

## La résistance aux insecticides chez des vecteurs majeurs du paludisme et son importance opérationnelle

J. HAMON<sup>1</sup> & C. GARRETT-JONES<sup>2</sup>

*Dans le but d'établir l'importance opérationnelle de la résistance aux insecticides des vecteurs du paludisme, les auteurs étudient la résistance de cinq espèces, A. gambiae (résistant à la dieldrine) et A. sacharovi, A. stephensi, A. culicifacies et A. sundaiicus (résistants) au DDT et à la dieldrine.*

*Les populations résistantes n'occupent jamais toute l'aire de répartition de l'espèce et l'extension de la résistance à de vastes zones ne semble pas devoir être redoutée. Cependant ces populations sont aussi bonnes vectrices de paludisme que les populations sensibles. Les perspectives d'éradication de la maladie sont particulièrement sombres lorsque le vecteur est simultanément résistant au DDT et à la dieldrine. Dans de nombreuses régions la résistance est due principalement, sinon uniquement, à l'emploi d'insecticides agricoles ou de larvicides. La réglementation progressive de l'emploi de tels produits par les gouvernements responsables s'impose.*

*Les méthodes recommandées par l'OMS pour la mesure de la résistance, très satisfaisantes lorsque celle-ci est de grande ampleur, doivent être modifiées pour la mise en évidence de résistance de faible intensité.*

Alors que la résistance d'un vecteur du paludisme à un insecticide résiduel a été observée pour la première fois il y a plus de 10 ans, c'est seulement au cours des 4 ou 5 dernières années que la mesure de la résistance aux insecticides a été entreprise à une grande échelle sur le terrain, et que l'évaluation de la sensibilité des vecteurs aux insecticides est devenue une opération de routine même là où l'on ne soupçonne pas la présence de résistance aux insecticides. Au cours des mêmes années l'étude génétique de la résistance aux insecticides a fait l'objet de longues et précises recherches de laboratoire. Ces travaux ont une double répercussion. D'une part ils permettent de satisfaire le besoin grandissant d'étudier la résistance aux insecticides dans le contexte de l'éradication mondiale du paludisme, et d'autre part ils permettent la réalisation de recherches à grande échelle sur le terrain grâce à l'introduction par l'OMS de

tests standardisés. Des trousseaux conçus spécialement pour déterminer la résistance aux insecticides des larves et des adultes de moustiques ont été largement distribués aux entomologistes qui s'intéressent aux réactions des moustiques à l'épandage massif d'insecticides à action rémanente.

L'OMS aide ceux qui s'intéressent à ce sujet à se maintenir au courant des nombreux travaux effectués dans le monde en éditant des circulaires d'information sur le problème de la résistance aux insecticides, et une série de documents qui font le point de la résistance des anophèles aux insecticides. Le dernier document de la série est le WHO/Mal/325/WHO/Insecticides/129, édité en décembre 1961. Les auteurs de cette note prirent part à sa rédaction et ils arrivèrent à la conclusion qu'il était possible de faire une première évaluation de l'importance opérationnelle de la résistance dans de vastes zones où des campagnes d'éradication du paludisme sont en cours ou doivent être prochainement entreprises. La meilleure manière de mener cette enquête semble être d'étudier séparément ceux des vecteurs majeurs de paludisme pour lesquels on dispose des informations les plus complètes et les plus détaillées.

<sup>1</sup> Entomologiste de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer, Paris; Chef du Laboratoire d'Entomologie du Centre Muraz, OCCGE, Bobo Dioulasso, Haute-Volta.

<sup>2</sup> Entomologiste de la Division de l'Eradication du Paludisme, OMS, Genève.

Il a souvent été suggéré que la résistance devait inéluctablement apparaître tôt ou tard partout où les moustiques sont soumis continuellement à l'action des insecticides. La lutte mondiale contre le paludisme apparaît ainsi comme une course contre la montre pour éradiquer la maladie avant l'apparition de la résistance. La résistance devient ainsi un croquemitaine, et l'on hoche mélancoliquement la tête chaque fois qu'un nouveau cas est signalé. Nous espérons que ce document, sans minimiser en aucune façon l'importance de la résistance dans la plupart des zones où elle existe, pourra éclairer sous un jour nouveau la situation actuelle en précisant la répartition géographique de la résistance par rapport à la répartition de chaque vecteur. Si l'éradication du paludisme est réellement une course contre la résistance il est encourageant de noter un succès apparent dans au moins une partie du monde (*A. culicifacies* aux Indes) et de bons espoirs de succès dans une autre (*A. sacharovi* en Grèce, Turquie et Iran).

#### ANOPHELES GAMBIAE GILES

(Fig. 1)

Les premières observations concernant l'apparition d'une population d'*A. gambiae* résistante à l'action de la dieldrine ont été faites dans l'Ouest Sokoto, Nigéria du Nord, par Elliott et Ramakrishna (1956). Dès le premier traitement des habitations à la dieldrine, en 1954, la population d'*A. gambiae* était revenue à sa densité normale deux mois après le traitement dans certaines localités. Cette situation se généralisa à toute la zone traitée à la dieldrine après la seconde campagne d'aspersions, au cours de la saison des pluies 1955, entraînant une intensification marquée de la transmission du paludisme (Ramakrishna & Elliott, 1959, 1960<sup>1</sup>).

Davidson (1956 a, 1956 b) établit que la résistance est monofactorielle, à dominance incomplète, et d'une très grande ampleur. Il détermina qu'une exposition pendant une heure des femelles, dans les conditions standard des tests OMS, à un papier imprégné à 0,4% de dieldrine tue tous les homozygotes sensibles (SS) et laisse survivre les homozygotes résistants (RR) et les hétérozygotes (RS), tandis qu'une exposition d'une heure à un papier imprégné à 4% de dieldrine ne laisse survivre que les homozygotes résistants. Il observa en outre que la résistance s'étend au HCH et aux insecticides

cyclodiènes. De son côté Elliott (1958 a) détermina expérimentalement les concentrations de dieldrine permettant de discriminer les différents génotypes lors de tests de sensibilité larvaires comportant une heure de contact et cinq heures de mise en observation. Ces observations permirent une étude précise de l'extension de la résistance d'*A. gambiae* à la dieldrine en Afrique. Les conclusions de Davidson semblent s'appliquer à toutes les populations d'*A. gambiae* résistantes à la dieldrine observées en Afrique, à l'exception peut-être de celle de Sassandra, Basse Côte d'Ivoire; à Sassandra les tests effectués par l'un d'entre nous en avril 1962 n'ont pas permis de déceler d'individus hétérozygotes, mais seulement des homozygotes sensibles et résistants et cette absence apparente d'hétérozygotes semble due à un type différent d'hérédité de la résistance à la dieldrine.

En Nigéria, Elliott et Armstrong (1957), observent la présence de la résistance à Kano, dans le nord-est du pays, les spécimens résistants étant peu fréquents. Plus tard, Elliott (1959) trouve au contraire dans la même ville 50% de génotypes RR et 42% de génotypes RS; il attribue ce phénomène à l'emploi massif de HCH pour la protection des stocks d'arachide peu de temps après la fin de la seconde guerre mondiale, la sélection s'étant faite par l'intermédiaire des gîtes larvaires.

Dans la région du Sokoto Occidental, Nigéria, Armstrong et al. (1958), puis Ramakrishna et Elliott (1959) observent que le facteur de résistance est présent jusqu'à 23 kilomètres en dehors des zones traitées par les insecticides, et que, deux mois après le premier traitement par l'HCH des habitations d'une vaste zone, 86% des *A. gambiae* correspondent aux génotypes RR et RS, indiquant une sélection intense et rapide. Dans la zone traitée depuis 1954 au HCH la population d'*A. gambiae* est composée uniquement de génotypes RR, alors que dans la zone qui a été traitée à la dieldrine en 1954 et 1955, puis au HCH on trouve un mélange de génotypes RR et RS. Ces observations sur le terrain confirment les études de laboratoire de Davidson et Pollard (1958) qui montrent que les traitements à la dieldrine sont absolument inefficaces contre les génotypes RR et très peu efficaces contre les génotypes RS, alors que le HCH est peu efficace contre les génotypes RR, mais tue pendant plusieurs semaines les génotypes RS dans des conditions simulant celles de l'application sur le terrain.

En Haute Volta des populations résistantes à la dieldrine apparaissent dans deux villages isolés, 20 à

<sup>1</sup> Ramakrishna, V. & Elliott, R. (1960) Document de travail non publié, WHO/Insecticides/106-WHO/Mal/259.

FIG. 1  
RÉPARTITION DE *A. GAMBIAE* ET DE SES SOUCHES RÉSISTANTES



-  Répartition approximative de l'espèce
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance à la dieldrine
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT et à la dieldrine

21 mois après leur premier traitement à la dieldrine (Hamon et al., 1957), et 24 mois exactement après le premier traitement la population d'*A. gambiae* est composée presque exclusivement d'homozygotes résistants. En six mois, les indices parasitaires des habitants de ces deux villages, qui avaient considérablement baissé au cours des 20 mois suivant le premier traitement à la dieldrine, reviennent à leur niveau initial. Des femelles d'*A. gambiae* résistantes

sont observées en 1957 dans un rayon de 15 à 38 kilomètres autour des villages traités à la dieldrine ou de l'ancienne zone traitée à l'HCH en 1953-1954, en proportions variables (5 à 33% de RR et RS) par Hamon et al. (1958). En 1958, une enquête menée dans un rayon de 150 km environ autour de Bobo Dioulasso, dans des villages n'ayant jamais été traités par aucun insecticide, et très éloignés des zones traitées, montre la présence en plusieurs points d'un

pourcentage appréciable de génotypes résistants (Hamon et al., observations non publiées).

Au Libéria, des populations d'*A. gambiae* résistantes à la dieldrine sont découvertes en 1957, environ 2 ans après le premier emploi de cet insecticide dans le traitement des habitations, par Schoof et McChristie et par Ramsdale. Elliott observe que dans toute la zone anciennement traitée à la dieldrine la population d'*A. gambiae* est composée presque exclusivement de génotypes RR. Des génotypes RR ou RS se rencontrent également en République de Guinée, à 12 km de la zone traitée à la dieldrine (Guttuso), et malgré le retrait de la pression insecticide de la dieldrine début 1958, Petrides, en juin 1959, trouve encore une majorité de génotypes RR et RS parmi les *A. gambiae* d'un village jamais traité, mais inclus dans l'ancienne zone dieldrine. Selon Guttuso, l'apparition de la résistance à la dieldrine a entraîné une forte poussée épidémique de paludisme dans les zones traitées à la dieldrine et dont les habitants avaient en partie perdu leur immunité.

En Côte d'Ivoire, des spécimens d'*A. gambiae* résistants à la dieldrine sont observés en 1958 dans des villages non traités des environs d'Abidjan, la proportion des génotypes RR et RS diminuant de 23 à 8% selon que les points de capture des *A. gambiae* sont à 5 ou 17 km d'Abidjan, ville traitée depuis des années au DDT, à la dieldrine et au HCH (Adam et al., 1958 a, 1958 b). Une population d'*A. gambiae* composée à 97% de génotypes RR et RS est également décelée à La Bia, près de la frontière du Ghana, alors que cette agglomération a été traitée pour la première fois 10 mois auparavant, les maisons ayant été aspergées de dieldrine et les gîtes larvaires de HCH (Adam et al., 1958 a). Enfin en 1961 et en 1962, dans des villages apparemment jamais traités par aucun insecticide des régions de Man (Le Berre, cité par Hamon et al., 1962) et de Sassandra (Hamon), ont été trouvés des *A. gambiae* résistants à la dieldrine. Dans la région de Man il y avait 4% de génotypes RR et 10% de génotypes RS. Dans la région de Sassandra il y avait 93% de génotypes RR, mais pas de génotypes RS et, en outre, la sensibilité d'*A. gambiae* au DDT était anormalement réduite, la CL 100 étant de 4% de DDT pendant 4 heures. Nous devons indiquer qu'en Côte d'Ivoire des tonnages énormes de HCH sont depuis quelques années déversés sur les plantations de café et de cacaoyers, entraînant certainement la présence d'une pression insecticide considérable au niveau des gîtes larvaires et peut-être des lieux de repos naturels des adultes.

En Sierra Leone, Elliott (1959) a observé chez *A. gambiae* 12% de génotypes RR et 54% de génotypes RS.

Au Sud Dahomey, en février 1959, après deux ans et demi de traitements domiciliaires à la dieldrine, Holstein observe dans la zone traitée une petite proportion de génotypes RS, alors qu'il n'en trouve pas trace dans les villages non traités voisins. En mai-août 1957, Holstein & Ramsdale n'avaient pas pu détecter de spécimens résistants dans la zone traitée à la dieldrine. Un an après la découverte des premiers génotypes résistants, Aswall rapporte que dans la zone traitée à la dieldrine les indices sporozoïtiques d'*A. gambiae* sont revenus sensiblement au niveau observé sept ans auparavant, avant le début des campagnes antipaludiques; il faut noter toutefois que ces observations d'Aswall correspondent non seulement à une population d'*A. gambiae* résistante à la dieldrine, mais aussi à un traitement des habitations à la dieldrine vieux de deux ans. En ce qui concerne la persistance de la résistance à la dieldrine, Ramakrishna & Thélin trouvent qu'en 1961 la population d'*A. gambiae* de Cotonou est encore entièrement composée de génotypes RR.

Dans le Sud Togo, en août-septembre 1959, après plus de trois ans de traitements domiciliaires à la dieldrine, Petrides observe à Lomé plus de 87% de génotypes RR et RS, mais n'en découvre aucun dans les villages plus à l'intérieur des terres, également traités à la dieldrine. On peut supposer que la sélection a été accélérée à Lomé par l'emploi régulier de larvicides par le Service d'Hygiène de la ville.

Dans la région de la Volta, Sud Ghana, la résistance à la dieldrine aurait été suspectée en décembre 1959, et en août-septembre 1960 Coker trouve 50 à 72% de génotypes RR parmi des *A. gambiae* provenant de villages traités à la dieldrine depuis deux ans, ou provenant de villages non traités, mais situés dans une zone où l'HCH est employé à des fins agricoles. Dans une zone non traitée voisine, la population d'*A. gambiae melas* est restée normalement sensible à la dieldrine (aucune résistance aux insecticides n'a été prouvée jusqu'ici chez *A. gambiae melas*).

Dans la région de Maroua, Nord Cameroun, Mouchet & Cavalie (1959) trouvent 74% de génotypes RR ou RS dans le village de Kaélé, traité depuis deux ans à la dieldrine, mais n'en trouvent aucun dans une zone non traitée voisine; l'apparition de la population d'*A. gambiae* résistante se traduit par une épidémie de paludisme, le traitement des habitations à la dieldrine ayant été auparavant très efficace et ayant entraîné une perte d'immunité,

ou sa non-apparition, dans tous les groupes d'âge (Cavalié). Dans la région de Mbalmayo, Sud Cameroun, une petite épidémie de paludisme s'est déclarée fin 1960, après quatre ans de traitement à la dieldrine, et plus d'une année après la dernière capture d'un spécimen d'*A. gambiae* (Noël); l'enquête faite en décembre 1960 (Gariou & Mouchet, 1961) montre l'existence d'un petit foyer d'*A. gambiae*, composé à 99 ou 100% de génotypes RR. Une enquête faite en même temps par Gariou (cité par Noël) dans la région d'Eséka, à une très grande distance de Mbalmayo, vers Douala, montre également la présence d'une population d'*A. gambiae* résistante à la dieldrine dans une zone traitée à l'aide de cet insecticide. Depuis, la résistance à la dieldrine a été observée dans la banlieue de Douala, dans la région forestière du Sud, ainsi que dans les agglomérations de Bertoua et de Ngaoundéré, dans les savanes du Centre Cameroun (Bailly-Choumara, communication personnelle). Il est bien difficile de déterminer comment s'est faite la réinvasion de la région de Yaoundé, d'où *A. gambiae* semblait avoir disparu, le gène de résistance à la dieldrine étant présent actuellement dans tout le Cameroun.

Au Mali, les premières observations sur la présence de la résistance d'*A. gambiae* à la dieldrine ont été faites dans la région de Koutiala par Adam en août 1958, dans un village non traité aux insecticides, où 3% environ des femelles étaient des génotypes RR ou RS. En août 1960, à Bougouni, également non traité, Eyraud a trouvé dans la population d'*A. gambiae* 35% de génotypes RR et 17% de génotypes RS (Hamon, Eyraud et al., 1961). Il est possible que cette résistance soit une conséquence lointaine de l'emploi massif d'insecticides sur les plantations de coton de l'Office du Niger, environ 100 kilomètres plus au Nord.

Dans la République du Congo (Brazzaville), la résistance d'*A. gambiae* à la dieldrine vient d'être découverte à Brazzaville en février-avril 1961 (Adam & Souweine, 1961), avec 86% de génotypes RR et 11% de génotypes RS, et à Pointe Noire par Nguy, en avril 1961, avec 92% de génotypes RR. Ces deux villes ont été traitées à l'aide d'une grande variété d'insecticides, dont le HCH et la dieldrine, pendant des années.

Les études de Davidson (1956 a, 1956 b, 1958) et celles de Davidson & Jackson (1962)<sup>1</sup> ont montré que chez *A. gambiae* les hétérozygotes mâles RS

sont souvent stériles, alors que les femelles correspondantes sont fertiles. Cette stérilité mâle n'est pas due au croisement de souches résistante et sensible, mais au fait que les différentes populations d'*A. gambiae* semblent se classer toutes en deux formes, A et B. Toutes les souches de la forme A sont interfertiles, ainsi que les souches de la forme B entre elles, tandis que tout croisement entre une souche de la forme A et une souche de la forme B produit des mâles stériles. Une étude détaillée de Coronel<sup>2</sup> a révélé chez les 15 souches de laboratoire étudiées initialement par Davidson & Jackson, quelques différences morphologiques minimales, mais significatives, entre les formes A et B; malheureusement l'étude ultérieure de 4 nouvelles souches par Davidson (comm. pers.) montre que ces caractères morphologiques ne sont pas constants. L'importance pratique de cette stérilité possible des hétérozygotes mâles n'est pas encore connue; elle suffit toutefois, lorsque les souches sensibles et résistantes n'appartiennent pas à la même forme, à empêcher l'étude, à l'aide de la loi de Hardy-Weinberg, de la dynamique des populations composées d'un mélange des différents génotypes.

Davidson (loc. cit.) a en outre observé que les homozygotes résistants sont moins sensibles que les autres génotypes à des conditions d'environnement défavorables. C'est ainsi que lors de l'étude initiale sur la résistance d'*A. gambiae* à la dieldrine, les œufs envoyés du Nigéria à Londres provenaient d'une population comprenant environ 17% de génotypes RR; or après de longs délais de route, sur les milliers d'œufs envoyés, deux cents environ éclosent, et donnent des adultes correspondant uniquement au génotype RR.

Les observations faites sur le terrain, au Nigéria, au Libéria, en Haute Volta et au Cameroun, montrent que les populations résistantes permettent une reprise intense de la transmission du paludisme provoquant même des épidémies de paludisme lorsque l'immunité des populations a diminué pendant la période d'efficacité de la dieldrine. Ramakrishna & Elliott (1960), puis Adam et al. (1960) ont montré que les indices sporozoïtiques des populations sensibles et résistantes étaient très voisins, au Nigéria comme en Haute Volta, et qu'en Haute Volta le taux quotidien moyen de survie était voisin de 0,92 chez une population composée à 99% d'homozygotes résistants.

<sup>1</sup> Davidson, G. & Jackson, C. E. (1962) Document de travail non publié, WHO/Mal/328 (article 1).

<sup>2</sup> Coronel, L. T. (1962) Document de travail non publié WHO/Mal/328 (article 2).

La sélection de populations d'*A. gambiae* résistantes à la dieldrine est généralement très rapide du fait du grand avantage que possèdent les génotypes RR et RS vis-à-vis des génotypes SS en présence de dépôts résiduels de dieldrine, et dans une moindre mesure de HCH. Le cas de sélection le plus rapide connu (Adam et al., 1958 a) correspond à un traitement simultané des habitations et des gîtes larvaires. En règle générale le gène de résistance d'*A. gambiae* à la dieldrine tend à diffuser dans les zones non traitées et à se maintenir après le retrait de la pression insecticide. Jusqu'ici aucun cas de retour à des populations d'*A. gambiae* sensibles à la dieldrine n'a été signalé sur le terrain. Cependant Ramakrishna (comm. pers.) signale que les adultes élevés par Davidson à partir d'œufs envoyés de Tungan Buzu, Nord Nigéria, se sont montrés sensibles à la dieldrine, alors que cette localité est une de celles où existait la résistance à la dieldrine en 1956, dernière année d'emploi du HCH et de la dieldrine dans le Nord Nigéria. Il serait souhaitable d'entreprendre d'autres études sur le retour à la sensibilité des populations résistantes d'*A. gambiae*, dans la nature.

Les populations d'*A. gambiae* résistantes à la dieldrine et au HCH sont normalement sensibles au DDT (Hamon et al., 1957, 1962; Ramakrishna & Elliott, 1959; Adam & Souweine, 1961) bien que les premières observations sur le terrain aient conclu à une diminution nette de sensibilité au DDT des populations résistantes (Elliott & Ramakrishna, 1956). Cependant l'effet irritant du DDT sur *A. gambiae* est tel que dans certains cas il semble empêcher l'interruption de la transmission du paludisme par cet insecticide: une certaine proportion des femelles se nourrissant dans les habitations traitées au DDT quitte généralement les habitations avant d'avoir reçu une dose létale d'insecticide (cf. par exemple: Davidson, 1953; Cavalie & Mouchet, 1961<sup>1</sup>).

En Afrique Centrale et Orientale, où l'absence du gène de résistance à la dieldrine chez *A. gambiae* est confirmée par la non-apparition de populations résistantes dans les zones traitées depuis de nombreuses années à l'HCH ou à la dieldrine, de nombreux enquêteurs ont observé des survivants dans les lots de femelles exposés pendant une heure à 0,4% de dieldrine lors des tests OMS. Muirhead-Thomson a observé seulement 63% de mortalité à cette concentration en Rhodésie du Sud; Bransby-Williams a signalé un survivant sur 135 femelles

exposées à 0,5% de dieldrine à Magugu, Tanganyika; et Holstein a constaté que même des expositions à 1% de dieldrine et à 4% de DDT n'entraînaient pas 100% de mortalité dans la plaine de la Ruzizi, Kivu. Néanmoins, la colonie de laboratoire issue des survivantes des tests d'Holstein, étudiée à Londres par Davidson (1958) était normalement sensible au DDT comme à la dieldrine. Parmi les données publiées sur ce sujet, Armstrong (1958) enregistre des CL 100 légèrement supérieures à 0,5% de dieldrine dans la colonie d'*A. gambiae* d'Arusha, Tanganyika, comme chez des *A. gambiae* sauvages à Dar es Salam. Smith (1959) note également une survie de presque 0,5% des femelles exposées à 0,4% de dieldrine dans la région du South Pare, Tanganyika, et signale que la descendance de deux de ces survivants était normalement sensible à la dieldrine; cette région a d'ailleurs été traitée pendant quatre ans à la dieldrine sans la moindre indication de résistance à la dieldrine chez les anophèles.

Les concentrations discriminatoires proposées pour établir la proportion de chaque génotype présente dans un échantillon d'une population d'*A. gambiae* peuvent donc dans certains cas donner des informations inexactes. Nous devons noter qu'une partie des informations mettant en doute la valeur des doses discriminatoires proviennent de tests faits à l'aide de papiers imprégnés localement, n'offrant pas toutes les garanties d'homogénéité que donnent les papiers imprégnés industriellement en Suisse pour le compte de l'OMS; de minimes différences dans l'épaisseur du papier ou dans le taux d'imprégnation peuvent modifier considérablement les CL 50 et 100 (Oppenoorth). Nous croyons en outre que les observations faites dans la plaine de la Ruzizi indiquent une tolérance de vigueur entraînée par l'emploi d'insecticides agricoles car la sensibilité au DDT était aussi anormalement basse. Des faits analogues ont été observés par Elliott (1959) dans la région d'Ibadan, Sud Nigeria, alors que l'enquête détaillée montrait nettement qu'il n'y avait pas de résistance à la dieldrine, ou alors une résistance d'un type différent de celui caractérisé par Davidson. Dans la région d'Accra, Sud Ghana, Holstein et al. (1960)<sup>2</sup> ont constaté des variations importantes de la CL 100 d'*A. gambiae* à la dieldrine, passant de 0,4% en saison des pluies à 1,2% en saison sèche, et considèrent qu'il s'agit de variations saisonnières de sensibilité; ils n'ont malheureusement pas étudié la sensibilité de la descendance des

<sup>1</sup> Cavalie, P. & Mouchet, J. (1961) Document de travail non publié WHO/Mal/323.

<sup>2</sup> Holstein, M. H., Cullen, J. R. & Rivola, E. (1960) Document de travail non publié WHO/Mal/269.

survivants, et leurs résultats sont à la limite de la signification statistique étant donné le petit nombre de femelles étudié.

#### Résumé

1. *A. gambiae* est le seul des vecteurs majeurs étudiés ici dont la résistance soit limitée au groupe dieldrine-HCH. Les autres ont tous présenté de la résistance au DDT en un point ou un autre de leur aire de répartition.

2. Le facteur de résistance à la dieldrine semble présent dans toute l'Afrique Occidentale, mais n'a pas encore été décelé en Afrique Orientale.

3. Les populations résistantes à la dieldrine apparaissent souvent rapidement à la suite de l'emploi de la dieldrine ou du HCH, et se maintiennent pour une durée indéterminée en l'absence de toute pression insecticide.

4. Le gène de résistance à la dieldrine ne semble pas diminuer la longévité d'*A. gambiae* ni sa capacité de transmettre le paludisme humain. Les individus résistants restent au repos sur les parois traitées comme si elles n'avaient pas été traitées.

5. Cette résistance à la dieldrine est un des obstacles majeurs aux projets d'éradication du paludisme en Afrique de l'Ouest hors de la zone

forestière, du fait de l'efficacité insuffisante du DDT contre *A. gambiae* dans la zone de savanes.

6. Des individus sensibles peuvent parfois survivre à une exposition à 0,4% de dieldrine dans les conditions standard, et la détection de la présence d'individus résistants est donc plus certaine si les tests sont effectués avec les concentrations de 1,6 et 4% de dieldrine en même temps qu'avec la concentration de 0,4%.

7. La fréquence des différents génotypes observée dans des échantillons étudiés au laboratoire peut différer de leur fréquence réelle dans la nature si les échantillons proviennent d'œufs transportés sur de longues distances et dont beaucoup sont morts du fait du transport.

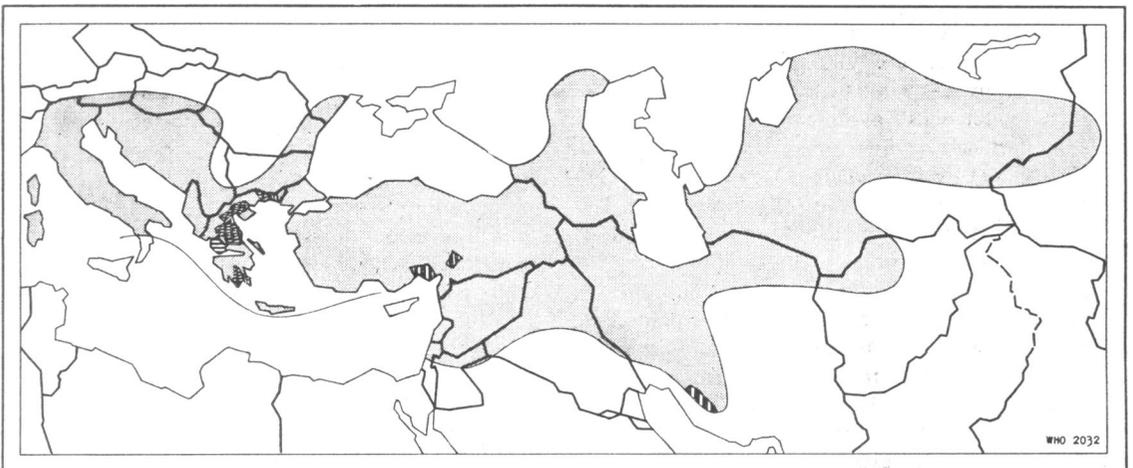
8. Les études cytogénétiques (Frizzi & Holstein, 1956; Holstein, 1957) n'ont pas permis de différencier les individus sensibles des individus résistants.

#### ANOPHELES SACHAROVII FAVRE

(fig. 2)

Bien que cette espèce ait une très grande aire de répartition, presque entièrement couverte par des campagnes d'éradication du paludisme, elle n'est résistante aux insecticides que dans des zones limitées assez éloignées les unes des autres.

FIG. 2  
RÉPARTITION DE *A. SACHAROVII* ET DE SES SOUCHES RÉSISTANTES



-  Répartition approximative de l'espèce
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance à la dieldrine
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT et à la dieldrine

Les principales observations concernent la Grèce où, après cinq années de traitements au DDT ayant entraîné une raréfaction marquée de l'espèce, même dans les locaux non traités, Livadas (1951)<sup>1</sup> constate dans le district de Laconie (Sud du Péloponnèse) la réapparition de fortes densités anophéliennes dans les locaux traités quelques semaines seulement après la pulvérisation du DDT, une partie au moins des femelles ne semblant pas irritée par l'insecticide.

Le phénomène est confirmé lors de la campagne de 1952, les femelles capturées sur des surfaces traitées depuis un mois montrant un taux de survie de 80% dans les 24 heures suivant leur capture (Livadas & Georgopoulos, 1953). Aucun procédé standardisé d'évaluation de la sensibilité aux insecticides n'est alors disponible, mais Livadas & Georgopoulos font cependant des essais d'intoxication expérimentale avec des cages constituées par des panneaux traités; ces essais suggèrent une faible sensibilité au DDT et au HCH, mais une très grande sensibilité à la dieldrine et au chlordane. Cette apparente résistance au DDT n'entraîne d'ailleurs pas de reprise de la transmission du paludisme, le réservoir de virus étant très réduit.

La même année, alors que la majorité des habitations était toujours traitée au DDT, l'emploi de chlordane à très petite échelle, dans le village de Skala (Laconie), ne donna pas de résultats satisfaisants. Les femelles d'*A. sacharovi* capturées au repos dans les habitations traitées au chlordane montrent, après 24 heures de mise en observation, un taux de survie aussi élevé que celui des femelles provenant des habitations non traitées (Georgopoulos, 1954).

Belios (1954) pense avoir établi une corrélation entre la présence de fortes densités anophéliennes dans les habitations correctement traitées au DDT (d'après les dosages chimiques d'insecticide) et les cas de primo-infections palustres, mais n'a pas fait de mesure de la sensibilité des femelles d'*A. sacharovi* au DDT.

Toutes ces informations manquent de précision, car d'autres facteurs que la résistance aux insecticides entrent en ligne, et notamment la formulation de l'insecticide, la nature des parois traitées, la dose effectivement appliquée au mètre carré, etc. Les premières données chiffrées sont celles des enquêtes menées dans le Péloponnèse en 1953-1954 par Livadas & Thymakis (1956)<sup>2</sup>. Employant la méthode

de Busvine-Nash ils trouvent une CL 50 de 1,4 à 2,7% de DDT, et indiquent que de 1953 à 1954, dans un même village, la CL 50 de DDT, par application topique, est passée de 0,08 à 0,32 microgramme.

L'enquête de Belios & Fameliaris (1956) sur la sensibilité des larves d'*A. sacharovi* aux insecticides dans le district d'Arcadie (Péloponnèse) montre des CL 90 extrêmement élevées pour les insecticides cyclodiènes, et modérées pour le DDT (chlordane: 7 p.p.m. — dieldrine: 22 p.p.m. — DDT: 0,5 p.p.m.). Ces auteurs insistent sur l'emploi généralisé des larvicides à base de DDT depuis 1947, et à base de chlordane et de dieldrine en 1955-1956. Belios (1961) indique que les insecticides du groupe cyclodiène ont été largement employés dans les habitations depuis 1954. L'inefficacité des larvicides se fait sentir également dans l'Epire et les Iles Ioniennes.

Belios (1957) décèle la présence de femelles résistantes à la dieldrine dans le district de Thessalonika, où la CL 50 varie de 1,9 à 9%. Bien que ces chiffres, obtenus par extrapolation, ne soient pas exacts, ils n'en indiquent pas moins une forte résistance. Les CL 50 au DDT, estimées dans les mêmes conditions, varient de 1,5% à 11%. La même année, Hadjini-colaou (1957) confirme la présence de femelles résistantes au DDT en divers points de Grèce, la CL 50 la plus élevée étant observée dans le district de Laconie, où elle dépasse 4%; il note que les sensibilités au HCH et à la dieldrine varient généralement dans le même sens que la sensibilité au DDT.

*A. sacharovi* est une espèce du groupe *maculipennis*. Plusieurs autres espèces de ce groupe ont une faible sensibilité naturelle aux insecticides, et acquièrent facilement une tolérance de vigueur marquée lorsqu'ils sont soumis à une pression insecticide. En outre leur sensibilité au DDT, et dans une moindre mesure à la dieldrine, varie considérablement selon qu'ils sont ou non en état de diapause (Zulueta et al., 1957 b). Davidson (1958) a souligné de son côté qu'il est assez difficile, dans la majorité des observations faites avant 1958, de distinguer entre la tolérance de vigueur et la vraie résistance, les durées de contact des femelles avec les insecticides n'ayant jamais dépassé une heure lors de la réalisation des tests de sensibilité.

Zulueta (1959) lors d'une enquête réalisée en 1958 dans deux zones du Péloponnèse et une zone de Macédoine, et concernant le comportement des vecteurs aussi bien que leur sensibilité aux insecticides, démontre de façon indiscutable qu'il s'agit, dans deux au moins des zones visitées, de résistance au DDT et à la dieldrine. Dans l'exposition à 4% de

<sup>1</sup> Livadas, G. A. (1951) Document de travail non publié WHO/Mal/74.

<sup>2</sup> Livadas, G. A. & Thymakis, K. (1953) Document de travail non publié WHO/Mal/80 & Add. 1.

DDT, en accroissant la durée du contact de 1 à 8, puis à 12 heures, il observe toujours des survivants à Skala (Laconie) et à Nisseloudi (Macédoine). Dans les trois zones visitées, des expositions de 18 heures à 4 % de dieldrine n'entraînent pas une mortalité complète. Dans son étude de l'irritabilité par le DDT, Zulueta constate que dans le district de Laconie, où la résistance au DDT est la plus forte, les *A. sacharovi* sont beaucoup moins irritables par le DDT que dans les zones où la résistance est moins marquée, ou bien n'existe pas, comme en Roumanie. Il conclut que c'est la grande irritabilité d'*A. sacharovi* au DDT qui a ralenti la sélection d'une population résistante. Il explique ainsi la proportion généralement réduite des individus très résistants au DDT, la résistance à la dieldrine étant nettement plus marquée. On peut évidemment prendre le problème sous un autre angle, et dire que les individus résistants étant peu ou pas irritables par le DDT, plus une population comprendra d'individus résistants, moins elle sera irritable, la moindre irritabilité d'*A. sacharovi* dans certaines zones étant alors un effet de la résistance au lieu d'en être la cause.

Belios (1960-1961) <sup>1</sup> a fait depuis 1958 des enquêtes couvrant presque toute la Grèce, montrant que le niveau moyen de résistance au DDT et à la dieldrine reste à peu près constant, depuis 1957-1958, avec des fluctuations locales. Cette situation existe peut-être depuis beaucoup plus longtemps, mais les premières enquêtes importantes basées sur les tests standardisés datent seulement de cette période. Une étude comparée des pulvérisations insecticides effectuées à l'intérieur des habitations depuis 1946 et des niveaux de résistance ne montre aucune corrélation entre les deux. Par exemple la plus forte résistance d'*A. sacharovi* à la dieldrine et au DDT provient d'Asté-  
 rion (Laconie) qui a été traité 9 ans au DDT et un an seulement à la dieldrine, alors que des sensibilités presque normales à ces deux insecticides sont observées à Katohi (district d'Etolie et Akarnanie) et à Dystos (district d'Eubée), qui ont eu respectivement 12 et 9 ans de traitements au DDT, et 5 et 3 ans de traitements à la dieldrine, au chlordane ou au HCH. Par contre il existe, dans les cas de Katohi et d'Asté-  
 rion, une corrélation très nette entre l'emploi des insecticides agricoles sur les champs de coton et les rizières, et le niveau de résistance au DDT et à la dieldrine. Une telle corrélation ne peut être établie dans tous les cas, mais on doit se rappeler que l'emploi des insecticides agricoles n'est pas enregistré

comme l'est celui des insecticides par les services de santé. Bien que les femelles d'*A. sacharovi*, dans les zones où elles sont fortement résistantes au DDT, réapparaissent assez rapidement dans les locaux traités, elles semblent être devenues plus exophiles et plus zoophiles qu'avant les campagnes d'éradication du paludisme. C'est ce changement, joint à la faible importance du réservoir d'hématozoaires, qui explique le mieux le maintien de la transmission du paludisme à un niveau très bas.

Malgré la résistance au DDT d'*A. sacharovi*, principal vecteur du paludisme en Grèce, c'est cet insecticide qui reste le plus efficace, sous réserve de traiter les habitations deux fois par an, ou exceptionnellement trois fois par an. Les principaux foyers résiduels du paludisme correspondent à des zones cultivées dont la population n'est pas sédentaire et dort sous des abris temporaires ou bien à la belle étoile. La protection des gens dormant à l'intérieur des maisons est totale, sauf en cas de retard dans le traitement (Belios, 1960).

La résistance d'*A. sacharovi* au DDT a été signalée en 1953 dans le nord du Liban, à la frontière syrienne, par Garrett-Jones & Gramiccia (1954) après deux ans d'emploi du DDT dans les habitations et sur les champs de coton. Plus tard Busvine détermina que la CL 50 d'*A. sacharovi* était dans cette zone de 1,7 % de DDT par la méthode de Busvine-Nash. Nous croyons que ces observations n'indiquent pas une résistance au DDT, comme cela avait été supposé à l'origine, mais plutôt une diminution saisonnière de sensibilité, car à la longue le programme d'éradication du paludisme entraîna l'élimination complète d'*A. sacharovi* du Liban (Shidrawi, 1960 <sup>2</sup>) et il n'a pas été trouvé résistant aux insecticides dans les districts de Syrie voisins où il existe toujours en nombre en dépit de la pression insecticide.

En Iran, Zulueta et al. (1957 a) <sup>3</sup> ont observé en 1956 une sensibilité au DDT tout à fait normale dans le Nord du pays, non traité, avec une CL 100 de 4 % de DDT. Par contre dans le district de Kazeroun, Sud Iran, à Dadin, Balah et Polagineh, l'exposition à 4 % de DDT pendant une heure n'entraînait que des mortalités de 35 à 39 %, indiquant la présence probable de résistance à cet insecticide, les femelles d'*A. sacharovi* n'étant pas encore entrées dans un état de préhibernation.

<sup>2</sup> Shidrawi, G. R. (1960) Document de travail non publié WHO/Mal/273.

<sup>3</sup> Zulueta, J. de, Solivet, P., Thymakis, K et Caprari, P. (1957 a) Document de travail non publié WHO/Mal/188.

<sup>1</sup> Belios, G. D. (1961) Document de travail non publié WHO/Mal/307.

En Turquie, Gokberk (1959) a observé une résistance au DDT très prononcée dans la région d'Adana, sur la côte sud, 24 heures d'exposition à 4% de DDT entraînant seulement une mortalité de 40%; la sensibilité à la dieldrine était normale. Les enquêtes effectuées par Zulueta (1959) confirment ces observations, une exposition à 4% de DDT pendant 8 heures n'entraînant aucune mortalité dans la région du Taurus. La pression insecticide ayant entraîné cette résistance n'est pas seulement le traitement des habitations au DDT pendant 11 ans, mais aussi la contamination directe des gîtes larvaires lors des traitements insecticides destinés au coton. Les femelles restent posées sur les murs traités sans le moindre signe d'irritation, un mois après le traitement au DDT. Dès 1957, on a constaté que l'emploi du DDT n'arrêtait plus la transmission du paludisme. On est passé alors à la dieldrine qui semble avoir été complètement efficace durant les trois dernières années.

En Roumanie et en Italie, malgré de nombreuses années d'emploi du DDT et du HCH, la sensibilité d'*A. sacharovi* aux insecticides est normale, et en Roumanie, il est extrêmement irritable par le DDT (Zulueta, 1959). En Iraq, aucune résistance n'est signalée chez *A. sacharovi*, la persistance de la transmission du paludisme dans le nord du pays, où il est le vecteur majeur, étant imputée à la mobilité des populations et à la mauvaise couverture insecticide.

Il est difficile de tirer des conclusions de toutes ces informations. *A. sacharovi* ne s'élevant pas au laboratoire, il n'a pas encore été possible de déterminer exactement l'hérédité de la résistance et les doses discriminatoires des différents phénotypes s'il en existe. Les observations les plus récentes de Belios (1961) ne permettent pas de déterminer expérimentalement de dose discriminatoire, les lignes de régression de concentration/mortalité ne formant pas de plateau, qu'il s'agisse du DDT ou de la dieldrine. La comparaison des caractéristiques de la population résistante au DDT de Turquie et de celles de Grèce montre que les populations grecques les moins sensibles d'*A. sacharovi* contiennent encore une forte proportion d'individus sensibles.

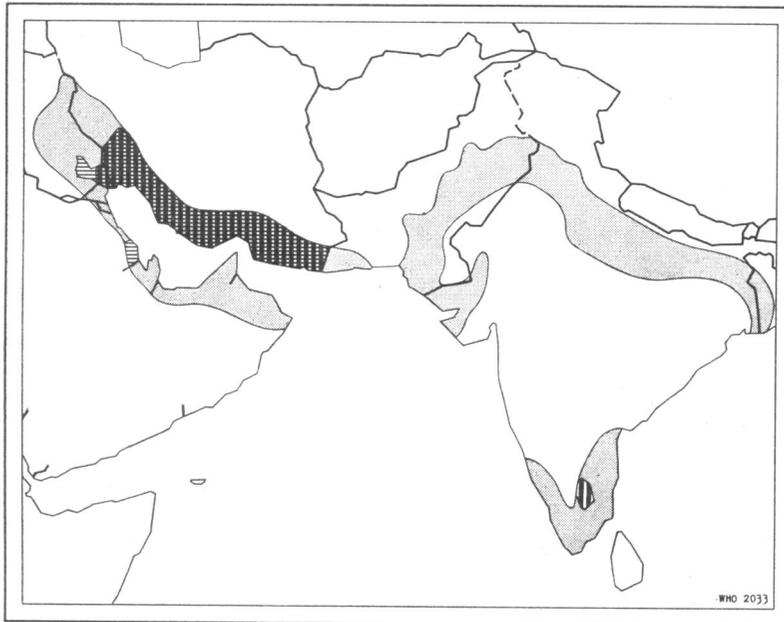
L'irritabilité semble réduite chez les populations simplement tolérantes au DDT, et c'est d'ailleurs ce phénomène qui a attiré à l'origine l'attention des paludologues et des entomologistes. Or ces populations tolérantes et peu irritables sont encore en fait très sensibles au DDT: Zulueta (1959) a obtenu jusqu'à 98% de mortalité après une heure d'exposition à 4% de DDT chez des femelles prises au repos

sur des surfaces traitées. Cette légère tolérance peut être caractérisée comme étant de la tolérance de vigueur.

Le développement inégal de la résistance au DDT en Grèce pose des questions très intéressantes et peut-être importantes pour l'éradication du paludisme par lutte contre le vecteur. Sur des bases théoriques il semble que la pression de sélection, appliquée à un moustique qui possède des caractères génétiques à ségrégation indépendante pour la résistance et pour l'irritabilité, puisse conduire à deux résultats différents. Si l'insecticide est employé contre les adultes, nous pouvons nous attendre à la survie des individus les plus résistants et aussi des plus irritables; la majorité de ces derniers, sinon la totalité, sera sensible, et leur survie empêchera ou retardera le développement d'une population résistante selon l'hypothèse de Zulueta; l'irritabilité moyenne de la population s'accroîtra, mais pas forcément sa tolérance, quoique cela dépende de la fréquence de chacun des gènes dans la population initiale et de l'avantage que les moustiques porteurs tirent de ces gènes d'irritabilité et de résistance en présence du traitement insecticide. Si l'insecticide est appliqué comme larvicide, l'irritabilité ne sera d'aucune aide, et seuls survivront les spécimens résistants; dans un tel cas, si la pression insecticide se maintient assez longtemps on parviendra à créer une population résistante, qui ne sera pas plus irritable que la population initiale. Ces vues sont hypothétiques puisque l'on ne peut pas coloniser *A. sacharovi* au laboratoire et que les expériences de sélection artificielle n'ont pas été possibles. Mais cette théorie concorde assez bien avec ce qui s'est passé en Grèce et en Turquie, où la lutte antilarvaire, directe ou indirecte, a de toute évidence joué un rôle majeur dans la sélection des populations résistantes. L'action des insecticides agricoles est particulièrement claire en Grèce où l'arrêt de la lutte antilarvaire, et dans certaines zones du traitement des habitations, ne modifie en rien le niveau moyen de résistance.

Les répercussions de la résistance au DDT sur la transmission sont importantes en Turquie dans les régions d'Adana et de Tarsus (Zulueta, 1959), où la résistance est très forte. En Grèce, la situation est meilleure, mais la résistance est bien moins marquée. On ne peut cependant considérer l'emploi du DDT dans ce pays comme entièrement satisfaisant du fait que la transmission persiste dans de petits foyers quatorze années après la première campagne anti-paludique générale basée sur l'emploi du DDT.

FIG. 3  
RÉPARTITION DE *A. STEPHENSI* ET DE SES SOUCHES RÉSISTANTES



-  Répartition approximative de l'espèce
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance à la dieldrine
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT et à la dieldrine

#### *ANOPHELES STEPHENSI* LISTON

(fig. 3)

Les premières observations concernant la résistance d'*A. stephensi* aux insecticides sont celles faites dans l'est de l'Arabie Séoudite, aux environs de Dhahran, par Daggy (1955) et Peffly (1959). En 1953, au cours de la cinquième année de traitement des habitations au DDT, l'observation d'adultes d'*A. stephensi mysorensis* au repos sur des dépôts frais de DDT laissait penser à une diminution de la sensibilité de cet anophèle au DDT. La CL 50 des femelles était de 0,5 à 1,8% de DDT dans les zones non traitées, et de 3 à 11% dans les zones traitées (le dernier chiffre, obtenu par extrapolation, signifie simplement que la CL 50 était largement supérieure à 4% de DDT). La transmission du paludisme s'intensifiait. Le remplacement du DDT par la dieldrine, en 1955 diminua beaucoup la transmission du palu-

disme et fit complètement disparaître *A. stephensi*.

*A. stephensi stephensi* a été signalé par Rajacolapan et al. (1956) comme étant devenu résistant au DDT à Erode, Etat de Madras, dans le sud de l'Inde, après 8 années de traitement des habitations au DDT et le traitement au DDT des gîtes larvaires péridomestiques dans les jardins de la ville. Le diagnostic de résistance fut basé sur des tests de sensibilité larvaire montrant une sensibilité réduite. Une étude complémentaire faite par Sharma indique un degré de résistance larvaire au DDT de l'ordre de 1000 fois, la CL 50 des larves, pour un contact de 24 heures, se situant entre 5,6 et 8,5 p.p.m. de DDT; en même temps la CL 50 des femelles est de 3,2% de DDT. Ces observations doivent être interprétées avec prudence, car Davidson (1958) signale que les femelles de la souche sensible d'*A. stephensi mysorensis* de Delhi conservée à Londres ont normalement une CL 50 légèrement inférieure à 2% de DDT, et

qu'après une pression insecticide sur plusieurs générations l'exposition une heure à 2% de DDT n'entraîne pratiquement plus de mortalité (la sensibilité de cette souche de Londres semble deux à trois fois plus faible que celle des populations sensibles, non soumises à une pression insecticide, étudiée sur le terrain).

En Iraq, la résistance au DDT a été détectée fin 1957 dans trois localités du sud du pays par Gramiccia et al. (1958). Une de ces localités avait subi irrégulièrement des traitements larvicides à base de DDT depuis 1947, et les habitations avaient été traitées au DDT depuis 1954. Les habitations de la seconde localité étaient traitées au DDT depuis 1956, et celles de la troisième localité avaient été traitées pour la première fois six mois auparavant; cette dernière localité était à 15 km de toute localité antérieurement traitée. L'exposition des adultes pendant une heure à 2% de DDT entraînait des mortalités non corrigées de 8 à 27% et en certains lieux l'exposition des larves 24 heures à 5 p.p.m. de DDT n'entraînait que 21% de mortalité. Le degré de résistance était donc similaire à celui observé à Erode. Le remplacement du DDT par la dieldrine pour le traitement des habitations fit complètement disparaître *A. stephensi* du Sud Iraq.

Une souche résistante de l'Iraq a été étudiée à Londres par Davidson & Jackson (1961 a, b). Le caractère de résistance au DDT est monofactoriel, entièrement récessif si l'on se base sur le knock-down à la fin du contact, mais seulement partiellement récessif si l'on tient compte de la mortalité après 24 heures de mise en observation. Le degré d'extériorisation de la résistance dépend du patrimoine héréditaire général. Les adultes résistants sont 10 à 20 fois moins sensibles au DDT que ceux de la souche sensible, et il n'y a pas de dose discriminatoire nette entre les différents génotypes. Elliott (1959) a étudié sur les mêmes souches la sensibilité des larves aux insecticides par sa méthode personnelle (une heure de contact suivie de cinq heures de mise en observation) et a constaté que la souche résistante d'Iraq n'est que 13 fois moins sensible que la souche normale de Delhi, les CL 50 respectives étant de 150 et 11,5 p.p.m.; cet écart se réduit à 6,5 fois si la souche sensible de Delhi est soumise pendant plusieurs générations à une pression insecticide par le DDT. Bien que les méthodes employées soient différentes, on ne peut qu'être frappé par la discordance des niveaux relatifs de sensibilité larvaire observés par Elliott sur la souche du Sud Iraq (résistance de 6,5 à 13 fois) et par Sharma dans

l'Etat de Madras (résistance de 1000 fois) même si l'on considère que la souche sensible de Madras colonisée à Londres est environ deux fois moins sensible que les populations sauvages. Il faut toutefois noter que, tandis que la résistance larvaire intense signalée par Rajagopalan et coll. (1956) à Erode, Madras, s'est développée chez *A. stephensi stephensi*, la souche sensible de Delhi et la souche modérément résistante d'Iraq étudiées par Davidson correspondent toutes deux à *A. stephensi mysorensis* (Davidson & Jackson, 1961 b). L'ordre de grandeur des CL 50 larvaires observées sur le terrain à Erode et dans le Sud Iraq étant le même, il faut alors admettre que la sensibilité normale des larves d'*A. stephensi stephensi* au DDT est 40 à 80 fois plus forte que celle des larves d'*A. stephensi mysorensis*, ou qu'un des chiffres de base fournis par les auteurs susmentionnés est faux.

L'évolution de la situation en Iran est assez complexe. Mofidi et ses collaborateurs ont observé l'apparition de populations d'*A. stephensi* résistantes au DDT dans les plaines du sud et du sud-ouest de l'Iran en 1956-1957. Les CL 50 observées chez les femelles étaient de 2,4% à Abadan, et de plus de 4% à Shush, Bandar Abbas et dans le Borazdjan (zones largement séparées les unes des autres, en dessous des Monts Zagros). Dans les zones littorales de Bandar Abbas et de Fars, où les traitements antérieurs au DDT avaient pratiquement arrêté la transmission, l'apparition de populations résistantes d'*A. stephensi* a été accompagnée d'épidémies de paludisme (Mofidi, 1960). Le remplacement du DDT par la dieldrine en 1957-1958 a considérablement réduit la population d'*A. stephensi* et cette espèce disparaît même de la plaine du Khuzistan dans la région d'Abadan. A cette période l'exposition de femelles pendant une heure à 0,2% de dieldrine entraîne 97 à 100% de mortalité chez *A. stephensi*. Dans les autres parties du Khuzistan et dans le Kerman l'espèce se maintient en petit nombre en dépit des aspersion de dieldrine. Les tests de sensibilité faits en janvier et en juin 1959 dans le Kerman et le Shiraz, zones de l'intérieur situées à une altitude importante, montrent le développement rapide de la résistance à la dieldrine: l'exposition à 1,6% de dieldrine pendant une heure n'entraîne que 71% de mortalité en janvier et 21% en juin (Mofidi et al., 1959), mais *A. stephensi* reste peu abondant. En 1960, *A. stephensi* réapparaît en abondance dans tout le sud Iran, sauf en certaines parties de la plaine du Khuzistan; il est résistant à la dieldrine et on le trouve infecté. Dans la région de Behleban, au nord-

est d'Ibadan, Khuzistan, les tests faits en septembre 1960 à 4% de dieldrine entraînent seulement 8% de mortalité (Mofidi, 1960). Le niveau de résistance au DDT est très variable selon les localités; dans certaines zones du Kerman l'exposition à 4% de DDT entraîne à nouveau 100% de mortalité après une heure de contact, tandis que dans d'autres villages la mortalité à cette concentration, qui n'était que de 37% en 1957, est de 78% en 1960 (Mofidi, 1960).

En 1960, une partie des traitements de printemps et la totalité de la campagne d'automne fut faite au DDT dans le Sud Iran, entraînant une sélection rapide de populations d'*A. stephensi* résistantes à cet insecticide. Selon Charles, *A. stephensi* est resté absent de la région d'Abadan jusqu'au second trimestre 1961, époque à laquelle il réapparut et se montra résistant à la dieldrine et modérément tolérant au DDT; l'invasion se fit probablement des contreforts des Monts Zagros qui bordent la plaine d'Abadan au nord-est.

Comme l'on pouvait s'y attendre, *A. stephensi* s'est déplacé et est apparu en Iraq où il a été décelé en octobre 1961 (Chang). Il a été trouvé à Madeina, dans la région de Basrah, et les tests montrent une mortalité nulle après l'exposition 24 heures à 1,6% de dieldrine, et une mortalité de 65% après une heure d'exposition à 4% de DDT. L'allure de la résistance aux insecticides d'*A. stephensi* en Iraq ressemble donc beaucoup à celle observée dans la plaine du Khuzistan, en Iran.

Des rapports de Peffly et d'Affi, reçus au cours des premiers mois de 1962, montrent qu'octobre 1961 fut aussi la période de réapparition d'*A. stephensi*, en grand nombre, dans les localités traitées à la dieldrine de l'oasis de Qatif, en Arabie Séoudite Orientale, après une absence présumée complète de cet anophèle pendant plusieurs années. Les tests de sensibilité montrent des mortalités de 10% ou moins à la suite d'une heure d'exposition à 4% de dieldrine, et de 50 à 86% après la même exposition à 4% de DDT. La similitude frappante de ce type de résistance avec celui observé en Iran et en Iraq pose la question de savoir si cette zone isolée a été envahie par des anophèles traversant le Golfe Persique par un moyen ou par un autre. De toute façon, la résistance à la dieldrine est maintenant fermement établie dans la presque totalité de la zone du Golfe Persique autrefois habitée par *A. stephensi*.

#### Résumé

*A. stephensi* pose un grave problème pour l'éradication du paludisme là où il est résistant aux insecticides,

sa résistance à la dieldrine étant considérable, et sa tolérance au DDT suffisante pour permettre le maintien de la transmission dans les régions traitées aux doses et fréquences habituelles. Le retour à la sensibilité au DDT n'a été que partiel pendant les années de traitement à la dieldrine et une sélection rapide de populations résistantes a suivi le ré-emploi du DDT. Les quelques essais de malathion dans les maisons en boue du Sud Iran ont été décevants, la rémanence ne dépassant guère cinq semaines (Mofidi, 1960). Il est urgent de disposer d'autres insecticides pouvant donner de meilleurs résultats.

#### *ANOPHELES CULICIFACIES* GILES

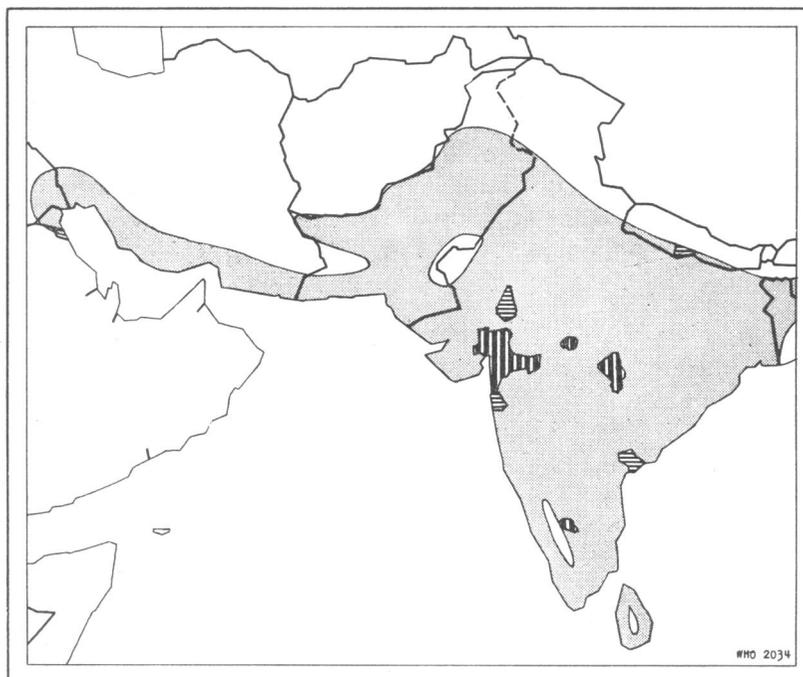
(fig. 4)

*A. culicifacies* a une grande aire de répartition, en majeure partie couverte par des campagnes d'éradication du paludisme. Les seuls cas de résistance connus ont été observés aux Indes et au Népal.

De larges enquêtes ont été faites aux Indes pour étudier la sensibilité des vecteurs aux insecticides et la majorité d'entre elles ont conclu à une sensibilité normale d'*A. culicifacies*, malgré l'emploi généralisé du DDT dans le traitement des habitations depuis 10 à 11 ans (Sharma et al., 1957; Bhatia et al., 1958). Parmi les souches sensibles, les variations locales, d'ailleurs minimes, de sensibilité au DDT ne présentent pas de corrélation avec la durée d'emploi de cet insecticide (Ramachandra Rao & Bhatia, 1957). Les CL 50 des populations sensibles, dans les zones traitées et non traitées des Indes, sont de 0,02 à 0,05% pour la dieldrine et de 0,2 à 0,6% pour le DDT.

Patel et al. (1958) ont observé en octobre 1958, dans des villages du district de Thana, Maharashtra, qu'après 9 ans d'emploi du DDT et deux ans d'emploi de la dieldrine, l'exposition des femelles d'*A. culicifacies* pendant une heure à 1,6% de dieldrine n'entraînait que 40% de mortalité, la CL 50 (calculée) étant de 3,1%, et la sensibilité au DDT étant normale. Cette apparition d'une population résistante à la dieldrine a coïncidé avec une épidémie de paludisme dans un district où la transmission était considérablement ralentie depuis 8 ans. Le traitement des villages où *A. culicifacies* était résistant à la dieldrine a été suspendu d'octobre 1958 à décembre 1959 et la sensibilité de cet anophèle à la dieldrine a été étudiée régulièrement. La fréquence des individus résistants, qui était estimée à 75% en octobre 1958, n'était plus que de 25% en octobre 1959, indiquant ainsi une régression spontanée de la résistance; il

FIG. 4  
RÉPARTITION DE *A. CULICIFACIES* ET DE SES SOUCHES RÉSISTANTES



-  Répartition approximative de l'espèce
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance à la dieldrine
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT et à la dieldrine

n'est pas précisé si les échantillons testés provenaient ou non d'habitations traitées (Ramachandra Rao et al., 1960<sup>1</sup>). Les tests les plus récents effectués dans le district de Thana montrent un retour complet d'*A. culicifacies* à la sensibilité à la dieldrine (Ramachandra Rao). On doit noter que les localités affectées par la résistance étaient entourées de secteurs non traités ou traités au DDT, ce qui permet de supposer qu'il y a eu un mélange de populations et une dilution assez rapide du gène de résistance à la dieldrine. L'évaluation de Ramachandra Rao et al. est forcément approximative puisque, *A. culicifacies* ne s'élevant pas au laboratoire, on ne connaît pas la

constitution génétique de la résistance d'*A. culicifacies* à la dieldrine ni les doses discriminatoires des différents génotypes.

La résistance à la dieldrine a été signalée en mars 1959 dans le district d'Udaipur, Etat de Rajasthan, après deux cycles seulement de dieldrine (Jaipal Singh). Elle a été observée également au Népal, en juin 1960 par Ramoo, dans les districts de Parsa et de Bara, la pression insecticide ayant entraîné l'apparition de la résistance d'*A. culicifacies* remontant apparemment aux traitements à la dieldrine effectués en 1956-1957. Une forte tolérance à la dieldrine, ou une population d'*A. culicifacies* ne contenant qu'un faible pourcentage d'individus résistants, a été signalée dans le district de Krishna, Etat d'Andhra Pradesh, en novembre 1960 (Subba Rao),

<sup>1</sup> Ramachandra Rao, T., Bhatia, S. C. & Deobhankar, R. B. (1960) Document de travail non publié WHO/Mal/270-WHO/Insecticides/114.

apparemment sans emploi préalable de dieldrine ni de HCH.

Des tests récents effectués dans les districts de Dhulia (Etat de Maharashtra) et de Broach (Etat de Gujerat), où, en raison de la résistance au DDT, on a remplacé ce dernier insecticide par le gamma-HCH en 1961, ont montré l'apparition de populations d'*A. culicifacies* résistantes à l'HCH.

Nous ne pouvons pas dire que l'échantillonnage des populations locales d'*A. culicifacies* qui a servi à faire les tests de sensibilité aux insecticides ait toujours été satisfaisant. Les moustiques sont traditionnellement capturés à la main, durant la journée, dans les habitations, et dans les zones traitées tout ou partie des *A. culicifacies* testés provient des habitations traitées. Il semble donc que les tests aient porté quelquefois sur des échantillons dont les individus sensibles avaient été éliminés avant la capture. De tels tests peuvent certainement indiquer la présence d'une population devenant résistante aux insecticides, mais ne peuvent donner de façon précise la proportion d'individus résistants. Ces observations s'appliquent aussi bien à la résistance à la dieldrine qu'à celle au DDT.

La tolérance d'*A. culicifacies* au DDT a été signalée en 1959 par Rahman et al, dans le district de Panch Mahals, Etat de Gujerat (faisant autrefois partie de l'Etat de Bombay), la CL 50 étant passée de 0,5 en 1957 (Ramachandra Rao & Bhatia, 1957; Bhatia et coll., 1958) à 2,1-2,2% de DDT en 1959, après 10 ans de traitements au DDT; la CL 50 de dieldrine était de 0,09%, soit légèrement supérieure à la normale (Rahman et al.). Une enquête générale faite dans les Etats de Gujerat et de Maharashtra à la même période (Das et al., 1959) a indiqué que la tolérance au DDT se rencontrait alors très rarement, *A. culicifacies* étant généralement absent des villages traités, et ne se rencontrant presque jamais au repos sur les surfaces traitées. Les CL 50 indiquées par les auteurs de cette enquête ne sont malheureusement guère utilisables, la mortalité des lots témoins étant très élevée, atteignant 90%.

Une étude détaillée du phénomène de résistance au DDT a été faite en deux ans dans les villages du district de Panch Mahal, Gujerat, par Shalaby. En septembre 1959, bien que la majorité des spécimens d'*A. culicifacies* soient encore sensibles au DDT, certains d'entre eux survivaient à huit heures d'exposition à 4% de DDT. Une étude du pourcentage de femelles pares avant et après la campagne de traitement au DDT ne montrait pas de répercussion du traitement sur *A. culicifacies*, ces pourcen-

tages de femelles pares étant respectivement 66% un mois avant, et 69 et 64% un et deux mois après le traitement. Les aspersions de DDT dans les habitations effectuées début 1960, diminuèrent d'une centaine de fois le nombre moyen d'*A. culicifacies* au repos le jour dans les habitations traitées, mais les densités anophéliennes redevinrent presque normales dans les deux mois suivants, bien que les anophèles évitent de se poser sur les surfaces fraîchement traitées. Cependant, la campagne suivante de traitement au DDT, en juillet 1960, ne modifia pratiquement pas la densité des *A. culicifacies* au repos le jour dans les habitations, les femelles étant fréquemment posées sur des dépôts frais de DDT; il faut noter que la qualité du traitement laissait à désirer (Luen & Shalaby, 1961<sup>1</sup>).

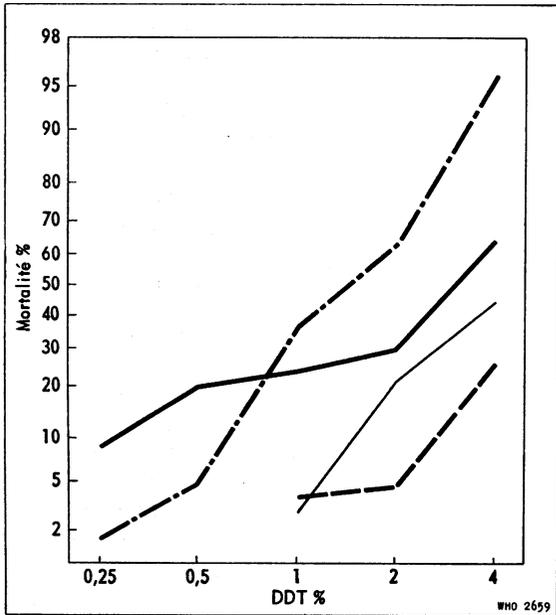
D'intéressants résultats ont été obtenus lors de l'exécution des tests de sensibilité au DDT, de décembre 1961 à février 1962. Les tests précédents, effectués en août 1960, n'avaient montré aucune discordance dans les mortalités produites chez les échantillons récoltés respectivement dans des habitations traitées et non traitées. Or dans les derniers tests les mortalités correspondant aux expositions à 1%, 2% et 4% de DDT furent respectivement de 1%, 2% et 4% chez les femelles d'*A. culicifacies* capturées dans des locaux traités au DDT, et de 9%, 18% et 44% chez celles provenant de locaux non traités. Cela montre combien des résultats peuvent être déformés du fait d'une erreur involontaire dans les méthodes d'échantillonnage, notamment lorsque l'insecticide employé est irritant pour les moustiques.

Tout en se rappelant la possibilité d'un échantillonnage imparfait, il apparaît néanmoins que la fréquence des individus fortement résistants s'accroît lentement, comme l'indiquent les mortalités du tableau, entraînées par une heure d'exposition à 4% de DDT dans des villages sous DDT depuis 10 à 11 ans.

Les lignes de régression concentration/mortalité, tracées sur papier gaussien-logarithmique d'après les résultats des tests de Shalaby, ne présentent pas de plateau distinct de mortalité. Celles pour les adultes (fig. 5 et 6) sont droites, tandis que celles pour les larves (fig. 7) tendent à être paraboliques avec un axe vertical. De toute évidence, la résistance dans le district de Panch Mahals est de faible intensité et il n'y a probablement pas de concentration ni de durée

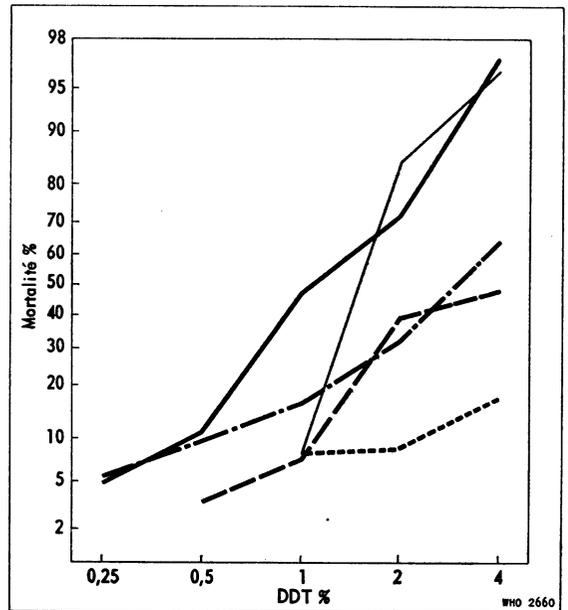
<sup>1</sup> Luen, S. C. & Shalaby, A. M. (1961) Document de travail non publié WHO/Mal/302.

FIG. 5  
RÉSISTANCE CROISSANTE DE *A. CULICIFACIES* AU DDT,  
EXPRIMÉE PAR LA MORTALITÉ,  
DE SEPTEMBRE 1959 A AVRIL 1961



- septembre 1959
- - - janvier 1960
- septembre 1960
- - - avril 1961

FIG. 6  
RÉSISTANCE CROISSANTE DE *A. CULICIFACIES* AU DDT,  
EXPRIMÉE PAR LA MORTALITÉ,  
D'OCTOBRE 1959 A AVRIL 1961



- octobre 1959
- février 1960
- - - juin 1960
- - - août 1960
- ..... avril 1961

d'exposition qui permette de distinguer nettement les génotypes sensibles des résistants. Les graphiques montrent que les deux méthodes standard de tests de l'OMS ont leurs limitations lorsque l'on étudie la position d'une population de moustiques manifestant une résistance de faible amplitude sous la pression sélective d'un insecticide. Dans le test pour moustiques adultes de plus longues périodes de contact peuvent seules faire apparaître le plateau, s'il en existe un; dans les tests pour larves, les courbes pourraient être plus facilement interprétées si le temps de contact était raccourci, les intervalles entre les concentrations réduits, et si l'on faisait suivre le contact d'une assez longue période de mise en observation.

Les informations aimablement fournies par le Service National de l'Eradication du Paludisme aux Indes (communication personnelle) concernant les résultats des enquêtes de routine sur la sensibilité

aux insecticides effectuées en 1961 montrent qu'en octobre la zone dans laquelle *A. culicifacies* montre des degrés divers de résistance au DDT englobe la moitié orientale de l'Etat de Gujerat, la partie adjacente nord-ouest de l'Etat de Maharashtra, et quelques districts contigus des Etats de Rajasthan et Madhya Pradesh. La résistance au DDT est aussi apparue dans plusieurs districts de la partie orientale du Maharashtra. Les zones affectées par cette résistance sont vastes et peuplées de plusieurs millions d'habitants qui sont, ou étaient, dans des régions impaludées.

L'apparition en deux ans d'une population résistante au DDT (tableau), après que 9 à 10 années de pression insecticide n'aient pas entraîné de sélection, peut être expliquée, selon Muirhead-Thomson, par la couverture imparfaite, la mauvaise qualité des aspersiones et l'espacement irrégulier des traitements pendant les dix premières années. La pression insec-

MORTALITÉ (%) OBSERVÉE CHEZ DES FEMELLES  
D'*A. CULICIFACIES* EXPOSÉES PENDANT UNE HEURE  
À 4% DE DDT DANS LES CONDITIONS NORMALES  
DU TEST STANDARDISÉ DE L'OMS

Année et mois	Villages	
	Motipura	Godhra
1959		
Septembre	65	97
Novembre	—	94
Décembre	88	—
1960		
Janvier	96	98
Février	91	97
Juin	34	65
Juillet	35	53
Août	37	49
1961		
Février	40	30
Mars	35	18
Avril	26	—

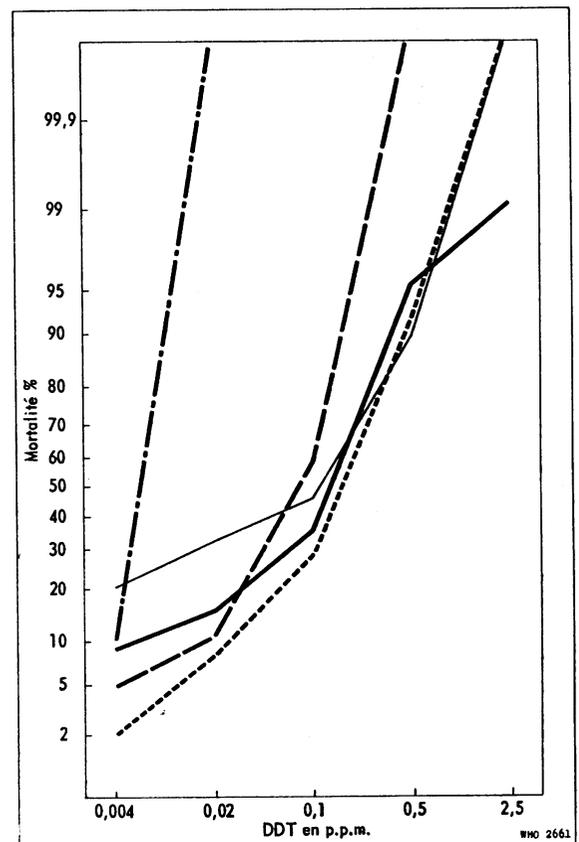
ticide avait été insuffisante pendant toute cette période pour effectuer une sélection. La répétition des pulvérisations deux fois par an entre juin et octobre et l'amélioration de la qualité du travail ont considérablement accru la pression insecticide, entraînant la sélection d'une population résistante. Cette sélection est probablement ralentie du fait de la grande irritabilité des individus sensibles d'*A. culicifacies* qui les met partiellement à l'abri des effets toxiques du DDT.

Jusqu'ici aucune recrudescence de la transmission du paludisme n'a été décelée dans les différents districts où *A. culicifacies* (le seul vecteur connu dans cette partie des Indes) est en train de devenir résistant au DDT et où les pulvérisations ont été effectuées de façon satisfaisante. En effet les résultats des opérations de surveillance dans certains de ces districts sont tellement encourageants que les autorités nationales ont décidé d'interrompre les traitements insecticides et de placer ces districts dans la phase de consolidation en 1962, et ceci en dépit des fortes densités d'*A. culicifacies* qui ont réapparu dans ces districts.

Un tel phénomène de « résistance du vecteur sans paludisme » est tellement inusité que nous

devons en suggérer rapidement les raisons. Il est presque certain que cela est dû à une combinaison fortuite de circonstances. D'abord le paludisme transmis par *A. culicifacies* est notoirement instable, la longévité du vecteur étant rarement suffisante pour permettre le déroulement du cycle extrinsèque du *Plasmodium* pendant la majeure partie de la saison de transmission. Ensuite ce vecteur est relativement peu efficace, même lorsque les conditions d'une épidémie sont réunies; d'après Boyd (1949), des

FIG. 7  
RÉSISTANCE CROISSANTE DE *A. CULICIFACIES* AU DDT,  
EXPRIMÉE PAR LA MORTALITÉ,  
DE FÉVRIER 1959 A OCTOBRE 1960



- — — février 1959
- - - octobre 1959
- avril 1960
- · · · · octobre 1960
- · · · · avril 1961

indices sporozoïtiques dépassant 5% n'ont été observés que deux fois dans la nature. En outre, comme nous l'avons déjà signalé, le vecteur a été soumis pendant environ 10 ans à une pression insecticide suffisante pour réduire la fréquence des porteurs d'hématozoaires à un niveau très bas, sans toutefois induire de résistance au DDT; cette résistance ne s'est développée, avec l'augmentation de la pression insecticide, que lorsque les porteurs d'hématozoaires avaient presque disparu. Enfin certains faits indiquent que la pression insecticide accrue a non seulement sélectionné une population résistante, mais, semble-t-il, aussi diminué le degré de contact de cette population anophélienne avec l'homme.

Les observations récentes de Shalaby (communication personnelle) sur la population résistante au DDT d'*A. culicifacies* concernent ce dernier phénomène. Dans le village de Motipura, il a étudié le comportement d'*A. culicifacies* de décembre 1960 à février 1961 dans deux cases expérimentales traitées au DDT et dans deux cases témoins non traitées. Chaque case était occupée par un homme et par un veau pendant toute la nuit, et les moustiques étaient capturés toutes les heures à la main sur les parois ou tombés à terre. Les trappes de sortie étaient vidées à 9 heures du soir, puis le matin. Au cours d'une étude portant sur 23 nuits, 911 femelles d'*A. culicifacies* furent capturées dans les cases témoins, contre seulement 257 dans les cases traitées. Il semble indubitable que le DDT ait exercé un effet répulsif sur cette population anophélienne, cependant largement résistante au DDT. Les captures sur le sol ne fournirent aucune femelle d'*A. culicifacies*. En outre un certain nombre des femelles entrant dans les cases traitées ne prirent pas leur repas de sang du fait de l'action du DDT, le pourcentage des femelles à jeun étant de 42,8% dans les cases traitées, contre seulement 13,6% dans les cases témoins. Enfin l'action irritante du DDT est très marquée: dans les cases traitées 18,7% du total des *A. culicifacies* fut pris à l'intérieur des maisons, contre 63,2% dans les cases témoins, le reste se trouvant dans les cases de sortie. Les chiffres indiquant la distribution des femelles gorgées sont encore plus éloquents: 11% à l'intérieur des maisons traitées contre 98,2% à l'intérieur des cases non traitées.

En conclusion nous désirons souligner qu'*A. culicifacies* constitue le seul cas connu jusqu'ici dans lequel l'apparition d'une population résistante à un insecticide chez un vecteur majeur de paludisme n'entraîne pas d'épidémie de paludisme. On ne peut espérer que des conditions aussi favorables se repro-

duiront pour d'autres vecteurs dans le futur. Il serait même imprudent de tenir pour certain que la résistance d'*A. culicifacies* au DDT sera sans répercussions sérieuses sur la transmission du paludisme si elle apparaît dans d'autres régions.

#### *ANOPHELES SUNDAICUS* RODENWALDT

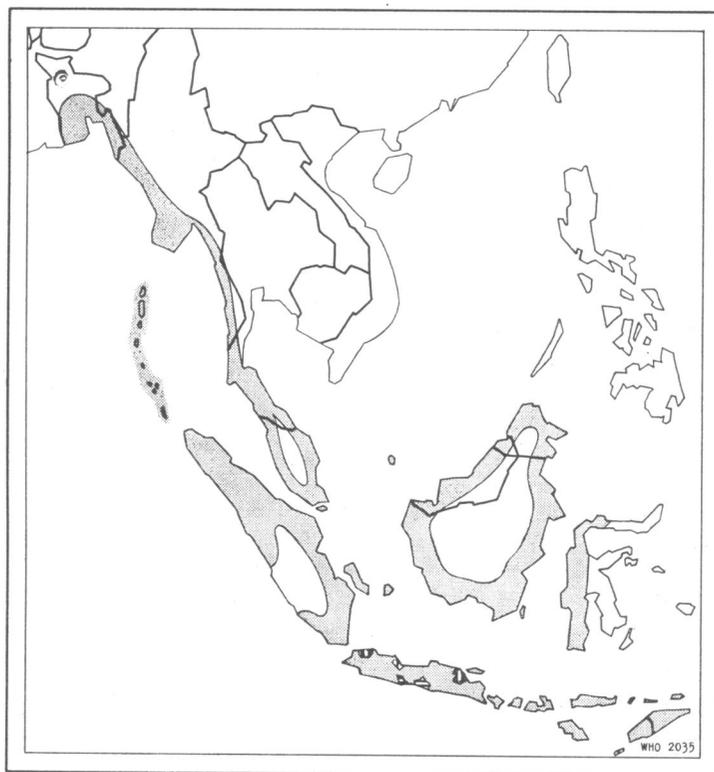
(fig. 8)

Ce vecteur du paludisme est devenu résistant aux insecticides en deux points seulement de son aire de répartition, tous deux situés dans l'île de Java. Delphin & Sundararaman avaient signalé la résistance de cet anophèle au DDT le long de la côte de Birmanie, mais les observations ont été considérées comme sans valeur par les autorités régionales de l'OMS étant données les mauvaises conditions dans lesquelles les tests avaient été faits, et un rapport récent à l'OMS (1961) indique une sensibilité normale d'*A. sundaicus* au DDT dans la région d'Arakan où avaient été faites les observations contestées.

Les premières observations sont celles de Crandell (1954), faites en 1953 à l'aide de méthodes non standard sur la côte nord de la Résidence de Djakarta. A Djakarta et à Tjirebon, les premiers symptômes de résistance au DDT furent la réapparition des femelles d'*A. sundaicus* au repos sur les parois traitées, et la persistance d'un niveau élevé de transmission du paludisme. Les femelles capturées dans les habitations traitées survivaient 48 heures, et leur exposition 30 minutes à des parois de contreplaqué traitées n'entraînait qu'une faible mortalité, les populations résistantes semblant 23 à 27 fois moins sensibles que celles provenant des régions non traitées voisines. Toute la zone de Djakarta-Tjirebon fut traitée à la dieldrine dès 1954.

Après deux ans d'emploi du DDT dans la Résidence de Sémarang, côte nord du Centre Java, Chow & Soeparmo (1956) observèrent en juin-octobre 1955 une recrudescence des primo-infections palustres chez les enfants, alors que la réduction de la transmission avait été très satisfaisante les deux premières années. La CL 50, qui était de 0,2 à 0,5% de DDT à Jépara, région non traitée, située à 80 km à l'est de Sémarang, était largement supérieure à 5% de DDT à Sémarang, cette concentration ne tuant que 2% des femelles après une heure de contact. Comme à Djakarta et à Tjirebon, les femelles d'*A. sundaicus* étaient fréquemment posées le jour sur des surfaces fraîchement traitées à la dose de 2 g de DDT par mètre carré. L'emploi de

FIG. 8  
RÉPARTITION DE *A. SUNDAICUS* ET DE SES SOUCHES RÉSISTANTES;



-  Répartition approximative de l'espèce
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance à la dieldrine
-  Circonscriptions administratives dans lesquelles des tests ont révélé l'existence ou l'apparition d'une résistance au DDT et à la dieldrine

la dieldrine, de 1955 à 1958, a arrêté la transmission et a fait disparaître complètement *A. sondaicus* dès 1956 (Muir). La résistance d'*A. sondaicus* au DDT fut enfin détectée dans une troisième zone, celle de Surabaya, sur la côte nord de l'Est Java, dans les mêmes conditions qu'à Sémarang, et peu de temps après.

Les traitements à la dieldrine le long de la côte nord de Java furent interrompus en 1958, en attendant l'organisation d'une campagne d'éradication du paludisme. *A. sondaicus* réapparut dans la région de Sémarang en novembre 1959. En mars 1960, étant redevenu abondant, il déclencha une forte

épidémie de paludisme qui céda devant un nouveau traitement à la dieldrine aidé par une campagne de masse de chimioprophylaxie. L'étude de la sensibilité d'*A. sondaicus* aux insecticides, faite par Muir à cette occasion, en mars 1960, montre qu'il est sensible à la dieldrine et presque normalement sensible au DDT, la CL 50 étant de 0,89% et la CL 100 inférieure à 4% de DDT. Il est difficile de déterminer si c'est un retour à la sensibilité de la population résistante après disparition de la pression insecticide, ou si, comme cela semble ressortir des rapports, la population résistante au DDT ayant été anéantie par les traitements à la dieldrine, la réappa-

lition d'*A. sundaicus* se fait à partir des populations sensibles des régions voisines non traitées.

Davidson (1957) a montré que la résistance d'*A. sundaicus* au DDT est monofactorielle, pratiquement récessive, la CL 100 des homozygotes sensibles (SS) et des hétérozygotes (RS) étant d'environ 4% de DDT, alors que cette concentration, en une heure de contact, ne tue que 4 à 6% des homozygotes résistants (RR). Lors d'une enquête récente à Java, Davidson a constaté que dans une zone à 100 km à l'est de Sémarang, la CL 50 d'*A. sundaicus* était en avril 1961 de 1,04% de DDT et il conclut à la présence probable d'hétérozygotes RS. Il semble tout aussi vraisemblable qu'il s'agisse de variations saisonnières de sensibilité car cette zone ne semblait pas contenir une proportion décelable d'individus résistants au DDT en 1955, lorsqu'elle a fourni les populations sensibles pour les études de Chow et Soeparmo, et elle n'a pas été traitée au DDT depuis.

La résistance d'*A. sundaicus* à la dieldrine a été observée sur la côte sud de Java, dans les Résidences de Jogjakarta, Kedu et Banjumas, à la suite des traitements à la dieldrine des habitations effectuées entre 1956 et 1960 (Davidson). Chez cet anophèle la résistance à la dieldrine semble être du même type que chez *A. gambiae*, monofactorielle, avec dominance incomplète, et les mêmes concentrations discriminatives (0,4% et 4% de dieldrine) permettent de séparer les trois génotypes. Les recherches de Muir, complétées par celles de Davidson, montrent que l'acquisition de la résistance est rapide, un an de pression insecticide suffisant pour la faire apparaître, et qu'elle se maintient pendant des années en l'absence de traitements à la dieldrine. La fréquence des génotypes résistants est d'autant plus grande que la pression insecticide semble avoir été plus intense. Les proportions des différents génotypes dans les populations étudiées le long de la côte sud de Java correspondent bien à celles prévues d'après la loi de Hardy-Weinberg, ce qui indique d'une part que les hétérozygotes sont fertiles, et d'autre part que les différents génotypes ont le même taux quotidien moyen de survie dans la nature.

Une observation très intéressante de Davidson concerne la survie des différents génotypes dans des conditions anormales et défavorables. Le transport des larves sur une longue distance entraîne une mortalité plus grande chez les génotypes SS que chez les génotypes RR et RS, alors que dans les mêmes conditions le transport des œufs ne semble pas entraîner de mortalité différentielle. L'élevage des larves dans l'eau douce, alors que l'espèce se déve-

loppe normalement à Java dans l'eau saumâtre, élimine les larves correspondant aux génotypes RR et SS, tous les adultes issus d'un tel élevage étant des hétérozygotes. Ces faits ont une grande importance pratique, étant donné qu'il est conseillé, lors de l'exécution des tests de sensibilité aux insecticides, de se procurer des femelles par élevage de larves lorsqu'on ne peut en trouver un assez grand nombre par capture directe (OMS, 1960). Il serait utile de préciser que l'élevage des larves doit être fait avec le minimum de transport, et si possible dans l'eau du gîte, sous peine de risquer de modifier la proportion naturelle des génotypes dans la population étudiée.

Davidson a souligné que l'*A. sundaicus* de la côte nord de Java, qui est devenu résistant au DDT, vit dans des étangs de pêche, alors que celui de la côte sud, qui est devenu résistant à la dieldrine, vit dans des lagunes. Il a émis l'hypothèse qu'il peut s'agir de populations biologiquement différentes, ne pouvant passer d'un type de gîte à l'autre, ni présenter le phénomène de double résistance au DDT et à la dieldrine. D'autres facteurs peuvent jouer, notamment une irritabilité par le DDT différente chez les populations des côtes nord et sud de Java. Nous n'avons malheureusement pas d'informations sur l'irritabilité d'*A. sundaicus* le long de la côte nord, mais elle ne devait pas être très importante, puisque les traitements au DDT avaient été efficaces avant l'apparition de la résistance. Le long de la côte sud, au contraire, *A. sundaicus* semble extrêmement irritabile par le DDT. Dans la région de Tjilatjap, Résidence de Banjumas, l'emploi de cet insecticide n'a pas arrêté la transmission du paludisme (Sundaraman, 1958) et cela a conduit à son remplacement par la dieldrine en 1957. Même alors la présence des anciens dépôts de DDT en dessous de ceux de dieldrine suffisait pour chasser *A. sundaicus* des parois traitées avant d'être intoxiqué par la dieldrine. Un phénomène similaire a été observé par Muir dans la Résidence de Jogjakarta; bien qu'*A. sundaicus* soit sensible au DDT (CL 100 de 2%) le traitement au DDT institué en 1960 à la suite de la résistance à la dieldrine ne semble pas très efficace. Les femelles restent nombreuses dans les habitations traitées, sans toutefois se poser sur les dépôts frais d'insecticides, et la transmission continue. Muir suggère trois causes à ce phénomène: la grande irritabilité d'*A. sundaicus*, l'entraînement du DDT de la base des murs par une inondation, et un apport de moustiques à partir des régions non traitées les plus proches. En janvier 1961, Muir a confirmé les observations de Sundaraman dans la région de Tjilatjap

où, malgré un second traitement au DDT, la densité d'*A. sundaicus* reste élevée et la transmission du paludisme intense. Cette grande irritabilité d'*A. sundaicus* au DDT, observée sur la côte Sud, semble diminuer considérablement la pression insecticide du DDT, limitant à la fois les possibilités de sélection d'une population résistante et celles d'arrêt rapide de la transmission du paludisme. Cette grande irritabilité semble naturelle, car les deux séries de mesures effectuées par Muir à l'aide de la méthode expérimentale proposée par l'OMS (1960), d'une part dans la région de Jogjakarta, alors jamais traitée au DDT, et d'autre part dans la région de Tjilatjap, ayant reçu quatre cycles de DDT, ne donnent pas des résultats très différents d'une série à l'autre.

Ce comportement d'*A. sundaicus* dans les zones traitées au DDT de la côte sud a été confirmé par Muir & Garrett-Jones (observations non publiées) en octobre 1961. Les traitements de la phase d'attaque de la campagne d'éradication du paludisme avaient eu lieu un mois auparavant, dans la Résidence de Kedu, à raison de 2 g de DDT par mètre carré; la recherche de jour des *A. sundaicus* dans les habitations traitées ne permettait aucune capture dans un village près de la côte; cependant on enregistrait la nuit 7,5 piqûres par homme-heure, dans une des maisons du village, et 13,6 piqûres par homme-heure dans une cour attenante. Les *A. sundaicus* ne se posaient pas sur les murs avant ou après leur repas de sang, mais quelques-uns furent trouvés au repos sur la végétation à proximité de la maison. Plus tard le même mois, Muir a observé dans la même zone traitée un total de 658 piqûres d'*A. sundaicus* sur homme au cours de 11 nuits de capture.

Nous pouvons conclure que bien qu'*A. sundaicus* ne manifeste pas une double résistance, la situation sur la côte sud de Java semble assez inquiétante. Elle pourrait être analogue, à une plus petite échelle, à celle causée par *A. gambiae* en Afrique Occidentale, car dans les deux régions il y a une résistance intense à la dieldrine, et il semble que le DDT du fait de son effet irritant sur les anophèles, ne soit pas très efficace pour interrompre la transmission.

#### CONCLUSIONS

##### Importance opérationnelle

Les populations anophéliennes résistantes n'occupent généralement qu'une partie de l'aire de répartition des espèces intéressées. Les zones de résistance sont même parfois très localisées, alors

que les insecticides ont été très largement employés dans le monde entier. On peut donc espérer que dans de vastes zones du monde, il n'apparaîtra pas de populations anophéliennes résistantes.

La résistance à la dieldrine et au HCH des vecteurs du paludisme apparaît normalement très rapidement, généralement dans les deux ans suivant l'emploi généralisé de l'insecticide, c'est-à-dire avant qu'il ait été possible de réduire le réservoir d'infection chez l'homme à un niveau si bas que la réapparition des capacités vectrices de la population anophélienne soit sans importance. Cette résistance est d'une telle intensité qu'elle se traduit presque toujours par une épidémie de paludisme si les populations ont perdu leur immunité. Elle est durable et il n'y a guère de cas prouvés de retour complet de la résistance vers la sensibilité normale dans les endroits où la pression sélective de la dieldrine a disparu depuis plusieurs années. Une réversion partielle semble avoir lieu chez *A. sundaicus* dans certaines localités de la côte sud du milieu de Java, chez *A. culicifacies* dans le district de Thana, et chez *A. gambiae* dans le Sokoto occidental. La seule parade à cette résistance est actuellement le remplacement de la dieldrine par le DDT. Ce dernier ne constitue pas toujours un insecticide de remplacement bien efficace, car son effet irritant semble favoriser le maintien de la transmission, au moins par *A. gambiae* et *A. sundaicus* dans certaines parties de leurs aires de répartition.

La résistance au DDT apparaît plus lentement et est de faible intensité. Son apparition n'entraîne pas toujours une reprise de la transmission, et l'on observe toutes les situations intermédiaires entre le déclenchement d'épidémies ou le maintien de l'arrêt de la transmission, selon l'espèce anophélienne en cause et le contexte épidémiologique. Si la transmission reprend, le remplacement du DDT par la dieldrine est généralement très efficace, sous réserve que le vecteur ne soit pas également résistant à la dieldrine. Dans ce dernier cas le recours aux insecticides organophosphorés semble actuellement la seule possibilité, et l'on manque d'éléments pour en garantir le succès.

##### Observations sur les techniques d'étude de la résistance

Les méthodes de test recommandées par l'OMS sont très satisfaisantes tant que la résistance est de grande ampleur. Elles doivent être modifiées pour caractériser de façon nette les résistances de faible ampleur. Il n'est pas certain que l'on puisse toujours mettre en évidence un plateau dans la ligne de régres-

sion concentration/mortalité, lorsque l'on opère sur un mélange d'individus sensibles et résistants, si la résistance est de faible ampleur.

Les concentrations discriminatoires permettant de séparer les différents génotypes sensibles, résistants et hybrides d'*A. gambiae* donnent des informations qu'il faut exploiter avec une certaine prudence si les tests ne mettent pas en évidence d'homozygotes résistants, car l'on connaît un certain nombre de cas où des individus sensibles ont survécu à une heure d'exposition à 0,4% de dieldrine. La même situation s'est présentée chez *A. albimanus*, et peut donc exister aussi chez d'autres espèces.

L'étude de la dynamique de la résistance ne peut se faire que sur des échantillons représentatifs de la population anophélienne. L'emploi pour les tests de spécimens capturés dans les habitations traitées ne permet pas de connaître la fréquence réelle des individus sensibles, hybrides et résistants dans la population étudiée.

Chez certaines espèces les différents génotypes n'ont pas la même résistance aux conditions d'environnement défavorables (transport, élevage au laboratoire, etc...). Si l'on désire établir la fréquence des différents génotypes dans une population il faut donc effectuer les tests avec le minimum de manipulations et de transport susceptible d'entraîner des mortalités différentielles.

#### Recommandations

Nous désirons souligner que, dans de nombreuses régions, la résistance des anophèles aux insecticides semble être due principalement, voire uniquement, à l'emploi d'insecticides agricoles, ou à celui de larvicides. Les cas cités dans le présent document sont ceux d'*A. gambiae* dans une partie du Nord Nigeria, du Sud Côte d'Ivoire, et probablement du Ghana et du Mali ; d'*A. sacharovi* dans certaines zones de Grèce et en Turquie ; d'*A. stephensi* dans la région de Madras. Des exemples aussi frappants pourraient être pris chez d'autres vecteurs non étudiés ici, tels

*A. quadrimaculatus* dans la vallée du Mississipi et au Mexique, *A. albimanus* dans les Républiques Centre-Américaines et plus particulièrement à El Salvador, *A. pharoensis* en Egypte et au Soudan, et *A. sergenti* dans la vallée du Jourdain. L'emploi massif de la dieldrine ou du HCH sur des cultures comme le coton, le café ou le cacao, a été un facteur majeur créant dans certaines parties du monde de sérieux obstacles à l'emploi efficace des insecticides résiduels pour l'éradication du paludisme.

Etant donné que pour l'instant deux insecticides seulement, le DDT et la dieldrine, sont utilisables de façon efficace dans l'éradication du paludisme, avec une rémanence pratique dépassant six mois, il serait souhaitable, dans les zones impaludées, de les réserver à cet emploi. La création d'une population anophélienne résistante à l'un de ces insecticides par suite de son emploi trop libéral pour protéger des récoltes qui pourraient être traitées avec d'autres groupes insecticides non employés en santé publique, est déjà un fait extrêmement grave. Mais il serait encore plus grave que se généralisent des situations telles que celle d'El Salvador où, pour les mêmes raisons, ni le DDT ni la dieldrine ne peuvent être employés dans la phase d'attaque de la campagne d'éradication du paludisme.

La situation est suffisamment sérieuse pour qu'il semble désirable que les gouvernements et les agences internationales étudient soigneusement ce qui pourrait encore être fait pour interdire progressivement l'emploi du DDT, du HCH, de la dieldrine et de leurs homologues à des fins agricoles ou de lutte antilarvaire dans toutes les régions encore impaludées.

D'autre part on ne saurait trop insister sur l'urgence qu'il y a d'essayer expérimentalement d'autres insecticides, et notamment certains composés organophosphorés, dans toutes les zones où le vecteur de paludisme est déjà résistant à l'un ou l'autre des insecticides chlores.

#### REMERCIEMENTS

C'est un plaisir pour nous de remercier ici le D<sup>r</sup> L. J. Bruce-Chwatt, de la Division de l'Eradication du Paludisme, pour ses conseils et encouragements lors de la rédaction de cette note et pour sa critique constructive de notre manuscrit.

Nous désirons aussi remercier les nombreux correspondants, sur le terrain et dans les laboratoires, dont les

communications et rapports ont fourni les informations de base sans lesquelles ce document n'aurait pu être rédigé. Nous espérons que beaucoup des documents non publiés que nous citons brièvement pourront être publiés plus en détail sous la signature de ceux qui ont effectué les recherches sur le terrain.

## SUMMARY

With a view to ascertaining the operational importance of physiological insecticide-resistance among the major vectors of malaria, the authors have studied the problems raised by resistance in five anopheline species: *Anopheles gambiae*, which shows dieldrin-resistance in West Africa; and *A. sacharovi*, *A. stephensi*, *A. culicifacies*, and *A. sudaicus*, which are resistant to DDT or to dieldrin (or to both) in various parts of their range.

So far no anopheline is insecticide-resistant over its entire range, and there seems little reason to fear that resistance will spread over vast new areas as a result of current house-spraying practice. Moreover, DDT-resistance and dieldrin-resistance are very different phenomena, and resistance to both these insecticides in the same area is the exception rather than the rule.

However, resistant populations are as efficient malaria vectors as susceptible populations, and dieldrin-resistance severely handicaps any malaria eradication programme, although DDT-resistance may not. Where a vector show double resistance to both DDT and dieldrin/BHC, prospects for malaria eradication are poor at present.

In a number of areas insecticide-resistance developed by anophelines appears to be due mainly, if not entirely, to selection pressure resulting from the use of agricultural pesticides or of mosquito larvicides containing DDT, BHC or dieldrin. The authors argue that governments and international agencies might carefully consider what may be done to restrict progressively the agricultural and larvicidal use of DDT and dieldrin in all areas which are still malarious and temporarily to reserve these compounds for malaria eradication, which might otherwise be seriously compromised.

While the authors consider the susceptibility tests recommended by the WHO Expert Committee on Insecticides to be satisfactory for detecting resistance, at any rate where it is pronounced and well-developed, they stress that considerable caution must be exercised in their use and interpretation. There is, for instance, frequently some difficulty in ensuring the collection of a truly representative sample of an anopheline population for testing, particularly in sprayed areas.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adam, J. P., Binson, G., Bailly, H., Eyraud, M. & Hamon, J. (1958 a) *Bull. Soc. Path. exot.*, **51**, 326
- Adam, J. P., Hamon, J. & Bailly-Choumara, H. (1960) *Bull. Soc. Path. exot.*, **53**, 1043
- Adam, J. P., Hamon, J. & Chevalier, J. (1958 b) *Bull. Soc. Path. exot.*, **51**, 662
- Adam, J. P. & Souweine, J. (1962) *Bull. Inst. Rech. scient. Congo*, **1**, sous presse
- Armstrong, J. A. (1958) *Bull. Org. mond. Santé*, **19**, 1105
- Armstrong, J. A., Ramsdale, C. D. & Ramakrishna, V. (1958) *Ann. trop. Med. Parasit.*, **52**, 347
- Belios, G. D. (1954) *Riv. Malar.*, **33**, 33
- Belios, G. D. (1960) *Riv. Malar.*, **39**, 1
- Belios, G. D. & Fameliaris, G. (1956) *Bull. Org. mond. Santé*, **15**, 415
- Bhatia, S. C., Deobhankar, R. B. & Vittal, M. (1958) *Indian J. Malar.*, **12**, 371
- Boyd, M. F. (1949) *Epidemiology of malaria: factors related to the definitive host*. Dans: *Malariology*, Boyd ed., Philadelphia & London, Saunders
- Brown, A. W. A. (1958) *Résistance des arthropodes aux insecticides (Organisation mondiale de la Santé: série de Monographies, N° 38)*, Genève
- Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **16**, 874
- Chow, C. Y. (1958) *Indian J. Mal.*, **12**, 345
- Chow, C. Y. & Soeparmo, H. T. (1956) *Bull. Org. mond. Santé*, **15**, 785
- Comité OMS d'experts des Insecticides (1960) *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, **191**, 16
- Crandell, H. A. (1954) *Mosquito News*, **14**, 194
- Daggy, R. H. (1957) *Oasis malaria*, Dans: *Industry and tropical Health*, Cambridge, Mass., Harvard School of Public Health, vol. 3, p. 42
- Das, M. & Mammem, M. (1959) *Bull. nat. Soc. India Malar.*, **7**, 157
- Davidson, G. (1953) *Bull. ent. Res.*, **44**, 231
- Davidson, G. (1956a) *Nature (Lond.)*, **178**, 705
- Davidson, G. (1956b) *Nature (Lond.)*, **178**, 863
- Davidson, G. (1957) *Nature (Lond.)*, **180**, 1333
- Davidson, G. (1958) *Bull. Org. mond. Santé*, **18**, 579
- Davidson, G. & Jackson, C. E. (1961a) *Nature (Lond.)*, **190**, 364
- Davidson, G. & Jackson, C. E. (1961b) *Bull. Org. mond. Santé*, **25**, 209
- Davidson, G. & Pollard, D. G. (1958) *Nature (Lond.)*, **182**, 739
- Elliott, R. (1958) *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, **52**, 527
- Elliott, R. (1959a) *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 777
- Elliott, R. (1959b) *Indian J. Malar.*, **13**, 7
- Elliott, R. & Armstrong, J. A. (1957) Investigations on the tolerance of insecticides by *Anopheles gambiae* Giles. Dans: Great Britain, Colonial Office, Pesticides abstracts and news summary, Sect. A, **3**, No. 1, p. 25

- Elliott, R. & Ramakrishna, V. (1956) *Nature (Lond.)*, **177**, 532
- Frizzi, G. & Holstein, M. H. (1956) *Bull. Org. mond. Santé*, **15**, 425
- Gariou, J. & Mouchet, J. (1961) *Bull. Soc. Path. exot.*, **54**, 870
- Garrett-Jones, C. & Gramiccia, G. (1954) *Bull. Org. mond. Santé*, **11**, 865
- Georgopoulos, G. D. (1954) *Bull. Org. mond. Santé*, **11**, 855
- Gokberg, C. (1959) *Türk İj. tegr. Biyol. Derg.*, **18**, 282
- Gramiccia, G., De Meillon, B., Petrides, J. & Ulbrich, A. M. (1958) *Bull. Org. mond. Santé*, **19**, 1102
- Hadjinicolaou, J. (1957) *Arch. Hyg. (Athina)*, **5**, 50
- Hamon, J., Choumara, R., Eyraud, M. & Konade, T. A. (1957) *Bull. Soc. Path. exot.*, **50**, 822
- Hamon, J., Dedewanou, B. & Eyraud, M. (1962) *Bull. IFAN*, **24**, 854
- Hamon, J., Eyraud, M., Diallo, B., Dyemkouma, A., Bailly-Choumara, H. & Ouanou, S. (1961) *Ann. Soc. ent. France*, **130**, 95
- Hamon, J., Eyraud, M. & Sales, S. (1958) *Bull. Soc. Path. exot.*, **51**, 42
- Hamon, J. & Mouchet, J. (1961) *Méd. trop.*, **21**, 565
- Holstein, M. H. (1954) *Biologie d'Anopheles gambiae (Organisation mondiale de la Santé : Série de Monographies, N° 9)*, Genève
- Holstein, M. H. (1957) *Bull. Org. mond. Santé*, **16**, 456
- Livadas, G. A. & Thymakis, K. (1956) Susceptibility of malaria vectors to DDT in Greece, Laboratory findings, *Bull. Org. mond. Santé*, **15**, 403
- Mofidi, C. (1960) *Studies of some technical problems related to malaria eradication in Iran, Institut de Parasitologie et Malariologie, Téhéran*, publ. N° 824
- Mouchet, J. & Cavalie, P. (1959) *Bull. Soc. Path. exot.*, **52**, 736
- Patel, T. B., Ramachandra Rao, T., Halgeri, A. V. & Deobhankar, R. B. (1958) *Indian J. Malar.*, **12**, 367
- Peffly, R. L. (1959) *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 757
- Rahman, J., Roy, M. L. & Kuldip Singh (1959) *Ind. J. Mal.*, **13**, 125
- Rajagopalan, N., Vedamanikkam, J. C. & Ramoo, H. (1956) *Bull. Nat. Soc. India Malar.*, **4**, 126
- Ramachandra Rao, T. & Bhatia, S. C. (1957) *Indian J. Malar.*, **11**, 261
- Ramakrishna, V. & Elliott, R. (1959) *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, **53**, 102
- Sharma, M. I. D., Krishnamurthy, B. S. & Singh, N. N. (1957) *Indian J. Malar.*, **11**, 404
- Smith, A. (1959) *Bull. Org. mond. Santé*, **21**, 239
- Sundararaman, S. (1958) *Indian J. Mal.*, **12**, 129
- Zulueta, J. de (1959) *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 797
- Zulueta, J. de, Jolivet, P., Thymakis, K. & Caprari, P. (1957b) *Bull. Org. mond. Santé*, **16**, 475