

## LE PALUDISME EN ROUMANIE DE 1949 A 1955 \*

Acad. M. CIUCA

Professeur de Microbiologie à l'Université de Bucarest  
Directeur général adjoint de l'Institut de Microbiologie,  
de Parasitologie et d'Epidémiologie Dr I. Cantacuzène,  
Bucarest, Roumanie

### RÉSUMÉ

Cet article montre le succès de l'action menée en Roumanie contre le paludisme entre 1949 et 1955. Une analyse des facteurs épidémiologiques précède la description des étapes successives de la lutte.

La baisse spectaculaire de la morbidité prouve l'efficacité de la méthode suivie: application de la chimiothérapie et de la chimio-prophylaxie sous la protection continue de pulvérisations d'insecticides.

D'après les expériences sur le terrain et les essais biologiques en cages murales, les anophèles vecteurs (*A. maculipennis*, var. *maculipennis (typicus)*, *messee* et *atroparvus*, et *A. sacharovi*) montraient, sept ans après le début des pulvérisations, la même sensibilité aux insecticides à effet rémanent qu'au commencement de la lutte.

A l'heure actuelle, on cherche à éliminer le paludisme avant qu'une résistance n'apparaisse chez les anophèles.

La Roumanie est située entre 43° et 48° de latitude nord, donc à l'extrême limite nord de l'aire de répartition du paludisme hyperendémique (de 45° de latitude nord à 30° de latitude sud), et cependant les chiffres fort élevés de morbidité annuelle par paludisme signalés jusqu'à une époque assez récente la plaçaient parmi les régions très impaludées du monde.

Les recherches et les études faites de 1924 à 1944 démontrent l'étendue et la gravité des endémo-épidémies paludéennes en Roumanie et déterminent les caractéristiques et la répartition des espèces d'anophèles vecteurs.

D'après les données recueillies jusqu'à la deuxième guerre mondiale — qui ne correspondent pas exactement à la réalité à cause des enregistrements défectueux —, on comptait en Roumanie jusqu'à 300 000 paludéens (265 177 en 1935).

\* Cette étude est une synthèse des recherches épidémiologiques effectuées par les paludologues et les entomologues des sections spécialisées de l'Institut Cantacuzène, en collaboration avec ses filiales et le réseau antipaludique, sous la direction du Ministère de la Santé.

Les données obtenues ont servi de base au mémoire présenté par M. Ciuca, L. Solomon, D. Cornelson, E. Ungureanu, G. Lupascu, E. Radacovici, M. Duport et V. Corijescu, à l'Académie de la R. P. de Roumanie (*Buletin Stiintific Sectiunea de Stiinta Medicale*, 1956, 8, N° 1), ainsi qu'au rapport présenté par M. Ciuca, G. Lupascu, E. Ungureanu, Ch. Spinu et M. Maurer, à la Conférence du Paludisme, réunie à Belgrade, Yougoslavie, en décembre 1955, sous les auspices du Bureau régional pour l'Europe, de l'Organisation mondiale de la Santé.

Les agents de transmission étaient les suivants : *Anopheles maculipennis* — représenté par les variétés *maculipennis (typicus)*, *messeae* et *atro-parvus* — et *Anopheles sacharovi (A. elutus)*, dont on a noté la présence uniquement sur le littoral de la mer Noire.

Pendant la deuxième guerre mondiale et les années qui suivirent (soit de 1941 à 1947), on a constaté une exacerbation de l'endémie paludéenne. Les vides survenus dans le réseau rural des médecins, les interruptions qui en ont résulté dans l'administration des médicaments antipaludiques, les migrations de la population de zones indemnes dans des zones impaludées et inversement, l'importation de nouvelles souches de parasites, la diminution de la résistance humaine par suite des privations, enfin deux années de sécheresse (1945 et 1946), sont autant de facteurs qui ont aggravé l'endémo-épidémicité paludéenne en Roumanie.

C'est aussi vers la même époque qu'*A. sacharovi* s'est propagé du littoral vers le nord-est de l'ancien district de Tulcea, où, dès 1938, on vit apparaître une endémo-épidémie de plus en plus sévère qui aboutit, en 1945 et 1946, à de véritables vagues hyperépidémiques. Durant ces deux années, dans ce même district, on a enregistré de 105 à 210 décès dus au paludisme par 100 000 habitants; l'indice splénique, comme l'indice parasitaire, atteignait 90% dans certaines collectivités. Des villages entiers risquaient d'être abandonnés par la population terrifiée devant l'effrayante mortalité infantile.

C'est à la Commission technique du Paludisme, organe consultatif du Ministère de la Santé, que fut confiée, au début de 1947, la tâche de réorganiser la lutte antipaludique sur des bases scientifiques en s'inspirant des progrès réalisés dans le monde entier. Mais avant tout, il fallait approfondir l'étude des facteurs endémo-épidémiques régionaux et expérimenter les insecticides à action rémanente pour juger de leur efficacité dans les conditions particulières au pays.

A cette fin, les sections du paludisme des instituts de recherche scientifique, avec l'aide des centres expérimentaux de démonstration — Tulcea et Murighiol pour la Dobroudja, Vasilati pour les rizières des vallées de l'intérieur et Osoi pour la région du nord du pays — ont fait des recherches sur les sujets suivants : biologie des espèces vectrices, répartition de la fréquence saisonnière d'espèces du groupe *maculipennis*, souches locales du parasite (en collaboration avec les services d'impaludation thérapeutique), efficacité des insecticides importés ou fabriqués dans le pays (HCH, DDT), adaptation des mesures de protection antipaludique aux particularités régionales.

Dans le domaine thérapeutique, on a poursuivi des études sur la chimio-prophylaxie et la chimiothérapie par des produits synthétiques tels que les dérivés de l'acridine (Acricquine), du proguanil (Paludrine et Biguanine) et des quinoléines (chloroquine).

Ces dernières recherches ont été effectuées dans les laboratoires et les cliniques des services de paludothérapie de Socola et de Berceni, dans des conditions connues d'infection avec des souches locales de parasites, ou bien sur le terrain, dans des régions présentant des degrés d'endémicité variés et des caractéristiques immunologiques diverses. Elles ont permis de préciser le pouvoir infectant des espèces de plasmodium, le degré de leur sensibilité et éventuellement de leur résistance aux antipaludiques de synthèse, et de déterminer le spectre d'activité des médicaments sur les souches locales.

Pour apprécier la valeur des insecticides à action rémanente, on a eu recours, dans les laboratoires et les centres expérimentaux, au test biologique; on lui a associé, sur le terrain, des tests épidémiologique, chimique (d'Alessandrini) et cristallographique (d'Ungureanu). En même temps, on a étudié les modifications physiologiques des anophèles par rapport à des doses d'insecticide sous-toxiques, moyennes et toxiques et on a poursuivi les observations phénologiques.

Ces études du paludisme dans différentes régions endémo-épidémiques de la Roumanie sont d'une incontestable valeur et se trouvent à la base de la nouvelle orientation de la lutte antipaludique que mène le Ministère de la Santé, à l'aide du vaste réseau d'unités antipaludiques, créé en 1949 sur le modèle soviétique.

## ENDÉMO-ÉPIDÉMICITÉ

### Données géographiques et climatiques

Si l'on considère l'orohydrographie et le climat, près de 30% du territoire roumain offre des conditions favorables au développement de l'insecte vecteur.

#### *Orohydrographie*

Les régions de Roumanie les plus favorables à la prolifération des anophèles sont le bassin du Danube, les étangs littoraux, la vallée du Pruth avec ses affluents, les bassins du Siret, du Bîrlad. A ces zones naturelles il faut ajouter les fosses, tranchées, canaux d'irrigation, réservoirs d'accumulation hydraulique, etc.

D'après la composition chimique du sol et des eaux, on peut distinguer divers groupes dans les zones propices aux anophèles :

a) Le littoral de la mer Noire, dont le sol enrichit en sels minéraux les eaux de pluie collectées dans des mares temporaires.

b) La zone inondable du Danube, caractérisée par une série de collections d'eaux plus ou moins stagnantes, les unes reliées d'une manière

permanente au fleuve, et dont les eaux sont fréquemment renouvelées, les autres alimentées temporairement par le Danube et dont les eaux faiblement oxygénées sont riches en sel en période de sécheresse.

c) Les vallées d'érosion et les terrasses alluvionnaires des affluents du Danube, où l'on trouve des lacs formés par les inondations, aux eaux fortement oxygénées mais qui deviennent progressivement saumâtres quand le niveau baisse. Ces vallées forment des zones intérieures de pénétration du paludisme jusqu'aux collines subcarpathiques.

### *Climat*

Le climat est en général tempéré sauf au bord de la mer. Dès le mois d'avril, on enregistre des températures moyennes de plus de 10° C dans l'ensemble du pays. Sur le littoral, faute de défense naturelle contre les vents violents du nord-est, des températures basses s'observent parfois jusqu'à la fin des printemps précoces. C'est pendant les mois de mars et d'avril que la température est la plus favorable à l'évolution complète du moustique (œuf, larve, adulte); l'éclosion de la première génération a lieu à la fin d'avril ou au début de mai.

Sur le littoral, le taux d'humidité relative est à peu près constant et atteint 85%; dans les autres zones, il est assez variable et ne dépasse pas 65%-75%. Durant les années de grande sécheresse, il n'était que de 50% environ dans la steppe de Bărăgan.

Les précipitations atmosphériques sont toujours assez fortes au printemps et créent de vastes zones inondées où abondent les gîtes larvaires qui, pour la plupart, se dessèchent en été.

### **Espèces vectrices**

#### *Répartition*

L'aire de répartition des anophèles en Roumanie est très étendue et très variée. La configuration du sol, la nature des eaux et le climat créent des conditions favorables aux gîtes larvaires de certaines espèces. Chaque espèce est donc plus ou moins favorisée selon la région et subit, en outre, des fluctuations saisonnières. Ainsi *A. maculipennis* var. *atroparvus* et *A. sacharovi* (*elutus*) prédominent sur le littoral où les eaux sont saumâtres. Il peut aussi arriver en période de sécheresse que les eaux deviennent saumâtres à l'intérieur du pays. On y rencontrera donc *A. maculipennis* var. *atroparvus*. Dans les eaux marécageuses, par exemple dans la zone inondable du Danube et dans le delta, on trouvera *A. maculipennis* var. *messeae* et, dans les eaux plus oxygénées des collines de Moldavie, de la région subcarpathique de Munténie et d'Oldénie, des vallées des Criş et du Mureş, ce sera la variété *maculipennis* (*typicus*), dont le rôle paraît négligeable dans la transmission du paludisme.

Les déterminations effectuées de 1949 à 1952 par les entomologistes des unités antipaludiques dans plus de 300 localités et sur un total de 351 999 spécimens ont donné les résultats suivants : *atroparvus*, 33,30 %; *messeae*, 43,27 %; *maculipennis*, 23,22 %. *A. sacharovi* n'a été retrouvé qu'en proportions extrêmement faibles (0,19 %) dans le nord-est de la région de Constanța et dans la zone orientale de Tulcea, puis dans les localités riveraines des lacs de Razelm et de Golovița.

En 1953, on retrouve à peu près les mêmes proportions relatives. Sur un total de 118 107 anophèles identifiés dans 661 localités, *A. maculipennis* var. *atroparvus* représente 18,58 %, *A. maculipennis* var. *messeae*, 49,51 % et *A. maculipennis* var. *maculipennis* 31,89 %.

L'augmentation apparente de la variété *maculipennis* est due au fait que les recherches entomologiques ont été étendues en 1953 à la zone des collines et des coteaux (maximum : 600-700 m), traversée par des rivières favorables au développement de cette variété (bassin du Someș, des Criș, de l'Olt, de la Vedea-Teleorman, de l'Argeș, de la Ialomița, du Buzău, du Siret, du Trotuș).

### *Biologie et phénologie*

Sous l'influence des facteurs climatiques, la biologie de l'insecte vecteur varie beaucoup d'une région à l'autre. *A. maculipennis* et *A. sacharovi* (*elutus*) hibernent à l'état adulte; seule la variété *atroparvus* est semi-hibernante. L'activité hématophage des vecteurs hibernants commence en mars, la ponte fin mars—début d'avril. La première génération d'anophèles — phénomène important pour l'orientation des opérations imagicides — apparaît entre le 8 et le 25 mai dans la campagne danubienne, la Dobroudja, la rive inférieure du Pruth et le Banat, et deux semaines plus tard sur le littoral et dans le nord de la Moldavie. Cinq à sept générations se succèdent jusqu'en automne. Les femelles commencent à former des réserves adipeuses vers la fin d'août.

La période de transmission subit aussi de grandes variations selon la température. Pour l'évolution du cycle sporogonique de *P. vivax* chez le moustique, une température d'environ 16° C est nécessaire. La période favorable à la transmission dure donc 115 jours dans la région de Botoșani et de Iassy, 130 jours dans le sud de la Moldavie, 135 jours dans la Dobroudja et le Bărăgan et 140 dans la vallée du Mureș. Pour *P. falciparum*, il faut une température de 21° C, qu'on observe en général à la fin de juillet et pendant le mois d'août. La période de transmission dure en général 44 jours dans la zone du Birlad et 27 jours à Iassy; elle peut être plus courte pendant les étés frais.

La densité anophélienne, très forte dans les zones inondables, augmente encore beaucoup pendant les années pluvieuses (on a trouvé de 600 à 800 anophèles par habitation au mois de juin). En effet, pendant les pluies de

printemps, de nouveaux gîtes larvaires se forment et ceux qui étaient temporaires deviennent permanents. On trouve jusqu'à 4000-5000 anophèles par habitation, par exemple dans les localités de Ciofliceni (vallée de la Mostiște), de Rața (marécage de Brăila) et dans les localités du delta du Danube.

### Agent étiologique

La répartition quantitative des espèces de l'agent étiologique du paludisme était la suivante jusqu'en 1949: *P. vivax*, 73%; *P. falciparum*, 25,5%; *P. malariae*, 15%.

Du point de vue de l'évolution saisonnière, chaque espèce de plasmodium présente un maximum de fréquence pendant une période particulière. Par exemple, au printemps et en été (avril et août), ce sont les infections à *P. vivax* qui prédominent (80%-90%); en automne (août-novembre), celles à *P. falciparum* (25,50% et même 70% pendant les vagues épidémiques graves), en hiver et au début du printemps, celles à *P. malariae* (à cette époque le nombre de parasités est extrêmement faible).

### Réservoir humain de parasites

En raison de tous les facteurs que nous avons mentionnés, l'endémie paludéenne ne dépasse pas l'altitude de 200 mètres; au-delà, on n'enregistre que des cas sporadiques, le plus souvent importés.

Le paludisme sévit donc dans une zone étroite à la frontière occidentale du pays et dans une autre plus large le long de la vallée du Danube à partir du coude du fleuve à Hinova voisin de T. Severin. Cette dernière zone correspond à toute la surface inondable de la campagne roumaine. L'endémie englobe vers le nord les dépressions de la Jijia, du Pruth, du Birlad et du Siret inférieur. La zone d'endémicité «étranglée» entre le plateau moldave et le plateau de la Dobroudja s'étend ensuite jusqu'à la mer Noire et comprend tout le littoral. Les vallées d'érosion et les terrasses alluvionnaires des affluents du Danube favorisent la pénétration du paludisme dans la région des collines subcarpathiques. Dans ces zones ainsi délimitées, la carte du paludisme mise à jour au 1<sup>er</sup> janvier 1949 (malades à manifestations cliniques ou à examen hématologique positif en 1948) montre que les régions les plus impaludées étaient les suivantes: sur le littoral de la mer Noire, le district de Tulcea; le long du Pruth, Iassy et Covîrlui; et dans la vallée du Danube, Ialomița, Ilfov et Teleorman. Tulcea se place en tête avec 14 897 malades par 100 000 habitants. Viennent ensuite Iassy avec 9187 malades et Covîrlui avec 8370 malades par 100 000 habitants. Par ordre décroissant du taux de morbidité par 100 000 habitants, on peut ensuite grouper les districts suivants: Fălciu, Ialomița, Ilfov, Teleorman, Brăila, qui comptaient de 4000 à 5000 cas. Puis Tutova, Vlașca, Constanța

et Tecuci avec plus de 3000 cas; enfin, Botoșani, Vaslui, R. Sărat, Buzău, Romanați, avec 1280 à 2753 cas. L'impaludation est relativement élevée aussi dans les districts suivants: Roman, Olt, Dolj, Arad, Putna, Medehinti; elle est beaucoup plus faible dans les districts de Baia, Prahova et Dîmbovița (moins de 200 cas par 100 000 habitants). Comme on l'a déjà vu, on a enregistré pendant les années d'après-guerre (1945-46) une forte recrudescence du paludisme et même dans certaines régions un certain degré d'hyperendémicité. C'est ainsi qu'en 1946, dans le village de Beibugeac (Tulcea), on a enregistré dans une population de 622 habitants 774 cas de maladie (cas nouveaux et rechutes); l'indice plasmodique des enfants était de 94,54% dans la saison post-épidémique. Dans les vallées du Danube et du Pruth, le taux de morbidité par 1000 habitants a atteint 108,4 à Piatra-Teleorman, 226,8 à Erbiceni Iassy, 240,6 à Măcin-Galați, 522,7 à Mihai-Viteazu-Ialomița, et 732,5 à Medgidia-Costanța. Sur le littoral, on a déjà vu que la mortalité par paludisme variait de 105 à 210 par 100 000 habitants.

## LUTTE ANTIPALUDIQUE

### Organisation

L'analyse des facteurs épidémiologiques a démontré la gravité de l'endémie paludéenne en Roumanie. Aussi fallait-il, pour la combattre, une vaste organisation et une action soutenue.

#### *Réseau antipaludique*

Se fondant sur l'expérience, les études et recherches des trois stations de lutte antipaludique existant en Roumanie, et sur celles des paludologues soviétiques, le Ministère de la Santé a créé en 1949 un vaste réseau de lutte antipaludique. Il comptait dès le début, outre 28 stations antipaludiques complètes, 36 postes dépendants avec microscopistes et équipes mobiles, et 1 poste indépendant, éloigné des stations, répartis dans les douze régions où régnait une endémie paludéenne moyenne ou intense.

Ces unités comprennent un personnel spécialisé de plus de 800 personnes: médecins paludologues, entomologistes, microscopistes, conducteurs sanitaires, chefs d'équipes, agents de désinsectisation, préparateurs, manœuvres, etc. Elles ont été dotées de laboratoires d'hématologie et d'entomologie, ainsi que d'un équipement de lutte antianophélienne et des moyens de transport nécessaires.

Les unités spécialisées, ainsi que les unités de réseau sanitaire de base (circonscriptions, dispensaires, hôpitaux), ont reçu du Ministère de la Santé des quantités suffisantes de médicaments antipaludiques qu'elles distribuaient gratuitement à la population. Pendant la première étape (1947-48), c'est grâce à la collaboration bénévole des infirmières de la Croix-Rouge,

d'habitants des localités impaludées (instituteurs, élèves des classes supérieures) qu'on a pu donner rapidement et de façon systématique ces médicaments à un très grand nombre de malades. La direction et le contrôle technique sur le terrain ont été assurés au début par les sections spécialisées de l'Institut Cantacuzène et des Instituts d'hygiène de Bucarest, de Iassy et de Timișoara, puis par l'Institut de parasitologie médicale de Bucarest et ses filiales.

### *Personnel*

Pour former un personnel qualifié, on a organisé chaque année, dès 1948, des cours de spécialisation de trois mois pour les médecins paludologues, les entomologistes et les microscopistes. On a également prévu des périodes d'instruction théoriques et pratiques pour les agents de désinsectisation.

Le programme de formation des médecins paludologues et des entomologistes comprend, outre des éléments d'hématologie, l'étude des protozoaires du sang, l'entomologie médicale, la clinique du paludisme, l'épidémiologie, ainsi que l'étude des méthodes de lutte et de prophylaxie; à partir de 1950, on y a ajouté des notions d'hélmintologie, afin d'élargir les activités du personnel spécialisé et de lui confier d'autres fonctions au lieu de le licencier à la suite du recul de l'endémie paludéenne. Les instituts et les sections spécialisées ont fait porter leurs efforts sur les questions suivantes: études et recherches expérimentales sur l'endémie paludéenne; amélioration des méthodes de lutte et d'investigation sur le terrain; perfectionnement du personnel spécialisé; direction et contrôle techniques des opérations; travaux, brochures et traités spécialisés destinés à élever le niveau professionnel du personnel et à éduquer le public.

### *Étapes de la lutte*

Durant une période préliminaire de deux années (1947-48), on s'est efforcé de combattre à l'aide de la chimiothérapie schizonto-gamétocytocide systématique les violentes vagues épidémiques mortelles qui sévissaient le long du littoral, dans la zone de Razelm-Sinoe. Durant cette période, on a recouru également dans quelques localités à la lutte imagicide expérimentale, associée au traitement des malades par des schizonticides et des gamétocytocides ainsi qu'à la chimioprophylaxie.

On a ensuite organisé le programme général de lutte dont les développements comportent quatre étapes.

*Première étape (1949-1950).* A ce moment-là, on a donné la priorité à l'action imagicide pour essayer d'interrompre la transmission de la maladie par l'insecte vecteur. Les insecticides à effet rémanent (HCH et DDT) ont été employés en grand. Dès les premières pulvérisations, on a enregistré une forte baisse de la morbidité par paludisme. A la fin de cette première étape,



on entrevoyait déjà la possibilité de supprimer complètement le paludisme en Roumanie. Parallèlement, on a traité systématiquement les cas de paludisme par les schizontocides et les gamétocytocides et on a appliqué la chimioprophylaxie à certains groupes de la population exposés à l'infection.

*Deuxième étape (1951-1952).* On a cherché, pendant cette période, à améliorer et à consolider les résultats obtenus par la désinsectisation. En même temps, on renforçait la méthode de lutte contre l'infection chez l'homme. Déjà se dessinaient les lignes générales du nouveau plan de lutte antipaludique qui vise à la disparition totale du paludisme. Le personnel qui travaillait sur le terrain a reçu alors de nouvelles instructions: il devait dépister et enregistrer les cas avec plus de rapidité et d'exactitude, confirmer le diagnostic par des examens de laboratoire répétés, et faire suivre le traitement schizontocide d'un traitement clinoprophylactique (voir page 737) pendant toute la saison paludique (avril-octobre).

*Troisième étape (1953-1954).* On a supprimé la désanophélisation imagicide intégrale dans un certain nombre de localités qui avaient été traitées pendant les trois ou quatre années précédentes et où la morbidité avait baissé et restait faible (1 ou 2 cas). Mais, autour de ces localités, on a établi une zone de protection que l'on continuait à traiter aux insecticides. Dans les localités où l'impaludation est restée intense, les désinsectisations massives ont été poursuivies; ailleurs, où elle était moins forte, on a employé la méthode de la désanophélisation « en foyer » et autour du foyer, autrement dit on a traité l'habitation du paludéen et les maisons les plus proches.

D'autre part, le traitement destiné à l'élimination définitive du parasite (guérison radicale), qui avait déjà été appliqué en 1952, a été étendu à tous les paludéens.

*Quatrième étape (à partir de 1955).* L'étape actuelle a pour objet l'élimination du paludisme. On a continué la désanophélisation là où elle était nécessaire. En outre, les entomologistes de l'Institut de parasitologie de Bucarest et des stations antipaludiques étudient très attentivement les manifestations biologiques des espèces vectrices afin de pouvoir déceler chez elles une résistance éventuelle aux insecticides (voir page 742). Toutes les mesures de lutte visent en premier lieu à épuiser le réservoir humain d'hématozoaires. On cherche à dépister tous les cas ainsi que les porteurs de parasites et à obtenir leur guérison radicale.

## Méthodes

### *Lutte imagicide*

La désanophélisation, appliquée à titre expérimental en 1947-48 dans le district de Tulcea fortement impaludé, a donné de si bons résultats que le Ministère de la Santé et ses services techniques ont décidé de l'étendre en

1948 à d'autres foyers paludiques, puis, en 1949, à toutes les régions impaludées du pays.

Comme insecticides, on a utilisé au début une solution de DDT à 5% dans le pétrole ou une solution huileuse de HCH de production locale (« nitroxan ») à 40%, diluée à 6,25% dans le pétrole. Les pulvérisations étaient faites à raison de 40 ml/m<sup>2</sup>, de façon que chaque mètre carré reçût 2 g de DDT pur ou 1 g de HCH pur (0,30-0,37 g d'isomère gamma). Très souvent, la quantité pulvérisée variait suivant le degré de porosité des surfaces à traiter. Pendant les dernières étapes, on a employé quelquefois les produits émulsionnés (DDT à 5% préparé à partir de solutions concentrées émulsionnables à 25%). Les appareils de pulvérisation étaient du type Calimax à pression à main, d'une capacité de 12 litres. A l'intérieur des habitations, on a traité les parois jusqu'à une hauteur de 1 mètre à partir du plancher ainsi que toutes les encoignures, fentes et rainures. On s'est appliqué tout particulièrement à désanophéliser les abris d'animaux, les gouttières et les bords des toits de roseaux. On a vérifié de temps à autre l'efficacité des produits par le test biologique (exposition expérimentale des anophèles à l'insecticide pendant 60 minutes).

Le contrôle de la densité anophélienne a été effectué six mois après les pulvérisations de DDT et deux mois et demi à trois mois après celles d'HCH.

Dans certaines localités, on a évalué la densité des anophèles adultes dans 10%-15% des habitations avant et après le traitement au DDT ou à l'HCH et on a constaté qu'elle avait beaucoup diminué. Par exemple, dans le village de Piatra (région de Bucarest), traité au DDT au début de juin 1951, la densité anophélienne par habitation, qui était de 76,9 dans 100% des habitations contrôlées avant la pulvérisation, n'était plus que de 0,3 dans 25% des habitations 61 jours plus tard. A Medeleni-Iassy, traité à l'HCH le 31 mai 1951, cette densité a passé de 373 dans 100% des habitations à 1,4 dans 20% des habitations (uniquement dans les étables) 81 jours après la désanophélisation.

Quant à l'effet rémanent de l'HCH — insecticide le plus utilisé — on a constaté que les villages traités présentent, par rapport aux villages témoins, une densité anophélienne toujours faible, même 50 à 70 jours après la fin des pulvérisations.

Etant donné la préférence des anophèles pour les lieux habités (maisons, étables) ainsi que la variété des gîtes larvaires et leur répartition étendue qui empêchent presque toute action larvicide, ce sont les insecticides à effet rémanent, pulvérisés dans les habitations, qui se sont révélés être l'arme la plus efficace et la plus économique dans la lutte locale contre le paludisme.

Toutes les opérations de désinsectisation ont été fondées, comme on l'a vu, sur une étude scientifique de l'anophélisme dans le pays: observations phénologiques, densité des adultes et des larves, variations saisonnières des espèces.

La date du début des désinsectisations, fixée à deux semaines avant l'apparition de la première génération, tombait entre le milieu d'avril et le début de mai pour la région d'Arad et la vallée du Danube, dix jours plus tard pour le littoral et le cours inférieur du Pruth, enfin quatorze jours plus tard pour le nord de la Moldavie.

Avant toute action, les entomologistes des stations antipaludiques évaluaient la densité anophélienne dans les localités qui allaient être désinsectisées; dans quelques villages voisins des stations, ils ont même cherché à savoir à quel moment avaient lieu les vols de moustiques des abris aux lieux de ponte et à déterminer les dates des divers stades évolutifs et de l'éclosion de la première génération.

On a pu se rendre compte de l'effet rémanent des insecticides de contact en enregistrant périodiquement la densité des anophèles adultes dans les zones traitées et dans les stations de capture. Si, en un certain lieu, la densité était encore forte, on contrôlait l'efficacité des insecticides à l'aide des tests biologiques appropriés (méthode Simmons) afin de connaître les causes de l'augmentation du nombre des anophèles ou tout au moins de leur persistance (voir page 743).

Pour juger de l'efficacité de l'insecticide, on a aussi quelquefois suivi l'évolution de la densité larvaire.

En général, lorsque la densité anophélienne dépassait un taux de 40 moustiques par habitation dans environ 30% des maisons contrôlées, on estimait que l'effet rémanent n'était pas suffisant et l'on recommençait les pulvérisations.

La courbe établie par la station Murighiol pour les villages de Carasuhatul de Jos et de Beibugeac, où la densité anophélienne était contrôlée chaque semaine, montre que dans ce dernier village, protégé par la chimio-prophylaxie en 1948 et 1949 puis désanophélisé en 1950 seulement, le nombre d'anophèles était très faible, sinon nul, deux semaines après les pulvérisations, soit juste au moment où il aurait dû croître. Au contraire, à Carasuhatul de Jos, qui a été désinsectisé une seule fois en 1949 et que nous avons choisi comme village témoin, la courbe est ascendante à ce moment-là, ce qui est normal.

Si l'on considère la durée de la transmission dans notre pays (4-5 mois) et la durée de la toxicité pour l'anophèle des insecticides utilisés (DDT: 6 mois; HCH: 2½-3 mois), une seule désinsectisation par an, deux semaines avant l'éclosion de la première génération d'anophèles, assure en général une protection suffisante contre les vecteurs.

Le nombre des localités désinsectisées a varié chaque année; la surface traitée a progressivement augmenté. Alors qu'elle était auparavant d'environ 58 millions de mètres carrés, elle a passé de 1949 à 1951 à plus de 80 millions de mètres carrés. En 1952, elle atteignait encore environ 70 millions de mètres carrés (voir tableau I).

**TABEAU I. TYPE DE TRAITEMENTS IMAGICIDES EFFECTUÉS EN ROUMANIE DE 1949 A 1954**

Année	Nombre de localités traitées	Traitement			Surface traitée (km <sup>2</sup> )
		Intégral	En barrage ou partiel	En foyer	
1949	668	656	12	—	57,790
1950	777	772	5	—	76,191
1951	848	841	7	—	81,626
1952	727	713	9	3	70,626
1953	787	668	60	59	66,676
1954	745	604	98	43	58,752

L'intensité de la lutte antianophélienne dépend du taux de la morbidité paludéenne et de la densité anophélienne. Aussi, a-t-on cessé de traiter les localités où le taux de morbidité était devenu négligeable après trois ou quatre années consécutives de désanophélisation. Mais l'endémicité, même faible, qui régnait dans les zones avoisinantes risquait de compromettre les résultats obtenus dans les localités où le paludisme était en voie de disparition. C'est pourquoi on a établi des barrières d'insecticides autour de ces localités, et, à l'apparition d'un cas sporadique, on recourait simplement au traitement « en foyer » (voir page 733).

#### *Lutte antilarvaire*

Par l'intermédiaire du Ministère de l'Agriculture, des travaux hydro-techniques ont été entrepris dans les régions d'Ostrovul-Tâtaru (delta), d'Oltenița-Tatina (Ilfov) et du cours inférieur du Pruth. On a essayé d'améliorer les terrains en protégeant par des digues de vastes surfaces inondables.

Grâce à ces travaux, on a pu cesser en 1950 les pulvérisations dans la plupart des localités, auparavant très impaludées, de la région de Galatz, car la densité anophélienne et la densité larvaire dans les maisons et les abris y étaient très faibles, voire nulles.

L'assainissement des lacs par alevinage, la création de canaux pour empêcher la stagnation des eaux et l'assèchement des marais ont aussi contribué à la diminution des gîtes larvaires. *Gambusia holbrooki*, poisson larvifère provenant surtout du lac de Mangalia, a été répandu dans les eaux en différents points du pays et fait maintenant partie de la faune locale jusqu'au nord de la Moldavie. Dans les petits lacs et les étangs qui n'ont pas pu être assainis, on a fait quelques applications de larvicides.

Pour protéger certains camps d'ouvriers des chantiers situés dans les contrées très impaludées, où les gîtes larvaires sont nombreux et la densité

anophélienne est forte, le programme antipaludique prévoyait l'usage d'insecticides à effet rémanent qui seraient régulièrement pulvérisés par avion pendant tout le cycle d'agressivité du moustique.

On a ainsi répandu, aux intervalles indiqués par les entomologistes, de l'HCH mélangé avec du talc et de la poussière de route, à raison de 0,05 g d'HCH par mètre carré (0,005-0,006 g d'isomère gamma). On jugeait de l'efficacité du traitement en déterminant, dans les stations de capture, la densité larvaire avant et après le traitement.

On a remarqué que ce mélange avait une très forte action toxique sur les larves de culicinés. D'après les recherches de laboratoire faites par la Section d'Entomologie de l'Institut de Parasitologie médicale de Bucarest, le mélange par lequel on obtient une proportion de 0,1 g de substance active par mètre carré (0,0025-0,003 g d'isomère gamma) exerce une action toxique plus rapide sur les larves d'anophèles que le mélange où cette proportion est de 0,05 g/m<sup>2</sup>. Mais l'action toxique de ce dernier reste aussi intense au bout de 24 heures.

### Chimiothérapie

Au cours de la première étape (1949-1950), on a traité les nouveaux cas et les rechutes par les schizontocides et les gamétocytocides. Dans certaines régions, en particulier la zone hyperendémique du littoral, environ 90%-100% des malades ont bénéficié de ce traitement. Les produits suivants ont été employés: *a*) les dérivés de l'acridine (mépacrine, Acriquine, Atébrine); *b*) les biguanides (proguanil, Chlorguanide, Biguanine); *c*) les quinoléines (chloroquine, Plasmochin, Plasmocide).

Jusqu'en 1951, ces médicaments étaient administrés aux doses suivantes:

<i>Médicament</i>	<i>Doses pour adultes *</i>
<b>Schizontocides:</b>	
Acriquine, Atébrine **	3 × 0,10 g par jour pendant 7 jours
Paludrine	3 × 0,10 g par jour pendant 10 jours
Chloroquine	dose totale de 2,5 g à prendre en 3 jours (1,5 g le premier jour)
<b>Gamétocytocides:</b>	
Plasmocide	3 × 0,02 g par jour pendant 5 jours
Plasmochin	3 × 0,01 g par jour pendant 5 jours

\* Chez l'enfant, les doses variaient suivant l'âge.

\*\* Après l'administration des dérivés de l'acridine, suspendre le traitement pendant 5 jours avant d'utiliser les gamétocytocides.

Il était recommandé de traiter les cas dépistés cliniquement tout de suite après avoir récolté le sang sur lame, sans attendre le résultat de l'examen

hématologique. Quand le diagnostic était confirmé et le plasmodium en cause déterminé, on poursuivait le traitement au proguanil s'il s'agissait de *P. falciparum*, puis on administrait un gamétocytocide. Pour *P. vivax* et *P. malariae*, on donnait de l'Acricquine, de l'Atébrine ou, plus rarement, de la chloroquine. Les enfants de 1 à 2 ans étaient traités exclusivement au proguanil, quelle que fût l'espèce de plasmodium.

Au printemps de 1951 (deuxième étape), les résultats obtenus ont été discutés à la Conférence du Paludisme de Bucarest. Vu les progrès réalisés, le Ministère de la Santé demanda alors à tous les services sanitaires d'intensifier la lutte contre le réservoir humain d'hématozoaires afin de le supprimer radicalement. Le nouveau programme préconisait: 1) le dépistage précoce et l'enregistrement correct des cas; 2) la confirmation du diagnostic clinique par l'examen de laboratoire; 3) l'application d'un traitement clinoprophylactique après le traitement schizontocide pendant toute la saison paludique (avril-octobre) des malades nouvellement dépistés ainsi que des cas découverts l'année précédente. Les mêmes mesures devaient être appliquées aux enfants du groupe d'âge 0-14 ans qui présentaient des manifestations cliniques ou qui étaient porteurs de parasites.

On a alors adopté le schéma de traitement suivant:

Médicament	Doses	Observations
Acricquine	Méthode curative 6 × 0,10 g le 1 <sup>er</sup> jour	Bien tolérée, pas d'effets toxiques secondaires
	3 × 0,10 g les 4 jours suivants	Inconvénient: coloration des tégu-ments N'a pas été administrée aux mères qui allaitaient ni aux enfants du groupe d'âge 0-5 ans
	Méthode clinoprophylactique 3 × 0,10 g par semaine	Bien tolérée
Biguanine (Paludrine)	Méthode curative 3 × 0,10 g par jour pendant 7-10 jours	Le moins toxique des antipaludiques employés en Roumanie Surtout utilisé pour les enfants du groupe d'âge 0-5 ans, les mères qui allaitent, les femmes enceintes ainsi que dans la prophylaxie causale des infections à <i>P. falciparum</i> Action lente
	Méthode clinoprophylactique 0,30 g une fois par semaine	
Chloroquine base	Méthode curative 0,90 g le 1 <sup>er</sup> jour 0,30 g les deux jours suivants	Très bons résultats Suppression rapide de la fièvre et disparition des parasites Peu d'effets toxiques secondaires
	Méthode clinoprophylactique 0,30 g en une dose chaque semaine	

Au cours de la troisième étape (1953-1954), on a étendu le traitement (imagicide, chimiothérapique et chimioprophylactique) à toutes les zones d'endémicité réduite, ce qui a provoqué une très forte baisse de la morbidité par paludisme.

Mais le but principal que l'on se proposait, c'était d'éliminer le paludisme avant que les espèces vectrices ne deviennent résistantes aux insecticides, hypothèse envisagée par la Commission technique du Paludisme dès 1950 et appuyée récemment par des auteurs de divers pays (voir page 749). Pour y parvenir, il fallait évaluer l'importance du réservoir humain d'hématozoaires en dépistant systématiquement les cas et le tarir complètement.

C'est pourquoi le Ministère de la Santé recommandait, à partir de 1954, d'examiner le sang de tous les sujets fébriles venant des anciennes zones endémiques, d'étudier individuellement chaque cas et chaque « micro-foyer » que constitue la maison du paludéen. Il fallait établir une fiche épidémiologique pour le malade ou le porteur de parasites, faire des examens hématologiques répétés des habitants de la maison; désinsectiser, procéder au traitement radical des cas, suivi du traitement chimioprophylactique selon le schéma établi.

On a continué à appliquer également d'avril à octobre la prophylaxie médicamenteuse à certains groupes de la population (femmes enceintes, mères qui allaitent, enfants des colonies scolaires, travailleurs des rizières et autres collectivités organisées). Les médicaments étaient distribués par le personnel sanitaire auxiliaire sous la surveillance des médecins des unités antipaludiques.

La Biguanine était administrée aux adultes à raison d'une dose de 300 mg par semaine. Les enfants recevaient une dose appropriée à leur âge. A la population flottante, on donnait une dose quotidienne de 100 mg pendant les dix jours qui précédaient son arrivée en zone impaludée, suivie d'une dose hebdomadaire de 300 mg pendant le séjour, maintenue pendant deux semaines après le départ; aux enfants, on donnait des doses appropriées à leur âge.

L'Acricine (ou l'Atébrine) était administrée deux fois par semaine à raison de 0,20 g pour les adultes et de 0,10 g pour les enfants. On donnait les mêmes doses pendant 15 jours encore aux personnes qui venaient de quitter une zone impaludée. La prophylaxie médicamenteuse collective a fortement contribué à la baisse de la morbidité.

### Résultats

En Roumanie, la lutte antipaludique proprement dite à l'aide des méthodes modernes a commencé en 1949. Les années 1947 et 1948 n'avaient été que des années d'expérimentation des nouveaux produits et des nouvelles techniques, au laboratoire et sur le terrain.

En 1948, un meilleur enregistrement de la morbidité par paludisme avait révélé 338 198 cas (210 111 nouveaux et 128 087 rechutes). Ces chiffres sont même inférieurs à la réalité: on a des raisons de croire que l'enregistrement des cas était encore défectueux, car on aurait dû normalement compter plus de rechutes que de nouveaux cas et, d'autre part, un grand nombre de ces derniers avaient été signalés pendant la période pré-épidémique (avril-mai).

En 1949, après un an d'emploi des imagicides à action rémanente, le nombre des cas était de 233 962, ce qui représente une baisse de 30% environ. En 1950, il n'était plus que de 95 469. La preuve de l'efficacité des pulvérisations était faite. L'année suivante, tout en continuant la lutte imagicide, on passait à une attaque plus systématique du réservoir humain d'hématozoaires. La morbidité subit un nouveau recul important: 42 028 cas en 1951 et 13 830 en 1952.

L'endémo-épidémie continue de reculer au cours des années suivantes: 3114 cas en 1953 et 916 seulement à la fin de 1954 (565 nouveaux cas et 351 rechutes). L'examen hématologique n'en a confirmé que 361. Par rapport à 1948, la diminution est d'environ 99%.

Enfin, en 1955, on n'a enregistré que 367 cas jusqu'à la fin d'octobre; 215 ont été confirmés par l'examen hématologique (*P. vivax* 204; *P. falciparum* 10; *P. malariae* 1). Il s'agissait en général de cas sporadiques; des microfoyers de 4-11 cas se trouvaient exclusivement dans des localités où la méthode imagicide n'avait pas été appliquée avant leur apparition en 1953. Le tableau II montre les résultats obtenus après 7 ans de lutte anti-paludique.

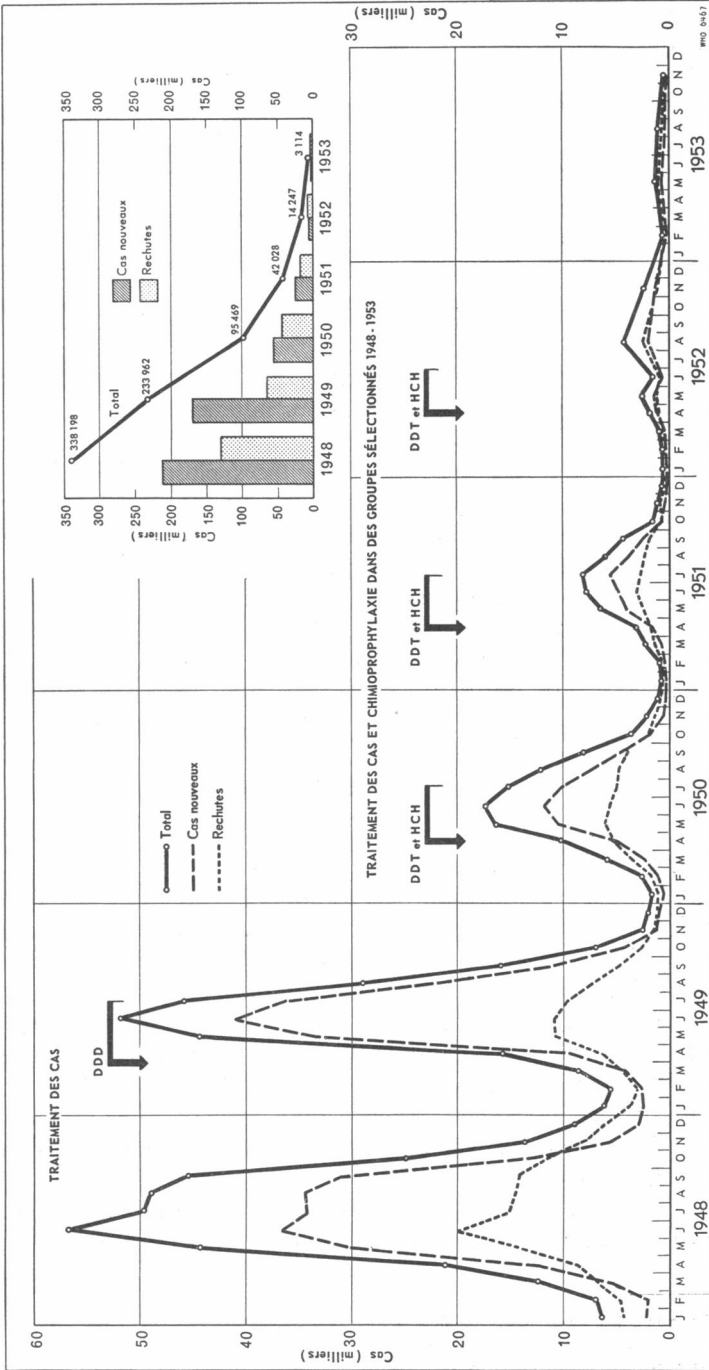
**TABLEAU II. MORBIDITÉ PAR PALUDISME EN ROUMANIE DE 1948 A 1955**

Cas	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955 (janvier- octobre)	Diminution en 1954 par rapport à 1948	
									En nom- bres absolus	En pour cent
Nouveaux	210 111	168 552	55 175	24 685	6 634	1 130	565	265	209 546	99,72
Rechutes	128 087	65 410	40 294	17 343	7 196	1 984	351	102	127 736	99,72
Total	338 198	233 962	95 469	42 026	13 830	3 114	916	367	337 282	99,73

Outre la baisse spectaculaire de la morbidité, la courbe de la fréquence mensuelle des cas pour les années 1948 à 1954 présente certaines caractéristiques (fig. 1):



**FIG. 1. EVOLUTION DE L'INCIDENCE DU PALUDISME EN ROUMANIE, 1948-1953**



1) Le deuxième clocher de fréquence annuelle maximum que l'on enregistrait auparavant pendant les mois de juillet et d'août et qui correspond à la superposition des cas à *P. vivax* et à *P. falciparum* a disparu à partir de 1950 du fait de la diminution considérable des infections à *falciparum*, à la suite de l'action massive dirigée en mai-juin contre l'agent vecteur à l'aide du DDT et du HCH.

2) L'énorme disproportion entre le nombre de nouveaux cas et celui des rechutes observée en 1948 et 1949 diminue progressivement au cours des années suivantes et, pour la première fois, en 1952, le nombre des rechutes est supérieur au nombre de nouveaux cas; situation qui se maintient les années suivantes.

L'efficacité des méthodes de lutte a été continuellement contrôlée par les enquêtes épidémiologiques, effectuées notamment sur le groupe d'âge 0-15 ans.

Ces enquêtes ont montré que les indices plasmodiques et spléniques avaient fortement diminué dans les zones débarrassées des anophèles, ce qui n'était pas le cas dans les zones où l'on se bornait au traitement schizonto-gamétocytocide et à la chimioprophylaxie de groupes choisis.

L'expérience roumaine de 1947 à 1955 constitue un exemple typique de la très grande efficacité de la méthode dite associée: chimiothérapie et chimioprophylaxie systématique sous la protection continue d'imagicides à action rémanente.

## RÉSISTANCE AUX INSECTICIDES

Le succès remporté pourrait cependant être compromis si une résistance aux insecticides apparaissait chez l'anophèle vecteur. Le fait a déjà été observé dans plusieurs pays. Après quatre ans de lutte efficace en Grèce, Georgopoulos<sup>a</sup> et Livadas & Georgopoulos<sup>b</sup> notent les premiers signes de déficience des insecticides: la densité anophélienne est en hausse dans les habitations que l'on a traitées plusieurs années de suite et des foyers de paludisme apparaissent dans des villages où les indices endémiques étaient descendus à zéro. Au Liban, Garrett-Jones & Gramiccia<sup>c</sup> constatent des faits encore plus inquiétants: dans certaines régions, le processus d'acquisition de la résistance est déjà manifeste au bout d'un an et demi de désinsectisation au DDT.

En revanche, la méthode des barrières d'insecticides utilisée contre *A. gambiae* en Egypte a nettement empêché la pénétration du vecteur dans

<sup>a</sup> Georgopoulos, G. D. (1954) *Bull. Wld Hlth Org.*, 11, 855

<sup>b</sup> Livadas & Georgopoulos, G. [D.] (1953) *Bull. Wld Hlth Org.*, 8, 497

<sup>c</sup> Garrett-Jones, C. & Gramiccia, G. (1954) *Bull. Wld Hlth Org.*, 11, 865

les régions où la transmission du paludisme avait été arrêtée. De même, en Guyane britannique, *A. darlingi* a définitivement disparu du littoral, qui est protégé naturellement par une large zone de tourbières très acides où les anophèles ne peuvent se reproduire.<sup>d</sup> Au Brésil, les barrières d'insecticides ont été moins efficaces.<sup>e</sup>

D'après les contrôles d'efficacité des insecticides et les déterminations de la densité anophélienne, il ne semble pas qu'en Roumanie les moustiques aient acquis une résistance aux insecticides. Nous rappelons à l'appui le résultat constamment négatif du test épidémiologique (« aucune recrudescence du paludisme ») dans les zones traitées intégralement durant un certain nombre d'années. Cependant, on peut toujours craindre que cette résistance se développe, surtout après sept années de pulvérisations dans certaines localités. C'est pourquoi il est nécessaire d'étudier les facteurs qui la favorisent et de chercher les moyens de l'empêcher.

M. Duport, M. Sandulesco, A. Cristesco, J. Combiesca et al. ont évalué la densité anophélienne dans deux localités de la région de Bucarest où les conditions sont favorables au développement des moustiques. L'une, Ciofficeni, non traitée, servait de témoin. L'autre, Sarulesti, avait été traitée chaque année, en mai ou juin, de 1949 à 1953 avec de l'HCH, à raison de 1 g de substance active par mètre carré (0,30-0,37 g d'isomère gamma); en 1954, on avait pulvérisé du DDT à raison de 2 g/m<sup>2</sup>. La densité anophélienne par habitation, en été, était inférieure à 10 ans dans 15-18 maisons de la localité traitée, alors que, dans la localité témoin, elle a varié de 568 à 1285 pendant les trois années d'observation (voir fig. 2, 3, 4 et 5).

L'efficacité des insecticides sur les espèces vectrices a été contrôlée au moyen d'un test biologique. Dans des cages murales (type Simmons), des anophèles provenant de localités non traitées ont été mis pendant une heure au contact d'une surface recouverte de terre glaise, blanchie ou non à la chaux, traitée à l'HCH 98 jours auparavant à raison de 1 g/m<sup>2</sup>. Vingt-quatre heures après l'exposition, la mortalité des moustiques était de 100%. Quand les surfaces étaient traitées au DDT à raison de 2 g/m<sup>2</sup> 93 jours auparavant, la mortalité était de 92,50%.

En 1955, les mêmes auteurs ont cherché à savoir si l'emploi répété d'insecticides avait pu provoquer une résistance. Pour cela, on a choisi :

a) des localités où les pulvérisations avaient été poursuivies plusieurs années puis suspendues

Localités	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955
Agigea	HCH	DDT	HCH	HCH	HCH	HCH	DDT	—
Enisala	—	DDT	HCH	HCH	—	HCH	DDT	—
Caraibil	—	—	DDT	HCH	HCH	HCH	DDT	—

<sup>d</sup> Giglioli, G. (1954) *Bull. Wld Hlth Org.*, **11**, 849

<sup>e</sup> Pinotti, M. (1951) *J. Nat. Malar. Soc.*, **10**, 162

b) des localités où les pulvérisations avaient été poursuivies sans interruption de 1948 ou 1949 à 1955 (Zebil, 1952)

Localités	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955
Eforia	HCH	DDT	HCH	DDT	HCH	HCH	HCH	HCH
Zebil	HCH	DDT	HCH	HCH	—	HCH	HCH	HCH
Murighiol	DDT	DDT	HCH	HCH	HCH	HCH	DDT	HCH

et  
DDT

c) deux localités où aucune pulvérisation n'avait été effectuée, l'une où se trouve la fabrique d'HCH et l'autre distante de 10 km environ de la première.

FIG. 2. DENSITÉ ANOPHÉLIENNE A SARULESTI PAR MAISON ET PAR MOIS, 1952-54

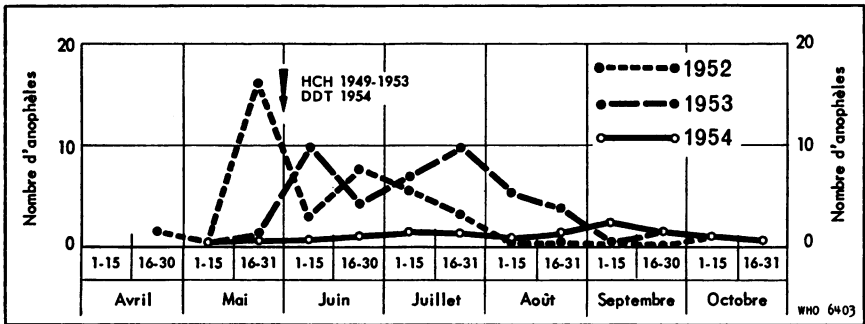
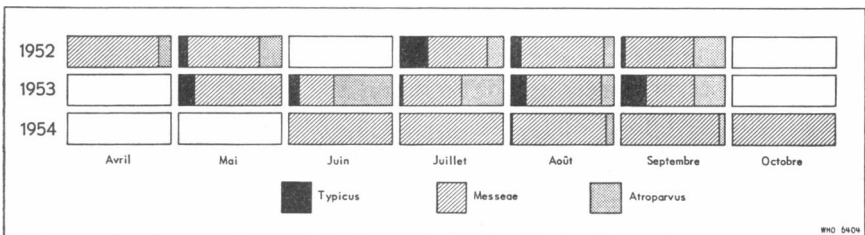


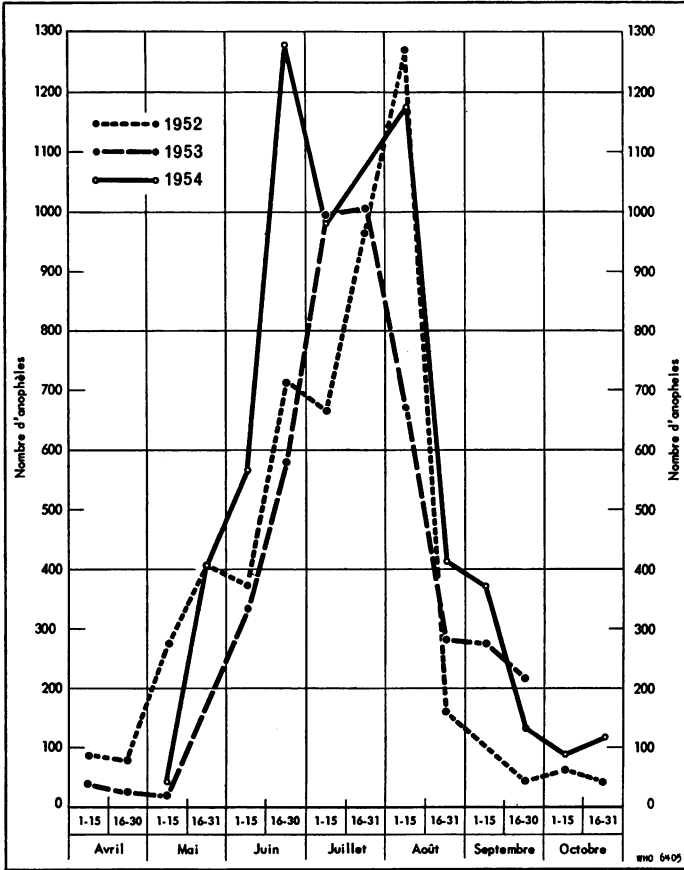
FIG. 3. POURCENTAGE MENSUEL DES DIVERSES VARIÉTÉS D'A. MACULIPENNIS A SARULESTI



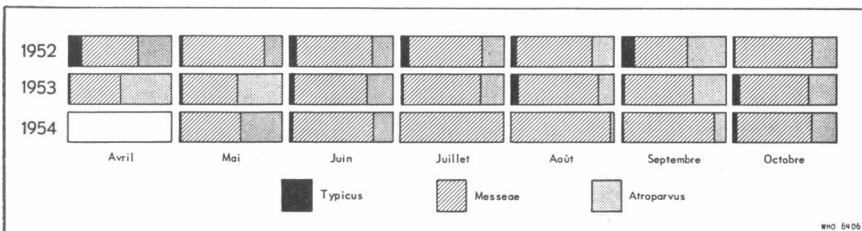
On a procédé 1) à l'évaluation périodique de la densité anophélienne dans les localités des groupes a) et b); 2) à la détermination, au moyen de tests biologiques de la mortalité des anophèles récoltés dans les localités a), b) et c).

La densité anophélienne moyenne était enregistrée pour les groupes a et b tous les 10 jours si possible, dans 10-12 habitations, situées à des distances variables des gîtes larvaires.

**FIG. 4. DENSITÉ ANOPHÉLIENNE A CIOFLICENI PAR MAISON ET PAR MOIS, 1952-54**



**FIG. 5. POURCENTAGE MENSUEL DES DIVERSES VARIÉTÉS D'A. MACULIPENNIS A CIOFLICENI**



Lorsqu'une population anophélienne apparaissait peu après la pulvérisation, on vérifiait l'efficacité de l'insecticide en exposant à son action: 1) en cage murale, des anophèles provenant de localités non traitées; 2) dans des cages à panneaux mobiles de 1000 cm<sup>2</sup>, recouverts d'enduits de terre glaise ou blanchis à la chaux, et traités à raison de 0,30 g/m<sup>2</sup> d'isomère gamma de HCH, des anophèles capturés dans les maisons et étables traitées. Après 30-60 minutes de contact, les anophèles étaient transférés dans des cages d'observation en tarlatane et maintenus à la température ambiante et à un degré d'humidité donné. Le taux de mortalité était déterminé à deux reprises, immédiatement après l'exposition et 24 heures plus tard. Il comprenait aussi les anophèles tombés intoxiqués. Des essais témoins ont été exécutés parallèlement.

On a obtenu en été les résultats suivants :

Groupe a) A Enisala, la densité anophélienne était de 243,2 anophèles par habitation; à Agigea, de 774-878,2.

Groupe b) A Zebil, la densité anophélienne était de 0-10 anophèles par habitation; à Eforia, de 7,1.

Les observations communiquées par les entomologistes des diverses stations ont été à peu près semblables et montrent que la densité anophélienne est beaucoup plus faible pendant l'été dans les localités traitées sans interruption que dans les localités où les pulvérisations ont été suspendues.

Il y a cependant parmi les résultats recueillis des données apparemment paradoxales. C'est ainsi que l'on a observé, dans un village où les pulvérisations n'avaient jamais été interrompues, une densité anophélienne supérieure à celle d'autres villages où l'on avait cessé les pulvérisations. Les tests biologiques ont montré que la résistance des anophèles n'était pas en cause; il s'agissait d'une pullulation étroitement localisée, due à l'élimination rapide de l'insecticide pulvérisé sur des abris à bestiaux en roseaux exposés au vent et à la pluie, dans une région particulièrement favorable au développement des moustiques.

Les différences dans les taux de mortalité entre anophèles provenant de localités du groupe a) et de localités du groupe b) sont trop faibles pour être attribuées à une résistance, et cela d'autant plus que des variations du même ordre s'observent entre lots provenant d'une même localité.

Le taux de mortalité des anophèles (pour la plupart de la variété *maculipennis*) dans les deux localités du groupe c) était de 100% 24 heures après.

D'autres observations avaient été faites en 1954 par Ungureanu et al. au nord de la Moldavie dans une localité traitée au DDT en 1948/49 et à l'HCH en 1950/51; les pulvérisations y furent suspendues en 1952/53. L'année même où l'on fit les observations, on pulvérisa du DDT à 2,5% et deux mois et demi plus tard, c'est-à-dire après l'éclosion de la troisième génération d'anophèles, on effectua un test biologique. On répéta les observations 15 jours plus tard, soit trois mois après la pulvérisation. Les

anophèles capturés dans les abris d'une localité non traitée, à 2,5 km de la précédente, servirent de témoins.

La cage murale pour essais biologiques a été appliquée sur des surfaces de même étendue de divers matériaux : verre, bois, terre glaise et chaux. La concentration en produit actif était de 0,8 g/m<sup>2</sup> sur le verre et le bois et d'environ 1,5 g/m<sup>2</sup> sur la chaux et l'argile. L'exposition des anophèles sur ces diverses surfaces a duré 60 minutes. Les indices de chute des insectes ont été établis sitôt après, car les conditions nécessaires à la vie des anophèles en captivité ne pouvaient être facilement réalisées sur le terrain. Le tableau III indique les résultats de deux séries d'expériences. Les résultats de la première série (2½ mois après la pulvérisation) sont variables : le nombre maximum des chutes après 60 minutes d'exposition se trouve tantôt dans un des groupes tantôt dans l'autre. Au contraire, les chiffres relevés trois mois après la pulvérisation, alors que l'insecticide a subi une inactivation plus marquée, montrent de façon presque constante que les anophèles des localités traitées sont légèrement moins sensibles.

### Expériences de laboratoire

Des recherches effectuées par Ardelean, Cristescu & Tintareanu-Braghina<sup>a</sup> sur le comportement des larves de *A. atroparvus* dans des suspensions aqueuses de DDT et de HCH montrent une sensibilité particulière des larves de tous âges aux effets toxiques de concentrations d'insecticides supérieures à 1/35 000 000. Après un contact de 2-3 jours même une concentration de 1/40 000 000 exerce un effet toxique.

En revanche, on constate une résistance élevée chez les nymphes, qui supportent des concentrations d'insecticides 1000 fois plus fortes que celles que tolèrent les larves. Si 8 sur 20 nymphes ont été intoxiquées, les 12 autres ont continué leur évolution jusqu'au stade adulte.

Des essais effectués sur la sensibilité de spécimens de *A. atroparvus* adultes élevés en laboratoire et soumis durant 15 générations consécutives à des concentrations sous-toxiques de DDT, allant de 0,01 g/m<sup>2</sup> (1<sup>re</sup> génération) à 0,20 g/m<sup>2</sup> (15<sup>e</sup> génération) indiquent :

a) une augmentation de la durée de la période séparant l'éclosion de la ponte, qui est de 10 jours chez les moustiques en expérience et de 5 jours chez les témoins.

b) une diminution de la période larvaire, qui est de 15 jours chez les moustiques en expérience et de 19 jours chez les témoins.

c) une vitalité accrue accompagnée d'une très faible résistance acquise à l'insecticide, non transmise à la descendance.

<sup>a</sup> Ardelean, I., Cristescu, A. & Tintareanu-Braghina, J. (1951) *Buletin Stiintific, Sectiunea de Stiinte Medicale*, 3, 441-444; 573-579

**TABEAU III. SENSIBILITÉ AU DDT D'ANOPHELES PROVENANT DE LOCALITÉS TRAITÉES OU NON TRAITÉES**

Support	Type de bâtiment		Deux mois et demi après pulvérisations				Trois mois après pulvérisations			
			Température (°C)	Nombre d'anophèles exposés	Nombre d'anophèles tombés après 60 minutes	%	Température (°C)	Nombre d'anophèles exposés	Nombre d'anophèles tombés après 60 minutes	%
Verre	Maison	traitée	24	16	13	81,20	28	16	8	50,00
		non traitée	23	19	16	84,21	28	18	12	66,66
	Etable	traitée	23	22	19	86,36	26	16	11	68,75
		non traitée	22	28	17	96,42	26	11	9	81,81
Bois	Etable	traitée	23	17	17	100,00	26	17	2	11,11
		non traitée	22	13	10	71,42	26	13	5	38,40
Terre glaise	Etable	traitée	23	27	9	33,33	26	17	7	41,17
		non traitée	22	19	8	42,10	26	17	6	35,20
Chaux	Maison	traitée	24	18	13	72,20	28	15	2	13,31
		non traitée	23	16	6	37,50	28	14	4	26,60
	Etable	traitée	24	14	5	35,61	24	16	1	6,25
		non traitée	24	14	4	28,50	24	13	3	23,07



Des recherches comparées sur la sensibilité des anophèles capturés provenant de maisons traitées trois années de suite montrent une sensibilité aux effets toxiques de l'insecticide, égale à celle des anophèles capturés dans les localités non traitées.

\* \* \*

En conclusion, on peut dire que jusqu'à maintenant on n'a pas signalé en Roumanie une augmentation de la résistance d'*A. maculipennis* et d'*A. sacharovi* qui rende inefficace la lutte par les insecticides à effet rémanent aux doses de 2 g/m<sup>2</sup> pour le DDT et de 0,25-0,30 g/m<sup>2</sup> pour l'isomère gamma de l'HCH.

Lorsque l'on a constaté une augmentation de la densité anophélienne, à l'occasion de contrôles sur le terrain, on s'est rendu compte qu'il ne s'agissait pas d'une résistance acquise des anophèles aux insecticides, mais que d'autres facteurs intervenaient : mode de cristallisation de l'insecticide, selon la nature de la surface traitée; absorption de l'insecticide par les matériaux constituant la surface; exposition aux intempéries des abris traités; utilisation de formules d'insecticides de toxicité moindre; erreurs de technique dans la pulvérisation ou omission de certaines pièces d'habitation ou de certaines surfaces.

Le problème de la résistance a été discuté au Premier Symposium international sur la Lutte contre les insectes vecteurs de maladies.<sup>a</sup> Les conclusions de ce symposium<sup>b</sup> ont inspiré à la R. P. de Roumanie son plan actuel d'élimination du paludisme, qui a été mis au point par la Conférence du Paludisme de Bucarest en 1955. Les lignes générales en sont les suivantes:

1) Les principes et les méthodes de lutte seront fondés sur de nombreuses recherches épidémiologiques et adaptés aux particularités locales de la biologie, de la bionomie et de la phénologie des vecteurs dans les régions désanophélisées ou non, dans celles où l'on a remplacé la désinsectisation en masse par la désinsectisation « en foyer » et dans celles où le paludisme est déjà éliminé et qui sont protégées par des barrières d'insecticides.

2) La recherche d'éventuelles souches résistantes d'anophèles sera faite systématiquement à l'aide de tous les tests existants. Elle portera sur un très grand nombre d'insectes capturés dans les différentes régions énumérées plus haut.

3) Un an avant d'interrompre complètement la désinsectisation dans une zone où l'on avait abandonné la désinsectisation en masse pour les pulvérisations « en foyer », on effectuera un contrôle clinique et hématologique de toute la population et l'on protégera la zone par de larges barrières d'insecticides.

<sup>a</sup> Voir Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional pour l'Europe et Istituto Superiore di Sanità (1954) *1st International Symposium on the Control of Insect Vectors of Disease*, Rome.

<sup>b</sup> Voir *Chron. Org. mond. Santé*, 1954, 8, 141.

4) Afin que l'on puisse interrompre les pulvérisations d'insecticides, avant que la résistance n'apparaisse chez les vecteurs, on appliquera les méthodes les plus rigoureuses de dépistage et de contrôle épidémiologique et l'on administrera systématiquement à tous les malades et porteurs de parasites le traitement curatif complet.

5) Pendant toutes les opérations, on évitera les doses sub-létales d'insecticides, qui sont les plus favorables à l'apparition de la résistance. A cet effet, on assurera au maximum la bonne conservation et la standardisation du principe actif de l'insecticide. Mieux vaut en tout cas utiliser des doses trop fortes que des doses trop faibles.

6) Autour des régions où le paludisme est déjà éliminé, on élargira progressivement les barrières d'insecticides jusqu'aux frontières nationales et même au delà, après entente avec les pays limitrophes.

Pour ne pas perdre le fruit de la victoire et supprimer à tout jamais le paludisme dans le pays, il faut encore renforcer les cadres du personnel qualifié et assurer une étroite collaboration entre les membres de ce personnel. La surveillance épidémiologique doit être constante; les médicaments antipaludiques et les insecticides doivent être produits en grande quantité et répondre aux normes recommandées par le Comité d'experts des Insecticides de l'OMS.

Ainsi, s'il apparaît de nouvelles souches d'anophèles résistantes, l'homme sera en mesure de se défendre.

## SUMMARY

Between 1924 and 1934, the annual number of malaria cases in Romania, where a third of the country is suitable for the development of vector mosquitos, was of the order of 300 000. An increase in the endemic level was noted between 1941 and 1947, and certain regions suffered from hyperendemic outbreaks.

In 1947, the Technical Commission for Malaria was given the task of reorganizing control measures on a scientific basis, that is to say, in the light of the research carried out by the institutes and demonstration centres into the biology of the vectors, the local strains of parasites, the effectiveness of insecticides and methods for their application under the conditions obtaining locally, chemoprophylaxis and chemotherapy with synthetic drugs.

In 1949 the Ministry of Health set up an extensive malaria-control network, with fixed stations, mobile teams, and haematological and entomological laboratories employing specialized personnel. This network was provided with adequate malaria-control equipment and means of transport.

During the first stage (1949-50), priority was given to imagicidal work, DDT and BHC being used on a large scale. At the same time, malaria cases were treated with schizontocides and gametocides, and chemoprophylaxis was applied to certain population groups exposed to the risk of infection.

During the second stage (1951-52), the previous results were consolidated and improved, and measures against human infection intensified. The general lines of the new plan for the elimination of malaria were already emerging. Cases confirmed in the laboratory had to be notified and schizontocidal treatment was followed by chemoprophylaxis, which was carried out from April to October.

During the third stage (1953-54), imagicidal control was discontinued in some localities which had been treated during the previous 3-4 years. A protective zone where insecticides were still applied was set up around such localities. In regions which were still very malarious, mosquito eradication measures were continued, either on a large scale or in selected foci. Treatment aiming at radical cure was applied to all sufferers from the disease.

Since 1955, the aim of the campaign has been to eliminate malaria, in the first place by drying up the human reservoir of haematozoa. Vigilant surveillance is maintained, so as to detect any appearance of insecticide resistance among the vectors.

The results of these campaigns have been remarkable. Already in 1949 malaria morbidity had decreased by 30%. In 1954 it had fallen by 99% in comparison with 1948. In October 1955 only 367 cases had been notified for the first ten months of the year. This regression of the endemic has been accompanied by various interesting epidemiological features.

The experience in Romania from 1947-55 provides a typical example of the effectiveness of the so-called "joint" method of control, i.e., systematic chemotherapy and chemoprophylaxis, combined with protection by residual imagicides.

No insecticide resistance has been observed either in the field or in the laboratory, where the action of insecticides on the vector species of malaria in Romania has been studied experimentally.

---