUX M., MOUNKAILA A., MOUCHET J., 1992 – Diversité du paludisme en zone sahélo-soudanienne. Une revue, à propos du statut du Niger, Afrique de l'Ouest. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 72 : 163-177.
- JULVEZ J., ISAUTIER H., PICHON G., 1982 – Aspects épidémiologiques du paludisme dans l'île de la Réunion. Évaluation de certains paramètres constituant le potentiel paludogène. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XX (2) : 161-167.
- JULVEZ J., MOUCHET J., MICHAULT A., FOUTA A., HAMIDINE M., 1997a – Éco-épidémiologie du paludisme à Niamey et dans la vallée du fleuve, République du Niger. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 90 : 94-100.
- JULVEZ J., MOUCHET J., MICHAULT A., FOUTA A., HAMIDINE M., 1997b – L'évolution du paludisme dans la zone sahélienne orientale du Niger. Une zone écologiquement sinistrée. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 90 : 101-104.
- JULVEZ J., MOUCHET J., RAGAVOODO G., 1990 – Épidémiologie du paludisme dans l'archipel des Mascareignes (océan Indien). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 70 : 249-261.
- JULVEZ J., MOUCHET J., SUZZONI J., LARROUY G., FOUTA A., FONTENILLE D., 1998 – Les anophèles du Niger. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 92 : 437-440.
- JUNG J., JUNG Y., MIN G.S., KIM W., 2007 – Analysis of the population genetic structure of the malaria vector *Anopheles sinensis* in South Korea based on mitochondrial sequences. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77 : 310-315.
- KABIRU E.W., MBOGO C.M., MUIRURI S.K., OUMA J.H., GITHURE J.I., BEIER J.C., 1997 – Sporozoites loads of naturally infected *Anopheles* in Kilifi District, Kenya. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 13 : 259-262.
- KAMAU L., MUKABANA W.R., HAWLEY W.A., LEHMANN T., IRUNGU L.W., ORAGO A.A., COLLINS F.H., 1999 – Analysis of genetic variability in *Anopheles arabiensis* and *Anopheles gambiae* using microsatellite loci. *Insect Mol. Biol.*, 8 : 287-297.
- KAMAU L., MUNYKENYENY G.O., KOEKEMOER L.L., HUNT R.H., COETZEE M., 2003 – A survey of the *Anopheles funestus* (Diptera : Culicidae) group of mosquitoes from 10 sites in Kenya with special emphasis on population genetic structure based on chromosomal inversion karyotypes. *J. Med. Entomol.*, 40 : 664-671.

- KAMAU L., VULULE J.M., 2006 – Status of insecticide susceptibility in *Anopheles arabiensis* from Mwea rice irrigation scheme, Central Kenya. *Malaria J.*, 5: 46.
- KAMOLRATANAKUL P., BUTRAPORN P., PRASITTISUK M., PRASITTISUK C., INDARATNA K., 2001 – Cost-effectiveness and sustainability of lambda-cyhalothrin-treated mosquito nets in comparison to DDT spraying for malaria control in western Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 65 (4): 279-284.
- KAMPEN H., PROFT J., ETTI S., MALTEZOS E., PAGONAKI M., MAIER W.A., SEITZ H.M., 2003 – Individual cases of autochthonous malaria in Evros Province, northern Greece: entomological aspects. *Parasitology Research*, 89: 252-258.
- KARCH S., ASIDI N., MANZAMBI Z.M., SALAUN J.J., 1992 – Efficacy of *Bacillus sphaericus* against the malaria vector *Anopheles gambiae* and other mosquitoes in swamps and rice fields in Zaïre. *J. Am. Mosq. Control. Assoc.*, 8 (4): 376-380.
- KARCH S., MOUCHET J., 1992 – *Anopheles paludis* vecteur important du paludisme au Zaïre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 85: 388-389.
- KASAI S., SHONO T., YAMAKAWA M., 1998 – Molecular cloning and nucleotide sequence of a cytochrome P450 cDNA from a pyrethroid-resistant mosquito, *Culex quinquefasciatus* Say. *Insect Molecular Biology*, 7 (2): 185-190.
- KASAP M., 1986 – Seasonal variation in populations of *Anopheles maculipennis*, *Anopheles claviger* and *Culex pipiens* in Turkey. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 2: 478-481.
- KEBAIER C., VANDERBERG J.P., 2006 – Re-ingestion of *Plasmodium berghei* sporozoites after delivery into the host by mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 75: 1200-1204.
- KEENIHAN S.H., GRAMZINKSI R., RAITWAYANTO S., HADIPUTRANTO H. *et al.*, 2003 – Mechanisms of innate and acquired protection against *Plasmodium falciparum* in Javanese transmigrant adults and children newly resident in malaria-endemic Northwest Papua. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 531: 83-102.
- KELLOGGS F.E., 1970 – Water vapour and carbon dioxide receptors in *Aedes aegypti*. *J. Ins. Physiol.*, 16: 99-108.
- KENAWY M.A., 1991 – Development and survival of *Anopheles pharoensis* and *An. multicolor* from Fayum, Egypt. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 7: 551-555.
- KENGNE P., ANTONIO-NKONDJIO C., AWONO-AMBENE H.P., SIMARD F., AWOLOLA T.S., FONTENILLE D., 2007 – Molecular differentiation of three closely related members of the mosquito species complex, *Anopheles moucheti*, by mitochondrial and ribosomal DNA polymorphism. *Med. Vet. Entomol.*, 21 (2): 177-182.
- KENGNE P., AWONO-AMBENE P., ANTONIO-NKONDJIO C., FONTENILLE D., 2003a – Développement d'une PCR spécifique d'espèces du complexe *Anopheles nili* au Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 96: 165-167.
- KENGNE P., AWONO-AMBENE P., ANTONIO-NKONDJIO C., SIMARD F., FONTENILLE D., 2003b – Molecular identification of the *Anopheles nili* group of African malaria vectors. *Med. Vet. Ent.*, 17: 67-74.
- KENGNE P., TRUNG H.D., BAIMAI V., COOSEMANS M., MANGUIN S., 2001 – A multiplex PCR-based method derived from random amplified polymorphic DNA (RAPD) markers for the identification of species of the *Anopheles minimus* group in Southeast Asia. *Insect Mol. Biol.*, 10: 427-435.
- KENT R.J., COETZEE M., MHARAKURWA S., NORRIS D.E., 2006 – Feeding and indoor resting behaviour of the mosquito *Anopheles longipalpis* in an area of hyperendemic malaria transmission in southern Zambia. *Med. Vet. Ent.*, 20: 459-463.
- KENT R.J., THUMA P.E., MHARAKURWA S., NORRIS D.E., 2007 – Seasonality, blood feeding behaviour, and transmission of *Plasmodium falciparum* by *Anopheles arabiensis* after an extended drought in southern Zambia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 76: 267-274.
- KERE N.K., ARABOLA A., BAKOTE'E B., DALO D., BURKOT T.R., WEBBER R.H., SOUTHGATE B.A., 1996 – Permethrin-impregnated bednets are more effective than DDT house-spraying to control malaria in Solomon Islands. *Med. Vet. Entomol.*, 10: 145-148.

- KERLIN R.L., HUGHES S., 1992 – Enzymes in saliva from four parasitic arthropods. *Med. Vet. Ent.*, 6 : 121-126.
- KEY T., REEVES G., 1994 – Organochlorines in the environment and breast cancer. The data so far produced provide reassurance rather than anxiety. *BMJ*, 308 : 1520-1521.
- KHAN A.A., MAIBACH H.I., 1972 – A study of insect repellents. 1. Effect on the flight and approach by *Aedes aegypti*. *J. Econ. Entomol.*, 65 (5) : 1318-1321.
- KILAMA W.L., GRAIG G.B., 1969 – Monofactorial inheritance of susceptibility to *Plasmodium gallinaceum* in *Aedes aegypti*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 63 : 419-423.
- KILIAN A., BYAMUKAMA W., PIGEON O., ATIELI F., DUCHON S., PHAN C., 2008 – Long-term field performance of a polyester-based long-lasting insecticidal mosquito net in rural Uganda. *Malaria J.*, 7 : 49.
- KILIAN A.H., LANGI P., TALISUNA A., KABAGAMBE G., 1999 – Rainfall pattern, El Niño and malaria in Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93 (1) : 22-23.
- KILLEEN G.F., FILLINGER U., KICHE I., GOUAGNA L.C., KNOLS B.G., 2002a – Eradication of *Anopheles gambiae* from Brazil: lessons for malaria control in Africa? *Lancet Infect. Dis.*, 2 : 618-627.
- KILLEEN G.F., FILLINGER U., KNOLS B.G., 2002b – Advantages of larval control for African malaria vectors: low mobility and behavioural responsiveness of immature mosquito stages allow high effective coverage. *Malaria J.*, 1: 8.
- KILLEEN G.F., MAC KENZIE F.E., FOY B.D., BOGH C., BEIER J.C., 2001 – The availability of potential hosts as a determinant of feeding behaviours and malaria transmission by African mosquito populations. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 95 : 469-476.
- KILLEEN G.F., SMITH T.A., 2007 – Exploring the contributions of bed nets, cattle, insecticides and excitorepellency to malaria control: a deterministic model of mosquito host-seeking behaviour and mortality. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 101 (9) : 867-880.
- KILLEEN G.F., SMITH T.A., FERGUSON H.M., MSHINDA H., ABDULLA S., LENGELER C., KACHUR S.P., 2007 – Preventing childhood malaria in Africa by protecting adults from mosquitoes with insecticide-treated nets. *PLoS Med.*, 4 (7) : e229.
- KILLEEN G.F., TANNER M., MUKABANA W.R., KALONGOLELA M.S., KANNADY K., LINDSAY S.W., FILLINGER U., DE CASTRO M.C., 2006 – Habitat targeting for controlling aquatic stages of malaria vectors in Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 74 (4) : 517-518.
- KIMANI E.W., VULULE J.M., KURIA I.W., MUGISHA F., 2006 – Use of insecticide-treated clothes for personal protection against malaria: a community trial. *Malaria J.*, 5 : 63.
- KING A.F.A., 1883 – Insects and Disease: Mosquitoes and Malaria. *Pop. Sc. Monthly*, 23 : 644.
- KITZMILLER J.B., 1976 – Genetics, cytogenetics, and evolution of mosquitoes. *Adv. Genet.*, 18 : 315-433.
- KITZMILLER J.B., BAKER R.H., 1965 – The salivary chromosomes of *Anopheles earlei*. *Can. J. Genet. Cytol.*, 52 : 275-283.
- KITZMILLER J.B., KREUTZER R.D., TALLAFERRO E., 1973 – Chromosomal differences in populations of *Anopheles nuneztovari*. *Bull. World Health Organ.*, 48 (4) : 435-445.
- KLINKENBERG E., TAKKEN W., HUIBERS F., TOURÉ Y.T., 2003 – The phenology of malaria mosquitoes in irrigated rice fields in Mali. *Acta Tropica*, 85 : 71-82.
- KNIGHT K.L., STONE A., 1977 – *A catalog of the Mosquitoes of the World* (Diptera: Culicidae). Washington, Thomas Say Foundation, 611 p.
- KNOLS B.G.J., 1996 – An human odour, malaria mosquitoes, and limburgse cheese. *Lancet*, 347 : 1423.
- KNOLS B.G.J., DE JONG R., TAKKEN W., 1994a – Trapping system for testing olfactory responses of the malaria mosquito *Anopheles gambiae* in a wind tunnel. *Med. Vet. Ent.*, 8 : 386-388.

- KNOLS B.G.J., TAKKEN W, DE JONG R., 1994b – Influence of human breath on selection of biting sites by *Anopheles albimanus*. *J. Mosq. Control Assoc.*, 10 : 423-426.
- KOEKEMOER L.L., COETZEE M., HUNT R.H., 1998 – HpaII endonuclease distinguishes between two species in the *Anopheles funestus* group. *Insect Mol. Biol.*, 7 : 273-277.
- KOEKEMOER L.L., KAMAU L., GARROS C., MANGUIN S., HUNT R.H., COETZEE M., 2006 – Impact of the Rift Valley on restriction length polymorphism typing of the major malaria vector *Anopheles funestus* (Diptera : Culicidae). *J. Med. Entomol.*, 43 : 1178-1184.
- KOEKEMOER L.L., KAMAU L., HUNT R.H., COETZEE M., 2002 – A cocktail polymerase chain reaction assay to identify members of the *Anopheles funestus* (Diptera : Culicidae) group. *Am. J. Trop. Med., Hyg.*, 66 : 804-811.
- KOEKEMOER L.L., LOCHOUARN L., HUNT R.H., COETZEE M., 1999 – Single-strand conformation polymorphism analysis for identification of four members of the *Anopheles funestus* (Diptera : Culicidae) group. *J. Med. Entomol.*, 36 : 125-130.
- KOEKEMOER L., RANKOE E., LA GRANGE J., GOVERA J., COETZEE M., 2001 – False detection of *Plasmodium falciparum* sporozoites in *Anopheles marshallii* group mosquitoes. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 17 : 160-165.
- KOELLA J.C., 1991 – On the use of mathematical models of malaria transmission. *Acta Trop.*, 49 : 1-25.
- KOELLA J.C., 1999 – An evolutionary view of the interactions between anopheline mosquitoes and malaria parasites. *Microbes, Infection*, 1 : 303-308.
- KOELLA J.C., PARKER M.J., 1996 – Malaria parasites enhance blood-feeding of their naturally infected *Anopheles punctulatus*. *Parasitology*, 113 : 105-109.
- KOELLA J.C., SORENSSEN F.L., ANDERSON R.A., 1998 – The malaria parasite *Plasmodium falciparum* increases the frequency of multiple feeding of its mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Proc. Biol. Sci.*, 265 (1398) : 763-768.
- KOFFI A.A., DARRIET F., N'GUESSAN R., DOANNIO J.-M., CARNEVALE P., 1999 – Évaluation au laboratoire de l'efficacité de l'alpha-cyperméthrine contre les populations d'*Anopheles gambiae* de Côte d'Ivoire résistantes à la perméthrine et la deltaméthrine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 92 : 62-66.
- KOJEVNIKOV G.A., 1903 – [Observations sur la biologie d'*Anopheles*, réunies par l'expédition paludologique de Voronej]. Moscou, [Recueil de travaux sur le paludisme en Russie] : 69.
- KOLACZINSKI J.H., FANELLO C., HERVE J.P., CONWAY D.J., CARNEVALE P., CURTIS C.F., 2000 – Experimental and molecular genetic analysis of the impact of pyrethroid and non-pyrethroid insecticide-impregnated bednets for mosquito control in an area of pyrethroid resistance. *Bull. Entomol. Res.*, 90 : 125-132.
- KONATÉ L., DIAGNE N., BRAHIMI K., FAYE O., LEGROS F., ROGIER C., PETRARCA V., TRAPE J.-F., 1994 – Biologie des vecteurs et transmission de *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* dans un village de savane d'Afrique de l'Ouest (Diello, Sénégal). *Parasite*, 1 : 325-333.
- KONATÉ L., DIOP A., SY N., FAYE N.M., DENG Y., IZRI A., FAYE O., MOUCHET J., 2001 – Comeback of *Anopheles funestus* in Sahelian Senegal. *Lancet*, 358 : 336.
- KONDO H., SEO N., YASUDA T., HASIZUMA M., KOIDO Y., NINOMIYA N., YAMAMOTO Y., 2002 – Post-flood-infectious diseases in Mozambique. *Prehospital Disaster Med.*, 17 : 126-133.
- KOROCHKINA S., BARREAU C., PRADEL G., JEFFERY E., LI J., NATARAJAN R., SHABANOWITZ J., HUNT D., FREVERT U., VERNICK K.D., 2006 – A mosquito-specific protein family includes a candidate receptor for malaria sporozoite invasion of salivary glands. *Cellular Microbiology*, 8 : 163-175.
- KOSTITZIN V.-A., 1937 – *Biologie mathématique*. Armand Colin, 223 p.
- KOUDOU B.G., TANO Y., DOUMBIA M., NSANZABANA C., CISSE G., GIRARDIN O., DAO D., N'GORAN E.K., VOUNATSOU P., BORDMANN G., KEISER J., TANNER M., UTZINGER J., 2005 – Malaria transmission dynamics in central Côte d'Ivoire : the influence of changing patterns of irrigated rice agriculture. *Med. Vet. Entomol.*, 19 : 27-37.

- KRÜGER A., RECH A., SU X.Z., TANNICH E., 2001 – Two cases of autochthonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Tropical Medicine and International Health* 6 : 983.
- KRZYWINSKI, J., BESANSKY N.J., 2003 – Molecular systematics of *Anopheles*: from subgenera to subpopulations. *Annu. Rev. Entomol.*, 48 : 111-39.
- KRZYWINSKI J., WILKERSON R.C., BESANSKY N.J., 2001a – Evolution of mitochondrial and ribosomal gene sequences in Anophelinae (Diptera : Culicidae) : implications for phylogeny reconstruction. *Mol. Phyl. Evol.*, 18 : 479-487.
- KRZYWINSKI J., WILKERSON R.C., BESANSKY N.J., 2001b – Toward understanding Anophelinae (Diptera, Culicidae) phylogeny: insights from nuclear single-copy genes and the weight of evidence. *Syst. Biology*, 50 : 540-556.
- KUHN K., CAMPBELL-LENDRUM D., HAINES A., COX J., 2005 – *Using climate to predict infectious disease epidemics*. Wld. Hlth. Org., 54 p.
- KULKARNI M.A., ROWLAND M., ALIFRANGIS M., MOSHA F.W., MATOWO J., MALIMA R., PETER J., KWEKA E., LYIMO I., MAGESA S., SALANTI A., RAU M.E., DRAKELEY C., 2006 – Occurrence of the leucine-to-phenylalanine knockdown resistance (kdr) mutation in *Anopheles arabiensis* populations in Tanzania, detected by a simplified high-throughput SSOP-ELISA method. *Malaria J.*, 5 : 56.
- KUMAR A., SHARMA V.P., SUMODAN P.K., THAVASELVAM D., 1998 – Field trials of bio-larvicide *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* strain 164 and the larvivorous fish *Aplocheilichthys blocki* against *Anopheles stephensi* for malaria control in Goa, India. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 14 (4) : 457-462.
- KUMAR A., SHARMA V.P., THAVASELVAM D., SUMODAN P.K., 1995 – Control of *Anopheles stephensi* breeding in construction sites and abandoned overhead tanks with *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis*. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 11 (1) : 86-89.
- LAARMAN J.J., 1958 – Research on the ecology of culicine mosquitoes in a forest region of the Belgian Congo. *Acta Leidensia*, 28 : 94-98.
- LAARMAN J.J., 1995 – The host-seeking behaviour of the malaria mosquito *Anopheles atroparvus*. *Acta Leid.*, 25 : 1-144.
- LABBO R., FOUTA A., JEANNE I., OUSMANE I., DUCHEMIN J.B., 2004 – *An. funestus* in Sahel : new evidence from Niger. *Lancet*, 363 (9409) : 660.
- LACHMAJROWA J., 1952 – Hibernation of female *Anopheles maculipennis atroparvus*. *Biul. Panstw. Inst. Med. Morsk. Trop. J.W. Gsdansku*, 4 : 79-92.
- LANCISI, 1717 – *De noxiis paludum effluviis eorumque remediis*. Romae, Salvioni.
- LANGUILLON J., MOUCHET J., RIVOLA E., RATEAU J., 1956 – Contribution à l'étude de l'épidémiologie du paludisme dans la région forestière du Cameroun. Paludométrie, espèces plasmodiales, anophélisme, transmission. *Médecine Tropicale*, 16 : 347-378.
- LANTOARILALA J., RIBES G.C., MOUCHET J., 1998 – Impact de la lutte antivectorielle sur la morbidité et la mortalité palustres dans un district sanitaire des Hautes Terres de Madagascar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 91 : 87-90.
- LANZARO G.C., ZHENG L., TOURÉ Y.T., TRAORÉ S.F., KAFATOS F.C., VERNICK K.D., 1995 – Microsatellite DNA and isozyme variability in a West African population of *Anopheles gambiae*. *Insect Mol. Biol.*, 4 : 105-112.
- LAVENTURE S., MOUCHET J., BLANCHY S., MARRAMA L., RABARISON P., ANDRIANAIVOLAMBO L., RAJAONARIVelo E., RAKOTOAROVORY I., ROUX J., 1966 – Le riz source de vie et de mort sur les plateaux de Madagascar. *Cah. Santé*, 6 : 79-86.
- LAVERAN A., 1880 – Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. *Bull. Acad. Méd.*, 2^e série, 9 : 1235-1236.
- LAVERAN A., 1884 – *Traité des fièvres palustres*. Paris, Doin.
- LAWRANCE C.E., CROFT A.M., 2004 – Do mosquito coils prevent malaria? A systematic review of trials. *J. Travel Med.*, 11 (2) : 92-96.

- LEESON H.S., 1930 – Variations in the wing ornamentation of *Anopheles funestus* Giles. *Bull. Entomol. Res.*, 21 : 421.
- LEHANE M.J., 1991 – *Biology of blood-sucking insects*. London, Harper Collins Academic, 288 p.
- LEHMANN T., ELISSA N., MAEGA B.T., CHIMUMBWA J.M., WATSENGA F.T., WONDJI C.S., SIMARD F., HAWLEY W.A., 2003 – Population structure of *Anopheles gambiae* in Africa. *J. Hered.*, 94(2): 133-147.
- LEMASSON J.J., FONTENILLE D., LOCHOUARN L., DIA I., SIMARD F., BA K., DIOP A., DIATTA M., MOLEZ J.F., 1997 – Comparison of behaviour and vector efficiency of *Anopheles gambiae* and *An. arabiensis* (Diptera : Culicidae) in Barkedji, a Sahelian area of Senegal. *J. Med. Entomol.*, 34 : 396-403.
- LENGELER C., 2000 – Insecticide-treated bednets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (2) : CD000363.
- LENGELER C., 2004 – Insecticide-treated nets for malaria control: real gains. *Bull. World Health Organ.*, 82 (2) : 84.
- LENGELER C., ARMSTRONG-SCELLENBERG J., D'ALESSANDRO U., BINKA F., CATTANI J., 1998 – Relative versus absolute risk of dying reduction after using insecticide-treated nets for malaria control in Africa. *Trop. Med. Int. Health*, 3 (4) : 286-290.
- LENGELER C., SMITH T.A., ARMSTRONG SCHELLENBERG J., 1997 – Focus on the effect of bednets on malaria morbidity and mortality. *Parasitol. Today*, 13 (3) : 123-124.
- LENSEN A., BRIL A., VAN DE VEGTE M., VAN GEMERT G.J., ELING W., SAUERWEIN R., 1999 – *Plasmodium falciparum*: infectivity of cultured, synchronized gametocytes to mosquitoes. *Exp. Parasitol.*, 91 (1) : 101-103.
- LEVASHINA E.A., 2004 – Immune responses in *Anopheles gambiae*. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 34 : 673-678.
- LE BRAS M., SOUBIRAN G., BARAZE A., MESLET B., COMBE A., GIAP G., FABRE A., 1986 – Le paludisme urbain et rural au Niger. Le cas du département de Maradi. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 79 : 695-706.
- LE GOFF G., TOTO J.-C., NZEYIMANA I., GOUAGNA L.-C., ROBERT V., 1993 – Les moustiques et la transmission du paludisme dans un village traditionnel du bloc forestier sud-camerounais. *Bull. Liais. Doc. OCEAC*, 26 : 133-137.
- LE SUEUR D., SHARP B.L., 1991 – Temperature-dependent variation in *Anopheles merus* larval head capsule width and adult wing length: implication for anopheline taxonomy. *Journal of Medical Entomology*, 5: 55-62.
- LI J., COLLINS W.E., WIRTZ R.A., RATHORE D., LAL A., MCCUTCHAN T.F., 2001 – Geographic subdivision of the range of the malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Emerg. Infect. Dis.*, 7 (1) : 35-42.
- LINDBLADE K.A., WALKER E.D., WILSON M.L., 2000 – Early warning of malaria epidemics in African highlands using *Anopheles* (Diptera : Culicidae) indoor resting density. *J. Med. Ent.*, 37 : 664-674.
- LINDSAY S.W., ANSELL J., SELMAN C., COX V., HAMILTON K., WALVAREN G.E.L., 2000 – Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes. *Lancet*, 355 : 1972.
- LINDSAY S.W., BIRLEY M.H., 1996 – Climate change and malaria transmission. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 90 (6) : 573-588.
- LINDSAY S.W., BØDKER R., MALIMA R., MSANGENI H.A., KISINZA W., 2000 – Effect of 1997-98 El Niño on highland malaria in Tanzania. *Lancet*, 355 (9208) : 989-990.
- LINDSAY S.W., MARTENS W.J., 1998 – Malaria in the African highlands: past, present and future. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 76 : 33-45.
- LINES J.D., LYIMO E.O., CURTIS C.D., 1986 – Mixing of indoor and outdoor resting adults of *Anopheles gambiae* Giles s.l. and *An. funestus* Giles (Diptera : Culicidae) in coastal Tanzania. *Bull. Ent. Res.*, 76 : 171-178.
- LINES J.D., MYAMBA J., CURTIS C.F., 1987 – Experimental hut trials of permethrin-impregnated mosquito nets and eave curtains against malaria vectors in Tanzania. *Med. Vet. Entomol.*, 1 (1) : 37-51.

- LINTON Y.M., HARBACH R.E., CHANG M.S., ANTHONY T.G., MATUSOP A., 2001 – Morphological and molecular identity of *Anopheles (Cellia) sundaicus* (Diptera: Culicidae), the nominotypical member of a malaria vector species complex in Southeast Asia. *Syst. Entomol.*, 26 (3) : 357-366.
- LINTON Y.M., SAMANIDOU-VOYADJOGLOU A., HARBACH R.E., 2002 – Ribosomal ITS2 sequence data for *Anopheles maculipennis* and *An. messeae* in northern Greece, with a critical assessment of previously published sequences. *Insect Mol. Biol.*, 11 (4) : 379-383.
- LIU W., ZHANG J., HASHIM J.H., JALALUDIN J., HASHIM Z., GOLDSTEIN B.D., 2003 – Mosquito coil emissions and health implications. *Environ. Health Perspect.*, 111 (12) : 1454-1460.
- LOCHOUARN L., FONTENILLE D., 1999 – ELISA detection of malaria sporozoites: false-positive results in *Anopheles gambiae* s.l. associated with bovine blood meals. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 93 : 101-102.
- LOEVINSOHN M.E., 1994 – Climatic warming and increased malaria incidence in Rwanda. *Lancet*, 343 : 714-718.
- LONGNECKER M.P., KLEBANOFF M.A., HAIBO ZHOU H., BROCK J.W., 2001 – Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *The Lancet*, 358 : 110-114.
- LORETTI A., TEGEGN Y., 1996 – Disasters in Africa: old and new hazards and growing vulnerability. *World Health Stat. Q.*, 49 : 179-184.
- LOUIS J.-P., ALBERT J.-P., 1988 – Le paludisme en République de Djibouti - Stratégies de lutte par des campagnes antilarvaires biologiques: le poisson larvifère indigène (*Aphanius dispar*) et les toxines bactériennes. *Méd. Trop.*, 48 : 127-131.
- LOUNIBOS, L.P., COETZEE M., DUZAK D., NISHIMURA N., LINLEY J.R., SERVICE M.W., CORNEL A.J., FONTENILLE D., MUKWAYA L.G., 1999 – A description and morphometric comparison of eggs of species of the *Anopheles gambiae* complex. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 15 : 157-185.
- LOVERIDGE B.W., HENNER J.R., LEE P.C., 2003 – Accurate clinical diagnosis of malaria in a postflood epidemic: a field study in Mozambique. *Wilderness Environ. Med.*, 14 : 17-19.
- LÜLEYAP H.U., ALPTEKIN D., KASAP H., KASAP M.J., 2002 – Detection of knockdown resistance mutations in *Anopheles sacharovi* (Diptera: Culicidae) and genetic distance with *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae) using cDNA sequencing of the voltage-gated sodium channel gene. *J. Med. Entomol.*, 39 : 870-874.
- LYND A., RANSON H., MCCALL P.J., RANDLE N.P., BLACK W.C. 4th, WALKER E.D., DONNELLY M.J., 2005 – A simplified high-throughput method for pyrethroid knock-down resistance (kdr) detection in *Anopheles gambiae*. *Malaria J.*, 4 (1) : 16.
- MA Y., QU F., LEI X., DONG X., 2000 – Comparison of rDNA-ITS2 sequences and morphological characters of *Anopheles kunmingensis* and *Anopheles langshanensis* in China, with discussion on taxonomic status. *Chinese J. Parasitol. Parasitic Dis.*, 18 : 65-68.
- MABASO M.L., SHARP B., LENGELER C., 2004 – Historical review of malarial control in southern Africa with emphasis on the use of indoor residual house-spraying. *Trop. Med., Int. Hlth.*, 9 : 846-856.
- MAC CALL P.J., MOSHA F.W., NJUNWA K.J., SHERLOCK K., 2001 – Evidence for memorized site fidelity in *Anopheles arabiensis*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 95 : 587-590.
- MAC CALLUM W.G., 1897 – On the Flagellated Form of the Malarial Parasite. *Lancet*, 2 : 1240.
- MACDONALD G., 1950 – The analysis of infection rates in diseases in which superinfection occurs. *Trop. Dis. Bull.*, 47 : 907-915.
- MACDONALD G., 1957 – *The epidemiology and control of malaria*. London, New York, Toronto, Oxford University Press.
- MACKINNON M.J., HASTINGS I.M., 1998 – The evolution of multiple drug resistance in malaria parasites. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 92 : 188-195.

- MAGESA S.M., WILKES T.J., MNZAVA A.E., NJUNWA K.J., MYAMBA J., KIVUYO M.D., HILL N., LINES J.D., CURTIS C.F., 1991 – Trial of pyrethroid impregnated bednets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. Part 2- Effects on the malaria vector population. *Acta Trop.*, 49 (2) : 97-108.
- MAGNARELLI L.A., 1978 – Nectar feeding by female mosquitos and its relation to follicular development and parity. *J. Med. Ent.*, 14 : 527-530.
- MAHANDE M.A., MOSHA F.W., JOHNSON M., MAHANDE J.M., KWEKA E.J., 2007 – Role of cattle treated with deltamethrine in areas with a high population of *Anopheles arabiensis* in Moshi, Northern Tanzania. *Malaria J.*, 6 : 109.
- MAIBACH H.I., SKINNER W.A., STRAUSS W.G., KHAN A.A., 1966 – Factors that attracts and repel mosquitoes in human skin. *J. Am. Med. Assoc.*, 196 : 173-176.
- MAKHNEV M.V., 2002 – Local cases of three-day malaria in the Moscow area. *Ter. Arkh.*, 74 : 31-33.
- MANGA L., ROBERT V., CARNEVALE P., 1995b – Efficacité des serpentins et des diffuseurs en plaquettes dans la protection contre les vecteurs du paludisme au Cameroun. *Cahiers Santé*, 5 : 85-88.
- MANGA L., ROBERT V., MESSI J., DESFONTAINE M., CARNEVALE P., 1992 – Le paludisme urbain à Yaoundé : étude entomologique dans deux quartiers centraux. *Mém. Soc. Roy. Belge Ent.*, 35 : 155-162.
- MANGA L., TOTO J.C., CARNEVALE P., 1995a – Malaria vectors and transmission in an area deforested for a new international airport in southern Cameroon. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 75 : 43-49.
- MANGUIN S., BOUSSINESQ M., 1999 – Apport de la télé-détection en santé publique : l'exemple du paludisme et autres perspectives. *Méd. Mal. Infect.*, 29 : 318-324.
- MANGUIN S., FONTENILLE D., CHANDRE F., LOCHOUARN L., MOUCHET J., KENGNE P., GUILLET P., 1999a – Génétique des populations anophéliennes. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 92 : 229-235.
- MANGUIN S., GARROS C., DUSFOUR I., HARBACH R.E., COOSEMANS M., 2008. – Bionomics, taxonomy, and distribution of the major malaria vector taxa of *Anopheles* subgenus *Cellia* in Southeast Asia : an updated review. *Infection, Genetics and Evolution* 2008, 8 (4) : 489-503.
- MANGUIN S., KENGNE P., SONNIER L., HARBACH R.E., BAIMAI V., TRUNG H.D., COOSEMANS M., 2002 – SCAR markers and multiplex PCR-based identification of isomorphic species in the *Anopheles dirus* complex in Southeast Asia. *Med. Vet. Ent.*, 16 : 46-54.
- MANGUIN S., ROBERTS D.R., ANDRE R.G., REJMANKOVA E., HAKRE S., 1996a – Characterization of *Anopheles darlingi* (Diptera : Culicidae) larval habitats in Belize, Central America. *J. Med. Entomol.*, 33 : 205-211.
- MANGUIN S., ROBERTS D.R., PEYTON E.L., FERNANDEZ-SALAS I., BARRETO M., FERNANDEZ LOAYZA R., ELGUETA SPINOLA R., MARTINEZ GRANAOU R., RODRIGUEZ M.H., 1995 – Biochemical systematics and population genetic structure of *Anopheles pseudopunctipennis*, vector of malaria in Central and South America. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 53 (4) : 362-377.
- MANGUIN S., ROBERTS D.R., PEYTON E.L., REJMANKOVA E., PECOR J., 1996b – Characterization of *Anopheles pseudopunctipennis* larval habitats. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 12 : 619-626.
- MANGUIN S., WILKERSON R., CONN J.E., RUBIO-PALIS Y., DANOFF-BURG J.A., ROBERTS D.R., 1999b – Population structure of the primary malaria vector in South America, *Anopheles darlingi*, using isozyme, random amplified polymorphic DNA, internal transcribed spacer 2, and morphologic markers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 60 : 364-376.
- MANONMANI A., TOWNSON H., ADENIRAN T., JAMBULINGAM P., SAHU S., VIJAYAKUMAR T., 2001 – rDNA-ITS2 polymerase chain reaction assay for the sibling species of *Anopheles fluviatilis*. *Acta Tropica*, 78 : 3-9.
- MANOUCHERI A.V., DJANBAKHSH B., ASHGH I., 1976 – The biting cycle of *Anopheles dhali*, *A. fluviatilis* and *A. stephensi* in southern Iran. *Trop. Geogr. Med.*, 28 : 224-227.

- MANSON P., 1883 – *The Filaria sanguinis humanis and Certain New Forms of the Parasitic Disease in India, China and Warm Countries*. London, H.K. Lewis.
- MANSON P., 1894 – On the Nature and Significance of the Crescentic and Flagellated Bodies in Malarial Blood. *Brit. M. J.*, 2 : 1306
- MARBIAH N.T., PETERSEN E., DAVID K., MAGBITY E., LINES J., BRADLEY D.J., 1998 – A controlled trial of lambda-cyhalothrin-impregnated bed nets and/or dapson/pyrimethamine for malaria control in Sierra Leone. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 58 (1) : 1-6.
- MARCOVITCH S., 1941 – New data on the biology of *A. bifurcatus* (observations in north Caucasus). *Med. Parazitol., Parazit. Bolezni* (Moskva), 10 : 24-34.
- MARIMBU J., NDAYIRAGIJE A., LE BRAS M., CHAPERON J., 1993 – Environnement et paludisme au Burundi. À propos d'une épidémie de paludisme dans une zone montagneuse non endémique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 86 : 399-401.
- MARINUCCI M., ROMI R., MANCINI P., DI LUCA M., SEVERINI C., 1999 – Phylogenetic relationships of seven palearctic members of the maculipennis complex inferred from ITS2 sequence analysis. *Insect Molecular Biology*, 8 (4) : 469-480.
- MARRAMA L., JAMBOU R., RAKOTOARIVONY I., PONCK TSI L., DUCHEMIN J.B., LAVENTURE S., MOUCHET J., ROUX J., 2004 – Malaria transmission in Southern Madagascar : influence of the environment and hydro-agricultural works in sub-arid and humid regions. Part 1- Entomological investigations. *Acta Tropica*, 89 : 193-203.
- MARRAMA L., LAVENTURE S., RABARISON P., ROUX J., 1999 – *Anopheles mascarensis* (De Meillon, 1947) : vecteur principal de paludisme dans la région de Fort-Dauphin (sud-est de Madagascar). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 92 : 136-138.
- MARRAMA L., RAJAONARIVELLO E., LAVENTURE S., RABARISON P., 1995 – *Anopheles funestus* et la riziculture sur les plateaux de Madagascar. *Cahiers Santé*, 5 (6) : 415-419.
- MARTENS P., 1999 – *MIASMA: Modelling framework for the health impact assessment of man-induced atmospheric changes*. ESIAM, CD-Rom n° 2.
- MARTENS P., JETTEN T.H., FOCKS D.A., 1997 – Sensitivity of malaria, schistosomiasis and dengue to global warming. *Climatic Changes*, 35 : 145-156.
- MARTENS P., JETTEN T.H., ROTMANS J., NIESSEN L.W., 1995a – Climatic changes and vector-borne diseases : a global modelling perspective. *Global Environmental Change*, 5 : 195-209.
- MARTENS P., KOVATS R.S., NIJHOF S., DE VRIES P., LIVERMORE M.T.J., BRADLEY D.J., COX J., MCMICHAEL A.J., 1999 – Climate changes and future populations at risk of malaria. *Global Environmental Changes*, 9 : S89-S107.
- MARTENS P., NIESSEN L.W., ROTMANS J., JETTEN T.H., MCMICHAEL A.J., 1995b – Potential impact of global climate change on malaria risk. *Environmental Health Perspectives*, 103 : 458-464.
- MARTINEZ-TORRES D., CHANDRE F., WILLIAMSON M.S., DARRIET F., BERGE J.B., DEVONSHIRE A.L., GUILLET P., PASTEUR N., PAURON D., 1998 – Molecular characterization of pyrethroid knockdown resistance (kdr) in the major malaria vector *Anopheles gambiae* s.s. *Insect Mol. Biol.*, 7 : 179-184.
- MARTINI E., 1923 – Ueber einige für das System bedeutungsvolle Merkmale der Stechmücken. *Zool. Jber. 46, Abd. Systematik* : 517-590.
- MASENDU H.T., HUNT R.H., GOVERE J., BROOKE B.D., AWOLOLA T.S., COETZEE M., 2004 – The sympatric occurrence of two molecular forms of the malaria vector *Anopheles gambiae* Giles *sensu stricto* in Kanyemba, in the Zambezi Valley, Zimbabwe. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 98 : 393-396.
- MASTBAUM O., 1954 – Observations on two epidemic malaria seasons (1946 and 1953) before and after malaria control in Swaziland. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 48 : 325-331.

- MATAMBO T.S., ABDALLAH H., BROOKE B.D., KOEKEMOER L.L., MNZAVA A., HUNT R.H., COETZEE M., 2007 – Insecticide resistance in the malarial mosquito *Anopheles arabiensis* and association with the kdr mutation. *Med. Vet. Ent.*, 21 : 97-102.
- MATTINGLY P.F., BROWN E.S., 1956 – The mosquitoes (Diptera : Culicidae) of the Seychelles. *Bulletin of entomological Research*, 46 : 69-110.
- MAXWELL C.A., CHAMBO W., MWAIMU M., MAGOGO F., CARNEIRO I.A., CURTIS C.F., 2003 – Variation of malaria transmission and morbidity with altitude in Tanzania and with introduction of alphacypermethrin treated nets. *Malaria J.*, 2 : 28.
- MAYER M.S., JAMES J.D., 1969 – Attraction of *Aedes aegypti* (L.) : responses to human arms, carbon dioxide, and air current in a new type of olfactometer. *Bull. Ent. Res.*, 58 : 629-642.
- MAYNE B., 1930 – A Study of the Influence of Relative Humidity on the Life and Infectibility of the Mosquito. *Indian J. M. Research*, 17 : 1119.
- MAYR E., 1942 – *Systematics and the origin of species*. Columbia University press.
- MCCOMBIE S.C., 1996 – Treatment seeking for malaria : a review of recent research. *Soc. Sci. Med.*, 43 : 933-945.
- MCGREADY R., HAMILTON K.A., SIMPSON J.A., CHO T., LUXEMBURGER C., EDWARDS R., LOOAREESUWAN S., WHITE N.J., NOSTEN F., LINDSAY S.W., 2001 – Safety of the insect repellent N, N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 65 (4) : 285-289.
- MCGREGOR I.A., RAHMAN A.K., THOMSON A.M., BILLEWICZ W.Z., THOMPSON B., 1970 – The health of young children in a West African (Gambian) village. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 64 (1) : 48-77.
- MCGREGOR I.A., WILSON M.E., BILLEWICZ W.Z., 1983 – Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa ; its incidence and relationship to stillbirth, birth weight and placenta weight. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 77 : 323-244.
- McKENDRICK A.G., 1926 – Applications of mathematics to medical problems. *Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society*, 44 : 98-130.
- McKENZIE F.E., 2000 – Why model malaria ? *Parasitol. Today*, 16 (12) : 511-516.
- McKENZIE F.E., BAIRD J.K., BEIER J.C., LAL A.A., BOSSERT W.H., 2002b – A biologic basis for integrated malaria control. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 67 (6) : 571-577.
- McKENZIE F.E., BOSSERT W.H., 1997 – Mixed-species *Plasmodium* infections of *Anopheles* (Diptera : Culicidae). *J. Med. Entomol.*, 34 (4) : 417-425. Erratum in : *J. Med. Entomol.*, 1997, 34 (5) : ii.
- McKENZIE F.E., BOSSERT W.H., 2005 – An integrated model of *Plasmodium falciparum* dynamics. *J. Theor. Biol.*, 232 (3) : 411-426.
- McKENZIE F.E., JEFFERY G.M., COLLINS W.E., 2002a – *Plasmodium malariae* infection boosts *Plasmodium falciparum* gametocyte production. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 67 (4) : 411-414.
- McKENZIE F.E., SAMBA E.M., 2004 – The role of mathematical modeling in evidence-based malaria control. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 71 (2 Suppl) : 94-96.
- MEDLOCK J.M., ARYEMO M., BEAN J., 2007 – Impact of mosquito proofing of night shelters in refugee camps in Kitgum, northern Uganda. *Trop. Med. Int. Hlth.*, 12 : 370-376.
- MEEK S.R., 1995 – Vector control in some countries of Southeast Asia : comparing the vectors and the strategies. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 89 (2) : 135-147.
- MEIJERINK J., BRAKS M.A.H., VAN LOON J.J.A., 2001 – Olfactory receptors on the antennae of the main malaria mosquito *Anopheles gambiae* are sensitive to ammonia and other sweat-borne components. *J. Ins. Physiol.*, 47 : 455-464.
- MEIJERINK J., VAN LOON J.J.A., 1999 – Sensitivities of antennal olfactory neurons of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae*, to carboxylic acids. *J. Ins. Physiol.*, 45 : 365-373.
- MELLINK J.J., VAN DEN BOVENKAMP, 1981 – Functional aspects of mosquito salivation in blood feeding in *Aedes aegypti*. *Mosq. News*, 41 : 110-115.

- MÉNARD R., SULTAN A.A., CORTES C., ALTSZULER R., VAN DIJK M.R., JANSE C.J., WATERS A.P., NUSSENZWEIG R.S., NUSSENZWEIG V., 1997 – Circumsporozoite protein is required for development of malaria sporozoites in mosquitoes. *Nature*, 385 (6614) : 336-340.
- MENENDEZ C., 1995 – Malaria during pregnancy : a priority area of malaria research and control. *Parasitol. Today*, 11 : 178-183.
- MENENDEZ C., 2006 – Malaria during pregnancy. *Curr. Mol. Med.*, 6 : 269-273.
- MER G.G., 1932 – The Determination of the age of *Anopheles* by differences in the size of the common oviduct. *Bull. Ent. Res.*, 23 : 563.
- MER G.G., 1936 – Experimental study on the development of the ovary in *Anopheles elutus*, Edw. (Dipt. Culic.). *Bull. Ent. Res.*, 27 : 351-359.
- MER G., BIRNBAUM D., AIOUB A., 1947 – The attraction of mosquitos by human beings. *Parasitol.*, 38 : 1-9.
- MERRITT R.W., CRAIG D.A., WALKER E.D., VANDERPLOEG H.A., WOTTON R.S., 1992 – Interfacial feeding behaviour and particle flow patterns of *Anopheles quadrimaculatus* (Diptera : Culicidae). *J. Ins. Behav.*, 5 : 741-761.
- METCALF R.L., 1945 – The physiology of the salivary glands of *Anopheles quadrimaculatus*. *J. Natl. Malaria Soc.*, 4 : 271-278.
- METCALFE J.T., 1862 – *Report of a Committee of the Associate Members of the Sanitary Commission on the Nature and Treatment of Miasmatic Fevers*. Washington D.C., U.S. Sanitary Commission.
- MICHAEL E., RAMAIAH K.D., HOTI S.L., BARKER G., PAUL M.R., YUVARAJ J., DAS P.K., GRENFEL B.T., BUNDY D.A., 2001 – Quantifying mosquito biting patterns on humans by DNA fingerprinting of bloodmeals. *Am. J. Trop. Med., Hyg.*, 65 : 722-728.
- MICHEL A.P., GRUSHKO O., GUELBEOGO W.M., LOBO N.F., SAGNON N., COSTANTINI C., BESANSKY N.J., 2006 – Divergence with gene flow in *Anopheles funestus* from the Sudan Savanna of Burkina Faso, West Africa. *Genetics*, 173 (3) : 1389-1395.
- MICHEL A.P., GUELBEOGO W.M., GRUSHKO O., SCHEMERHORN B.J., KERN M., WILLARD M.B., SAGNON N., COSTANTINI C., BESANSKY N.J., 2005a – Molecular differentiation between chromosomally defined incipient species of *Anopheles funestus*. *Insect Mol. Biol.*, 14 (4) : 375-387.
- MICHEL A.P., INGRASCI M.J., SCHEMERHORN B.J., KERN M., LE GOFF G., COETZEE M., EDISSA N., FONTENILLE D., VULULE J., LEHMANN T., SAGNON N., COSTANTINI C., BESANSKY N.J., 2005b – Rangewide population genetics of the African malaria vector *Anopheles funestus*. *Mol. Ecol.*, 14 : 4235-4238.
- MICHEL K., SUWANCHACHINDA C., MORLAIS I., LAMBRECHTS L., COHUET A., AWONO-AMBENE P., SIMARD F., FONTENILLE D., KANOST M.R., KAFATOS F.C., 2006 – Increased melanizing activity in *Anopheles gambiae* does not affect development of *Plasmodium falciparum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103 (45) : 16858-16863.
- MICKS D.W., 1949 – Investigations on the mosquito transmission of *Plasmodium elongatum* Huff. *J. Nat. Mal. Soc.*, 8 : 206-218.
- MILLER J.E., GIBSON G., 1994 – Behavioural response of host-seeking mosquitoes (Diptera : Culicidae) to insecticide-impregnated bed net : a new approach to insecticide bioassays. *J. Med. Ent.*, 31 : 114-122.
- MILLER J.E., LINDSAY S.W., ARMSTRONG SCHELLENBERG J.R., ADIAMAH J., JAWARA M., CURTIS C.F., 1995 – Village trial of bednets impregnated with wash-resistant permethrin compared with other pyrethroid formulations. *Med. Vet. Entomol.*, 9 (1) : 43-49.
- MILON G., DAVID P.H., 1999 – Transmission stages of *Plasmodium* : does the parasite use the one same signal, provided both by the host and the vector, for gametocytogenesis and sporozoite maturation? *Parassitologia*, 41 (1-3) : 159-62.
- MITTAL P.K., 2003 – Biolarvicides in vector control : challenges and prospects. *J. Vector Borne Dis.*, 40 (1-2) : 20-32.
- MITTAL P.K., ADAK T., SHARMA V.P., 1998 – Variations in the response to *Bacillus sphaericus* toxins in different strains of *Anopheles stephensi* Liston. *Indian J. Malariol.*, 35 (4) : 178-184.

- MINZAVA A.E.P., RWEGOSHORA R.T., WILKES T.J., TANNER M., CURTIS C.F., 1995 – *Anopheles arabiensis* and *An. gambiae* chromosomal inversions polymorphism, feeding and resting behaviour in relation to insecticide house-spraying in Tanzania. *Med. Vet. Ent.*, 9 : 316-324.
- MOFFETT A., SHACKELFORD N., SARKAR S., 2007 – Malaria in Africa : vector species' niche models and relative risk maps. *PLoS ONE*, 2 : e824.
- MOHAMED A.A., 2003 – Study of larvivorous fish for malaria vector control in Somalia, 2002. *East Mediterr. Health J.*, 9 (4) : 618-626.
- MOHAMMED H.A., 1997 – *The responses of malarial mosquito Anopheles gambiae s.s. to components of human odour*. London UK, MSc Thesis, University of London.
- MOHANTY A., KAR P., MISHRA K., SINGH D.V., MOHAPATRA N., KAR S.K., DASH A.P., HAZRA R.K., 2007 – Multiplex PCR assay for the detection of *Anopheles fluviatilis* species complex, human host preference, and *Plasmodium falciparum* sporozoite presence, using a unique mosquito processing method. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 76 (5) : 837-843.
- MOLEZ J.-F., DESENFANT P., JACQUES J.-R., 1998 – Bio-écologie en Haïti d'*Anopheles albimanus* Wiedemann, 1820 (Diptera : Culicidae). *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 91 (4) : 334-339.
- MOLINEAUX L., 1985 – The pros and cons of modelling malaria transmission. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 79 : 743-747.
- MOLINEAUX L., 1988 – « The epidemiology of human malaria as an explanation of its distribution, including some implications for its control ». In Wernsdorfer W.H., Mac Gregor I. eds. : *Malaria - Principles and Practice of Malariology*, Churchill Livingstone : 913-998.
- MOLINEAUX L., 1996 – *Plasmodium falciparum* malaria : some epidemiological implications of parasite and host diversity. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 90 : 379-393.
- MOLINEAUX L., 1997 – Nature's experiment : what implications for malaria prevention. *Lancet*, 349 : 1636-1637.
- MOLINEAUX L., DIEBNER H.H., EICHNER M., COLLINS W.E., JEFFERY G.M., DIETZ K., 2001 – *Plasmodium falciparum* parasitaemia described by a new mathematical model. *Parasitology*, 122 (Pt 4) : 379-391.
- MOLINEAUX L., DIETZ K., 1999 – Review of intra-host models of malaria. *Parassitologia*, 41 (1-3) : 221-231.
- MOLINEAUX L., GRAMICCIA G., 1980 – *Le projet Garki. Recherches sur l'épidémiologie du paludisme et la lutte antipaludique dans la savane soudanienne de l'Afrique occidentale*. Genève, Organisation mondiale de la santé, 354 p.
- MOLINEAUX L., SHIDRAWI G.R., CLARKE J.L., BOALZAGUET J.R., ASHKAR T.S., 1978 – The assessment of insecticidal impact on the malaria mosquito's vectorial capacity, from data on the man-biting rate and age-composition. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 57 : 265-274.
- MOORE S.J., LENGLET E., HILL N., 2002 – Field evaluation of three plant-based insect repellents against malaria vectors in Vaca Diez Province, the Bolivian Amazon. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 18 : 107-110.
- MORAULT B., 1982 – *Aspect du paludisme chez l'enfant congolais*. Thèse médecine, Univ. Paris-Ouest.
- MORENO M., CANO J., NZAMBO S., BOBUAKASI L., BUATICHE J.N., ONDO M., MICHA F., BENITO A., 2004 – Malaria Panel Assay versus PCR : detection of naturally infected *Anopheles melas* in a coastal village of Equatorial Guinea. *Malaria J.*, 3 : 20.
- MORENO M., SALGUEIRO P., VICENTE J.L., CANO J., BERZOSA P.J., DE LUCIO A., SIMARD F., CACCONI A., DO ROSARIO V.E., PINTO J., BENITO A., 2007 – Genetic population structure of *Anopheles gambiae* in Equatorial Guinea. *Malaria J.*, 6 : 137.
- MORRIS J., BATE R., 1999 – *Fearing Food : Risk, Health and Environment*. Butterworth Heinemann, Oxford.
- MORSY T.A., EL KADERY A.A., SALAMA M.M., SABRY A.H., EL SHARKAWY I.M., 1995a – Studies on the bionomics and vector competence of adult anopheline mosquitoes in El Fayum Governorate, Egypt. *J. Egypt. Soc. Parasitol.*, 25 : 213-244.

- MORSY T.A., EL KADERY A.A., SALAMA M.M., SABRY A.H., KOTB M.M., EL SHARKAWY I.M., 1995b – Studies on anopheline larvae in El Faiyum Governorate, Egypt. *J. Egypt. Soc. Parasitol.*, 25 : 329-353.
- MOSHA F.W., NAJU R.J.A., ALFRED J., 1992 – Efficacy of esbiothrin mosquito coils at community level in northern Tanzania. *Med. Vet. Entomol.*, 6 : 44-46.
- MOSHKOVSKY S.D., 1946 – The dependance upon temperature of the speed of development of malaria plasmodia in the mosquito. *Med. Parazit.*, (Mosk.), 15 : 19.
- MOUCHET J., 1957 – Observations sur quelques anophèles exophiles au Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 50 : 378-381.
- MOUCHET J., 1962 – Influence des fleuves sur la biologie d'*Anopheles gambiae* pendant la saison sèche dans le Sud-Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 55 : 1163-1171.
- MOUCHET J., 1987 – *Mission in Swaziland - June 14-21, 1987*. Rep. to WHO Regional Office for Africa, 19 p.
- MOUCHET J., 1994 – Le DDT et la Santé Publique. *Cahiers Santé*, 4 : 257-262.
- MOUCHET J., 1998 – L'origine des épidémies de paludisme sur les plateaux de Madagascar et les montagnes d'Afrique de l'Est et du Sud. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 91 : 64-66.
- MOUCHET J., 1999 – Vecteurs et facteurs d'environnement du paludisme. *Transfus. Clin. Biol.*, 6 : 35-43.
- MOUCHET J., BLANCHY S., RAKOTONJANABELO A., RANAIVOSON G., RAJAONARIVelo E., LAVENTURE S., ROSELLA M., AKNOUCHE F., 1993 – Stratification épidémiologique du paludisme à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 60 : 50-59.
- MOUCHET J., BRENGUES J., 1990 – Les interfaces agriculture-santé dans les domaines de l'épidémiologie des maladies à vecteurs et de la lutte antivectorielle. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 83 : 376-393.
- MOUCHET J., CARNEVALE P., 1981 – Malaria endemicity in the various phytogeographic and climatic areas of Africa, south of Sahara. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.*, 12 : 439-440.
- MOUCHET J., CARNEVALE P., 1997 – Impact des modifications de l'environnement sur les maladies à transmission vectorielle. *Cahiers Santé*, 7 : 263-269.
- MOUCHET J., CARNEVALE P., COOSEMANS M., JULVEZ J., MANGUIN S., RICHARD-LENOBLE D., SIRCOULON J., 2004 – *Biodiversité du paludisme dans le monde*. Montrouge, John Libbey Eurotext, 428 p.
- MOUCHET J., FAYE O., JULVEZ J., MANGUIN S., 1996 – Drought and malaria retreat in the Sahel, West Africa. *The Lancet*, 348 : 1735-1736.
- MOUCHET J., GARIOU J., 1960 – Anophélisme et paludisme dans le département Bamiléké. *Rech. Ét. Camerounaises*, 1 : 92-114.
- MOUCHET J., GARIOU J., 1966 – *Anopheles moucheti* au Cameroun. *Cah. Orstom, sér. Ent. Med.*, IV (6) : 71-81.
- MOUCHET J., MANGUIN S., 1999 – Le réchauffement de la planète et l'expansion du paludisme. *Ann. Soc. Entomol. Fr.*, 35 : 549-555.
- MOUCHET J., MANGUIN S., SIRCOULON J., LAVENTURE S., FAYE O., ONAPA A.W., CARNEVALE P., JULVEZ J., FONTENILLE D., 1998 – Evolution of malaria for the past 40 years : impact of climatic and human factors. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 14 : 121-130.
- MUENTENER P., SCHLAGENHAUFF P., STEFFEN R., 1999 – Imported malaria (1985-95) : trends and perspectives. *Bull. Wrld. Hlth. Org.*, 77 : 560-566.
- MUIRHEAD-THOMSON R.C., 1951 – *Mosquito behaviour in relation to malaria transmission and control in the Tropics*. Arnold London.
- MULDER B., TCHUINKAM T., DECHERING K., VERHAVE J.P., CARNEVALE P., MEUWISSEN J., ROBERT V., 1994 – Malaria transmission-blocking activity in experimental infections of *Anopheles gambiae* from naturally infected *Plasmodium falciparum* gametocyte carriers. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 88 : 121-125.

- MULLER J., MEHLEN A., VETTER G., YATSKOU M., MULLER A., CHALMEL F., POCH O., FRIEDERICH E., VALLAR L., 2007 – Design and evaluation of Actichip, a thematic microarray for the study of the actin cytoskeleton. *BMC Genomics* 8 : 294.
- MÜLLER H.M., DIMOPOULOS G., BLASS C., KAFATOS F.C., 1999 – A hemocyte-like cell line established from the malaria vector *Anopheles gambiae* expresses six prophenoloxidase genes. *J. Biol. Chem.*, 274 (17) : 11727-11735.
- MÜLLER O., TRAORÉ C., KOUYATÉ B., YÉ Y., FREY C., COULIBALY B., BECHER H., 2006 – Effects of insecticide-treated bednets during early infancy in an African area of intense malaria transmission : a randomized controlled trial. *Bull. World Health Organ.*, 84 (2) : 120-126.
- MUTERO C.M., MOSHA F.W., SUBRA R., 1984 – Biting activity and resting behaviour of *Anopheles merus* Donitz (Diptera : Culicidae) on the Kenya coast. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 78 : 43-47.
- MUTURI E.J., MURIU S., SHILILU J., MWANGANGI J., JACOB B.G., MBOGO C., GITHURE J., NOVAK R.J., 2008 – Effect of rice cultivation on malaria transmission in Central Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 78 : 270-275.
- MWANGI T.W., ROSS A., MARSH K., SNOW R.W., 2003 – The effects of untreated bednets on malaria infection and morbidity on the Kenyan coast. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 97 (4) : 369-372.
- NABESHIMA T., MORI A., KOZAKI T., IWATA Y., HIDOH O., HARADA S., KASAI S., SEVERSON D.W., KONO Y., TOMITA T., 2004 – An amino acid substitution attributable to insecticide-insensitivity of acetylcholinesterase in a Japanese encephalitis vector mosquito, *Culex tritaeniorhynchus*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 313 (3) : 794-801.
- NACHTIGALL W., 1974 – *Insects in flight*. New York, Mc Graw-Hill.
- NAITZA S., SPANO F., ROBSON K.J.H., CRISANTI A., 1998 – The thrombospondin-related protein family of apicomplexan parasites : the gears of the cell invasion machinery. *Parasitol. Today*, 14 : 479-484.
- NAJERA J.A., 1974 – A critical review of the field application of a mathematical model of malaria eradication. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 50 : 449-457.
- NAJERA A.J., ZAIM M., 2005 – *Lutte contre les vecteurs de paludisme. Critères et procédures pour prise de décisions pour une utilisation raisonnée des insecticides*. WHO/CDS/WHOPES/2005.2.
- NANDA N., DAS M.K., WATTAL S., ADAK T., SUBBARAO S.K., 2004 – Cytogenetic characterization of *Anopheles sundanicus* (Diptera : Culicidae) population from Car Nicobar Island, India. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 97 : 171-176.
- NARANG N., NARANG S., KITZMILLER J.B., 1973 – The salivary chromosomes of *Anopheles subpictus*. *Parassitologia*, 15 (1) : 99-120.
- NEDELMAN J., 1984 – Inoculation rate and recovery rates in the malaria model of Dietz, Molineaux and Thomas. *Math. Biosci.*, 73 : 159-182.
- NEVILL C.G., SOME E.S., MUNG'ALA V.O., MUTEMI W., NEW L., MARSH K., LENGELER C., SNOW R.W., 1996 – Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast. *Trop. Med. Int. Health*, 1 (2) : 139-146.
- N'GUESSAN R., DARRIET F., GUILLET P., CARNEVALE P., TRAORÉ-LAMIZANA M., CORBEL V., KOFFI A.A., CHANDRE F., 2003 – Resistance to carbosulfan in *Anopheles gambiae* from Ivory Coast, based on reduced sensitivity of acetylcholinesterase. *Med. Vet. Ent.*, 17 : 19-25.
- N'GUESSAN R., KNOLS B.G., PENNETIER C., ROWLAND M., 2008 – DEET microencapsulation : a slow-release formulation enhancing the residual efficacy of bed nets against malaria vectors. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 102 (3) : 259-262.
- N'GUESSAN R., ROWLAND M., MOUMOUNI T.L., KESSE N.B., CARNEVALE P., 2006 – Evaluation of synthetic repellents on mosquito nets in experimental huts against insecticide-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 100 : 1091-1097.

- NGUYEN TANG A., LE QUY R., VU THI H., NGUYEN BIEH L., 1993 – Études entomopathologiques du paludisme dans la zone côtière de Ho Chi Minh-Ville, 1990-1992. *Cahiers Santé*, 3 : 464-473.
- NICOLAS L., DARRIET F., HOUGARD J.M., 1987 – Efficacy of *Bacillus sphaericus* 2362 against larvae of *Anopheles gambiae* under laboratory and field conditions in West Africa. *Med. Vet. Entomol.*, 1 (2) : 157-162.
- NICHOLSON A.J., 1921 – The development of the ovary and ovarian egg of a mosquito, *Anopheles maculipennis*, Meig. *Quart. J. Micr. Sc.*, 65 : 396.
- NIELSEN E.T., HAEGER J.S., 1960 – Swarming and mating in mosquitos. *Miscellaneous Publications of the Entomological Society of America*, 1 : 71-95.
- NIKOU D., RANSON H., HEMINGWAY J., 2003 – An adult-specific CYP6 P450 gene is overexpressed in a pyrethroid-resistant strain of the malaria vector, *Anopheles gambiae*. *Gene*, 318 : 91-102.
- NJAN NLONGA A., ROBERT V., TOTO J.-C., CARNEVALE P., 1993 – La durée du cycle gonotrophique d'*Anopheles moucheti* varie de trois à quatre jours en fonction de la proximité par rapport aux gîtes de ponte. *Bull. Liais. Doc. OCEAC*, 26 : 69-72.
- NODEN B.H., BEADLE P.S., VAUGHAN J.A., PUMPUNI C.B., KENT M.D., BEIER J.C., 1994 – *Plasmodium falciparum*: the population structure of mature gametocyte cultures has little effect on their innate fertility. *Acta Tropica*, 58 (1) : 13-19.
- NOTT I.C., 1848 – Yellow Fever Contrasted with Bilious Fever etc. *New Orleans M., S. J.*, 4 : 563.
- NYACHIEO A., VAN OVERMEIR C., LAURENT T., DUJARDIN J.C., D'ALESSANDRO U., 2005 – *Plasmodium falciparum* genotyping by microsatellites as a method to distinguish between recrudescence and new infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 73 (1) : 210-213.
- NZEYIMANA I., HENRY M.-C., DOSSOU-YOVO J., DOANNIO J.-M., DIAWARA L., CARNEVALE P., 2002 – Épidémiologie du paludisme dans la forêt du sud-ouest de la Côte d'Ivoire (région de Taï). *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 95 (2) : 89-94.
- OGANOV L.I., 1947 – *Malaria and its seasonal changes in the Moscow Oblast*. Moscow Thesis.
- OHBA M., SAITOH H., MIYAMOTO K., HIGUCHI K., MIZUKI E., 1995 – *Bacillus thuringiensis* serovar higo (flagellar serotype 44), a new serogroup with a larvicidal activity preferential for the anopheline mosquito. *Lett. Appl. Microbiol.*, 21 (5) : 316-318.
- OKECH B.A., GOUAGNA L.C., KABIRU E.W., WALCZAK E., BEIER J.C., YAN G., GITHURE J.I., 2004 – Resistance of early midgut stages of natural *Plasmodium falciparum* parasites to high temperatures in experimentally infected *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae). *J. Parasitol.*, 90 (4) : 764-768.
- OKECH B.A., GOUAGNA L.C., YAN G., GITHURE J.I., BEIER J.C., 2007 – Larval habitats of *Anopheles gambiae* s.s. (Diptera : Culicidae) influence vector competence to *Plasmodium falciparum* parasites. *Malaria J.*, 6 : 50.
- OLIVAR M., DEVELOUX M., CHEGOU A.A., LOUTAN L., 1991 – Presumptive diagnosis of malaria results in a significant risk of mistreatment of children in urban Sahel. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 85 : 729-730.
- OMER S.M., 1979 – Responses of females of *Anopheles arabiensis* and *Culex pipiens fatigans* to air currents, carbon dioxide and human hands in a flight tunnel. *Entomologia Experimentalis, Applicata*, 26 : 142-151.
- OMER S.M., CLOUDSLEY-THOMSON J.L., 1968 – Dry season biology of *Anopheles gambiae* Giles in the Sudan. *Nature*, 217 : 879-880.
- OMER S.M., CLOUDSLEY-THOMSON J.L., 1970 – Survival of female *Anopheles gambiae* Giles through a 9-month dry season in Sudan. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 42 : 319-330.
- OMS, 1994 – *Techniques entomologiques pratiques pour la lutte antipaludique ; Part. I, Guide du stagiaire*. Genève, publication hors série, 77 p.
- OMS, 2003 – *Guidelines for integrated vector management*. WHO Regional office for Africa, Division of prevention and control of communicable diseases, Vector biology and control unit, Harare, Zimbabwe, 30 p.

- OMS, 2004a – *Malaria epidemics : forecasting, prevention, early detection and control : from policy to practice*. Geneva, World Health Organization.
- OMS, 2004b – *Using climate change to predict disease outbreaks : a review*. Geneva, World Health Organization, WHO/SDE/OEH 04 01.
- OPOTA O., CHARLES J.F., WAROT S., PAURON D., DARBOUX I., 2008 – Identification and characterization of the receptor for the *Bacillus sphaericus* binary toxin in the malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.*, 149 : 419-427.
- ORACH C.G., 1999 – Morbidity and mortality amongst southern Sudanese in Koboko refugee camps, Arua District, Uganda. *East Afr. Med. J.*, 76 : 195-199.
- OSBORN F.R., HERRERA M.J., GÓMEZ C.J., SALAZAR A., 2007 – Comparison of two commercial formulations of *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* for the control of *Anopheles aquasalis* (Diptera : Culicidae) at three salt concentrations. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 102 (1) : 69-72.
- OTHNIGUE N., WYSS K., TANNER M., GENTON B., 2006 – Urban malaria in the Sahel : prevalence and seasonality of presumptive malaria and parasitaemia at primary care level in Chad. *Trop. Med., Int. Hlth.*, 11 : 204-210.
- P**ACKARD R.M., 1986 – Agricultural development, migrant labor and the resurgence of malaria in Swaziland. *Soc. Sci. Med.*, 22 : 861-867.
- PAGÈS F., ORLANDI-PRADINES E., CORBEL V., 2007 – Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Méd. Mal. Infect.*, 37 (3) : 153-161.
- PAL M.K., TANDON N., 2001 – Field evaluation of *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Bacticide) against *Anopheles stephensi* breeding in Calcutta city. *J. Commun. Dis.*, 33 (2) : 143-146.
- PALSSON K., PINTO J., DO ROSARIO V.E., JAENSON T.G., 1998 – The palpal ration method compared with PCR to distinguish between *Anopheles gambiae* s.s. and *A. melas* from Guinea Bissau, West Africa. *Acta Tropica*, 70 : 101-107.
- PAPE T., 1992 -Cladistic analysis of mosquito chromosome data in *Anopheles* subgenus *Cellia Myzomyia* (Diptera : Culicidae). *Mosquito Systematics*, 24 : 1-11.
- PAPPAS L.G., PAPPAS C.D., GROSSMAN G.L., 1986 – Hemodynamics of human skin during mosquito (Diptera : Culicidae) blood feeding. *J. Med. Entomol.*, 23 : 581-587.
- PARENT G., OUEDRAOGO A., ZAGRE N.M., CAMPAROE I., KAMBIRE R., PODA J.N., 1997 – Grands barrages, santé et nutrition en Afrique : au-delà de la controverse. *Cahiers Santé*, 7 : 417-422.
- PARENT G., VERCROYSE J., BLANCHOT M., SLAVOV R., GAZIN P., CARNEVALE P., NAUDIN J.-C., DELGADO G., ROFFI J., 1983 – « Étude longitudinale et pluridisciplinaire du paludisme en zone sahélienne ». In : II^e Conf. Int. *Paludisme et Babésioses*, Annecy, sept. 1983.
- PARENT G., VERCROYSE J., GAZIN P., ROFFI J., SLAVOV R., BLANCHOT M., 1987 – Paludisme, anémie et statut nutritionnel : une étude longitudinale de leurs interactions en zone sahélienne du Sénégal. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 80 : 546-560.
- PARMAKELIS A., RUSSELLO M.A., CACCONE A., MARCONDES C.B., COSTA J., FORATTINI O.P., SALLUM M.A., WILKERSON R.C., POWELL J.R., 2008 – Historical Analysis of a Near Disaster : *Anopheles gambiae* in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 78 (1) : 176-178.
- PASCUAL M., AHUMADA J.A., CHAVES L.F., RODO X., BOUMA M., 2006 – Malaria resurgence in the East African highlands : temperature trends revisited. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103 : 5829-5834.
- PASKEWITZ S.M., BROWN M.R., LEA A.O., COLLINS F.H., 1988 – Ultrastructure of the encapsulation of *Plasmodium cynomolgi* (B strain) on the midgut of a refractory strain of *Anopheles gambiae*. *J. Parasitol.*, 74 (3) : 432-439.
- PASKEWITZ, S.M., COLLINS F.H., 1990 – Use of the polymerase chain reaction to identify mosquito species of the *Anopheles gambiae* complex. *Med. Vet. Entomol.*, 4 : 367-373.

- PASKEWITZ S.M., SCHWARTZ A.M., GORMAN M.J., 1998 – The role of surface characteristics in eliciting humoral encapsulation of foreign bodies in *Plasmodium*-refractory and -susceptible strains of *Anopheles gambiae*. *J. Insect Physiol.*, 44 (10) : 947-954.
- PASKEWITZ S.M., WESSON D.M., COLLINS F.H., 1993 – The internal transcribed spacers of ribosomal DNA in five members of the *Anopheles gambiae* species complex. *Insect Mol. Biol.*, 2 : 247-257.
- PASTEUR N., ISEKI A., GEORGHIOU G.P., 1981 – Genetic and biochemical studies of the highly active esterases A' and B associated with organophosphate resistance in mosquitoes of the *Culex pipiens* complex. *Biochemical Genetics*, 19 (9-10) : 909-919.
- PASTEUR N., PASTEUR G., 1987 – *Manuel technique de génétique par électrophorèse des protéines*. Lavoisier, Technique, Documentation, 232 p.
- PATERSON H.E., 1964a – Direct evidence for the specific distinctness of form A, B and C of the *Anopheles gambiae* complex. *Riv. Malariol.*, 43 : 191-196.
- PATERSON H.E., 1964b – « Saltwater *Anopheles gambiae* » on Mauritius. *Bull. World Health Organ.*, 31 : 635-644.
- PATES H.V., TAKKEN W., CURTIS C.F., HUISMAN P.W., AKINPELU O., GILL G.S., 2001 – Unexpected anthropophagic behaviour in *Anopheles quadriannulatus*. *Med. Vet. Ent.*, 15 : 293-298.
- PATZ J.A., OLSON S.H., 2006 – Malaria risk and temperature : influences from global climate change and local land use practices. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103 : 5635-5636.
- PAUL R.E., BONNET S., BOUDIN C., TCHUINKAM T., ROBERT V., 2007 – Aggregation in malaria parasites places limits on mosquito infection rates. *Infect. Genet. Evol.*, 7 (5) : 577-586.
- PAUL R.E., BREY P., ROBERT V., 2002 – *Plasmodium* sex determination and transmission to mosquitoes. *Trends in Parasitology*, 18 : 32-38.
- PAUL R.E., DOERIG C., BREY P.T., 2000 – Erythropoiesis and molecular mechanisms for sexual determination in malaria parasites. *IUBMB Life*, 49 (4) : 245-248.
- PENNETIER C., CORBEL V., HOUGARD J.M., 2005 – Combination of a non-pyrethroid insecticide and a repellent : a new approach for controlling knock down-resistant mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 72 : 739-744.
- PERRY A.S., HOSKINS W.M., 1950 – The detoxification of DDT by resistant houseflies and inhibition of this process by piperonyl cyclonene. *Science*, 111 (2892) : 600-601.
- PEYTON E.L., 1989 – A new classification for the *Leucosphyrus* group of *Anopheles* (Cellia). *Mosq. Syst.*, 21 : 197-205.
- PHILLIPS R.S., 2001 – Current status of malaria and potential for control. *Clin. Microbiol. Rev.*, 14 : 208-226.
- PHUC H.K., BALL A.J., SON L., HANH N.V., TU N.D., LIEN N.G., VERARDI A., TOWNSON H., 2003 – Multiplex PCR assay for malaria vector *Anopheles minimus* and four related species in the Myzomyia Series from Southeast Asia. *Med. Vet. Ent.*, 17 : 423-428.
- PICHON G., AWONO-AMBENE H.P., ROBERT V., 2000 – High heterogeneity in the number of *Plasmodium falciparum* gametocytes in the bloodmeal of mosquitoes fed on the same host. *Parasitology*, 121 : 115-120.
- PICHON G., ROBERT V., TCHUINKAM T., MULDER B., VERHAVE J.-P., 1996 – Analyse quantitative de la distribution des oocystes de *Plasmodium falciparum* chez *Anopheles gambiae*. *Parasite*, 3 : 161-167.
- PICKETT J.A., WOODCOCK C.M., 1996 – « The role of mosquito olfaction in oviposition site location and in the avoidance of unsuitable hosts ». In Bock R.G., Cardew G., eds. : *Olfaction in Mosquito-Host Interactions*, CIBA Foundation Symposium 200, J. Wiley, Sons Ltd, Chichester, UK : 109-123.
- PINTO J., LYND A., ELISSA N., DONNELLY M.J., COSTA C., GENTILE G., CACCONE A., DO ROSÁRIO V.E., 2006 – 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.*, 20 (1) : 27-32.

- PINTO J., LYND A., VICENTE J.L., SANTOLAMAZZA E., RANDLE N.P., GENTILE G., MORENO M., SIMARD F., CHARLWOOD J.D., DO ROSÁRIO V.E., CACCONE A., DELLA TORRE A., DONNELLY M.J., 2007 – Multiple origins of knockdown resistance mutations in the Afrotropical mosquito vector *Anopheles gambiae*. *PLoS ONE*, 2 (11) : e1243.
- POCK TSY J.M., DUCHEMIN J.B., MARRAMA L., RABARISON P., LE GOFF G., RAJAONARIVELO V., ROBERT V., 2003 – Distribution of the species of the *Anopheles gambiae* complex and first evidence of *Anopheles merus* as a malaria vector in Madagascar. *Malaria J.*, 8 : 33.
- POINAR G. Jr., 2005. *Plasmodium dominicana* n. sp. (Plasmodiidae : Haemospororida) from Tertiary Dominican amber. *Syst. Parasitol.* 61 : 47-52.
- POIRIÉ M., PASTEUR N., 1991 – La résistance aux insecticides. *La recherche*, 22 (234) : 874-881.
- POLOVODOVA V.P. 1941 – Age changes in the ovaries of *Anopheles* and methods of determination of age composition in mosquito populations. *Med. Parazitol. Parazitarn. Bolezni* 10 : 387-395.
- POLOVODOVA V.P., 1949 – Determination of the physiological age of female *Anopheles*. *Med. Parazitol. Parazitarn. Bolezni*, 18 : 352.
- PONNUDURAI T., LENSEN A.H., VAN GEMERT G.J., BOLMER M.G., MEUWISSEN J.H., 1991 – Feeding behaviour and sporozoite ejection by infected *Anopheles stephensi*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 85 : 175-80.
- PORT G.R., BOREHAM P.F.L., BRYAN J.H., 1980 – The relationship of host size to feeding by mosquitoes of the *Anopheles gambiae* Giles complex (Diptera : Culicidae). *Bull. Ent. Res.*, 70 : 133-144.
- PORTER C.H., COLLINS F.H., 1991 – Species-diagnostic differences in a ribosomal DNA internal transcribed spacer from the sibling species *Anopheles freeborni* and *Anopheles hermsi* (Diptera : Culicidae). *Am. J. Trop. Med., Hyg.*, 45 : 271-279.
- PRASAD H., PRASAD R.N., HAQ S., 1993 – Control of mosquito breeding through *Gambusia affinis* in rice fields. *Indian J. Malariol.*, 30 : 57-65.
- PREMI Z., LUBEGA P., HAMISI Y., MCHOPA E., MINJAS J., CHECKLEY W., SHIFF C., 1995 – Changes in malaria associated morbidity in children using insecticide-treated mosquito nets in the Bagamoyo district of coastal Tanzania. *Trop. Med. Parasitol.*, 46 (3) : 147-153.
- PRINGLE G., 1966 – A quantitative study of naturally-acquired malaria infections in *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus* in a highly malarious area of East Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 60 : 626-632.
- PRIOR A., TORR S.J., 2002 – Host selection by *Anopheles arabiensis* and *An. quadriannulatus* feeding on cattle in Zimbabwe. *Med. Vet. Ent.*, 16 : 207-213.
- PROFT J., MAIER W.A., KAMPEN H., 1999 – Identification of six sibling species of the *Anopheles maculipennis* complex (Diptera : Culicidae) by a polymerase chain reaction assay. *Parasitol. Res.*, 85 : 837-843.
- PRUSS-USTUN A., CORVALAN C., 2007 – How much disease burden can be prevented by environmental interventions? *Epidemiology*, 18 : 167-178.
- QUIÑONES M.L., LINES J.D., THOMSON M.C., JAWARA M., MORRIS J., GREENWOOD B.M., 1997 – *Anopheles gambiae* gonotrophic cycle duration, biting and exiting behaviour unaffected by permethrin-impregnated bednets in The Gambia. *Med. Vet. Ent.*, 11 : 71-78.
- RABARISON P., RAMAMBANIRINA L., RAJAONARIVELO E., RAKOTOARIVONY I., ANDRIANAIVOLAMBO L., JAMBOU R., LEPERS J.-P., LAVENTURE S., 1995 – Étude de l'impact de l'utilisation des rideaux imprégnés de deltaméthrine sur la morbidité palustre à Ankazobé, sur les hautes terres de Madagascar. *Méd. Trop.*, 55, (4 Suppl) : 105-108.
- RAMSDALE C.D., 1967 – Studies of the *Anopheles gambiae* complex in West Africa. *Bull. World Health Organ.*, 36 (3) : 494-500.

- RAMSDALE C.D., HAAS E., 1978 – Some aspects of epidemiology of resurgent malaria in Turkey. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 72 : 570-580.
- RAMSDALE C.D., RIVOLA E., 1964 – A note on the response of *An. gambiae* to spraying with HCH in Swaziland. *WHO/MAL/481.64*.
- RAMSDALE C.D., DE ZULUETA J., 1983 – Anophelism in the Algerian Sahara and some implications of the construction of a trans-saharan highway. *J. Trop. Med. Hyg.*, 86 : 51-58.
- RANFORD-CARTWRIGHT L.C., BALFE P., CARTER R., WALLIKER D., 1991 – Genetic hybrids of *Plasmodium falciparum* identified by amplification of genomic DNA from single oocysts. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 49 (2) : 239-243.
- RANSON H., CLAUDIANOS C., ORTELLI F., ABGRALL C., HEMINGWAY J., SHARAKOVA M.V., UNGER M.F., COLLINS F.H., FEYEREISEN R., 2002a – Evolution of supergene families associated with insecticide resistance. *Science*, 298 : 179-181.
- RANSON H., JENSEN B., VULULE J.M., WANG X., HEMINGWAY J., COLLINS F.H., 2000a – 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.*, 9 : 491-497.
- RANSON H., JENSEN B., WANG X., PRAPANTHADARA L., HEMINGWAY J., COLLINS F.H., 2000b – Genetic mapping of two loci affecting DDT resistance in the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Insect Mol. Biol.*, 9 (5) : 499-507.
- RANSON H., NIKOU D., HUTCHINSON M., WANG X., ROTH C.W., HEMINGWAY J., COLLINS F.H., 2002b – Molecular analysis of multiple cytochrome P450 genes from the malaria vector, *Anopheles gambiae*. *Insect Mol. Biol.*, 11 (5) : 409-418.
- RATTANARITHIKUL R., HARRISON B.A., HARBACH R.E., PANTHUSIRI P., COLEMAN R.E., PANTHUSIRI P., 2006 – Illustrated keys to the mosquitoes of Thailand. II- *Anopheles*. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, suppl. 2 : 1-128.
- RAYEVSKY G.E., 1942 – Methods of epidemiological assessment of entomological observations. *Med. Parazit. (Mosk.)*, 11 : 46.
- READ A.F., NARARA A., NEE S., KEYMER A.E., DAY K.P., 1992 – Gametocyte sex ratios as indirect measures of outcrossing rates in malaria. *Parasitology*, 104 : 387-395.
- REE H.I., 2005 – Studies on *Anopheles sinensis*, the vector species of vivax malaria in Korea. *The Korean J. Parasitol.*, 43 : 75-92.
- REIMER L.J., TRIPET E., SLOTMAN M., SPIELMAN A., FONDJO E., LANZARO G.C., 2005 – An unusual distribution of the kdr gene among populations of *Anopheles gambiae* on the island of Bioko, Equatorial Guinea. *Insect Mol. Biol.*, 14 (6) : 683-688.
- REINERT J.F. – Revisited list of abbreviations for genera and subgenera of Culicidae (Diptera) and notes on generic and subgeneric changes. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 2001, 17 : 51-55.
- REITER P., 1998 – Global-warming and vector-borne disease in temperate regions and at high altitude. *Lancet*, 351 (9105) : 839-840.
- REITER P., 2001 – Climate change and mosquito-borne disease. *Environ. Health Perspect.*, 109 Suppl 1 : 141-161.
- RÉQUIER-DESJARDINS M., BIED-CHARRETON M., 2002 – *Désertification et environnement mondial*. Comité scientifique français de la Désertification, Fonds français pour l'Environnement mondial, Centre d'Économie et d'Éthique pour l'Environnement et le Développement, 58 p.
- RIBEIRO J.M.C., 1987 – Role of saliva in blood feeding by arthropods. *Ann. Rev. Entomol.*, 32 : 463-478.
- RIBEIRO J.M., 1995 – Blood-feeding arthropods : live syringes or invertebrates pharmacologists? *Infectious Agents and Disease*, 4 : 143-152.
- RIBEIRO J.M.C., ROSSIGNOL P.A., SPIELMAN A., 1984 – Role of mosquito saliva in blood vessel location. *J. Exp. Biol.*, 108 : 1-7.
- RIBEIRO J.M.C., ROSSIGNOL P.A., SPIELMAN A., 1985 – Salivary gland apyrase determines probing time in anopheline mosquitoes. *J. Ins. Physiol.*, 31 : 89-692.

- RIBEIRO J.M.C., SEULU F., ABOSE T., KIDANE G., TEKLEHAIMANOT A., 1996 – Temporal and spatial distribution of anopheline mosquitoes in an Ethiopian village: implications for malaria control strategies. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 74: 299-305.
- RICCI I., SANTOLAMAZZA F., COSTANTINI C., FAVIA G., 2002 – Molecular characterization and chromosomal mapping of transcripts having tissu-specific expression in the malaria mosquito *Anopheles gambiae*: possible involvement in visual or olfactory process. *Parasitol. Res.*, 88: 1-8.
- RICHARD A., LALLEMANT M., TRAPE J.-F., CARNEVALE P., MOUCHET J., 1988a – Le paludisme dans la région forestière du Mayombé, République du Congo. I- Présentation de la région et données entomologiques. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 68: 293-303.
- RICHARD A., LALLEMANT M., TRAPE J.-F., CARNEVALE P., MOUCHET J., 1988b – Le paludisme dans la région forestière du Mayombé, République du Congo. II- Observations parasitologiques. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 68: 305-316.
- RICHARD A., LALLEMANT M., TRAPE J.-F., CARNEVALE P., MOUCHET J., 1988c – Le paludisme dans la région forestière du Mayombé, République du Congo. III- Place du paludisme dans la morbidité générale. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 68: 317-329.
- RICHMAN A.M., BULET P., HETRU C., BARILLAS-MURY C., HOFFMANN J.A., KAFALOS F.C., 1996 – Inducible immune factors of the vector mosquito *Anopheles gambiae*: biochemical purification of a defensin antibacterial peptide and molecular cloning of preprodefensin cDNA. *Insect Mol. Biol.*, 5 (3): 203-210.
- RICHMAN A.M., DIMOPOULOS G., SEELEY D., KAFATOS F.C., 1997 – *Plasmodium* activates the innate immune response of *Anopheles gambiae* mosquitoes. *EMBO J.*, 16: 6114-6119.
- RICKMAN L.S., JONES T.R., LONG G.W., PARANELLO S., SCHNEIDER I., PAUL C.F., BEAUDOIN R.L., HOFFMAN S.L., 1990 – *Plasmodium falciparum*-infected *Anopheles stephensi* inconsistently transmit malaria to humans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 43: 441-445.
- RIEHLE M.M., MARKIANOS K., LAMBRECHTS L., XIA A., SHARAKHOV I., KOELLA J.C., VERNICK K.D., 2007 – A major genetic locus controlling natural *Plasmodium falciparum* infection is shared by East and West African *Anopheles gambiae*. *Malaria J.*, 6: 87.
- RIEHLE M.M., MARKIANOS K., NIARE O., XU J., LI J., TOURÉ A.M., PODIOUGOU B., ODUOL F., DIAWARA S., DIALLO M., COULIBALY B., OUATARA A., KRUGLYAK L., TRAORÉ S.F., VERNICK K.D., 2006 – Natural malaria infection in *Anopheles gambiae* is regulated by a single genomic control region. *Science*, 312: 577-579.
- RIOUX J.A., 1960 – *Contribution à l'étude des culicidés au Nord-Tchad. Mission épidémiologique au Nord-Tchad*. Paris, Arts et Mét. Graph.: 54-63.
- RISHIKESH N., 1962 – *Anopheles gambiae* Giles and epidemic malaria in the Hand and the Northern Region of Somali Republic. *WHO/MAL/342*.
- RIVOLA E., HOLSTEIN M.-H., 1957 – Note sur une variété d'*Anopheles nili* Theo. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 50: 382.
- ROBERT V., 1999 – Les relations *Anopheles-Plasmodium*: conséquences pour la transmission du paludisme. *Malaria and Infectious Diseases in Africa*, 9 bis: 22-35.
- ROBERT V., AWONO-AMBENE H.P., LE HESRAN J.Y., TRAPE J.F., 2000 – Gametocytaemia and infectivity to mosquitoes of patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria attacks treated with chloroquine or sulfadoxine plus pyrimethamine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 62: 210-216.
- ROBERT V., BREY P.T., 1998 – Biting physiology of *Anopheles* affecting *Plasmodium* transmission. *Res., Rev. Parasitol.*, 58: 203-208.
- ROBERT V., CARNEVALE P., 1991 – Influence of deltamethrin-treatment of bed nets on malaria transmission in the Kou Valley, Burkina Faso. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 69: 735-740.
- ROBERT V., CARNEVALE P., OUEDRAOGO V., PETRARCA V., COLUZZI M., 1986a – La transmission du paludisme humain dans un village de savane du sud-ouest du Burkina Faso. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 68: 107-1021.

- ROBERT V., CARNEVALE P., OUEDRAOGO V., PETRARCA V., COLUZZI M., 1988 – La transmission du paludisme humain dans un village de savane du sud-ouest du Burkina Faso. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 68 (2) : 107-121.
- ROBERT V., DIENG H., LOCHOUARN L., TRAORÉ S.-F., TRAPE J.-F., SIMONDON F., FONTENILLE D., 1998 – La transmission du paludisme dans la zone rurale de Niakhar, Sénégal. *Trop. Med., Int. Hlth.*, 3 : 667-677.
- ROBERT V., GAZIN P., BOUDIN C., MOLEZ J.-F., OUEDRAOGO V., CARNEVALE P., 1985 – La transmission du paludisme en zone de savane arborée et en zone rizicole des environs de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 65, suppl. 2 : 201-214.
- ROBERT V., GAZIN P., CARNEVALE P., 1989 – « De la difficulté de prévoir les répercussions sanitaires des aménagements hydroagricoles : le cas du paludisme dans la rizière de la vallée du Kou ». In Eldin M., Melville P., éd. : *Le risque en agriculture*, Paris, Orstom, coll. À travers champ : 541-543.
- ROBERT V., GAZIN P., OUEDRAOGO V., CARNEVALE P., 1986b – Le paludisme urbain à Bobo-Dioulasso : 1. Étude entomologique de la transmission. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XXIV (2) : 121-128.
- ROBERT V., LE GOFF G., GOUAGNA L.C., SINDEN M., KIEBOOM J., KRONEMAN R., VERHAVE J.P., 1998 – Kinetics and efficiency of *Plasmodium falciparum* development in the midguts of *Anopheles gambiae*, *An. funestus* and *An. nili*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 92 : 115-118.
- ROBERT V., MACINTYRE K., KEATING J., TRAPE J.F., DUCHEMIN J.B., WARREN MCW., BEIER J.C., 2003a – Malaria transmission in urban sub-saharan Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 68 : 169-176.
- ROBERT V., MOLEZ J.F., TRAPE J.F., 1996a – Gametocytes, chloroquine pressure, and the relative parasite survival advantage of resistant strains of *falciparum* malaria in West Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 55 : 350-351.
- ROBERT V., OUEDRAOGO V., CARNEVALE P., 1991 – « La transmission du paludisme humain dans un village au centre de la rizière de la vallée du Kou, Burkina Faso ». In : *Le paludisme en Afrique de l'Ouest ; études entomologiques et épidémiologiques en zone rizicole et en milieu urbain*, Paris, Orstom, coll. Études et thèses : 5-15.
- ROBERT V., READ A., ESSONG J., TCHUINKAM T., MULDER B., VERHAVE J.P., CARNEVALE P., 1996b – Effect of gametocyte sex ratio on infectivity of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 90 : 621-624.
- ROBERT V., SOKHNA C.S., ROGIER C., ARIEY F., TRAPE J.F., 2003b – Sex ratio of *Plasmodium falciparum* gametocytes in inhabitants of Dielmo, Senegal. *Parasitology*, 127 : 1-8.
- ROBERT V., TCHUINKAM T., MULDER B., BODO J.M., VERHAVE J.P., CARNEVALE P., NAGEL R., 1996c – Effect of sickle cell trait status of gametocyte carriers of *Plasmodium falciparum* on infectivity to anophelines. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 54 : 111-113.
- ROBERT V., TCHUINKAM T., MULDER L., COT M., GELAS H., VERHAVE J.-P., CARNEVALE P., 1993 – Infectivité des porteurs de gamétocytes de *Plasmodium falciparum* pour les anophèles vecteurs dans la ville de Yaoundé, Cameroun. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 41 suppl. 1 : S86.
- ROBERT V., VERHAVE J.P., CARNEVALE P., 1990 – *Plasmodium falciparum* infection does not increase the precocious mortality rate of *Anopheles gambiae*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 84 : 346-347.
- ROBERTS D.R., LAUGHLIN L.L., HSSEIH P., LEGTERS L.J., 1997 – DDT, global strategies, and a malaria control crisis in South America. *Emerg. Infect. Dis.*, 3 (3) : 295-302.
- ROBERTS D.R., MANGUIN S., MOUCHET J., 2000 – DDT spraying and re-emerging malaria. *Lancet*, 356 : 330-332.
- ROBERTS D.R., PARIS J.F., MANGUIN S., HARBACH R.E., WOODRUFF R., REJMANKOVA E., POLANCO J., WULLSCHLEBERGER B., LEGTERS J.J., 1996 – Predictions of malaria vector distributions in Belize using multispectral satellite data. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 54 : 304-308.

- ROGERS D.J., RANDOLPH S.E., 2000 – The Global Spread of Malaria in a Future, Warmer World. *Science*, 289 : 1763-1766.
- ROGIER C., 2003 – Childhood malaria in endemic areas : epidemiology, acquired immunity and control strategies. *Méd. Trop.*, 63 (4-5) : 449-464.
- ROGIER C., FUSAI T., PRADINES B., TRAPE J.-F., 2005a – Evaluating malaria attributable morbidity in endemic areas. *Rev. Épidémiol. Santé Publique*, 53 (3) : 299-309.
- ROGIER C., HENRY M.C., SPIEGEL A., 2001 – Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie : bases théoriques et implications pratiques. *Méd. Trop.*, 61 (1) : 27-46.
- ROGIER C., PRADINES B., BOGREAU H., KOECK J.L., KAMIL M.A., MERCERAU-PUJJALON O., 2005b – Malaria epidemic and drug resistance, Djibouti. *Emerg. Infect. Dis.*, 11 : 317-321.
- ROMANS P., BLACK W.C., SAKAI R.K., GWADTZ R.W., 1999a – Linkage of a gene causing malaria refractoriness to Diphenol oxydase A2 on chromosome 3 of *Anopheles gambiae*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 60 : 22-29.
- ROMANS P., BLACK W.C., SAKAI R.K., GWADTZ R.W., 1999b – A gene effecting malaria refractoriness is linked to Diphenol oxydase A2 on chromosome 3 of *Anopheles gambiae*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 60 : 29
- ROMI R., BOCCOLINI D., DI LUCA M., LA ROSA G., MARINUCCI M., 2000 – Identification of the sibling species of the *Anopheles maculipennis* complex by heteroduplex analysis. *Insect Mol. Biol.*, 9 : 509-513.
- ROMI R., PIERDOMINICI G., SEVERINI C., TAMBURRO A., COCCHI M., MENICHETTI D., PILI E., MARCHI A., 1997 – Status of malaria vectors in Italy. *J. Med. Entomol.*, 34 : 263-271.
- ROMI R., SABATINELLI G., MARJORI G., 2001 – Could malaria reappear in Italy? *Emerg. Infect. Dis.*, 7 : 915-919.
- ROMI R., SEVERINI C., PIERDOMINICI G., MARCHI A., ERBI G., MANTEGA V., PINNA G., LAVAGNINO A., VITALE F., 1994 – Residual anophelism in Italy : distribution in 4 southern regions. *Ann. Ist Super Sanita*, 30 : 237-242.
- RONGNOPARUT P., RODPRADIT P., KONGSAWADWORAKUL P., SITHIPRASASNA R., LINTHICUM K.J., 2006 – Population genetic structure of *Anopheles maculatus* in Thailand. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 22 : 192-197.
- RONGNOPARUT P., SIRICHOTPAKORN N., RATTANARITHIKUL R., YAICHAROEN S., LINTHICUM K., 1999 – Estimates of gene flow among *Anopheles maculatus* populations in Thailand using microsatellite analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 60 : 508-515.
- ROOKER S., GUILLEMAUD T., BERGÉ J., PASTEUR N., RAYMOND M., 1996 – Coamplification of esterase A and B genes as a single unit in *Culex pipiens* mosquitoes. *Heredity*, 77 (5) : 555-561.
- ROSENBERG R., RUNGSIWONGSE J., 1991 – The number of sporozoites produced by individual malaria oocysts. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 45 : 574-577.
- ROSENBERG R., WIRTZ R.A., SCHNEIDER I., BURGE R., 1990 – An estimation of the number of malaria sporozoites ejected by a feeding mosquito. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 84 : 209-212.
- ROSS R., 1897 – On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malarial blood. *Brit. Med. J.*, 18 : 1786-1788.
- ROSS R., 1898 – Report on the cultivation of Proteosoma, Labbe, in grey mosquitoes. Calcutta, Gov't Press, 21 May, 1898.
- ROSS R., 1911 – *The prevention of malaria*. 2nd edn., London, Murray.
- ROSS R., 1916 – An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. *Proc. Roy. Soc. London, Series A* 92 : 204-230.
- ROSSIGNOL P.A., RIBEIRO J.M.C., SPIELMAN A., 1984 – Increased intradermal probing time in sporozoite-infected mosquitoes. *Am. J. Trop. Med., Hyg.*, 33 : 17-20.
- ROSSIGNOL P.A., RIBEIRO J.M.C., SPIELMAN A., 1986 – Increased biting rate and reduced fertility in sporozoite-infected mosquitoes. *Am. J. Trop. Med., Hyg.*, 35 : 277-279.

- ROUBAUD E., 1918 – Recherches sur la transmission du paludisme par les anophèles français de régions non palustres (Yonne et région parisienne). *Annales de l'Institut Pasteur*, 10 : 430-462.
- ROUBAUD E., 1929 – Cycle autogène d'attente et générations hivernales suractives inapparentes chez le moustique commun, *Culex pipiens*. Paris, *C. R. Acad. Sci.*, 188 : 735-738.
- ROUGEMONT A., BRESLOW N., BRENNER E., MORET A.L., DUMBO O., DOLO A. SOULA G., PERRIN L., 1991 – Epidemiological basis for clinical diagnosis of childhood malaria in endemic zone in West Africa. *Lancet*, 338, (8778) : 1292-1295.
- ROWE A.K., ROWE S.Y., SNOW R.W., KORENROMP E.L., SCHELLENBERG J.R., STEIN C., NAHLEN B.L., BRYCE J., BLACK R.E., STEKETEE R.W., 2006 – The burden of malaria mortality among African children in the year 2000. *Int. J. Epidemiol.*, 35 : 691-704.
- ROZENDAAL J.A., 1997 – *Vector Control, methods for individual and community*. WHO, Geneva.
- RUEDA L.M., PEYTON E.L., MANGUIN S., 2004 – *Anopheles (Anopheles) pseudopunctipennis* Theobald (Diptera : Culicidae) : Neotype designation and description. *J. Med. Entomol.*, 41 : 12-22.
- RUSSELL P.F., 1931 – Daytime resting places of anopheles mosquitoes in the Philippines (first report). *Phillipp. J. Sci.*, 46 : 639-648.
- RUSSELL P.F., KNIPE F.W., RAO T.R., PUTNAM P., 1944 – Some experiment on flight range of *Anopheles culicifacies*. *J. Exp. Zool.*, 97 : 135-163.
- RUSSELL P.F., RAO T.R., 1942 – On the swarming mating and oviposition behaviour of *Anopheles culicifacies*. *Am. J. Trop. Med.*, 22 : 417-427.
- RUSSELL P.F., WEST L.S., MANWELL R.D., MACDONALD G., 1963 – *Practical malariology*. 2nd edition, London, Oxford Univ Press.
- SABATINELLI G., BLANCHY S., MAJORI G., PAPAKEY M., 1991 – Impact de l'utilisation des poissons larvivores *Poecillia reticulata* sur la transmission du paludisme en RFI des Comores. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 66 : 84-88.
- SABATINELLI G., MAJORI G., 1998 – Malaria surveillance in Italy : 1986-1996 analysis and 1997 provisional data. *Eurosurveillance*, 3 : 38-40.
- SAEED I.E., AHMED E.S., 2003 – Determinants of malaria mortality among displaced people in Khartoum state, Sudan. *East Medditerr. Health*, 9 : 593-599.
- SAITOH H., HIGUCHI K., MIZUKI E., OHBA M., 1998 – Larvicidal toxicity of Japanese *Bacillus thuringiensis* against the mosquito *Anopheles stephensi*. *Med. Vet. Entomol.*, 12 (1) : 98-102.
- SALLUM M.A., PEYTON E.L., WILKERSON R.C., 2005 – Six new species of the *Anopheles leucosphyrus* group, reinterpretation of *An. elegans* and vector implications. *Med. Vet. Entomol.*, 19 (2) : 158-199.
- SALLUM M.A., WILKERSON R.C., FORATTINI O.P., 1999 – Taxonomic study of species formerly identified as *Anopheles mediopunctatus* and resurrection of *An. costai* (Diptera : Culicidae). *J. Med. Entomol.*, 36 : 282-300.
- SAMARAWICKREMA W.A., PARKINSON A.D., KERE N., GALO O., 1992 – Seasonal abundance and biting behaviour of *Anopheles punctulatus* and *An. koliensis* in Maloita Province, Solomon Islands, and a trial of permethrin-impregnated bednets against malaria transmission. *Med. Vet. Ent.*, 6 : 371-378.
- SANTOLAMAZZA F., CALZETTA M., ETANG J., BARRESE E., DIA I., CACCONE A., DONNELLY M.J., PETRARCA V., SIMARD F., PINTO J., DELLA TORRE A., 2008 – Distribution of knock-down resistance mutations in *Anopheles gambiae* molecular forms in west and west-central Africa. *Malaria J.*, 7, 74.
- SCARPASSA V.M., CONN J.E., 2007 – Population genetic structure of the major malaria vector *Anopheles darlingi* (Diptera : Culicidae) from the Brazilian Amazon, using microsatellite markers. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 102 : 319-327.
- SCHAFFNER F., ANGEL G., GEOFFROY B., HERVY J.-P., RHAÏEM A., BRUNHES J., 2001 – *Les moustiques d'Europe - The mosquitoes of Europe*. Paris, IRD éditions, coll. Didactiques, CD-Rom.
- SCHLEIN Y., GRATZ N.G., 1973 – Age determination of some anopheline mosquitoes by daily growth layers of skeletal apodemes. *WHO/MAL/73-800, WHO/VBC/73-435*.

- SCHMIDT E.R., FOLEY D.H., HARTEL G.F., WILLAIGS G.M., BRYAN J.H., 2001 – Descriptions of the *Anopheles (Cellia) farauti* complex of sibling species (Diptera : Culicidae) in Australia. *Bull. Ent. Res.*, 91 : 389-411.
- SCHRECK C.E., KLINE D.L., 1989 – Repellency of two controlled-release formulations of deet against *Anopheles quadrimaculatus* and *Aedes taeniorhynchus* mosquitoes. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 5 (1) : 91-94.
- SCHRECK C.E., LEONHARDT B.A., 1991 – Efficacy assessment of Qwenling, a mosquito repellent from China. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 7 : 433-436.
- SCHRECK C.E., MOUNT G.A., CARLSON D.A., 1982 – Pressurized sprays of permethrin on clothing for personal protection against the lone star tick (Acari : Ixodidae). *J. Econ. Entomol.*, 75 : 1059-1061.
- SCHRECK C.E., POSEY C.E., SMITH D., 1978 – Durability of permethrin as a potential clothing treatment to protect against blood-feeding arthropods. *J. Econ. Entomol.*, 71 : 397-400.
- SCHRECK C.E., SNODDY E.L., MOUNT G.A., 1980 – Permethrin and repellents as clothing impregnants for protection from the lone star tick. *J. Econ. Entomol.*, 73 : 436-439.
- SCHRECK C.E., SNODDY E.L., SPIELMAN A., 1986 – Pressurized sprays of permethrin or DEET on military clothing for personal protection against *Ixodes dammini* (Acari : Ixodidae). *J. Med. Entomol.*, 23 : 396-399.
- SCHWARTZ A., KOELLA J.C., 2002 – Melanization of *Plasmodium falciparum* and C-25 sephadex beads by field-caught *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae) from southern Tanzania. *J. Med. Entomol.*, 39 (1) : 84-88.
- SCOTT H., 1939 – *A History of Tropical Medicine*. 2 vol., London, Edward Arnold, Co.
- SCOTT J.A., BROGDON W.G., COLLINS F.H., 1993 – Identification of single specimens of the *Anopheles gambiae* complex by the polymerase chain reaction. *Am. J. Trop. Med., Hyg.*, 49 : 520-529.
- SELLA M., 1920 – Relazione della campagna antianofelica di Fiumicino (1919) con speciale riguardo alla biologia degli Anofeli ed agli Anofeli infetti. *Ann. Igiene* 30 : supplemento 85.
- SERGEANT É., 1950 – Définition de l'immunité et de la prémunition. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 28 : 429-440.
- SERGEANT É., SERGEANT É., PARROT L., 1929 – *La découverte de Laveran, Constantine 6 novembre 1880*. Paris, Masson, Collection du Centenaire de l'Algérie.
- SERVICE M.W., 1971 – Feeding behaviour and host-preference of British mosquitoes. *Bull. Ent. Res.*, 60 : 653-661.
- SERVICE M.W., 1980 – *A guide to medical entomology*. Macmillan Press Ltd. p. 404.
- SERVICE M.W., 1993 – *Mosquito ecology: Field sampling methods*. 2nd edition, Elsevier applied science, 988 p.
- SERVICE, M.W., 1997 – Mosquito (Diptera : Culicidae) dispersal - the long and short of it. *J. Med. Entomol.*, 34 : 589-593.
- SEXTON J.D., RUEBUSH T.K. 2nd, BRANDLING-BENNETT A.D., BREMAN J.G., ROBERTS J.M., ODERA J.S., WERE J.B., 1990 – Permethrin-impregnated curtains and bed-nets prevent malaria in western Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 43 (1) : 11-18.
- SHAHABUDDIN M., 2002 – Do *Plasmodium* ookinetes invade a specific cell type in the mosquito midgut? *Trends Parasitol.*, 18 : 157-161.
- SHAHABUDDIN M., COCIANCICH S., ZIELER H., 1998a – The Search for Novel Malaria Transmission-blocking Targets in the Mosquito Midgut. *Parasitol. Today*, 14 (12) : 493-497.
- SHAHABUDDIN M., FIELDS I., BULET P., HOFFMANN J.A., MILLER L.H., 1998b – *Plasmodium gallinaceum*: differential killing of some mosquito stages of the parasite by insect defensin. *Exp. Parasitol.*, 89 (1) : 103-112.
- SHAHABUDDIN M., PIMENTA P.F., 1998 – *Plasmodium gallinaceum* preferentially invades vesicular ATPase-expressing cells in *Aedes aegypti* midgut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95 (7) : 3385-3389.
- SHANKS G.D., BIOMNDO K., HAY S.I., SNOW R.W., 2000 – Changing patterns of clinical malaria since 1965 among a tea estate population located in the Kenyan highlands. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 94 (3) : 253-255.

- SHANKS G.D., HAY S.I., OMUMBO J.A., SNOW R.W., 2005 – Malaria in Kenya's western highlands. *Emerg. Infect. Dis.*, 11 (9) : 1425-1432.
- SHANKS G.D., HAY S.I., STERN D.I., BIOMNDO K., SNOW R.W., 2002 – Meteorologic influences on *Plasmodium falciparum* malaria in the Highland Tea Estates of Kericho, western Kenya. *Emerg. Infect. Dis.*, 8 (12) : 1404-1408.
- SHARAKHOV I., BRAGINETS O., GRUSHKO O., COHUET A., GUELBEOGO W.M., BOCCOLINI D., WEILL M., COSTANTINI C., SAGNON N., FONTENILLE D., YAN G., BESANSKY N.J., 2004 – A microsatellite map of the African human malaria vector *Anopheles funestus*. *J. Hered.*, 95 (1) : 29-34.
- SHARMA S.N., 1994 – Larvivorous capacity of some indigenous fish of Haryana state. *J. Commun. Dis.*, 26 (2) : 116-119.
- SHARMA S.K., UPADHYAY A.K., HAQUE M.A., PADHAN K., TYAGI P.K., BATRA C.P., ADAK T., DASH A.P., SUBBARAO S.K., 2006 – Effectiveness of mosquito nets treated with a tablet formulation of deltamethrin for malaria control in a hyperendemic tribal area of Sundargarsh District, Orissa, India. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 22 : 111-118.
- SHARMA S.N., SHARMA T., PRASAD H., 1998 – Impact of Spherix (*Bacillus sphaericus* B-101, serotype H5a, 5b) spraying on the control of mosquito breeding in rural areas of Farrukhabad District, Uttar Pradesh. *Indian J. Malariol.*, 35 (4) : 185-196.
- SHARMA S.N., SHUKLA R.P., MITTAL P.K., ADAK T., KUMAR A., 2003 – Efficacy of a new formulation of *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Bti) in laboratory and field conditions of Kumaun foothills of Uttaranchal, India. *J. Commun. Dis.*, 35 (4) : 290-299.
- SHARMA V.P., NAGPAL B.N., SRIVASTAVA A., 1993 – Effectiveness of neem oil mats in repelling mosquitoes. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87 (6) : 626.
- SHARP L.B., LE SUEUR L.D., 1991 – Behavioural variation of *Anopheles arabiensis* (Diptera : Culicidae) population in Natal, South Africa. *Bull. Ent. Res.*, 81 : 107-110.
- SHARP L.B., VAN WYK P., SIKASOTE J.B., BANDA P., KLEINSCHMIDT I., 2002 – Malaria control by residual insecticide spraying in Chingola and Chililabombwe, Copperbelt Province, Zambia. *Trop. Med., Int. Health*, 7 : 732-736.
- SHARPE R. G., HIMS M.M., HARBACH R.E., BUTLIN R.K., 1999 – PCR-based methods for identification of species of the *Anopheles minimus* group : allele-specific amplification and single-strand conformation polymorphism. *Med. Vet. Ent.*, 13 : 265-273.
- SHAWARBY A.A., MAHDI A.H., KOLTA S., 1967 – Protective measures against *Anopheles gambiae* invasions to U.A.R. *J. Egypt Public Health Assoc.*, 42 : 194-198.
- SHEARS P., BERRY A.M., MURPHY R., NABIL M.A., 1987 – Epidemiological assessment of the health and nutrition of Ethiopian refugees in emergency camps in Sudan, 1985. *Br. Med. J.*, 295 : 314-318.
- SHEHATA M.G., KENAWY M.A., EL SAID S.M., BEIER J.C., GWADZ R., SHAABAN M., 1989 – *Anopheles sergenti* (Theobald) a potential vector in Egypt. *Ann. Parasito. Hum. Comp.*, 64 : 72-76.
- SHEN H., MAIN K.M., ANDERSSON A.M., DAMGAARD I.N., VIRTANEN H.E., SKAKKEBAEK N.E., TOPPARI J., SCHRAMM K.W., 2008 – Concentrations of persistent organochlorine compounds in human milk and placenta are higher in Denmark than in Finland. *Hum. Reprod.*, 23 (1) : 201-210.
- SHIFF C., 2002 – Integrated approach to malaria control. *Clin. Microbiol. Rev.*, 15 : 278-293.
- SHILILU J.I., GRUEBER W.B., MBOGO C.M., GITHURE J.I., RIDDIFORD L.M., BEIER J.C., 2004 – Development and survival of *Anopheles gambiae* eggs in drying soil : influence of the rate of drying, egg age, and soil type. *J. Am. Mosq. Ctrl. Assoc.*, 20 : 243-247.
- SHILILU J.I., TEWOLDE G.M., BRANTLY E., GITHURE J.I., MBOGO C.M., BEIER J.C., FUSCO R., NOVAK R.J., 2003 – Efficacy of *Bacillus thuringiensis israelensis*, *Bacillus sphaericus* and temephos for managing *Anopheles* larvae in Eritrea. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 19 (3) : 251-258.

- SHIN E.H., HONG H.K., 2001 – A new synonym of *Anopheles* (*Anopheles*) *pullus* Yamada, 1937 : *A. (A.) yatsushiroensis* Miyazaki, 1951. *Korean J. Parasitol.*, 31 : 1-5.
- SHIRAI Y., FUNADA H., KAMIMURA K., SEKE T., MOROSHASHI M., 2002a – Landing site on the human body preferred by *Aedes albopictus*. *J. Mosq. Control Assoc.*, 18 : 97-99.
- SHIRAI Y., TSUDA T., KITAGAWA S., NAITOH K., SEKI T., KAMIMURA K., MOROHASHI M., 2002b – Alcohol ingestion stimulates mosquito attraction. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 18 : 91-96.
- SHLENNOVA M.F., 1938 – Vitesse de la digestion du sang par la femelle de l'*Anopheles maculipennis messae* aux températures effectives constantes. *Med. Parasitol.*, Moscow, 7 : 716-735 [en russe, avec un résumé en français].
- SHOLDT L.L., ROGERS E.J., GERBERG E.J., SCHRECK C.E., 1989a – Effectiveness of permethrin-treated military uniform fabric against human body lice. *Milit. Med.*, 154 : 90-93.
- SHOLDT L.L., SCHRECK C.E., MWANGELWA M.I., NONDO J., SIACHINJI V.J., 1989b – Evaluations of permethrin-impregnated clothing and three topical repellent formulations of deet against tsetse flies in Zambia. *Med. Vet. Entomol.*, 3 (2) : 153-158.
- SHOUSH A.T., 1948 – Species eradication : The eradication of *Anopheles gambiae* from Upper Egypt, 1942-1945. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1 : 309-348.
- SHUTE P.G., 1945 – Malaria in England. *Public Health*, 58 : 62-65.
- SIERRA D.M., VELEZ I.D., LINTON Y.M., 2004 – Malaria vector *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *nuneztovari* comprises one genetic species in Colombia based on homogeneity of nuclear ITS2 rDNA. *J. Med. Entomol.*, 41 : 302-307.
- SILVAIN J.-F., PAJOT F.-X., 1981 – Écologie d'*Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *aquasalis* Curry, 1932 en Guyane française : 1- Dynamique des populations imaginales, caractérisation des gîtes larvaires. *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XIX (1) : 11-21.
- SIMARD F., LEHMANN T., LEMASSON J.J., DIATTA M., FONTENILLE D., 2000 – Persistence of *Anopheles arabiensis* during the severe dry season conditions in Senegal : an indirect approach using microsatellite loci. *Ins. Mol. Biol.*, 9 : 467-479.
- SIMON C., FRATI F., BECKENBACH A., CRESPI B., LIU H., FLOOK P., 1994 – Evolution, weighting, and phylogenetic utility of mitochondrial gene sequences and a compilation of conserved polymerase chain reaction primers. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 87 (6) : 651-701.
- SIMSEK F.M., 2006 – [Investigation of the ecological characteristics of the Malaria vector species *Anopheles claviger* (Diptera : Culicidae) in Sanliurfa (Siverek)]. *Türkiye Parazit. Derg.*, 30 : 115-120.
- SINDEN R.E., 1983 – Sexual development of malaria parasites. *Adv. Parasitol.*, 22 : 153-216.
- SINDEN R.E., 1991 – Mitosis and meiosis in malarial parasites. *Acta Leiden.*, 60 (1) : 19-27.
- SINDEN R.E., 1998 – « Gametocytes and sexual development ». In Sherman I.W. ed. : *Malaria : parasite biology, pathogenesis, and protection*, American Society for Microbiology Press : 25-48.
- SINDEN R.E., 1999 – *Plasmodium* differentiation in the mosquito. *Parassitologia*, 41 : 139-148.
- SINDEN R.E., 2007 – Malaria, mosquitoes and the legacy of Ronald Ross. *Bull. World Health Organ.*, 85 (11) : 894-896.
- SINDEN R.E., ALAVI Y., RAINE J.D., 2004 – Mosquito-malaria interactions : A reappraisal of the concepts of susceptibility and refractoriness. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 34 : 625-629.
- SINDEN R.E., BUTCHER G.A., BILLKER O., FLECK S.L., 1996 – Regulation of infectivity of *Plasmodium* to the mosquito vector. *Adv. Parasitol.*, 38 : 53-117.
- SINDEN R.E., CANNING E.U., BRAY R.S., SMALLEY M.E., 1978 – Gametocyte and gamete development in *Plasmodium falciparum*. *Proc. Roy. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 201 (1145) : 375-399.
- SINDEN R.E., DAWES E.J., ALAVI Y., WALDOCK J., FINNEY O., MENDOZA J., BUTCHER G.A., ANDREWS L., HILL A.V., GILBERT S.C., BASÁÑEZ M.G., 2007 – Progression of *Plasmodium berghei* through *Anopheles stephensi* is density-dependent. *PLoS Pathog.*, 3 (12) : e195.

- SINDEN R.E., HARTLEY R.H., 1985 – Identification of the meiotic division of malarial parasites. *J. Protozool.*, 32 (4) : 742-744.
- SINGH N., SHUKLA M.M., MISHRA A.K., SINGH M.P., PALIWAL J.C., DASH A.P., 2006 – Malaria control using indoor residual spraying and larvivorous fish : a case study in Betul, central India. *Trop. Med. Int. Health*, 11 : 1512-1520.
- SINGH O.P., CHANDRA D., NANDA N., RAGHAVENDRA K., SUNIL S., SHARMA S.K., DUA V.K., SUBBARAO S.K., 2004 – Differentiation of members of the *Anopheles fluviatilis* species complex by an allele-specific polymerase chain reaction based on 28S ribosomal DNA sequences. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 70 : 27-32.
- SITARAMAN N.L., KARIM M.A., REDDY G.V., 1975 – Observations on the use of *Gambusia affinis* Holbrookii to control *A. stephensi* breeding in wells. Results of two years' study in Greater Hyderabad City, India. *Indian J. Med. Res.*, 63 : 1509-1516.
- SKOVMAND O., SANOGO E., 1999 – Experimental formulations of *Bacillus sphaericus* and *B. thuringiensis israelensis* against *Culex quinquefasciatus* and *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae) in Burkina Faso. *J. Med. Entomol.*, 36 (1) : 62-67.
- SLEIGH A.C., LIU X.L., JACKSON S., LI P., SHANG L.Y., 1998 – Resurgence of *vivax* malaria in Henan Province, China. *Bull. Wld. Hlth. Org.*; 76: 265-70.
- SLOTMAN M.A., PARMAKELIS A., MARSHALL J.C., AWONO-AMBENE P.H., ANTONIO-NKONDJO C., SIMARD F., CACCONE A., POWELL J.R., 2007a – Patterns of selection in anti-malarial immune genes in malaria vectors : evidence for adaptive evolution in LRIM1 in *Anopheles arabiensis*. *PLoS ONE*, 2 (8) : e793.
- SLOTMAN M.A., TRIPET F., CORNEL A.J., MENESES C.R., LEE Y., REIMER L.J., THIEMANN T.C., FONDJO E., FOFANA A., TRAORÉ S.F., LANZARO G.C., 2007b – Evidence for subdivision within the M molecular form of *Anopheles gambiae*. *Mol. Ecol.*, 16 : 639-649.
- SMITH A., 1959 – The effect of residual house spraying in the plain on anopheline densities in huts of the Pare Mountains. *Nature* (London), 183 : 198-199.
- SMITH D.M., 1981 – Mosquito records from the Republic of Niger with reference to the construction of the new "Trans Sahara Highway". *J. Trop. Med. Hyg.*, 84 : 95-100.
- SMITH C.N., SMITH N., GOUCK H.K., WEIDHAUS D.E., GILBERT I.H., MAYER M.S., SMITTLE B.J., HOFBAUER A., 1970 – L-lactic acid as a factor in the attraction of *Aedes aegypti* (Diptera : Culicidae) to human hosts. *Ann. Entomol. Soc. Am.*, 63 : 760-770.
- SMITH D.L., DUSHOFF J., SNOW R.W., HAY S.I., 2005 – The entomological inoculation rate and *Plasmodium falciparum* infection in African children. *Nature*, 438 (7067) : 492-495.
- SMITH D.L., MCKENZIE F.E., SNOW R.W., HAY S.I., 2007 – Revisiting the basic reproductive number for malaria and its implications for malaria control. *PLoS Biol.*, 5 : e42.
- SMITH T., CHARLWOOD J.D., TAKKEN W., TANNER M., SPIEGELHALTER D.J., 1995 – Mapping densities of malaria vectors within a single village. *Acta Tropica*, 59 : 1-18.
- SNOUNOU G., VIRIYAKOSO S., ZHU X.P., JARRA W., PINHEIRO L., DO ROSARIO V.E., THAITHONG S., BROWN K.N., 1993 – High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 61 : 315-320.
- SNOW R.W., ROWAN K.M., GREENWOOD B.M., 1987 – A trial of permethrin-treated bed nets in the prevention of malaria in Gambian children. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81 (4) : 563-567.
- SNOW R.W., ROWAN K.M., LINDSAY S.W., GREENWOOD B.M., 1988 – A trial of bed nets (mosquito nets) as a malaria control strategy in a rural area of The Gambia, West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 82 (2) : 212-215.
- SNOW W.F., 1979 – The vertical distribution of flying mosquitoes (Diptera : Culicidae) near area of irrigated rice-fields in the Gambia. *Bull. Ent. Res.*, 69 : 561-571.
- SNOW W.F., 1980 – Field estimates of the flight speed of some West African mosquitoes. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 74 : 239-242.

- SNOW W.F., 1982 – Further observations on the vertical distribution of flying mosquitoes (Diptera : Culicidae) in West African Savanna. *Bull. Ent. Res.*, 75 : 695-708.
- SOKHNA C.S., DIAGNE N., LOCHOUARN L., ROGIER C., TRAPE J.-F., SPIEGEL A., FONTENILLE D., 1998 – Évaluation comparée par ELISA et par dissection de l'infection plasmodiale des anophèles : conséquences pour l'évaluation de la transmission du paludisme en 1995 à Ndiop, Sénégal. *Parasite*, 5 : 273-279.
- SOKHNA C.S., TRAPE J.F., ROBERT V., 2001 – Gametocytaemia in Senegalese children with uncomplicated *falciparum* malaria treated with chloroquine, amodiaquine or sulfadoxine +pyrimethamine. *Parasite*, 8 : 243-250.
- SOKOLOVA M.I., SNOW K., 2002 – Malaria vectors in European Russia. *European Mosquito Bulletin*, 12: 1-5.
- SOMBOON P., MORAKOTE N., KOOTATHEP S., TRISANAROM U., 1993 – Detection of sporozoites of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* in mosquitoes by ELISA : false positivity associated with bovine and swine blood. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 87 : 322-324.
- SOMBOON P., WALTON C., SHARPE R.G., HIGA Y., TUNO N., TSUDA Y., TAKAGI M., 2001 – Evidence for a new sibling species of *Anopheles minimus* from the Ryukyu Archipelago, Japan. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 17 : 98-113.
- SOPER F.L., WILSON D.B., 1943 – *Anopheles gambiae in Brazil 1930 to 1940*. New York City, The Rockefeller Foundation.
- SORGE F., IMBERT P., LAURENT C., MINODIER P., BANERJEE A., GUERIN N., GENDREL D., 2007 – Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. *Archives de Pédiatrie*, 14 (12) : 1442-1450.
- SPENCER S., GRANT A.D., PIOLA P., OKIA M., GARCIA M., SALIGNON P., GENEVIER C., KIGULI J., GUTHMANN J.P., 2004 – Malaria in camps for internally-displaced persons in Uganda : evaluation of an insecticide-treated bednet distribution programme. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 98 : 719-727.
- STATZ G., 1944 – Neue Diptern (Nematocera) aus dem Oberoligocaen von Rott. Familie Culicidae (Stechmuecken). *Palaeontographica*, 95 : 108-121.
- STEGNII V.N., KABANOVA V.M., 1976 – Cytoecological study of indigenous populations of the malaria mosquito in the territory of the U.S.S.R. I- Identification of a new species of *Anopheles* in the *maculipennis* complex by the cytodiagnostic method. En russe, *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*, 45 : 192-198, et traduction en anglais en 1978 dans *Mosquito Systematics*, 10: 1-12.
- STEKETEE R.W., NAHLEN B.L., PARISE M.E., MENENDEZ C., 2001 – The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 64 : 28-35.
- STEPHENS J.W.W., CHRISTOPHERS S.R., 1906 – *Étude pratique du paludisme et des parasites du sang*. Paris, Éditions Octave Doin : 194.
- Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POP), 2001 – UNEP/Chemicals/2001/3.
- STRUCHINER C.J., HALLORAN M.E., SPIELMAN A., 1989 – Modeling malaria vaccines. I- New uses for old ideas. *Math. Biosci.*, 94 (1) : 87-113.
- STRUCHINER C.J., HALLORAN M.E., BRUNET R.C., RIBEIRO J.M., MASSAD E., 1994 – Malaria vaccines : lessons from field trials. *Cad. Saude Publica.*, 10 Suppl 2 : 310-326.
- STUMP A.D., ATIEMI F.K., VULULE J.M., BESANSKI N.J., 2004 – Dynamics of the pyrethroid knockdown resistance allele in western Kenyan populations of *Anopheles gambiae* in response to insecticide-treated bed net trials. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 70 : 591-596.
- SU X.Z., MU J., JOY D.A., 2003 – The “Malaria Eve” hypothesis and the debate concerning the origin of the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Microb. Infect.*, 5 : 891-896.
- SUBBARAO S.K., 1988 – The *Anopheles culicifacies* complex and control of malaria. *Parasitol. Today*, 4 (3) : 72-75.

- SUBBARAO S.K., NANDA N., CHANDRAHAS R.K., SHARMA V.P., 1993 – *Anopheles culicifacies* complex: cytogenetic characterization of Rameshwaram island populations. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 9 (1) : 27-31.
- SUBBARAO S.K., NANDA N., VASANTHA K., DUA V.K., MALHOTRA M.S., YADAV R.S., SHARMA V.P., 1994 – Cytogenetic evidence for three sibling species in *Anopheles fluviatilis*. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 87 : 116-121.
- SUBBARAO S.K., VASANTHA K., RAGHAVENDRA K., SHARMA V.P., SHARMA G.K., 1988 – *Anopheles culicifacies*: sibling species composition and its relationship to malaria incidence. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 4: 29-33.
- SUCHARIT S., KOMALAMISRA N., 1997 – Differentiation of *Anopheles minimus* species complex by RAPD-PCR technique. *J. Med. Assoc. Thai.*, 80 : 598-602.
- SUKOWATI S., BAIMAI V., HARUN S., DASUKI Y., ANDRIS H., EFRIWATI M., 1999 – Isozyme evidence for three sibling species in the *Anopheles sundaicus* complex from Indonesia. *Med. Vet. Ent.*, 13 : 408-414.
- SULTAN A.A., THATHY V., FREVERT U., ROBSON K.J., CRISANTI A., NUSSENZWEIG V., NUSSENZWEIG R.S., MÉNARD R., 1997 – TRAP is necessary for gliding motility and infectivity of plasmodium sporozoites. *Cell*, 90 (3) : 511-522.
- SURENDRAN S.N., ABHAYAWARDANA T.A., DE SILVA B.G., RAMASAMY R., RAMASAMY M.S., 2000 – *Anopheles culicifacies* Y-chromosome dimorphism indicates sibling species (B and E) with different malaria vector potential in Sri Lanka. *Med. Vet. Entomol.*, 14 : 437-440.
- SWELLENGREBEL N.H., 1924 – Malaria in the Kingdom of the Netherlands. *League of Nations, C.H. 196, Hlth. Org.*
- SWELLENGREBEL N.H., 1929 – La dissociation des fonctions sexuelles et nutritives (dissociation gonotrophique) d'*Anopheles maculipennis* comme cause du paludisme dans les Pays-Bas et ses rapports avec l'infection domiciliaire. *Ann. Inst. Pasteur*, 43 : 1370.
- TAHAR R., BOUDIN C., THIERY I., BOURGOIN C., 2002 – Immune response of *Anopheles gambiae* to the early sporogonic stages of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *EMBO*, 21 : 6673-6680.
- TAKKEN W., CHARLWOOD J.D., BILLINGSLEY P.F., GORT G., 1998 – Dispersal and survival of *Anopheles funestus* and *A. gambiae* s.l. (Diptera : Culicidae) during the rainy season in southeast Tanzania. *Bull. Ent. Res.*, 88 : 561-566.
- TAKKEN W., DEKKER T., WIJNHOLDS Y.G., 1997 – Odor-mediated flight behavior of *Anopheles gambiae* Giles *sensu stricto* and *An. stephensi* Liston in response to CO₂, acetone and 1-octen-2-ol (Diptera : Culicidae). *J. Ins. Beh.*, 10 : 395-407.
- TAKKEN W., GEENE R., ADAM W., JETTEN T.H., VAN DER VELDEN J.A., 2002 – Distribution and dynamics of larval populations of *Anopheles messeae* and *A. atroparvus* in the delta of the rivers Rhine and Meuse, The Netherlands. *Ambio*, 31 : 212-218.
- TAKKEN W., KAGER P.A., VAN DER KAAJ H.J., 1999 – [A return of endemic malaria to the Netherlands is highly unlikely]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 143 (16) : 836-838.
- TAKKEN W., KAGER P.A., VERHAVE J.P., 2007 – « Will malaria return to North-West Europe ? » In Takken W. and Knols B.G.J. eds. : *Emerging Pests and Vector-Borne Diseases in Europe*, The Netherlands, Wageningen Academic Publishers : 23-34.
- TAKKEN W., KNOLS B.G., 1999 – Odor-mediated behavior of Afrotropical malaria mosquitoes. *Ann. Rev. Ent.*, 44 : 131-157.
- TAKKEN W., VAN LOON J.J., ADAM W., 2001 – Inhibition of the host-seeking response and olfactory responsiveness on *Anopheles gambiae* following blood feeding. *J. Insect. Physiol.*, 47 : 303-310.
- TALMAN A.M., DOMARLE O., MCKENZIE E., ARIEY F., ROBERT V., 2006 – Gametocytogenesis : the puberty of *Plasmodium falciparum*. *Malaria J.*, 3 : 24.
- TANSER F.C., SHARP B., LE SUEUR D., 2003 – Potential effect of climate change on malaria transmission in Africa. *Lancet*, 362 : 1792- 1798.
- TARGETT G., DRAKELEY C., JAWARA M., VON SEIDLEN L., COLEMAN R., DEEN J., PINDER M., DOHERTY T., SUTHERLAND C.,

- WALRAVEN G., MILIGAN P., 2001 – Artesunate reduces but does not prevent posttreatment transmission of *Plasmodium falciparum* to *Anopheles gambiae*. *J. Infect. Dis.*, 183 : 1254-1259.
- TAYLOR C.E., TOURÉ Y.T., COLUZZI M., PETRARCA V., 1993 – Effective population size and persistence of *Anopheles arabiensis* during dry season in West Africa. *Med. Vet. Ent.*, 7 : 351-357.
- TCHUINKAM T., MULDER B., DECHERING K., VERHAVE J.P., COT M., CARNEVALE P., MEUWISSEN J., ROBERT V., 1993 – Experimental infections of *Anopheles gambiae* with *Plasmodium falciparum* of naturally infected gametocyte carriers in Cameroon : factors influencing the infectivity to mosquitoes. *Trop. Med. Parasitol.*, 44 : 271-276.
- TEMU E.A., MINJAS J.N., COETZEE M., HUNT R.H., SHIFT C.J., 1998 – The role of four anopheline species (Diptera : Culicidae) in malaria transmission in coastal Tanzania. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 92 : 152-158.
- THELWELL N. J., HUISMAN R.A., HARBACH R.E., BUTLIN R.K., 2000 – Evidence for mitochondrial introgression between *Anopheles bwambae* and *Anopheles gambiae*. *Insect Mol. Biol.*, 9 : 203-210.
- THOMAS C.J., LINDSAY S.W., 2000 – Local-scale variation in malaria amongst rural Gambian children estimated by satellite remote sensing. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 94 : 113-127.
- THOMSON M.C., CONNOR S.J., 2001 – The development of malaria early warning systems for Africa. *Trends Parasitol.*, 17 : 438-445.
- THOMSON M.C., DOBLAS-REYES E.J., MASON S.J., HAGEDORN R., CONNOR S.J., PHINDELA T., MORSE A.P., PALMER T.N., 2006 – Malaria early warnings based on seasonal climate forecasts from multi-model ensembles. *Nature*, 439 : 576-579.
- THOMPSON R., BEGRUP K., CUAMBA N., DGEDGE M., MENDIS C., GAMAGE-MENDIS A., ENOSSE S.M., BARRETO J., SINDEN R.E., HOGH B., 1997 – The Matola project : a temporal and spatial study of malaria transmission and disease in a suburban area of Maputo, Mozambique. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 57 : 550-559.
- THOMSON R.C.M., 1938 – The reactions of mosquitoes to temperature and humidity. *Bull. Ent. Res.*, 29 : 125.
- THOMSON R.C.M., 1940 – Studies on the Behaviour of *Anopheles minimus*. Part III- The Influence of Water Temperature on the Choice and Suitability of the Breeding Site. *J. Malaria Inst. India*, 3 : 323.
- TIA E., AKOGBETO M., KOFFI A.A., TOURÉ ZHOU G., MINAKAWA N., GITHEKO A.K., YAN M., ADJA A.M., MOUSSA K., YAO T., CARNEVALE P., CHANDRE F., 2006 – Résistance aux pyréthrinoides et au DDT d'*Anopheles gambiae* s.s. (Diptera : Culicidae) dans cinq écosystèmes agricoles en Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 99 : 278-282.
- TOOLE M.J., 1995 – Mass population displacement. A global public health challenge. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 9 : 353-366.
- TORRES, E.P., FOLEY D.H., SAUL A., 2000 – Ribosomal DNA sequence markers differentiate two species of the *Anopheles maculatus* (Diptera : Culicidae) complex in the Philippines. *J. Med. Entomol.*, 37 : 933-937.
- TORRES E.P., SALAZAR N.P., BELIZARIO V.Y., SAUL A., 1997 – Vector abundance and behaviour in an area of low malaria endemicity in Bataan, the Philippines. *Acta Tropica*, 63 : 209-220.
- TOSTA C.E., 2007 – Coadaptation and malaria control. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 702 : 385-404.
- TOURÉ Y.T., DOLO G., PETRARCA V., TRAORÉ S.F., BOUARE M., DAO A., CARNAHAN J., TAYLOR C.E., 1998a – Mark-release-recapture experiments with *Anopheles gambiae* s.l. in Banambani village Mali to determine population size and structure. *Med. Vet. Ent.*, 12 : 74-83.
- TOURÉ Y.T., PETRARCA V., TRAORÉ S.F., COULIBALY A., MAIGA H.M., SANKARÉ O., SOW M., DI DECO M.A., COLUZZI M., 1998b – The distribution and inversion polymorphism of chromosomally recognised taxa of the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa. *Parassitologia*, 40 : 477-511.
- TRAGER W., 1942 – A strain of mosquito *Aedes aegypti* selected for susceptibility to the avian parasite *Plasmodium lophurae*. *J. Parasitol.*, 28 : 457-465.
- TRAPE J.F., LEFEBVRE-ZANTE E., LEGROS F., NDIAYE G., BOUGANALI H., DRUILHE P., SALEM G., 1992 – Vector density gradients and

the epidemiology of urban malaria in Dakar, Senegal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 47 : 181-189.

TRAPE J.F., ZOULANI A., 1987 – Malaria and Urbanization in Central Africa : the example of Brazzaville. Part II- Results of entomological surveys and epidemiological analysis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.*, 81 : 10-18

TRINDADE D.B., SCARPASSA V.M., 2002 – Genetic differentiation and diagnostic loci among *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *rangeli*, *An. (Nys.) nuneztovari*, and *An. (Nys.) dunhami* (Diptera : Culicidae) in the Brazilian Amazon. *J. Med. Ent.*, 39 : 613-620.

TRIPET F., TOURÉ Y.T., DOLO G., LANZARO G.C., 2003 – Frequency of multiple inseminations in field-collected *Anopheles gambiae* females revealed by DNA analysis of transferred sperm. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 68 : 1-5.

TRIPET F., TOURÉ Y.T., TAYLOR C.E., NORRIS D.E., DOLO G., LANZARO G.C., 2001 – DNA analysis of transferred sperm reveals significant levels of gene flow between molecular forms of *Anopheles gambiae*. *Mol. Ecol.*, 10 : 1725-1732.

TRIPET F., WRIGHT J., CORNEL A., FOFANA A., MCABEE R., MENESES C., REIMER L., SLOTMAN M., THIEMANN T., DOLO G., TRAORÉ S., LANZARO G., 2007 – 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.*, 76 (1) : 81-87.

TRUNG H.D., BORTEL W.V., SOCHANATHA T., KEOKENCHANH K., BRIET O.J., COOSEMANS M., 2005 – Behavioural heterogeneity for *Anopheles* species in ecologically different localities in Southeast Asia : a challenge for vector control. *Trop. Med. Int. Hlth.*, 10 : 251-261.

TUDOR S.K., 1997 – “Public Health” for Whose Benefit ? Multiple Discourses on Malaria in Sri Lanka. *Medical Anthropology*, 17 (3) : 195-214.

VAN BORTEL W., SOCHANATHA T., HARBACH R.E., SOCHEAT D., ROELANTS P., BACKELJAU T., COOSEMANS M., 2002 – Presence of *Anopheles culicifacies* B in Cambodia established by the PCR-RFLP assay developed for the identification of *Anopheles minimus* species A and C and four related species. *Med. Vet. Entomol.*, 16 : 329-334.

VAN BORTEL W., TRUNG H.D., MANH N.D., ROELANTS P., VERLE P., COOSEMANS M., 1999 – Identification of two species within the *Anopheles minimus* complex in northern Vietnam and their behavioural divergences. *Trop. Med., Int. Hlth.*, 4 : 257-265.

VAN BORTEL W., TRUNG H.D., ROELANTS P., BACKELJAU T., COOSEMANS M., 2003 – Population genetic structure of the malaria vector *Anopheles minimus* A in Vietnam. *Heredity*, 91 : 487-493.

VAN BORTEL W., TRUNG H.D., ROELANTS P., HARBACH R.E., BACKELJAU T., COOSEMANS M., 2000 – Molecular identification of *Anopheles minimus* s.l. beyond distinguishing the members of the species complex. *Insect Mol. Biol.*, 9 : 335-340.

VAN DEN BROEK I.V.F., DEN OTTER C.J., 2000 – Odour sensitivity of antennal olfactory cells underlying grooved pegs of *Anopheles gambiae* s.s. and *An. quadriannulatus*. *Ent. Exp. App.*, 96 : 167-175.

VATANDOOST H., SHAHI H., ABASI M.R., HANAFI-BOJDI A.A., OSHAGHI M.A., ZAMANI G., 2004 – Larval habitats of main malaria vectors in Hormozgan province and their susceptibility to different larvicides. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 35 : 22-25.

VAUGHAN J.A., 2007 – Population dynamics of *Plasmodium* sporogony. *Trends Parasitol.*, 23 (2) : 63-70.

VAUGHAN J.A., NODEN B.H., BEIER J.C., 1991 – Concentration of human erythrocytes by anopheline mosquitoes (Diptera : Culicidae) during feeding. *J. Med. Ent.*, 28 : 780-786.

VAUGHAN J.A., VERNICK K.D., FUJIOKA H., SEELEY D.C., TANDLER B., AIKAWA M., MILLER L.M., 1995 – *Plasmodium gallinaceum* : a refractory mechanism of ookinete killing in the mosquito, *Anopheles gambiae*. *Exp. Parasitol.*, 80 : 583-595.

VERCRUYSE J., 1983 – Évaluation de la durée du cycle gonotrophique d'*Anopheles arabiensis* dans une zone urbaine (Pikine, Sénégal). *Cah. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XXI (2) : 83-90.

VERCRUYSE J., 1985 – Étude entomologique de la transmission du paludisme humain dans le bassin du fleuve Sénégal (Sénégal). *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 65 Suppl 2 : 171-179.

VERCRUYSE J., JANCLOES J., 1981 – Étude ento-

mologique sur la transmission du paludisme humain dans la zone de Pikine (Sénégal). *Cab. Orstom, sér. Ent. Méd. Parasitol.*, XIX (3) : 165-178.

VERHAEGHEN K., VAN BORTEL W., ROELANTS P., BACKELJAU T., COOSEMANS M., 2006 – 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. *Malaria J.*, 5 : 16.

VERHAVE J.P., FASS B., TCHUINKAM T., ARENS T., ROBERT V., 1995 – Detection of *Plasmodium falciparum* gametocytes by quantitative buffy coat (QBC) analysis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 89 : 214.

VERHOEFF F.H., BRABIN B.J., CHIMSUKU L., KAZEMBE P., BROHEAD R.L., 1999 – Malaria in pregnancy and its consequence for the infant in rural Malawi. *Ann. Trop. Med. Hyg.*, 93 : S25-S33.

VERNICK K.D., BARREAU C., SEELEY D.C., 1995a – *Plasmodium*: a quantitative molecular assay for detection of sporogonic-stage malaria parasites. *Exp. Parasitol.*, 81 (4) : 436-444.

VERNICK K.D., COLLINS F.H., 1989 – Association of a *Plasmodium*-refractory phenotype with an esterase locus in *Anopheles gambiae*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 40 : 593-597.

VERNICK K.D., COLLINS F.H., GWADZ R.W., 1989 – A general system of resistance to malaria infection in *Anopheles gambiae* controlled by two main genetic loci. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 40 : 585-592.

VERNICK K.D., FUJIOKA H., SEELEY D.C., TANDLER B., AIKAWA M., MILLER L.H., 1995b – *Plasmodium gallinaceum*: a refractory mechanism of ookinete killing in the mosquito, *Anopheles gambiae*. *Exp. Parasitol.*, 80 (4) : 583-595.

VERNICK K.D., ODUOL F., LAZZARO B.P., GLAZEBROOK J., XU J., RIEHLE M., LI J., 2005 – Molecular genetics of mosquito resistance to malaria parasites. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 295 : 383-415.

VULULE J.M., BEACH R.F., ATIEMI F.K., McALLISTER J.C., BROGDON W.G., ROBERTS J.M., MWANGI R.W., HAWLEY W.A., 1999 – Elevated oxidase and esterase levels associated with permethrin tolerance in *Anopheles gambiae* from Kenyan villages using permethrin-impregnated nets. *Med. Vet. Ent.*, 13 : 239-244.

VULULE J.M., BEACH R.F., ATIEMI F.K., ROBERTS J.M., MOUNT D.L., MWANGI R.W., 1994 – Reduced susceptibility of *Anopheles gambiae* to permethrin associated with the use of permethrin-impregnated bednets and curtains in Kenya. *Med. Vet. Ent.*, 8 : 71-75.

VYTHILINGAM I., CHAN S.T., SHANMUGRATNAM C., TANRANG H., CHOOI K.H., 2005 – The impact of development and malaria control activities on its vectors in the Kinabatangan area of Sabah, East Malaysia. *Acta Trop.*, 96 (1) : 24-30.

WALKER K., LYNCH M., 2007 – Contributions of *Anopheles* larval control to malaria suppression in Tropical Africa : reviews of achievements and potential. *Med. Vet. Ent.*, 21 : 2-21.

WALLACE J.R., GRIMSTAD P.R., 2002 – A preliminary characterization of the physiological ecology of overwintering *Anopheles* mosquitoes in the midwestern USA. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 18 : 126-127.

WALSH J.F., MOLYNEUX D.H., BIRLEY M.H., 1993 – Deforestation : effects on vector-borne disease. *Parasitology*, 106 : S55-75.

WALTON C., CHANG M.S., HANDLEY J.M., HARBACH R.E., COLLINS F.H., BAIMAI V., BUTLIN R.K., 2000a – The isolation and characterization of microsatellites from *Anopheles dirus* mosquitoes. *Mol. Ecol.*, 9 : 1665-1667.

WALTON C., HANDLEY J.M., COLLINS F.H., BAIMAI V., HARBACH R.E., DEESIN V., BUTLIN R.K., 2001 – Genetic population structure and introgression in *Anopheles dirus* mosquitoes in South-east Asia. *Mol. Ecol.*, 10 : 569-580.

WALTON C., HANDLEY J.M., KUVANGKADILOK C., COLLINS F.H., HARBACH R.E., BAIMAI V., BUTLIN R.K., 1999a – Identification of five species of the *Anopheles dirus* complex from Thailand, using allele-specific polymerase chain reaction. *Med. Vet. Ent.*, 13 : 24-32.

WALTON C., HANDLEY J.M., TUN-LIN W., COLLINS J.H., HARBACH R.E., BAIMAI V., BUTLIN R.K., 2000b – Population structure and population history of *Anopheles dirus* mosquitoes in Southeast Asia. *Mol. Biol. Evol.*, 17 : 962-974.

WALTON C., SHARPE R.G., PRITCHARD S.J., THELWELL N.J., BUTLIN R.K., 1999b –

- Molecular identification of mosquito species. *Biol. J. Linnean Soc.*, 68 : 241-256
- WALTON C., SOMBOON P., O'LOUGHLIN S.M., ZHANG S., HARBACH R.E., LINTON Y.M., CHEN B., NOLAN K., DUONG S., FONG M.Y., VYTHILINGUM I., MOHAMMED Z.D., TRUNG H.D., BUTLIN R.K., 2007 – Genetic diversity and molecular identification of mosquito species in the *Anopheles maculatus* group using the ITS2 region of rDNA. *Infect. Genet. Evol.*, 7 : 93-102.
- WALTON C., THELWELL N.J., PRIESTMAN A., BUTLIN R.K., 1998 – The use of microsatellites to study gene flow in natural populations of *Anopheles malaria* vectors in Africa: potential and pitfalls. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 14 : 266-272.
- WALTON W.E., 2007 – Larvivorous fish including *Gambusia*. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 23 (2 Suppl.) : 184-220.
- WARD R.A., 1963 – Genetic aspects of the susceptibility of mosquitoes to malarial infections. *Exp. Parasitol.*, 13 : 328-341.
- WARREN MCW., COLLINS W.E., RICHARDSON B.B., SKINNER J.C., 1977 – Morphologic variants of *Anopheles albimanus* and susceptibility to *Plasmodium vivax* and *P. falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 26 : 607-611.
- WASHINO R.K., 1977 – The physiological ecology of gonotrophic dissociation and related phenomena in mosquitoes. *J. Med. Ent.*, 13 : 381-388.
- WASHINO R.K., BAILEY S.F., 1970 – Overwintering of *Anopheles punctipennis* (Diptera : Culicidae) in California. *J. Med. Ent.*, 7 : 95-98.
- WATSON M., 1935 – *Some Pages from the History of the Prevention of Malaria* (Finlayson Lecture). Glasgow, Alex. Macdougall.
- Weekly epidemiological record*, 1999 – Paludisme, Kenya. *WER*, Jul. 23, 74 (29) : 243.
- Weekly epidemiological record*, 2001 – Malaria, Burundi. *WER*, Jan. 5, 76 (1) : 6.
- WEETO M.M., LOEKEMOER L.L., KAMAU L., HUNT R.H., COETZEE M., 2004 – Evaluation of a species-specific PCR assay for the *Anopheles funestus* group from eleven African countries and Madagascar. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 98 : 142-147.
- WEILL M., CHANDRE F., BRENGUES C., MANGUIN S., AKOGBETO M., PASTEUR N., GUILLET P., RAYMOND M., 2000 – The *kdr* mutation occurs in the Mopti form of *Anopheles gambiae* s.s. through introgression. *Insect Mol. Biol.*, 9 (5) : 451-455.
- WEILL M., MALCOLM C., CHANDRE F., MOGENSEN K., BERTHOMIEU A., MARQUINE M., RAYMOND M., 2004 – The unique mutation in *ace-1* giving high insecticide resistance is easily detectable in mosquito vectors. *Insect Mol. Biol.*, 13: 1-7.
- WEILL M., MARQUINE M., BERTHOMIEU A., DUBOIS M.P., BERNARD C., QIAO C.L., RAYMOND M., 2001 – Identification and characterization of novel organophosphate detoxifying esterase alleles in the Guangzhou area of China. *Journal of American Mosquito Control Association*, 17 (4) : 238-244.
- WEKESA J.W., COPELAND R.S., MWANGI R.W., 1992 – Effect of *Plasmodium falciparum* on blood feeding behaviour of naturally infected *Anopheles* mosquitoes in Western Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 47 : 484-488.
- WERNSDORFER W.H., MCGREGOR J., 1988 – *Malaria Principles and Practices of Malariology*. Churchill Livingstone Longman Group, UK LH, 912 p.
- WHITE G.B., 1985 – *Anopheles bwambae* sp. n., a malaria vector in the Semliki Valley, Uganda, and its relationships with other sibling species of the *An. gambiae* complex (Diptera : Culicidae). *Systematic Entomology*, 10 : 501-522.
- WHITE G.B., STEGNI V.N., KABANOVA V.M., 1978 – Systematic reappraisal of the *Anopheles maculipennis* complex. *Mosq. Syst.*, 10 : 13-44.
- WHO, 1976 – *Résistance des vecteurs et des réservoirs de maladies aux pesticides*. 22^e rapport du Comité d'experts des insecticides, RTS n° 585.
- WHO, 1992 – *Vector resistance to insecticides. 15th Report of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control*. Wld. Hlth. Org., Tech. Rep. Ser., n° 818 : 1-62.
- WHO, 1998 – *Techniques to detect insecticide resistance mechanisms* (field and laboratory manual). WHO/CDS/CPC/MAL/98.6.
- WHO, 2001a – Malaria Burundi. *Weekly Epidemiological Report*, 5 January, 76 (1) : 6.

- WHO, 2001b – *Report of the fourth WHOPES working group Meeting*. WHO/CDS/WHOPES/2001.2 (IR 35 35 ; KBR 3023).
- WHO, 2003a – *Guidelines for integrated vector management*. WHO regional office for Africa, Division of prevention and control of communicable diseases, Vector biology and control unit, Hararae, Zimbabwe, Sept., 30 p.
- WHO, 2003b – « Fourth update on Long-Lasting Impregnated Nets, Currents status and programmatic issues ». Geneva, 10/11/2003 at www.who.int/malaria/docs/UpdateLLIN_4.pdf
- WHO, 2004 – *Malaria epidemics : forecasting, prevention, early detection and control : from policy to practice*. Geneva, World Health Organization.
- WHO, 2004 – *Using climate change to predict disease outbreaks : a review*. Geneva, WHO/SDE/OEH 04 01, World Health Organization.
- WHO, 2004 – *Frequently asked questions on DDT use for disease vector control*. WHO/HTM/RBM/2004.54.
- WHO, 2005 – *Weekly Epidemiological Record*, Emergency measures against malaria in Niger, sept. 23, 80 (38) : 331-333.
- WHO, 2006 – *Guidelines for testing Mosquito Adulticides for Indoor Residual Spraying and Treatment of Mosquito Nets*. WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.3.
- WHO, 2007 – *Report of the WHO consultation on integrated vector management (IVM)*. Geneva, Switzerland, WHO Headquarters, 1-4 May, WHO/CDS/NTD/VEM/2007.1.
- WHO, 2007 – *Manual for indoor residual spraying. Application of residual sprays for vector control*. 3rd edition, WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2007.3
- WHOPES, 2007 – *Report of the Tenth WHOPES Working Group Meeting*. WHO/CDS/NTD/WHOPES/2007.1.
- WILKERSON R.C., LI C., RUEDA L.M., KIM H.C., KLEIN T.A., SONG G.H., STRICKMAN D., 2003 – Molecular confirmation of *Anopheles (Anopheles) lesteri* from the Republic of South Korea and its genetic identity with *(Ano.) anthropophagus* from China (Diptera : Culicidae). *Zootaxa*, 378 : 1-14.
- WILKERSON R.C., REINERT J.F., LI C., 2004 – Ribosomal DNA ITS2 sequences differentiate six species in the *Anopheles crucians* complex (Diptera : Culicidae). *J. Med. Ent.*, 41 : 392-401.
- WILKES T.J., MATOLA Y.G., CHARLWOOD J.D., 1996 – *Anopheles rivulorum*, a vector of human malaria in Africa. *Medical and Veterinary Entomology*, 10 (1) : 108-110.
- WILLIAMSON M.S., MARTINEZ TORRES D., HICK C.A., DEVONSHIRE A.L., 1996 – Identification of mutations in the housefly para-type sodium channel gene associated with knockdown resistance (kdr) to pyrethroid insecticides. *Molecular and General Genetics*, 252 : 51-60.
- WILSON B., 1949 – « Malaria incidence in central and south Africa ». In : *Malariaology. A Comprehensive Survey of All Aspects of This Group of Diseases from a Global Standpoint*, Philadelphia, London, W.B. Saunders Company.
- WILSON D.B., NOTLEY F.B., 1943 – Malaria in Southern Somalia. *East African M. J.*, 20 : 255.
- WILSON D.B., WILSON M.E., 1937 – Manifestations and Measurement of Immunity to Malaria in Different Races. *Trans. Roy. Trop. Med., Hyg.*, 30 : 431.
- WIRTZ R., MACARTHUR A., O'BRIEN M., CAUSER L., 2002 – Local transmission of *Plasmodium vivax* malaria. Virginia, *MMWR*, 51 (41) : 921-923.
- WIRTZ R.A., ZAVALA F., CHAROENVIT Y., CAMPBELL G.H., BURKHOT T.R., SCHNEIDER I., ESSER K.M., BEAUDOIN R.L., ANDRE R.G., 1987 – Comparative testing of *Plasmodium falciparum* sporozoites monoclonal antibodies for ELISA development. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 65 : 39-45.
- WONDJI C.S., MORGAN J., COETZEE M., HUNT R.H., STEEN K., BLACK W.C. 4th, HEMINGWAY J., RANSON H., 2007 – Mapping a quantitative trait locus (QTL) conferring pyrethroid resistance in the African malaria vector *Anopheles funestus*. *BMC Genomics*, 8 : 34.
- WONDJI C.S., SIMARD F., FONTENILLE D., 2002 – Evidence for genetic differentiation between the molecular forms M and S within the Forest chromosomal form of *Anopheles gambiae* in an area of sympatry. *Insect Mol. Biol.*, 11 : 11-19.
- WRIGHT K.A., 1969 – The anatomy of salivary glands of *Anopheles stephensi* Liston. *Can. J. Zool.*, 47 : 579-587.

WRIGHT J., FORD H., 1992 – Another African disaster. *BMJ*, 305 : 1479-1480.

WU C.I., 2001 – The genic view of the process of speciation. *J. Evol. Biology*, 14 : 851-865.

YAMEY G., 2004 – Roll back malaria : a failing global health campaign. *Brit. Med. J.*, 328 : 1086-1087.

YASUOKA J., LEVINE R., 2007 – Impact of deforestation and agricultural development on anopheline biology and malaria epidemiology. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 76 : 450-460.

YATES A., N'GUESSAN R., KAUR H., AKOGBETO M., ROWLAND M., 2005 – Evaluation of KO-Tab 1-2-3 : a wash-resistant “dip-it-yourself” insecticide formulation for long-lasting treatment of mosquito nets. *Malaria J.*, 4 : 52.

YOSHIDA S., SUDO T., NIIMI M., TAO L., SUN B., KAMBAYASHI J., WATANABE H., LUO E., MATSUOKA H., 2008 – Inhibition of collagen-induced platelet aggregation by anopheline anti-platelet protein, a saliva protein from a malaria vector mosquito. *Blood*, 111 (4) : 2007-2014.

ZAMBURLINI R., CARGNUS E., 1999 – [Residual mosquitoes in the northern Adriatic seacoast 50 years after the disappearance of malaria]. *Parassitologia*, 40 : 431-437.

ZAVORTINK T.J., POINAR O.G., 2000 – *Anopheles (Nyssorhynchus) dominicanus* sp. n. (Diptera : Culicidae) from Dominican amber. *Ann. Entomol. Soc. Am.*, 93 : 1230-1235.

ZHANG Q., DEVERS D., DESCH A., JUSTICE C.O., TOWNSHEND J., 2005 – Mapping tropical deforestation in Central Africa. *Environ. Monit. Assess.*, 101 : 69-83.

ZHENG L., 1999 – Genetic basis of encapsulation response in *Anopheles gambiae*. *Parassitologia*, 41 (1-3) : 181-184.

ZHENG L., BENEDICT M.Q., CORNEL A.J., COLLINS F.H., KAFATOS F.C., 1996 – An integrated genetic map of the African malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*. *Genetics*, 143 : 941-952.

ZHENG L., CORNEL A.J., WANG R., ERFLE H., VOSS H., ANSORGE W., KAFATOS F.C.,

COLLINS F.H., 1997 – Quantitative trait loci controlling refractoriness of *Anopheles gambiae* to *Plasmodium cynomolgi* B. *Science*, 276 : 425-428.

ZHENG L., WANG S., ROMANS P., ZHAO H., LUNA C., BENEDICT M.Q., 2003 – Quantitative trait loci in *Anopheles gambiae* controlling the encapsulation response against *Plasmodium cynomolgi* Ceylon. *BMC Genetics*, 4 : 16

ZHOU G., MINAKAWA N., GITHEKO A.K., YAN G., 2004 – Association between climate variability and malaria epidemics in the East African highlands. *Proc. Nat. Acad. Sciences USA*, 101 : 2375-2380.

ZHOU G., MINAKAWA N., GITHEKO A.K., YAN G., 2005 – Climate variability and malaria epidemics in the highlands of East Africa. *Trends in Parasitology*, 21 : 54-56.

ZIELER H., DVORAK J.A., 2000 – Invasion *in vitro* of mosquito midgut cells by the malaria parasite proceeds by a conserved mechanism and results in death of the invaded midgut cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97 : 11516-11521.

ZIELER H., GARON C.F., FISCHER E.R., SHAHABUDDIN M., 1998 – Adhesion of *Plasmodium gallinaceum* ookinetes to the *Aedes aegypti* midgut : sites of parasite attachment and morphological changes in the ookinete. *J. Eukaryot. Microbiol.*, 45 (5) : 512-520.

ZIELER H., NAWROCKI J.P., SHAHABUDDIN M., 2000 – *Plasmodium gallinaceum* ookinetes adhere specifically to the midgut epithelium of *Aedes aegypti* by interaction with a carbohydrate ligand. *J. Exp. Biol.*, 202 (5) : 485-495.

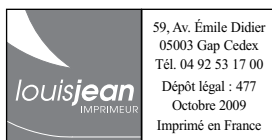
ZOULANI A., CARNEVALE P., PENCHENIER L., 1994 – Influence des moustiquaires imprégnées de deltaméthrine sur le cycle d'agressivité d'*Anopheles gambiae* à Djoumouna, Congo. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 74 (2) : 83-891

Table des matières

PRÉFACE	9	4. LES PRINCIPALES ESPÈCES	
INTRODUCTION	15	VECTRICES	87
1. POSITION SYSTÉMATIQUE	18	Les notions d'espèce, complexe et groupe d'espèces	87
2. MORPHOLOGIE	22	La répartition des principaux anophèles vecteurs	91
L'œuf	22	<i>Origine des grandes régions biogéographiques</i>	91
La larve	24	<i>Région paléarctique</i>	92
La tête	25	La sous-région eurasiatique	92
Le thorax	27	La sous-région méditerranéenne	95
L'abdomen	27	La sous-région arabo-iranienne	97
La nymphe	30	La sous-région chinoise	99
L'adulte	32	<i>Région orientale</i>	100
La tête	33	La sous-région indo-pakistanaise	100
Le thorax	36	La sous-région indochinoise	101
L'abdomen	38	La sous-région malayo-indonésienne	105
L'anatomie interne des adultes	39	<i>Région australasienne</i>	107
L'appareil digestif	40	<i>Région afro-tropicale</i>	109
L'appareil génital de la femelle	42	La sous-région sud-saharienne	109
Les autres appareils	45	La sous-région malgache	120
3. BIO-ÉCOLOGIE	47	<i>Région néartique et région néotropicale</i>	121
Biologie larvaire	47	Les méthodes d'identification des espèces	129
Biologie des adultes	53	<i>Méthodes morphologiques</i>	130
Émergence et accouplement	54	<i>Méthodes cytogénétiques</i>	131
Le cycle gonotrophique	55	<i>Méthodes iso-enzymatiques</i>	132
Premier cycle gonotrophique	57	<i>Méthodes moléculaires</i>	132
Deuxième cycle gonotrophique et suivants	58	Phylogénie du genre <i>Anopheles</i>	136
Âge physiologique et longévité	63	<i>Les méthodes de reconstruction phylogénétique</i>	136
Fécondité	68	<i>Biogéographie</i>	139
Éthologie et écologie des adultes	68	<i>Implications taxonomiques et systématiques</i>	140
Préférences alimentaires et trophiques	68	Génétique des populations de vecteurs	142
Cycles d'agressivité	77	<i>Les outils</i>	142
Lieux de repos	80	<i>Quelques exemples</i>	144
Vol et dispersion	82		
La dispersion active	83		
La dispersion passive	83		
Hibernation et estivation	85		

5. LA TRANSMISSION VECTORIELLE DES PLASMODIES HUMAINES	146
Infectivité des sujets humains pour les vecteurs	147
<i>Facteurs d'infectivité des vecteurs liés aux gamétocytes</i>	147
La densité gamétocytaire	147
Le sex-ratio des gamétocytes	148
L'âge des gamétocytes	149
<i>Facteurs d'infectivité des vecteurs liés aux sujets humains</i>	150
Compatibilité <i>Anopheles-Plasmodium</i> et compétence vectorielle	151
Le développement extrinsèque ou sporogonie	158
<i>Les différentes étapes de la sporogonie</i>	159
<i>Durée des étapes successives de la sporogonie</i>	164
Intégration des cycles gonotrophiques et du développement sporogonique : importance de la longévité des vecteurs	167
Les indicateurs de la transmission	171
<i>Le taux d'inoculation</i>	173
<i>Le taux de reproduction de Macdonald</i>	173
<i>La capacité vectorielle de Garrett-Jones</i>	175
<i>L'indice de stabilité de Macdonald</i>	176
<i>L'estimation des seuils critiques de transmission selon Macdonald</i>	176
<i>La proportion de personnes infectées</i>	177
La dynamique de la transmission : le rythme et l'intensité	178
Modélisation de la transmission	180
<i>Le modèle de Ross</i>	181
<i>Le modèle de Macdonald</i>	182
<i>Le modèle « Garki »</i>	185
6. FACIÈS ET TYPOLOGIE DU PALUDISME EN AFRIQUE SUD-SAHARIENNE	187
Historique du concept	187
Diversité des faciès épidémiologiques	194
<i>Le faciès équatorial en zones de forêt dégradée</i>	194
<i>Le faciès tropical en zones de savanes</i>	197
<i>Le faciès sahélien</i>	199
<i>Le faciès désertique</i>	203
<i>Le faciès d'altitude</i>	205
<i>Le faciès lagunaire en zones côtières</i>	210
<i>Le faciès austral</i>	212
<i>Le faciès urbain</i>	214
<i>Le faciès des zones déforestées</i>	216
<i>Le faciès des zones en cours de désertification</i>	218
<i>Le faciès des zones d'aménagements hydro-agricoles</i>	218
<i>Le faciès des événements locaux ou transitoires</i>	221
7. LES FONDEMENTS DE LA LUTTE ANTIVECTORIELLE (LAV)	224
Les indications pour la LAV	225
Les indicateurs de la LAV	227
Les informations entomologiques de base pour la LAV	230
<i>Reconnaissance des vecteurs</i>	230
<i>Intérêt de la connaissance de la biologie des vecteurs</i>	230
Biologie larvaire	231
Biologie des adultes	232
Le processus décisionnel	235
La résistance aux insecticides	238
<i>Mise en évidence</i>	238
<i>Les mécanismes de la résistance</i>	242
Modification de la cible	243
Augmentation de la détoxification	245
<i>Situation actuelle de la résistance aux principaux insecticides en Afrique sud-saharienne</i>	247
8. LES MÉTHODES DE LA LUTTE ANTIVECTORIELLE	250
La limitation du contact hôte/vecteur	251
<i>Les moustiquaires simples</i>	251
<i>Les grillages de portes et de fenêtres</i>	253
<i>Les répulsifs cutanés</i>	254
Les produits d'origine naturelle	255
Les produits d'origine synthétique	255
<i>Les vêtements et autres matériaux imprégnés</i>	258

<i>Les serpentins fumigènes</i>	259
<i>Les plaquettes chauffées</i>	260
La limitation de la densité	261
<i>La lutte mécanique contre les larves et les modifications de l'environnement</i> ..	262
<i>La lutte biologique contre les larves</i>	265
<i>Les larvicides chimiques</i>	266
<i>Les biolarvicides</i>	270
<i>Les régulateurs de croissance</i>	271
La limitation de la longévité	271
<i>Moustiquaires imprégnées ou préimprégnées</i>	271
<i>Aspersions intradomiciliaires pariétales</i> ..	278
<i>Pulvérisations spatiales</i>	287
9. PROSPECTIVE EN FONCTION DE L'ÉVOLUTION DU CLIMAT	299
Potentiel paludogène	299
Influences des modifications climatiques	304
<i>La température</i>	304
<i>La pluviométrie</i>	307
Réflexions	308
CONCLUSION	312
POSTFACE	321
BIBLIOGRAPHIE	323



Toutes les encres et les vernis utilisés sont certifiés d'origine végétale.
Les eaux de mouillage des machines, les plaques, les produits
de développement et les chutes de papier sont recyclés.
Imprimerie certifiée IMPRIM'VERT.



Le paludisme est la première parasitose humaine par sa fréquence et sa gravité. Son contrôle constitue l'un des principaux objectifs du millénaire. Véhiculé par un moustique anophèle, le paludisme est cosmopolite, mais connaît une situation épidémiologique particulièrement préoccupante en Afrique subsaharienne où ce fléau est une des premières causes de mortalité infantile. La lutte contre le paludisme repose sur une parfaite connaissance du vecteur, y compris dans les régions où il est présent sans transmettre le parasite, comme en Europe actuellement, où son retour n'est pas exclu...

Cet ouvrage présente une synthèse sur l'identification et la bio-écologie de l'anophèle, depuis la larve jusqu'à l'adulte. Il montre la capacité vectorielle du moustique, le mode de transmission du *Plasmodium* en fonction du biotope et des conditions environnementales, et de là expose les principes et méthodes de lutte.

L'ouvrage s'adresse aux étudiants et aux chercheurs concernés par l'épidémiologie des maladies transmissibles, ainsi qu'aux décideurs et aux agents de santé publique chargés de la prévention de ces maladies. Il constitue une référence actualisée sur les anophèles et la lutte antivectorielle.

Pierre Carnevale et Vincent Robert, entomologistes médicaux et spécialistes des anophèles, directeurs de recherche à l'IRD, ont acquis une expérience de plus de 25 ans en zones tropicales.

P. Carnevale a mené des recherches sur le paludisme en Afrique de l'Ouest et du Centre dans le cadre d'organisations régionales de lutte contre les maladies endémiques, puis à l'OMS.

V. Robert a effectué des recherches sur le paludisme en Afrique et à Madagascar, dans le cadre de ces mêmes organismes, puis au sein du Réseau international des instituts Pasteur.



48 €

ISBN 978-2-7099-1662-2
ISSN 1142-2580



IRD

44, bd de Dunkerque
13572 Marseille cedex 02
editions@ird.fr
www.editions.ird.fr

Diffusion IRD

32, av. Henri-Varagnat
93143 Bondy cedex
diffusion@ird.fr