

Statut et tendances de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme



GMP Entomology and Vector Control et
Imperial College London

19 juin 2018

Global **Malaria** Programme



World Health
Organization



Contexte

- **Points positifs:** Du progrès majeur réalisé dans la prévention & la lutte contre le paludisme au cours de ce siècle est principalement dû à la lutte antivectorielle au moyen d'insecticide.
- **Points négatifs:** La résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme menace ces acquis.
- **Menace potentielle :** Augmentation de la morbidité et de la mortalité due au paludisme.
- **Solution:** *Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme (2012)*



Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme (2012)

<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/gpirm/fr/>



Procédures pour tester la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs du paludisme – seconde édition (2016)

<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241511575/fr/>

SEMINAIRE
DISPONIBLE
EN LIGNE



Carte des menaces du paludisme

<http://www.who.int/malaria/maps/threats>



Cadre conceptuel d'un plan national de suivi et de gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme (2017)

<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241512138/fr/>

SEMINAIRE
DISPONIBLE
EN LIGNE



- Devrait être menée annuellement (au minimum).
- **Étape 1:** Surveillance phénotypique grâce aux bioessais utilisant une concentration discriminante via:
 - Test de sensibilité de l'OMS **ou** test en bouteille des CDC.



Images: Sven Torfinn/WHO

- **Étape 2:** Si la résistance est confirmée -> tests supplémentaires
 - Évaluer l'intensité de la résistance;
 - Identifier les mécanismes de résistance via:
 - Bioessais synergistes/insecticides
 - Autres tests moléculaires ou biochimiques

Procédures de surveillance de la résistance aux insecticides

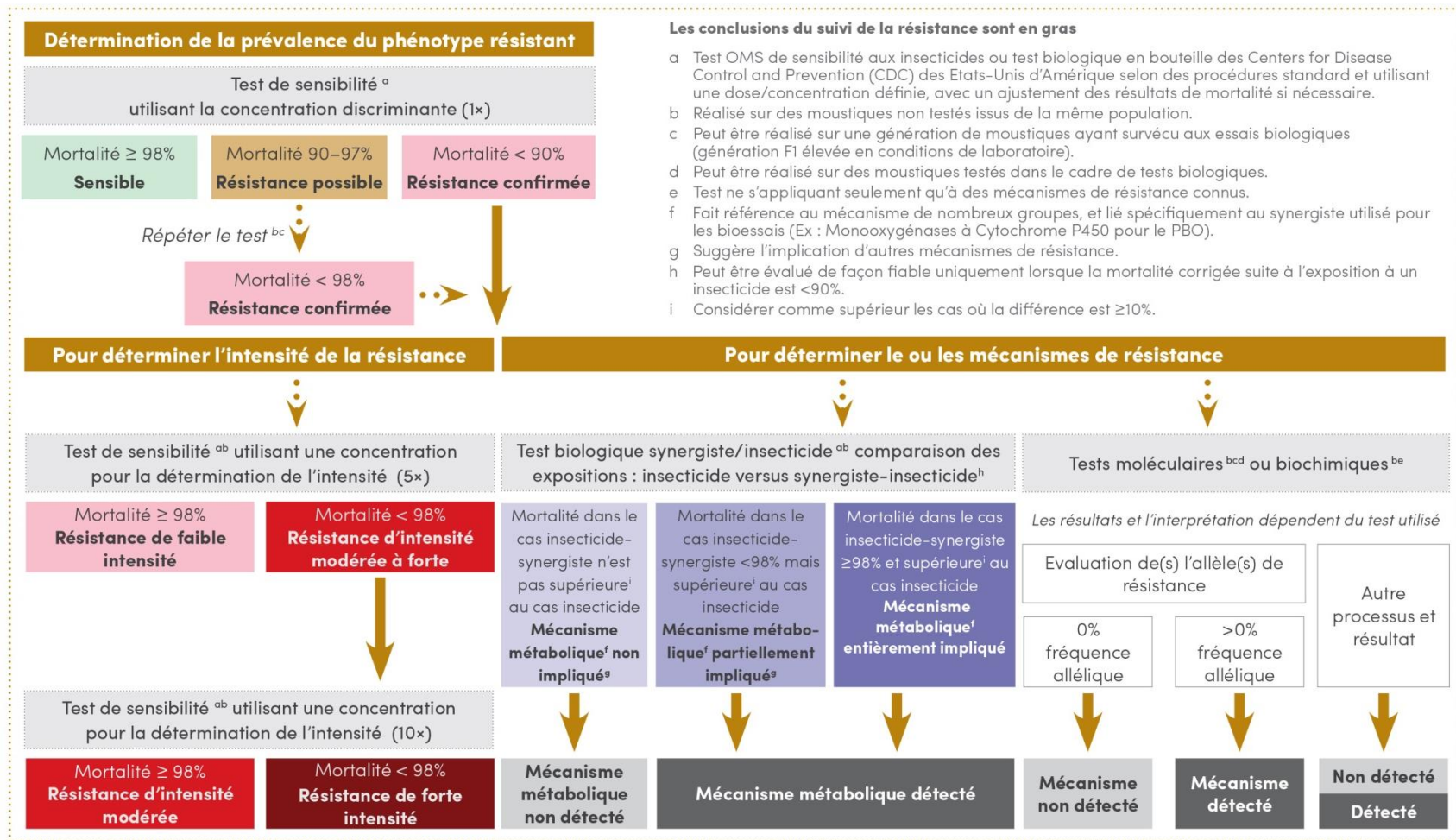


FIG. 3.1

Récapitulatif de la procédure et des critères pour le suivi de la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs du paludisme. Détermination : a) du phénotype résistant par les bioessais basés sur les concentrations discriminantes, b) de l'intensité de la résistance par les bioessais basés sur l'intensité des concentrations, et c) des mécanismes de résistance grâce aux bioessais basés sur l'utilisation du couple synergiste-insecticide, analyses moléculaires et biochimiques.

Rapport mondial sur la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme

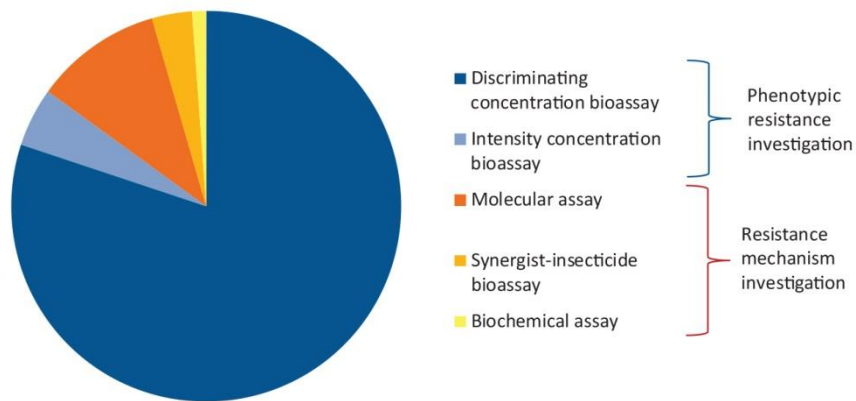


- **Contexte:** Récapituler les données de résistance aux insecticides des moustiques *Anophèles*, vecteurs du paludisme, à partir de la base de données de l'OMS pour les procédures standards de surveillance de 2010 à 2016.
- **But:** Elaborer un statut et un référentiel à mettre à jour en conséquence, et identifier toutes les tendances temporelles de la résistance.
- **Public:** Programmes nationaux & partenaires impliqués dans la planification et la mise en œuvre de la lutte contre les vecteurs du paludisme.

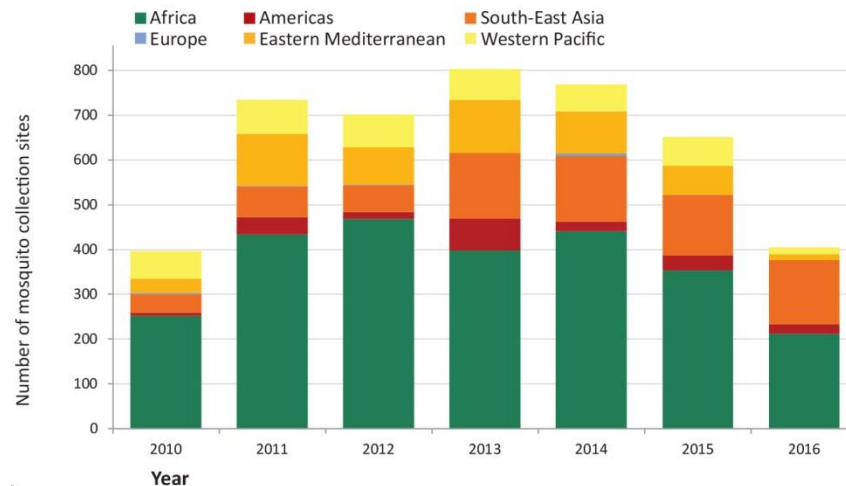
Base de données OMS sur la résistance aux insecticides



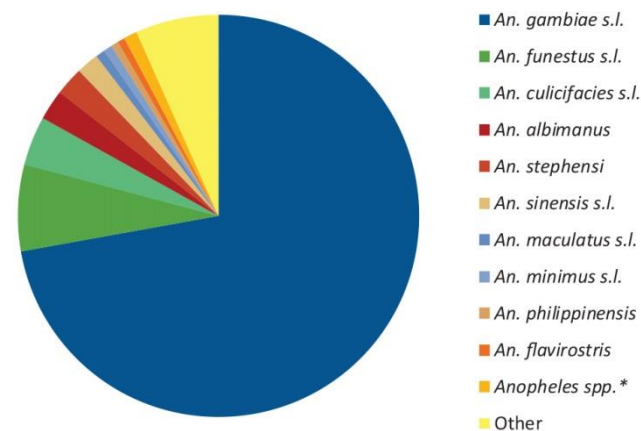
a) Données totales par étude & par type de test



b) Nombre total de sites de collecte par an et par région OMS



c) Données totales par espèces de vecteur



* not identified to species

Source des données (en majorité): Bioessais réalisés en Afrique avec la concentration discriminante sur An. gambiae s.l. et An. funestus



World Health Organization

Mesures de la résistance phénotypique



TABLE 2.1.

Overview of common phenotypic resistance indicators, methods, measures and outcomes

INDICATOR	METHODS	MEASURES	OUTCOMES
Resistance status	WHO susceptibility test with discriminating concentration	% mortality of test mosquitoes (adjusted ^a)	- Confirmed resistance - Possible resistance - Susceptibility
	CDC bottle bioassay with diagnostic concentration	% incapacitation of test mosquitoes	- Confirmed resistance - Possible resistance - Susceptibility
Resistance frequency ^b	WHO susceptibility test with discriminating concentration	100% minus % mortality of test mosquitoes (adjusted ^a)	% alive
	CDC bottle bioassay with diagnostic concentration	100% minus % incapacitation of test mosquitoes (adjusted ^a)	% not incapacitated.
Resistance intensity	WHO susceptibility test with intensity concentrations	% mortality of test mosquitoes (adjusted ^a), in relation to % mortality for other concentrations tested	- High intensity - Moderate intensity - Low intensity - Could not be reliably assessed
	CDC bottle bioassay with intensity concentrations	% incapacitation of test mosquitoes (adjusted ^a), in relation to % incapacitation for other concentrations tested	- High intensity - Moderate intensity - Low intensity - Could not be reliably assessed

L'indicateur aide à déterminer la proportion de la population de moustiques survivant à l'exposition d'un insecticide standard (résistant confirmé)

CDC, US Centers for Disease Control and Prevention; WHO, World Health Organization

^a Using Abbott's formula as required (Abbott, 1925).

^b This refers to phenotypic resistance only and is different to resistance gene frequency (see Table 2.2)

Statut de la résistance phénotypique

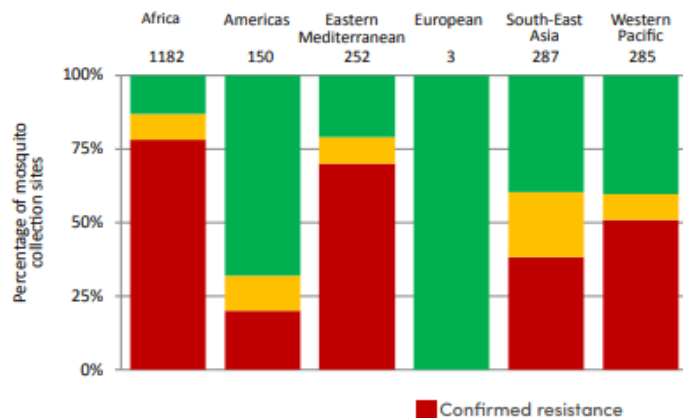


FIG. 4.2.

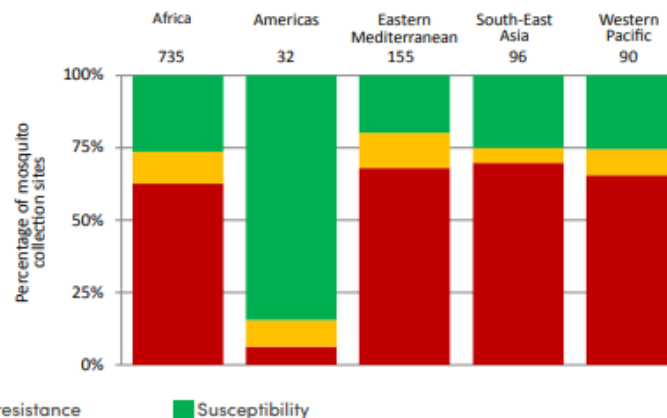
Reported insecticide resistance status as a proportion of sites for which monitoring was conducted, 2010–2016, by WHO region

Status was based on mosquito mortality where $<90\%$ = confirmed resistance, $90\text{--}97\%$ = possible resistance, and $\geq 98\%$ = susceptibility. Where multiple insecticide classes or types, mosquito species or time points were tested at an individual site, the highest resistance status was considered. Numbers above bars indicate the total number of sites for which data were reported (n).

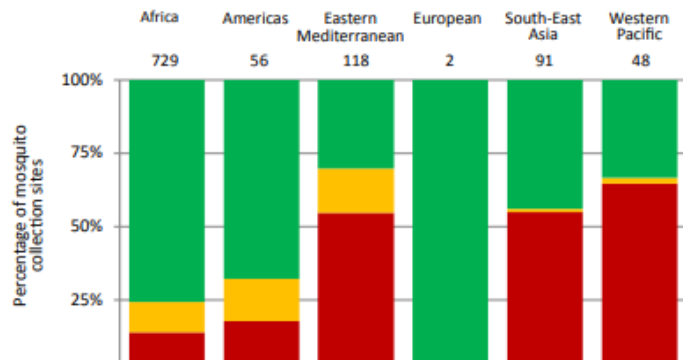
a) Pyrethroids



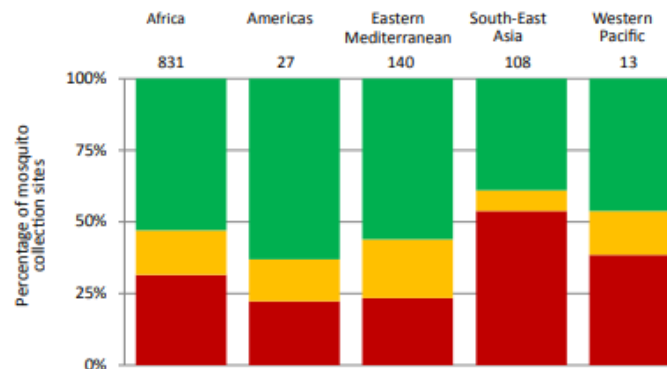
b) Organochlorines



c) Organophosphates



d) Carbamates

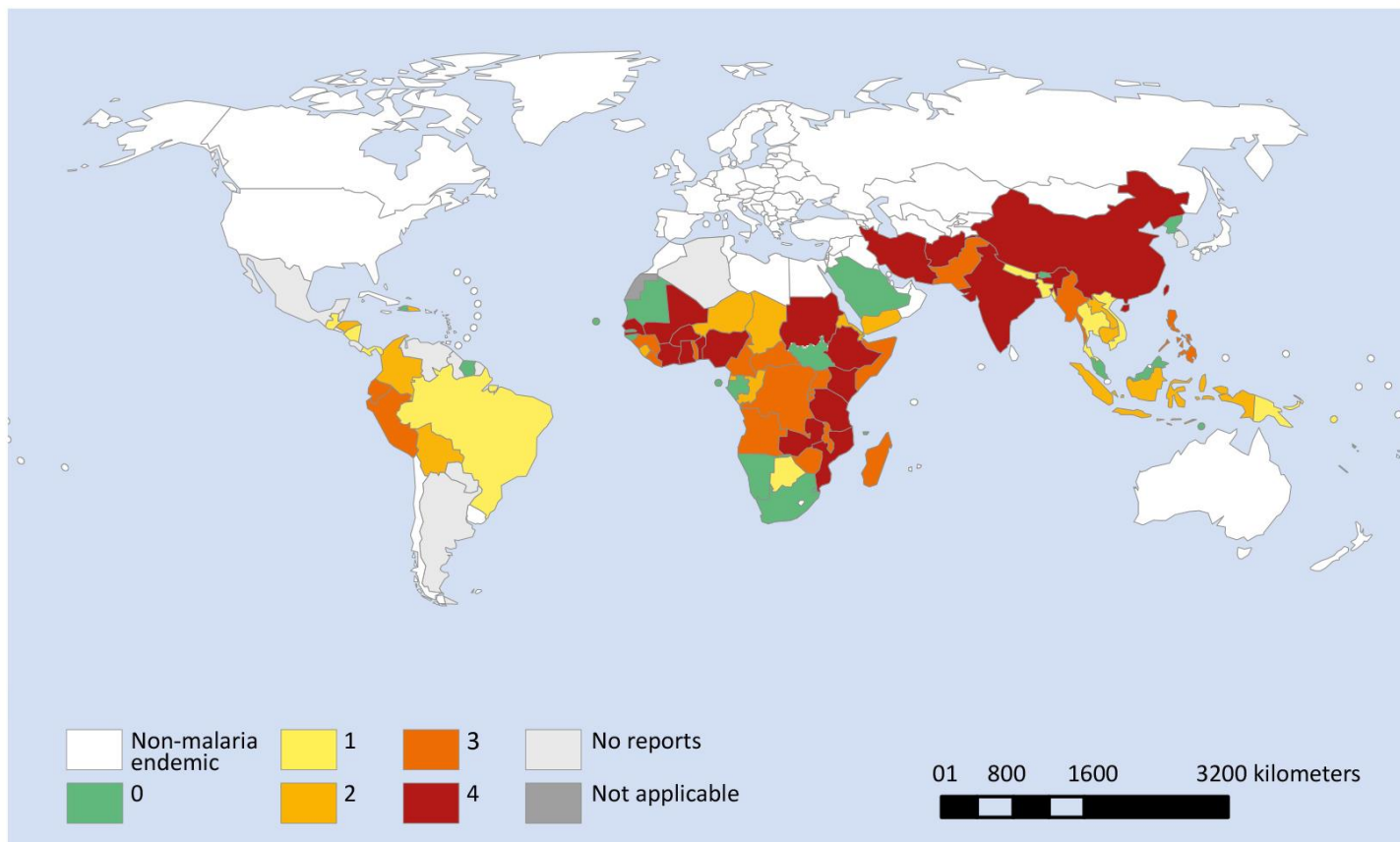


2010 - 2016: La résistance aux pyréthréinoïdes était commune et répandue. La résistance aux autres classes d'insecticides était aussi fréquente.



FIG. 4.2.

Carte montrant le nombre de classes d'insecticides pour lesquelles des cas de résistance des vecteurs du paludisme ont été rapportés par pays entre 2010 et 2016.



≥ 1 classe =
62 pays

≥ 2 classes =
50 pays

Résistance confirmée chez toutes les principales espèces de vecteurs, et aux quatre classes d'insecticides habituellement utilisées.

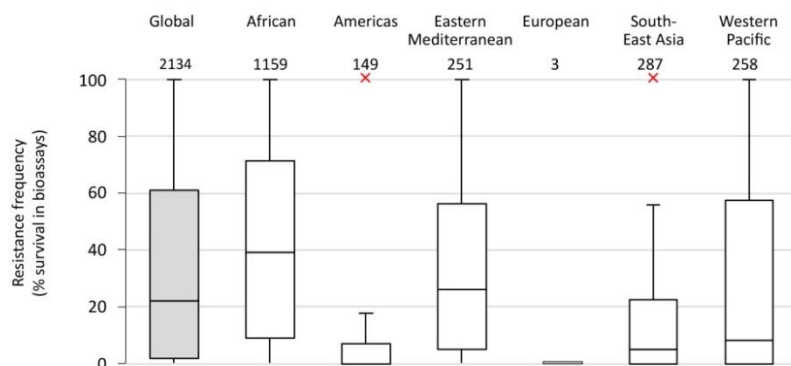
Fréquence de la résistance phénotypique



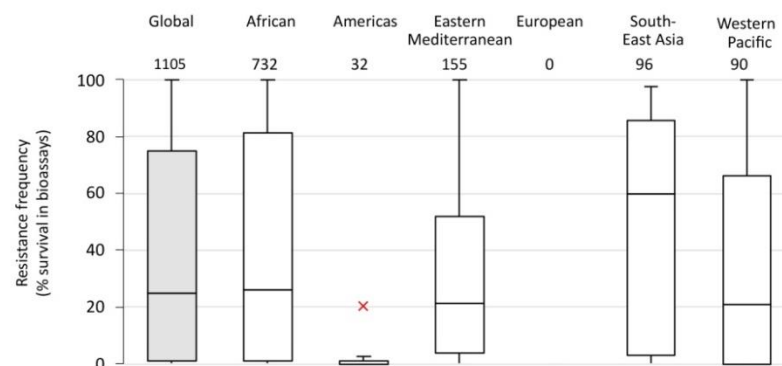
FIG. 4.3.

Fréquences (%) des résistances issues des bioessais réalisés avec les concentrations discriminantes (100% dont on déduit la mortalité corrigée) sur la base de données récentes disponibles pour chaque site entre 2010 et 2016 (n= 2354 au total), en considérant le minimum pour n'importe quel insecticide d'une classe, à l'échelle globale et par région OMS.

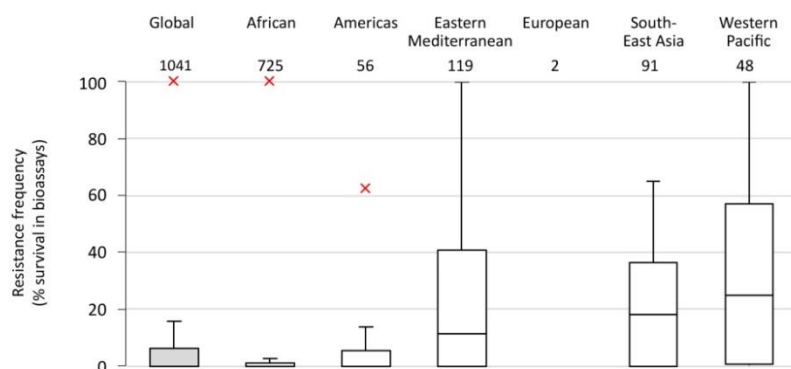
a) Pyrethroids



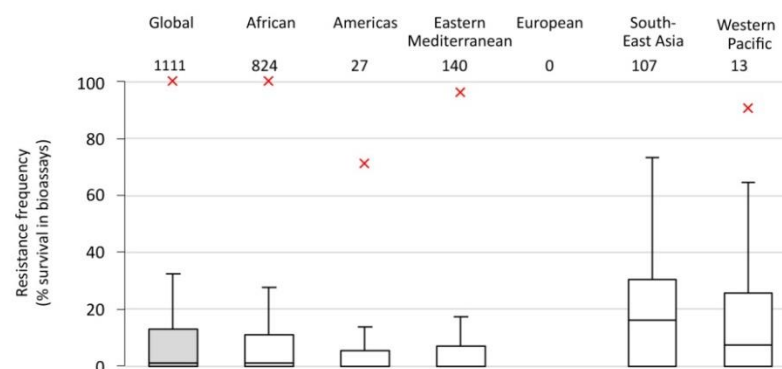
b) Organochlorines



c) Organophosphates



d) Carbamates



Il y avait une variation de fréquence de la résistance pour toutes les quatre classes d'insecticides, intra et inter régions

Evaluation de la fréquence de la résistance phénotypique

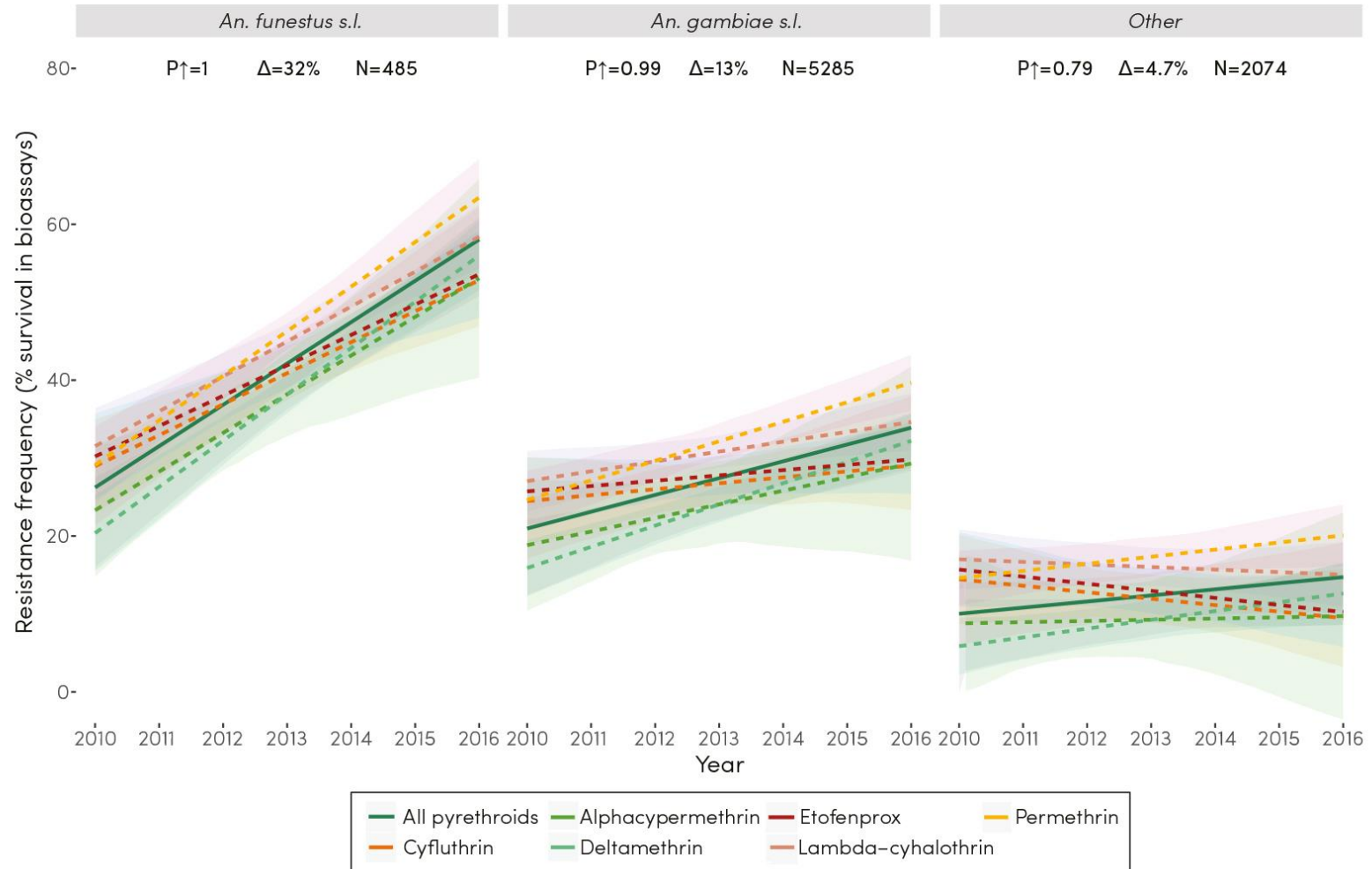


- **Comment?** Modèles statistiques estimant la variation de la moyenne de fréquence de la résistance (survie des moustiques aux tests entre 2010-2016).
- **Quoi?** Systématiquement parmi toutes les classes d'insecticides et insecticides de chaque classe, les régions et sous-régions de l'OMS, les principaux groupes d'espèces vectrices.
- **Méthode?** Modèles linéaires à effet mixte appliqués à toutes les données d'une classe d'insecticide. Effets fixes:
 - 3 groupements d'espèces: *An. funestus s.l.*, *An. gambiae s.l.* et autres *Anopheles* vecteurs du paludisme
 - types d'insecticide d'une classe
- Pays de provenance des données inclus comme un effet aléatoire pour déterminer les tendances générales temporelles, en tenant compte de:
 - différentes fréquences de résistance entre les pays au début
 - la variabilité de l'effort d'échantillonnage entre les pays et dans le temps

Fréquence de la résistance phénotypique: 2010-2016



a) Pyrethroids

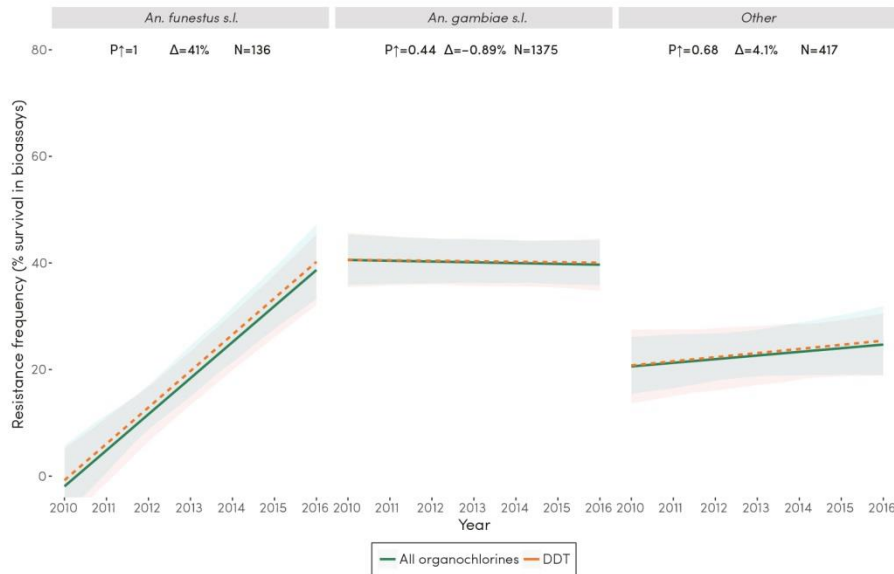


Résistance accrue aux pyréthriinoïdes: significativement chez *An. funestus s.l.*, modérément chez *An. gambiae s.l.* et faiblement chez les autres espèces vectrices.

Fréquence de la résistance phénotypique: 2010-2016

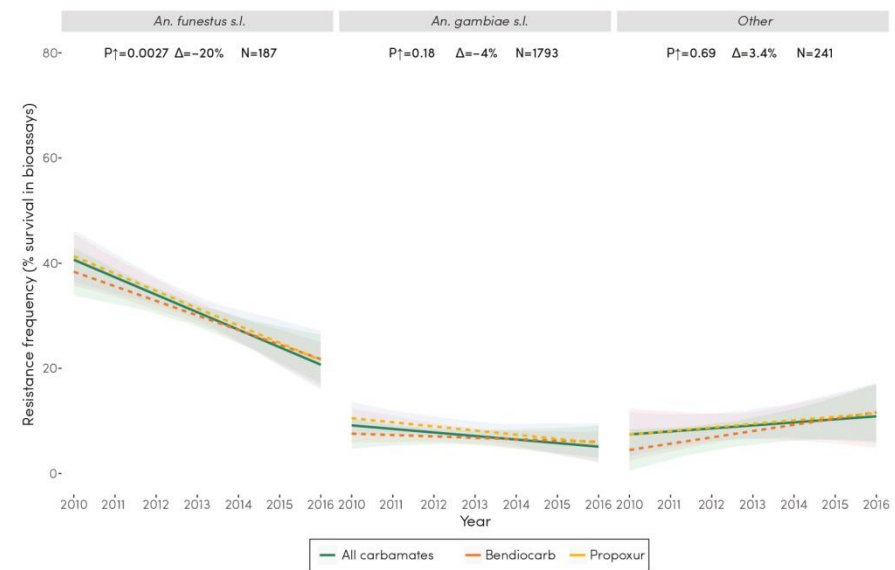


b) Organochlorines (mostly DDT)³

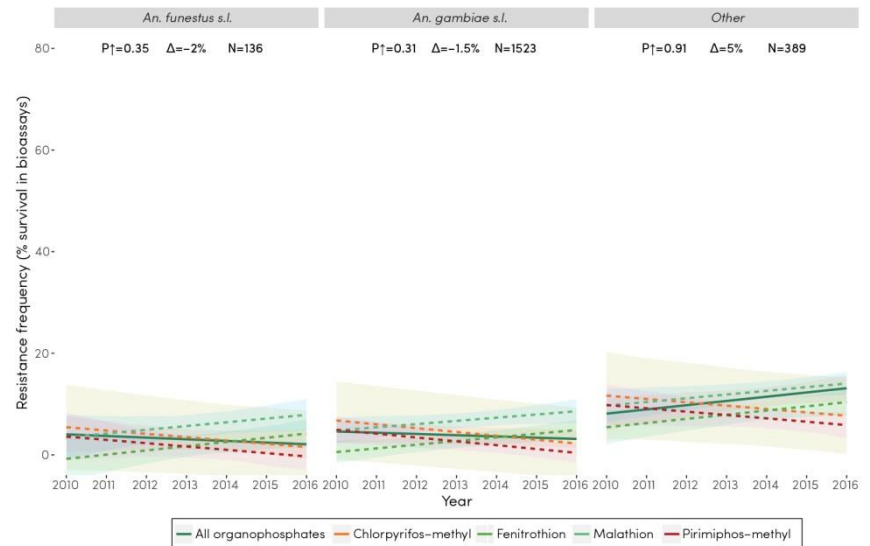


DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane³

a) Carbamates⁴



b) Organophosphates



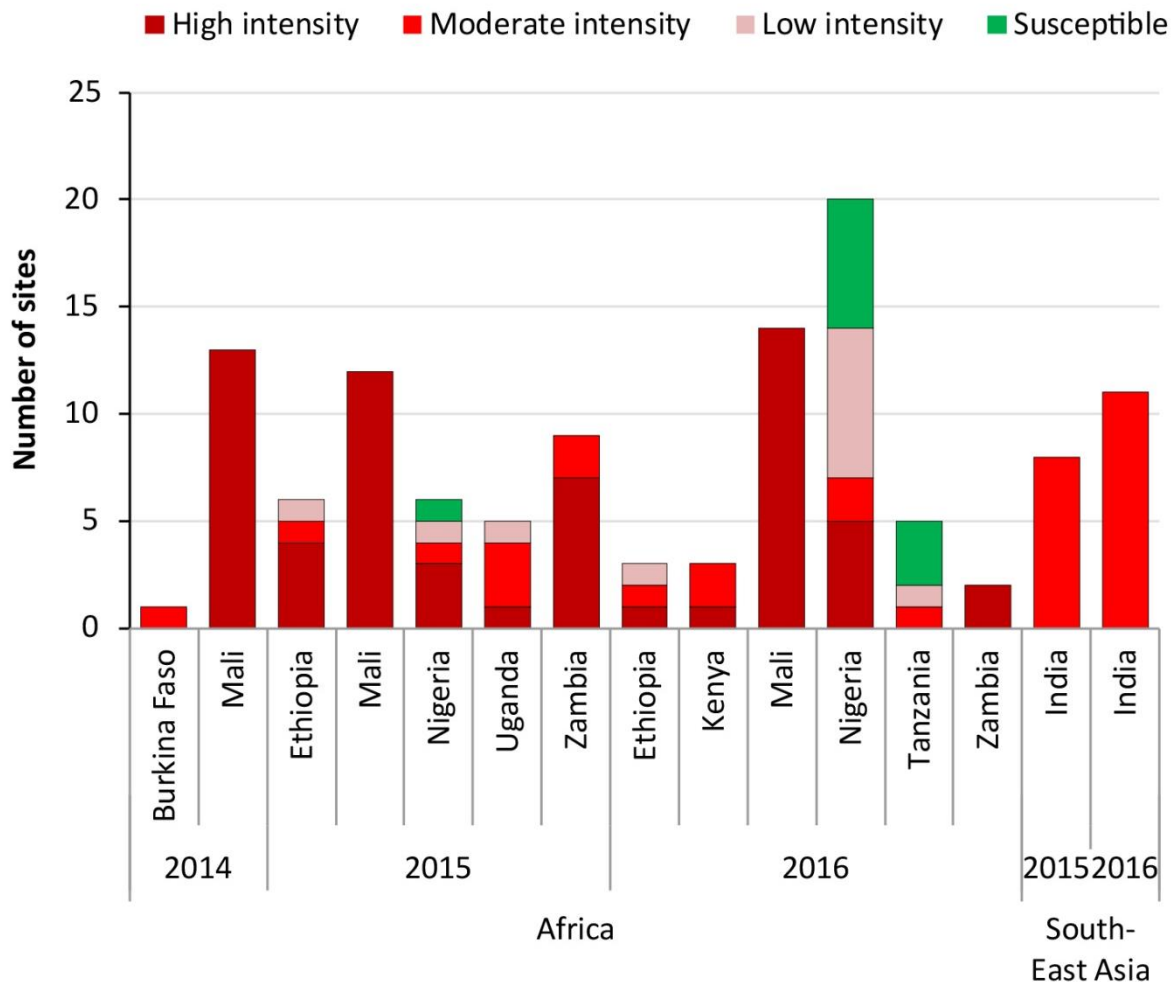
Les variations moyennes globales des autres classes d'insecticides étaient relativement faibles. Les variations spécifiques aux regroupements d'espèces avaient trop peu de données pour être prises en compte.

Intensité de la résistance phénotypique



FIG. 4.6.

Résultats des bioessais sur l'intensité de la résistance aux pyréthrinoïdes entre 2014 et 2016



- Peu de données
- D'autres tests sont nécessaires pour cerner l'intensité de la résistance aux pyréthrinoïdes.
- D'autres tests sont nécessaires pour déterminer la valeur de l'intensité pour la prise de décisions.

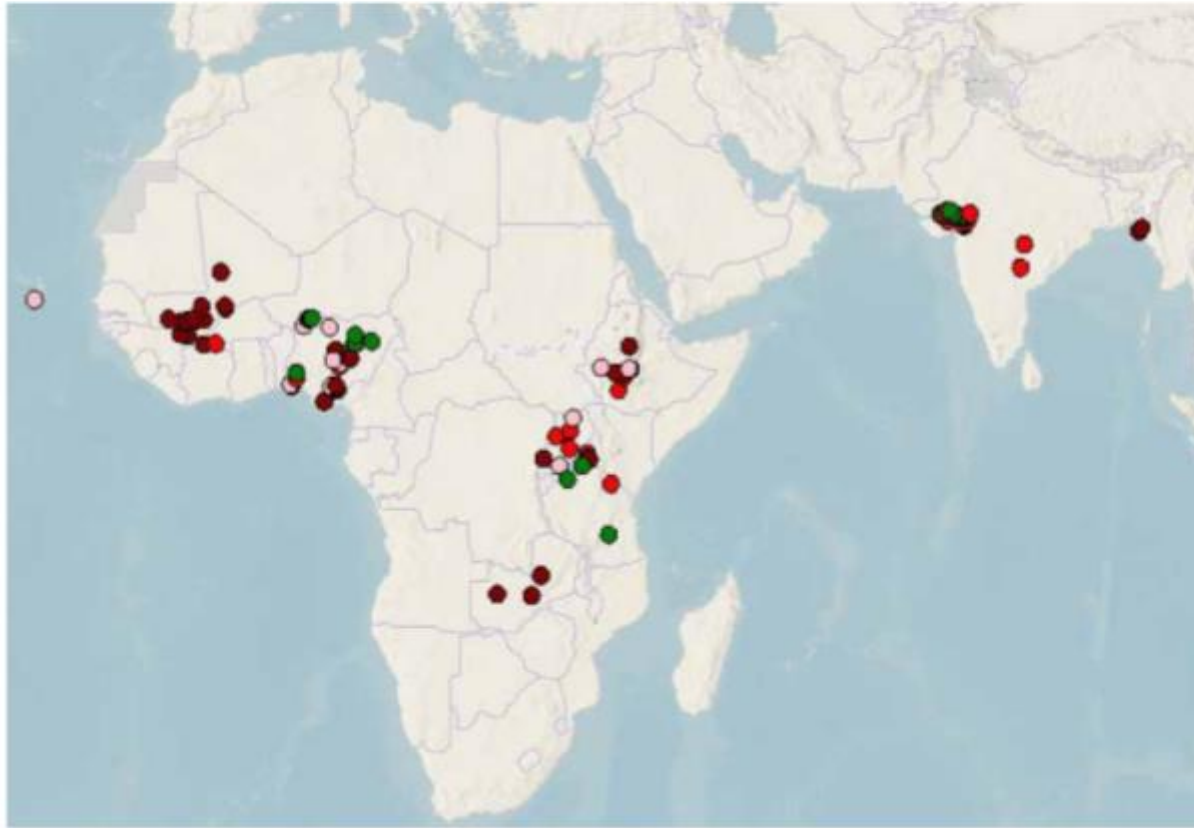
Intensité de la résistance phénotypique



FIG. 4.7.

Données rapportées sur les intensités de la résistance aux pyréthrinoïdes pour les régions OMS d'Afrique et d'Asie du Sud-Est entre 2014 et 2016.

Les résultats les plus récents pour chaque site sont indiqués en couleur: rouge sombre = forte intensité, rouge = intensité modérée, rose = faible intensité, vert = sensible.



- Peu de données
- D'autres tests sont nécessaires pour cerner l'intensité de la résistance aux pyréthrinoïdes.
- D'autres tests sont nécessaires pour déterminer la valeur de l'intensité pour la prise de décisions.

La résistance aux pyréthrinoïdes est largement répandue en Afrique et de forte intensité.

Détermination des mécanismes de résistance



TABLE 2.2.

Overview of common metabolic and target-site resistance mechanism indicators, methods, measures and outcomes

INDICATOR	METHODS	MEASURES	OUTCOMES
Metabolic resistance	WHO synergist-insecticide bioassays	% mortality of test mosquitoes (adjusted ^a) when exposed to synergist and insecticide compared with % mortality when exposed to insecticide only	• Full involvement • Partial involvement • No involvement • Could not be reliably assessed
	CDC bottle synergist-insecticide bioassays	% incapacitation of test mosquitoes (adjusted ^a) when exposed to synergist and insecticide compared with % incapacitation when exposed to insecticide only	• Full involvement • Partial involvement • No involvement • Could not be reliably assessed
	Molecular assays	Upregulation of gene expression ^b	• Present • Absent
	Biochemical assays	Enzymatic activity, in relation to susceptible mosquitoes	• Present (upregulated) • Absent (not upregulated).
Target-site resistance	Molecular assays	% allelic frequency	• Present • Absent
	Biochemical assays	Enzymatic activity, in relation to susceptible population or % allelic frequency (or both)	• Present (upregulated) • Absent (not upregulated)

CDC, US Centers for Disease Control and Prevention; WHO, World Health Organization

^a Using Abbott's formula as required (Abbott, 1925).

^b Molecular assays that measure allelic frequencies are also available but are not commonly used.

Mécanismes de résistance métaboliques



- Le nombre insuffisant de tests/ rapports ne permet pas d'autres analyses.

a) Monooxygenases (all assays)



b) Monooxygenases (synergist-insecticide)



c) Esterases



d) GSTs



Les mécanismes de résistance métaboliques ont été souvent détectés dans les zones où ils ont été testés.

Mécanismes de résistance par modification de cibles



- Le nombre insuffisant de tests/rapports ne permet pas d'autres analyses.

e) *kdr* L1014F mutations



f) *kdr* L1014S mutations



g) *kdr* mutations (type not specified)



h) *Ace-1R*



Les mécanismes de résistance par modification de cibles ont été souvent détectés dans les zones où ils ont été testés.

Considérations





- Disponibilité des données (annuel, sites sentinelles)
- Qualité et intégralité des données
- Rapports à temps
- Échanges de données
- Capacités
- Financement
- Nécessité d'améliorer les méthodes de suivi
- Approvisionnement en kits de tests



- La résistance aux quatre classes d'insecticides est répandue et en augmentation (spécialement aux pyréthrinoïdes et chez *An. funestus s.l.*)
- L'ampleur de la résistance est mal connue parce que:
 - Plusieurs pays n'effectuent pas un suivi régulier;
 - Les pays qui collectent les données ne les rapportent/partagent pas à temps; et
 - Pas encore de données sur les nouveaux insecticides (ex: les néonicotinoïdes – les produits utilisés en PID, préqualifiés et répertoriés en 2017).
- Impact de la résistance aux insecticides sur l'efficacité des outils de lutte antivectorielle demeure mal connu.
- **MAIS**
... la possibilité que l'augmentation de la résistance réduise l'efficacité des interventions au moyen d'insecticides reste préoccupante.

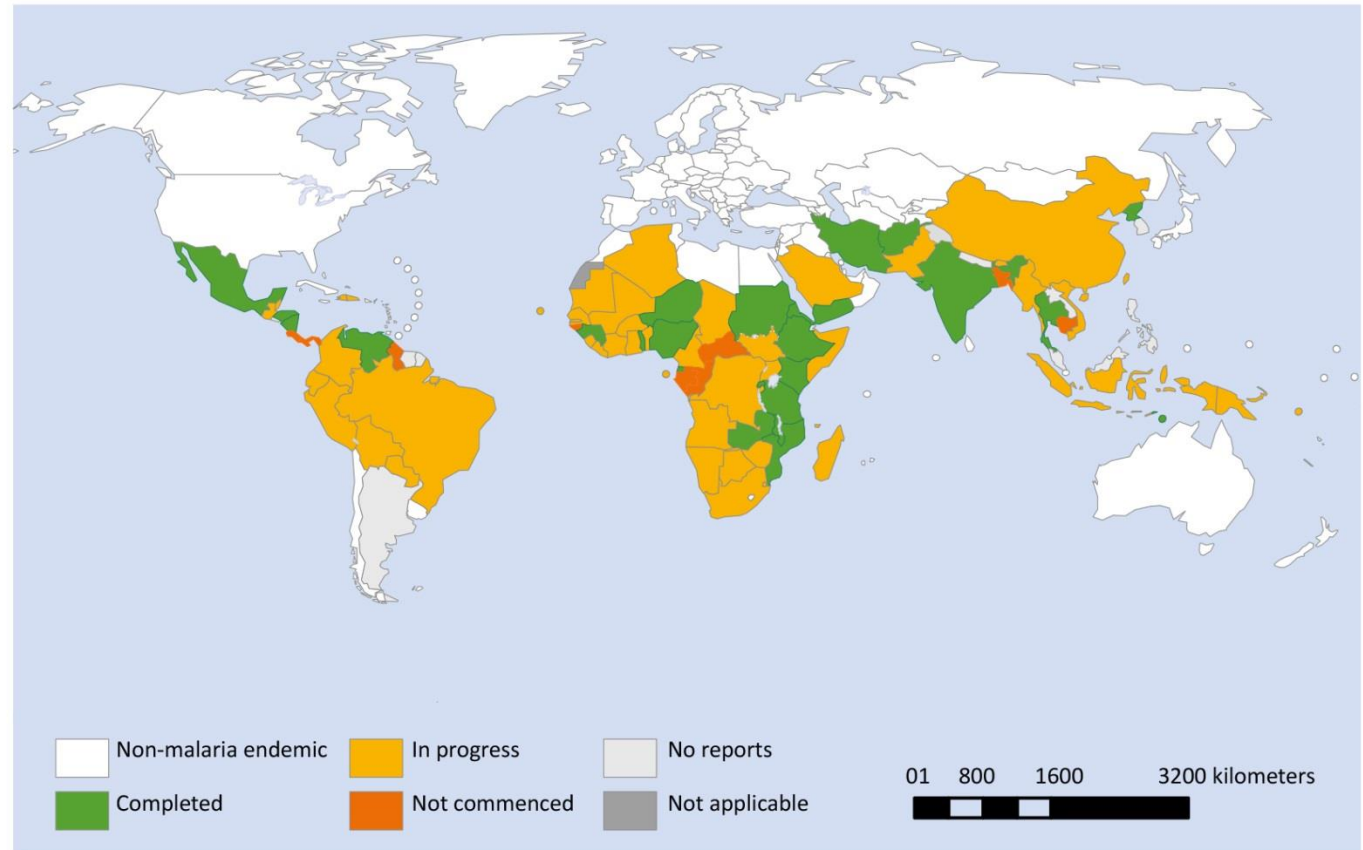


- L'échec absolu de la lutte ne devrait pas être le déclic pour agir; la gestion préventive de la résistance est nécessaire.
- Les outils existants devraient être rationnellement déployés, conformément à un plan national de suivi et de gestion de la résistance aux insecticides.
- De nouveaux outils sont nécessaires – une fois que la norme en santé publique est validée, ils doivent être intégrés en temps opportun.
- Le suivi en continu nécessite de tester la sensibilité des vecteurs aux produits actifs attendus dans les nouveaux outils (ex: les néonicotinoïdes et les pyrroles).



FIG. 7.1.

Status of national insecticide resistance monitoring and management plans, as of October 2017



Data source: WHO (2017e)

Les plans de suivi et de gestion de la résistance sont nécessaires. Ils doivent se baser sur les interventions menées de manière proactive et convenable.

Quelques progrès ont été réalisés. Des efforts restent à faire.



Carte des menaces du paludisme

Suivi des défis biologiques au contrôle et à l'élimination du paludisme

RESISTANCE DES VECTEURS AUX INSECTICIDES



La résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides utilisés dans les outils de prévention tels les moustiquaires imprégnées et des pulvérisations intradomiciliaires, menace l'efficacité de la lutte antivectorielle

Aller à la carte des menaces

[Lire la suite](#)

DÉLÉTION DE GÈNES PARASITES



Les délétions de gènes chez certains parasites du paludisme provoquent des résultats de tests diagnostiques faussement négatifs, compliquant la gestion et le contrôle des cas

Aller à la carte des menaces

[Lire la suite](#)

LA RÉSISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES



La résistance des parasites à l'artémisinine - le composé central des meilleurs médicaments antipaludiques disponibles - menace l'efficacité des médicaments antipaludiques

Aller à la carte des menaces

[Lire la suite](#)

www.who.int/malaria/maps/threats

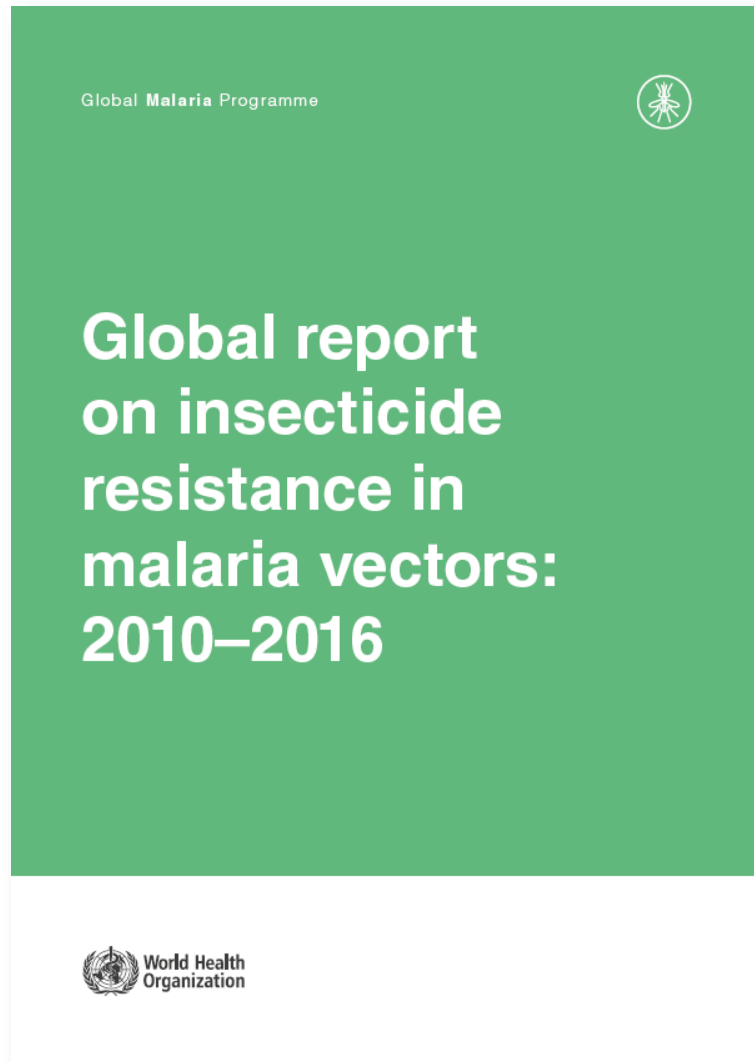


- Construire un **modèle statistique non linéaire** pour les analyses temporelles et l'étude des corrélations (intra et inter classes d'insecticides; entre les espèces vectrices).
- Tester les **corrélations** entre les indicateurs de résistance (fréquence, intensité & mécanismes).
- Cartographier la **variabilité spatiale** des indicateurs de résistance pour faciliter le suivi et la lutte (p. ex. identifier les zones potentielles pour le déploiement des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes et de PBO).
- Développer un **cadre décisionnel** pour relier les données épidémiologiques et celles de la résistance dans le choix des interventions de lutte antivectorielle.
- Identifier les **associations** entre résistance et couverture en MILD/PID.
- Evaluer les **implications épidémiologiques** des tendances de la résistance.



Tous les remerciements sont mentionnés dans le rapport. En bref:

Rapport mondial de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme : 2010-2016	<i>Rédaction et/ou relecture du rapport:</i> • Programme mondial de l'OMS pour la lutte contre le paludisme • Liverpool School of Tropical Medicine • Imperial College London • Groupe technique d'experts en lutte antivectorielle de l'OMS
Base de données de l'OMS sur la résistance aux insecticides	<i>Collecte et/ou validation des données:</i> • Tous les programmes nationaux • Bureaux régionaux, sous-régionaux, nationaux et zonaux de l'OMS • Autres partenaires (PMI, MAP) • Programme mondial de l'OMS pour la lutte contre le paludisme
Carte des menaces du paludisme	<i>Conception et/ou mise en œuvre:</i> • Programme mondial de l'OMS pour la lutte contre le paludisme • BlueRaster LLC • Département de la polio de l'OMS • Département ITC de l'OMS



Disponible sur le site de l'OMS:
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241514057/>



Cibler les moustiques pour lutter contre le paludisme:
<http://www.who.int/malaria/news/2018/vector-control-tools/>

