

Evaluation de l'efficacité des appâts sucrés toxiques à base d'ivermectine contre *Anopheles funestus* s.s. et *Anopheles gambiae* s.s. résistants aux pyréthrinoïdes dans la province du Sud-Kivu en République démocratique du Congo

Sévérin N'DO^{1,2,3*}, Janvier BANDIBABONE⁴,
Bertin MUSAKA⁴, Claude HABAMUNGU⁴,
Adrien Marie Gaston BELEM³, Bantuzeko CHIMANUKA^{4,5}

Résumé

Introduction : Les appâts sucrés toxiques (AST) sont des toxines orales utilisées contre les vecteurs. Cependant, l'efficacité de cet outil de lutte antivectorielle reste à démontrer. L'objectif de cette étude a été d'évaluer au laboratoire l'efficacité des AST à base d'ivermectine contre *Anopheles funestus* s.s. et *Anopheles gambiae* s.s. résistants aux pyréthrinoïdes en République démocratique du Congo. Méthode : Les larves de moustiques ont été collectées dans le village de Tchonka en République démocratique du Congo et élevées jusqu'au stade adulte dans les conditions standard d'insectarium. Les moustiques adultes femelles ont été maintenus dans des cages et ont été nourris avec une solution sucrée à 10 % contenant de l'ivermectine à différentes concentrations. L'efficacité de l'ivermectine a été évaluée en termes de mortalité induite des moustiques au bout de 72 heures.

Résultats : L'étude a permis de montrer que : (i) les AST à 0,005 % d'ivermectine induisent en 72 heures 100 % de mortalité de *Anopheles funestus* s.s. et *Anopheles*

¹Laboratoire de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Parasitaires (LR-MIP)/ Direction Régionale de l'Ouest ; Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS/CNRST), 01 BP 545 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso. Téléphone : +226 20 98 18 80

² Lutte antivectorielle, Département des Maladies Tropicales, Médecins Sans Frontières (MSF) OCBA, Carrer de Zamora 54 Barcelona 08005, Barcelone, Espagne. Téléphone : 00 34 93 304 6100

³ Laboratoire de Santé Animale Tropicale (LASANTROP), Université Nazi BONI, 01 BP 1091 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso. Téléphone : +226 20 98 06 35

⁴ Laboratoire d'Entomologie Médicale et Parasitologie, Centre de Recherche en Sciences Naturelles de Lwiro (CRSN/Lwiro), Goma entre de Lwiro, N3, Bukavu, République démocratique du Congo. Téléphone : +243 822 043 044

⁵ Faculté de Médecine et Pharmacie, Université Officielle de Bukavu (UOB), BP 570 Bukavu, République démocratique du Congo. Téléphone : +243 850 904 315

*Auteur correspondant: Sévérin N'DO ; Téléphone : +226 70 15 47 06, E-mail : severin.ndo@gmail.com, ORCID : <https://orcid.org/0000-0003-3418-4592>

gambiae s.s. résistants aux pyréthroïdes, (ii) les moustiques n'ont pas cette faculté de reconnaître les AST à base d'ivermectine pour les éviter et s'alimenter sur d'autres sources sucrées, (iii) les AST à base d'ivermectine devraient être renouvelés hebdomadairement en milieu réel. Conclusion : Les AST pourraient être un complément voire une alternative aux matériaux imprégnés d'insecticides qui sont la référence en matière de prévention du paludisme.

Mots clés : Paludisme, Appâts Sucrés Toxiques, Ivermectine, Insecticide, Résistance, Sud-Kivu.

Evaluation of the effectiveness of toxic sugar baits based on ivermectin against pyrethroid-resistant *Anopheles funestus* s.s. and *Anopheles gambiae* s.s. in the Sud-Kivu province, Democratic Republic of the Congo

Abstract

Background: Toxic sugar baits (TSBs) are oral toxins used against vectors. However, the effectiveness of this vector control tool remains to be demonstrated. The objective of this study was to evaluate in the laboratory the effectiveness of TSBs based on ivermectin against pyrethroid-resistant *Anopheles funestus* s.s. and *Anopheles gambiae* s.s. in the Democratic Republic of the Congo. Method: Mosquito larvae were collected in the village of Tchonka in the Democratic Republic of the Congo and reared to adult under standard insectarium conditions. Adult female mosquitoes were kept in cages and fed with a 10 % sugar solution containing ivermectin at different concentrations. The effectiveness of ivermectin was evaluated in terms of induced mosquito mortality after 72 hours.

Results: The study showed that: (i) TSBs with 0.005 % ivermectin induce 100 % mortality in pyrethroid-resistant *Anopheles funestus* s.s. and *Anopheles gambiae* s.s. within 72 hours, (ii) mosquitoes do not exhibit the ability to recognize ivermectin-based TSBs to avoid them and feed on other sugar sources, (iii) ivermectin-based TSBs should be replenished weekly in the field. Conclusion : TSBs could serve as a complement or even an alternative to insecticide-treated materials, which are the standard for malaria prevention.

Keywords: Malaria, Toxic sugar baits, Ivermectin, Insecticide, Resistance, Sud-Kivu.

Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé à environ 249 millions le nombre de cas de paludisme avec 608 000 décès associés pour la seule année 2022 dans le monde (1). Pourtant, à l'échelle mondiale en 2000, le nombre estimé de cas de paludisme était de 262 millions (2) avec 864 000 décès associés (1). Depuis le début du millénaire, les progrès enregistrés sont très considérables (3). Toutefois,

cette baisse de la morbidité liée au paludisme a été considérablement réduite entre 2014 et 2018 (4) et stagne depuis plusieurs années (3).

Les programmes nationaux de lutte antivectorielle (LAV) utilisent de multiples méthodes qui exploitent les vulnérabilités connues des moustiques vecteurs tout en tenant compte de l'environnement (5). Jusqu'en 2017, les pyréthrinoïdes, les carbamates, les organophosphorés et les organochlorés dont le DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane) étaient les seules classes d'insecticides approuvées par l'OMS pour la lutte contre les vecteurs du paludisme (6,7). Les quatre classes ont été utilisées pour les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent (PID), mais les pyréthrinoïdes étaient la seule classe d'insecticide approuvée pour l'imprégnation des moustiquaires, qui ont joué un rôle central dans la réduction de la prévalence du paludisme (4). Au cours des deux dernières décennies, la LAV au moyen de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA) et de PID a permis de réduire considérablement la charge du paludisme dans différentes régions d'Afrique subsaharienne (8). Cependant, des baisses d'efficacité de ses outils de lutte ont été signalées un peu partout en Afrique dus notamment à l'utilisation intensive de ces outils dans la LAV et aussi en Agriculture (9). Il s'avère nécessaire de trouver des moyens complémentaires aux interventions de LAV existantes, et/ou élaborer de nouvelles stratégies pour contribuer à l'élimination du paludisme (10).

Les appâts sucrés toxiques (AST) ou « *toxic sugar baits* » (TSBs) en anglais sont considérés avec optimisme comme un outil complémentaire des méthodes de LAV actuellement utilisées. Contrairement aux MILDA et aux PID qui ciblent les moustiques lorsqu'ils cherchent un hôte et se reposent, les AST ciblent les moustiques lorsqu'ils se nourrissent de sucre (11). Cette approche globale de LAV exploite une phase différente du cycle de vie du vecteur pour tuer les moustiques mâles et femelles (11). Les moustiques, qu'ils soient mâles ou femelles, ont besoin de sucre comme principale source d'énergie qu'ils prennent régulièrement dans la nature. En imitant l'odeur du nectar des fleurs qui attirent naturellement les moustiques, il est possible d'attirer les moustiques vers des pièges-appâts contenant des insecticides (12). Les AST sont donc des insecticides oraux conçus pour réduire l'incidence du paludisme en tuant le vecteur hôte qu'est le moustique, plutôt que le parasite lui-même (11,12).

Les AST sont fabriqués à partir d'ingrédients facilement disponibles et peu coûteux dans les zones tropicales et subtropicales (12). Ils se composent généralement d'un composant oral toxique et d'un composant sucré pour inciter la prise des AST par les moustiques ou d'autres vecteurs cibles (12). Les AST typiques se composent d'acide borique comme toxine orale, de sucre de canne non raffiné comme source de sucre, des fruits, des fleurs, des graines et autres matériaux parfumés prélevés sur des plantes locales connues pour être des sources d'alimentation habituelles des moustiques (11). Le choix de la toxine orale est primordial, non seulement pour garantir l'efficacité des AST, mais aussi pour réduire leur impact environnemental sur les organismes non-cibles. L'ivermectine, qui a des propriétés insecticides, se positionnent comme une toxine orale respectueuse de l'environnement. L'ivermectine est un médicament antiparasitaire à large spectre de la famille des avermectines. Les avermectines sont des produits naturels dérivés de la fermentation d'un actinomycète vivant dans le sol, *Streptomyces avermitilis*. Aucune résistance des diptères à l'ivermectine n'a été rapportée à ce jour.

Les AST ont été testés contre *Aedes (Ae.) aegypti* (13), *Ae. albopictus* (13,14), *Culex (Cx.) tarsalis* (15), *Cx. quinquefasciatus* (13,15) ainsi que contre *Anopheles (An.) spp.* dans les milieux arides d'Israël (11) et du Mali (16) et contre *An. gambiae* en utilisant des toxines autres que l'ivermectine. Certaines de ces études ont révélé une réduction de plus de 90 % sur les populations mâles et femelles de *An. gambiae* (16). Ainsi, la présente étude se propose d'évaluer l'efficacité adulticide de l'ivermectine en utilisation dans les AST contre *An. funestus* s.s. et *An. gambiae* s.s. résistants aux pyréthrinoïdes en République démocratique du Congo.

I. Matériel et méthodes

I.1. Site d'étude

La présente étude a été réalisée à Tchonka en 2018, village situé dans la province du Sud-Kivu en République démocratique du Congo, en Afrique centrale. Tchonka (coordonnées GPS : 2°19'20.29"S, 27°32'25.90"E) fait partie du district sanitaire de Lulingu, dans le territoire de Shabunda. La population de Tchonka était estimée à 9 313 habitants en 2018 (données internes MSF). Le village est entouré d'une forêt dense équatoriale. Le climat est donc de type équatorial caractérisé par des températures élevées et une forte humidité. Les précipitations

sont abondantes toute l'année avec une baisse considérable durant le mois d'août, qui est le mois le plus sec de l'année. Ces conditions climatiques assurent la persistance des gîtes larvaires et la transmission du paludisme tout au long de l'année avec 95 % de *Plasmodium* (*P.*) *falciparum* et 5 % de *P. vivax* et *P. ovale* (données internes MSF). Le paludisme est hyperendémique avec un mode de transmission stable tout au long de l'année. Les principaux vecteurs du paludisme sont *An. funestus* s.s. et *An. gambiae* s.s. qui sont résistants aux pyréthrinoïdes, à l'organochloré DDT et à certains carbamates (17,18). Tchonka est avant tout un village minier. Isolé à l'intérieur d'une forêt dense, il n'est relié à la capitale de la province du Sud-Kivu (Bukavu) que par avion (tous les jours) ou par deux jours de marche. La cassitérite et le coltan sont les deux principaux minerais extraits de façon artisanale. L'aquaculture est également importante dans la localité. Des étangs piscicoles familiaux sont parfois même situés au cœur du village.

I.2. Composition de la solution sucrée toxique

La solution sucrée toxique des AST est composée d'une solution sucrée de saccharose à 10 % mélangée à l'ivermectine comme élément toxique pour les moustiques (19). Un colorant alimentaire bleu à la concentration de 0,05 % (poids/volume) a été ajouté à la solution sucrée toxique. L'ivermectine utilisée est à usage vétérinaire sous forme injectable dans des flacons de 50 et 100 mL. Elle est très soluble dans l'eau par rapport aux comprimés d'ivermectine à usage médical. Cet endectocide a un bon profil de sécurité chez les mammifères et a d'intéressantes propriétés insecticides (20,21).

I.3. Origine des moustiques

Les larves de *An. funestus* s.s. et *An. gambiae* s.s. (18) ont été collectées à Tchonka, d'août à novembre 2018. Ces larves ont été élevées à l'insectarium de terrain de la Base de Médecins Sans Frontières (MSF) à Lulingu (8 Km de Tchonka) et nourries avec de l'aliment pour alevins (*TetraMin® Baby fish food*). Les nymphes ont été transférées dans des gobelets en plastique contenant de l'eau et placées dans des cages (35 x 30 x 25 cm) pour l'émergence. Les moustiques adultes ont été nourris avec une solution de glucose à 10 %. Les paramètres climatiques ont été contrôlés régulièrement afin de respecter les normes (température = $27 \pm 2^\circ\text{C}$, humidité relative = $75 \pm 10\%$, photopériodicité = 12h:12h).

I.4. Efficacité des AST de différentes concentrations d'ivermectine

Cinq différentes concentrations d'ivermectine ont été testées avec les moustiques adultes de *An. funestus* s.s. et *An. gambiae* s.s. Ce sont : 0,0001; 0,001; 0,005; 0,01 et 0,015 %. Les moustiques adultes femelles (3-5 jours d'âge) ont été maintenus dans des cages (35 x 30 x 25 cm) (figure 1). Ces moustiques ont reçu chacune des cinq différentes concentrations de la solution sucrée bleue d'ivermectine dans différentes cages. Une solution sucrée (10 %) avec le colorant alimentaire bleu (0,05 %) a été utilisée comme témoin négatif. Une quantité de 25 mL de chaque solution a été mise dans une boîte de pétri (90 mm de diamètre) contenant 1 g de coton (pour que la solution puisse monter par capillarité) avant d'être placée dans la cage (figure 1). Le volume de 25 mL de solution permettait de bien imbiber le gramme de coton dans la boîte de pétri. L'expérience a été répétée trois fois. Les moustiques ont été suivis toutes les 24 heures pendant 72 heures. Dans chaque réplique, 40 anophèles femelles ont été utilisées par cage.



Figure 1: Tests d'efficacité au laboratoire de différentes concentrations d'ivermectine sur les anophèles.

I.5. Reconnaissance sensorielle de l'ivermectine par les moustiques

Des moustiques adultes femelles de *An. gambiae* s.s. (3-5 jours d'âge), au nombre de 40, ont été introduits dans des cages (35 x 30 x 25 cm) en présence du jus sucré simple et du jus sucré toxique. Ils ont eu le choix de s'alimenter sur le jus sucré simple ou sur le jus sucré toxique. L'objectif est de savoir si les anophèles ont une préférence ou non pour l'appât sucré toxique à base d'ivermectine. Ce qui permettra de savoir

si les moustiques pourraient reconnaître et éviter les AST à base d'ivermectine qui seraient installés dans les ménages en milieu réel.

Dans la cage, les moustiques avaient le choix de se nourrir, soit sur une solution contrôle de sucre simple, soit sur un AST à forte concentration ou à faible concentration d'ivermectine. Les moustiques ont reçu un repas sucré (10 % de sucre) ne contenant ni de colorant alimentaire bleu ni d'ivermectine, un repas sucré toxique à 0,001 ou 0,015 % d'ivermectine. Les mêmes solutions ont été utilisées en ajoutant un colorant alimentaire bleu à 0,05 %. Le choix de la concentration de 0,001 % d'ivermectine est dû au fait qu'elle serait la plus faible concentration qui entraîne au moins 90 % de mortalité des moustiques en 72 heures.

Un volume de 25 mL de chaque solution a été introduit dans une boîte de pétri (90 mm de diamètre) contenant 1 g de coton (pour que la solution puisse monter par capillarité) avant d'être placée dans la cage. Dans chaque cage contenant 40 moustiques, deux boîtes de pétri contenant chacune une solution ont été placées côte à côte. Une solution non toxique et une solution toxique (0,001 ou 0,015 % d'ivermectine). Les moustiques avaient le choix de s'alimenter sur l'une ou l'autre solution. Chaque expérience a été répétée trois fois. Les moustiques ont été suivis toutes les 24 heures pendant 72 heures.

I.6. Temps de dégradation à la température ambiante de la solution toxique des AST à base d'ivermectine

Le temps de dégradation de l'ivermectine dans les AST contenant de l'eau, du sucre (10 %), un colorant alimentaire bleu (0,05 %) et de l'ivermectine à la concentration de 0,005 % a été évalué à la température ambiante. Au vu des informations disponibles dans la littérature, la demi-vie de l'ivermectine dans des conditions de températures de l'ordre de 30 degrés Celsius serait de 10-15 jours. Il est donc essentiel de mesurer tout éventuel déclin de l'efficacité de la solution utilisée sur le terrain afin d'optimiser la procédure de remplacement de la solution dans les appâts. Des AST ont été placés dans les conditions usuelles de terrain (intérieur d'une maison, accrochage au plafond...). Chaque semaine, une fraction de la solution (25 mL) a été prélevée afin d'évaluer son efficacité au laboratoire suivant la même procédure que les tests précédents. Elle a été comparée avec une solution fraîchement réalisée au même dosage (eau, sucre (10 %), colorant (0,05 %) et ivermectine (0,005 %)) et un témoin négatif

(solution sucrée colorée sans ivermectine). L'efficacité des AST placés dans des ménages (à température ambiante) a été évaluée sur une période de trois semaines. L'objectif a été de pouvoir déterminer la fréquence idéale du renouvellement de la solution toxique lors d'une éventuelle expérimentation au sein de la communauté.

I.7. Tests de sensibilité aux insecticides

L'objectif de ces tests a été de confirmer la résistance phénotypique des moustiques utilisés. Toutes les larves de ces moustiques ont été collectées dans le village de Tchonka. Des papiers imprégnés à des doses diagnostiques de l'OMS (perméthrine (0,75 %) et deltaméthrine (0,05 %)) ont été utilisés à cet effet. Ces papiers ont été obtenus du laboratoire de référence de l'OMS en Malaisie. Au total, quatre répliques de 25 moustiques/réplique ont été exposés aux papiers imprégnés de chaque insecticide pendant 1 heure en utilisant les tubes OMS. Deux répliques de 25 moustiques/réplique ont été exposés à des papiers neutres comme contrôles. Après l'exposition, les moustiques ont été maintenus en observation avec un tampon imbibé d'une solution de glucose à 10 % dans les conditions standards (température = $27 \pm 2^\circ\text{C}$, humidité relative = $75 \pm 10 \%$, photopériodicité = 12h:12h) pendant 24 heures pour la mortalité différée.

I.8. Considérations éthiques

Le protocole de cette étude a été examiné et approuvé par le Comité National d'Ethique de la Santé de la République démocratique du Congo (numéro d'agrément CNES 001/DPSK/119PM/2018) et le Comité d'Ethique de Médecins Sans Frontières (MSF) (Autorisation en date du 09/08/2018).

I.9. Analyse des données

Les données ont été analysées à l'aide de la régression binomiale négative à effets mixtes dans STATA/IC Version 13.1 (22). Les données des tests en tubes OMS ont été importées dans R studio version 2.11.1 pour leur visualisation et analyse statistique. La sensibilité des moustiques a été évaluée sur la base des critères de mortalité de l'OMS (23). Un moustique a été classé comme mort lorsqu'il était immobile et sans aucune patte (23). Les différences statistiques significatives ont été mises en évidence à 95 % de niveau de confiance.

II. Résultats

II.1. Efficacité des AST à base d'ivermectine sur la mortalité des moustiques

La plus faible concentration d'ivermectine (0,0001 %) testée avec *An. gambiae* s.s. a induit une mortalité de 2 %, 18 % et 46 % respectivement en 24, 48 et 72 heures (figure 2). La concentration de 0,005 % a été la plus faible concentration ayant entraîné en 72 heures, la mort de 100 % de *An. funestus* s.s. et *An. gambiae* s.s. La concentration de 0,01 % a pu induire en 48 heures, 100 % de mortalité de *An. funestus* s.s. et 98 % de mortalité de *An. gambiae* s.s. Aucune concentration n'a pu induire au moins 90 % de mortalité des moustiques en 24 heures.

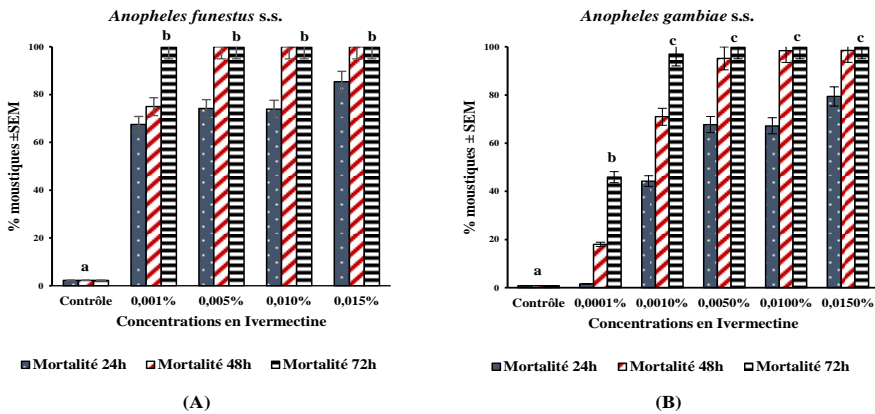


Figure 2 : Taux de mortalité des moustiques *Anopheles funestus* s.s. (A) et *Anopheles gambiae* s.s. (B) nourris à différentes concentrations d'ivermectine. Les histogrammes avec les mêmes lettres alphabétiques et pour le même paramètre ne sont pas significativement différents ($P > 0,05$).

II.2. Reconnaissance sensorielle de l'ivermectine des AST par les anophèles

Les résultats ont révélé que plus de 65 % des moustiques en contact avec l'AST de faible concentration (0,001 % d'ivermectine) et plus de 75 % des moustiques en contact avec l'AST de forte concentration (0,015 % d'ivermectine) sont morts, qu'on ait ajouté un colorant alimentaire bleu ou pas (figure 3).

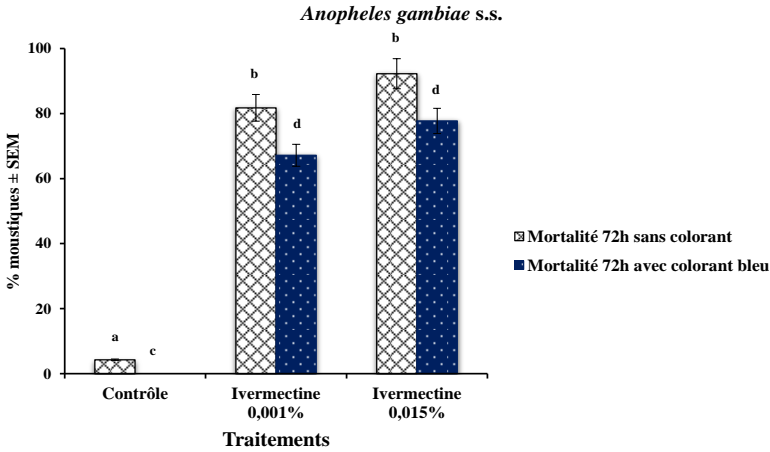


Figure 3 : Comportement alimentaire des anophèles vis-à-vis des AST.
Les histogrammes avec les mêmes lettres alphabétiques et pour le même paramètre ne sont pas significativement différents ($P > 0,05$).

II.3. Efficacité des AST à base d'ivermectine exposée à la température ambiante en fonction du temps

La solution fraîche des AST (jour 0) a provoqué la mortalité de tous les moustiques au bout de 72 heures. La même solution exposée à la température ambiante durant 3 semaines a provoqué 84 %, 62 % et 48 % de mortalité respectivement au jour 7, jour 14 et jour 21 (figure 4).

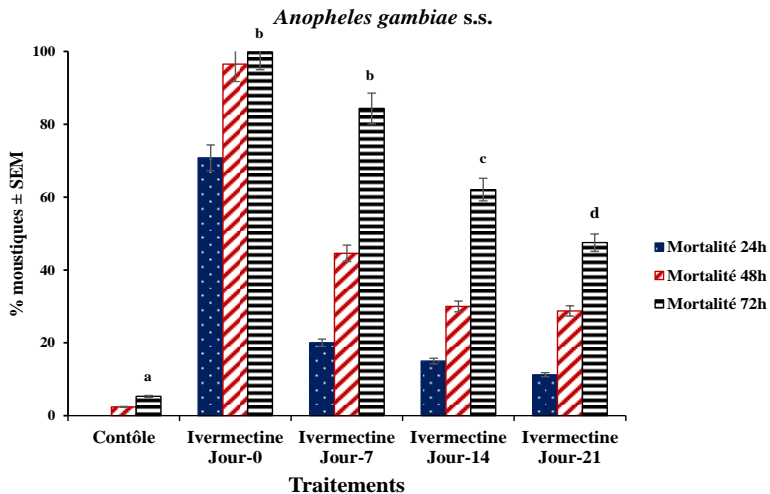


Figure 4 : Mortalité des moustiques nourris avec de l'AST (0,005 % d'ivermectine) exposé à la température ambiante dans les maisons à Tchonka.
Les histogrammes avec les mêmes lettres alphabétiques et pour le même paramètre ne sont pas significativement différents ($P > 0,05$).

II.4. Sensibilité phénotypique des moustiques face aux pyréthrinoïdes

Pour chaque insecticide, le taux de mortalité des témoins était inférieur à 5 %, par conséquent, aucune correction n'a été nécessaire (6,23). Les résultats des tests biologiques (bioessais) réalisés sur des populations sauvages de *An. funestus* s.s. et *An. gambiae* s.s. ont montré une résistance à la perméthrine (mortalité comprise entre 4 et 9 %) et à la deltaméthrine (mortalité comprise entre 10 et 19 %) (tableau).

Tableau I: Mortalité moyenne (IC95%) des femelles de moustiques *An. funestus* s.s. et *An. gambiae* s.s. testées en tubes OMS sur les papiers imprégnés aux concentrations discriminantes de deltaméthrine (0,05%) et de perméthrine (0,75%).

Insecticides	Espèces	Mortalités 24h après (%)	Erreurs standards
Deltaméthrine	<i>An. funestus</i> s.s.	18,58	0,03
Perméthrine	<i>An. funestus</i> s.s.	8,88	0,02
Deltaméthrine	<i>An. gambiae</i> s.s.	9,59	0,01
Perméthrine	<i>An. gambiae</i> s.s.	4,33	0,01

III. Discussion

Les populations de *An. funestus* s.s. et de *An. gambiae* s.s. (18) ont montré une forte sensibilité à l'ivermectine. L'ivermectine s'est avérée être une substance parfaitement toxique pour tuer les anophèles. Une dose de 0,005 % d'ivermectine était suffisante pour tuer soit *An. funestus* s.s., soit *An. gambiae* s.s. Les deux espèces, lorsqu'elles ont été soumises aux tests d'efficacité au laboratoire, ont réagi de manière similaire à la toxicité de l'ivermectine. Cependant, il s'agit d'une étude pilote sur l'utilisation de l'ivermectine dans les AST et son efficacité sur *An. funestus* s.s. Il est toutefois remarquable que très peu d'études n'aient jusqu'à présent fait état d'un impact de l'utilisation de AST sur *An. funestus* s.s., bien que plusieurs d'entre elles aient signalé un impact sur *An. gambiae* s.s. dans des endroits où les deux espèces sont présentes (12,16,24). Il reste encore du travail à faire pour mieux comprendre cette absence d'impact, ce qui souligne l'importance de tester et de concevoir de nouveaux outils de LAV.

L'étude révèle également que les moustiques n'ont pas cette faculté de reconnaître les AST à base d'ivermectine et d'orienter leur alimentation en jus sucré sur un appât sucré non toxique. Car, 92 % des moustiques

sont morts en présence des AST à 0,015 % d'ivermectine alors qu'ils avaient la possibilité de prendre un jus sucré non toxique.

Aussi, en climat équatorial comme à Tchonka, les AST à base d'ivermectine demeurent efficaces à la température ambiante jusqu'à une semaine, entraînant 84 % de mortalité des moustiques *An. gambiae* s.s. résistants aux insecticides usuels. A partir de la deuxième semaine, la mortalité des moustiques a chuté jusqu'à 62 %. Ce qui signifie que les AST à base d'ivermectine devraient être renouvelés hebdomadairement lors de leur utilisation au sein de la communauté.

Il est intéressant de noter que malgré la forte résistance aux pyréthrinoïdes, à l'organochloré DDT et à certains carbamates (17,18), aucune résistance n'a été observée à l'ivermectine utilisée dans les AST. Sachant que les souches de *Ae. aegypti* résistantes à la perméthrine sont moins sensibles à l'ivermectine que leurs homologues sensibles (25) et que le cytochrome P450 est impliqué dans la métabolisation des pyréthrinoïdes et de l'ivermectine (26), il est intéressant de noter ici l'efficacité de l'ivermectine malgré un niveau élevé de résistance aux pyréthrinoïdes, à l'organochloré DDT et à certains carbamates (17,18). Les AST à base d'ivermectine pourraient représenter un nouvel outil intéressant de faible technologie, abordable et acceptable dans l'arsenal de lutte contre le paludisme et plus généralement les maladies à transmission vectorielle.

Remerciements

Cette étude a été financée par Médecins Sans Frontières (MSF) dans le cadre de la capacité d'investissement transformationnelle "*Outils innovants de contrôle des vecteurs pour la lutte contre le paludisme*". Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

Les auteurs remercient les équipes de MSF à Barcelone (Espagne) et de Nairobi (Kenya), ainsi que la Mission de Bukavu et le Projet de Lulingu (Province du Sud-Kivu, RDC), pour leur soutien. Ils remercient sincèrement la communauté du village de Tchonka pour leur soutien et leur coopération pendant l'étude.

Conflit d'intérêt

Tous les auteurs déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contribution des auteurs

NS et CB ont conçu l'étude. NS, BJ, MB, HC ont collecté les données. NS a analysé et interprété les données sous la direction de BAMG. NS a interprété les résultats et rédigé le manuscrit, qui a été révisé de façon critique par les coauteurs. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Références bibliographiques

1. **World Health Organization.** World malaria report 2023. Geneva: WHO, 2023.
2. **World Health Organization.** World Malaria Report 2015. Geneva: WHO, 2015.
3. **World Health Organization.** World malaria report 2020. Geneva: WHO, 2020.
4. **World Health Organization.** World malaria report 2019. Geneva: WHO, 2019.
5. **World Health Organization.** Handbook for integrated vector management. Geneva: WHO, 2012.
6. **World Health Organization.** Global plan for insecticide resistance management in malaria vectors. Geneva: WHO, 2012.
7. **WHO, World Health Organization.** Prequalified Lists - Vector control products 2020 [En ligne]. <https://www.who.int/pq-vector-control/prequalified-lists/en/>. Consulté le 4 novembre 2020.
8. **World Health Organization.** World malaria report 2018. Geneva: WHO, 2018.
9. **Vulule JM, Beach RF, Atieli FK, Roberts JM, Mount DL, Mwangi RW.** Reduced susceptibility of *Anopheles gambiae* to permethrin associated with the use of permethrin-impregnated bednets and curtains in Kenya. *Med Vet Entomol.* 1994;8(1):71-75.
10. **Rabinovich RN, Drakeley C, Djimde AA, Hall BF, Hay SI, Hemingway J, et al.** An updated research agenda for malaria elimination and eradication. *PLOS Med.* 2017;14(11):e1002456.
11. **Beier JC, Müller GC, Gu W, Arheart KL, Schlein Y.** Attractive toxic sugar bait (ATSB) methods decimate populations of

- Anopheles malaria vectors in arid environments regardless of the local availability of favoured sugar-source blossoms. *Malar J.* 2012;11(1):31.
12. **Muller GC, Beier JC, Traore SF, Toure MB, Traore MM, Bah S, et al.** Successful field trial of attractive toxic sugar bait (ATSB) plant-spraying methods against malaria vectors in the *Anopheles gambiae* complex in Mali, West Africa. *Malar J.* 2010; 9:210.
 13. **Davis J, Bibbs CS, Müller GC, Xue RD.** Evaluation of *Bacillus thuringiensis israelensis* as toxic sugar bait against adult *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes. *J Vector Ecol.* 2021;46(1).
 14. **Junnila A, Revay EE, Müller GC, Kravchenko V, Qualls WA, Xue R de, et al.** Efficacy of attractive toxic sugar baits (ATSB) against *Aedes albopictus* with garlic oil encapsulated in beta-cyclodextrin as the active ingredient. *Acta Trop.* 2015;152:195-200.
 15. **Qualls WA, Scott-Fiorenzano J, Müller GC, Arheart KL, Beier JC, Xue RD.** Evaluation and Adaptation of Attractive Toxic Sugar Baits For *Culex tarsalis* and *Culex quinquefasciatus* Control In The Coachella Valley, Southern California. *J Am Mosq Control Assoc.* 2016;32(4):292-299.
 16. **Qualls WA, Müller GC, Traore SF, Traore MM, Arheart KL, Doumbia S, et al.** Indoor use of attractive toxic sugar bait (ATSB) to effectively control malaria vectors in Mali, West Africa. *Malar J.* 2015 ;14(1):301.
 17. **Bandibabone J, McLoughlin C, N'Do S, Bantuzeko C, Byabushi V, Jeanberckmans M, et al.** Investigating Molecular Mechanisms of Insecticide Resistance in the Eastern Democratic Republic of the Congo. *Malar J.* 2021;20(464):1-14.
 18. **N'Do S, Bandibabone JB, Soma DD, Musaka BZ, Prudhomme J, Habamungu CC, et al.** Insecticide resistance profiles in malaria vector populations from Sud-Kivu in the Democratic Republic of the Congo. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(11):1339-1344.
 19. **Tenywa FC, Kambagha A, Saddler A, Maia MF.** The development of an ivermectin-based attractive toxic sugar bait (ATSB) to target *Anopheles arabiensis*. *Malar J.* 2017;16(1):338.
 20. **Bockarie MJ, Hii JLK, Alexander NDE, Bockarie F, Dagoro H, Kazura JW, et al.** Mass treatment with ivermectin for filariasis

- control in Papua New Guinea: impact on mosquito survival. *Med Vet Entomol.* 1999 ;13(2):120-123.
21. **Foley DH, Bryan JH, Lawrence GW.** The potential of ivermectin to control the malaria vector *Anopheles farauti*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94(6):625-628.
 22. **StataCorp.** Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC; 2019.
 23. **World Health Organization.** Test procedures for insecticide resistance monitoring in malaria vector mosquitoes (Second edition). Geneva: WHO, 2018.
 24. **Stewart ZP, Oxborough RM, Tungu PK, Kirby MJ, Rowland MW, Irish SR.** Indoor Application of Attractive Toxic Sugar Bait (ATSB) in Combination with Mosquito Nets for Control of Pyrethroid-Resistant Mosquitoes. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e84168.
 25. **Deus KM, Saavedra-Rodriguez K, Butters MP, Black WC th, Foy BD.** The effect of ivermectin in seven strains of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) including a genetically diverse laboratory strain and three permethrin resistant strains. *J Med Entomol.* 2012;49(2):356-363.
 26. **Chaccour CJ, Hammann F, Alustiza M, Castejon S, Tarimo BB, Abizanda G, et al.** Cytochrome P450/ABC transporter inhibition simultaneously enhances ivermectin pharmacokinetics in the mammal host and pharmacodynamics in *Anopheles gambiae*. *Sci Rep.* 2017;7(1):8535.