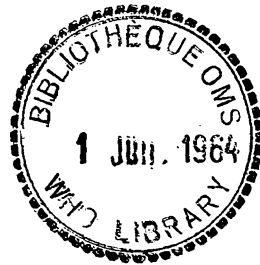


a 63721



WHO/Ma1/435  
18 mars 1964

ORIGINAL : ANGLAIS

CONSIDERATIONS GENETIQUES DANS LE CHOIX DES INSECTICIDES

par

G. Davidson, Ross Institute of Tropical Hygiene, Londres

La résistance des anophèles aux insecticides à base d'hydrocarbures chlorés est un caractère inné qui dépend, dans tous les cas étudiés jusqu'ici de manière exhaustive, de deux facteurs génétiques simples et indépendants (Davidson & Mason, 1963). On trouvera au tableau I la liste des espèces étudiées et des modes de transmission héréditaire en cause.

La vitesse de sélection en faveur des individus résistants dépend avant tout de trois éléments :

- 1) fréquence initiale du gène de résistance;
- 2) nature du gène; et
- 3) pression exercée par l'agent de sélection, à savoir l'insecticide.

On ne connaît malheureusement pas la fréquence de la résistance au DDT des populations de moustiques non soumises à la sélection, mais étant donné que, là où cette résistance est apparue, ce ne fut habituellement qu'après plusieurs années d'utilisation du DDT, on a conclu que ce phénomène était très rare. On possède deux observations sur la fréquence de la résistance à la dieldrine dans des zones non traitées. L'une porte sur la ville de Sokoto, dans le Nigéria du Nord où 6 % des A. gambiae ont manifesté une résistance, à peu près sûrement de type hétérozygote (Armstrong et al., 1958); l'autre sur la région de Bobo-Dioulasso en Haute-Volta, où 5 à 12 % environ d'anophèles de la même espèce étaient résistants (Hamon et al., 1958).

TABLEAU I. MODES DE TRANSMISSION HEREDITAIRE DE LA RESISTANCE  
AUX INSECTICIDES CHEZ LES ANOPHELES

Résistance à la dieldrine		Résistance au DDT		
Dominante	Semi-dominante	Dominante	Semi-dominante	Récessive
<u>A. gambiae</u>	<u>A. gambiae</u>	<u>A. stephensi</u>	<u>A. stephensi</u>	<u>A. sundaicus</u>
Côte-d'Ivoire Haute-Volta Cameroun Libéria	Nigéria Haute-Volta Côte-d'Ivoire	Iran	Irak	Indonésie (Java)
	<u>A. albimanus</u>		<u>A. pharoensis</u>	<u>A. albimanus</u>
	El Salvador		Egypte	El Salvador
	<u>A. quadrimaculatus</u>			<u>A. quadrimaculatus</u>
	Etats-Unis d'Amérique			Etats-Unis d'Amérique
	<u>A. stephensi</u>			
	Iran			
	<u>A. sundaicus</u>			
	Indonésie (Java)			
	<u>A. pharoensis</u>			
	Egypte			

La proportion relative de survie des moustiques résistants hétérozygotes et homozygotes en présence de l'agent de sélection dépend du degré de résistance conféré par le gène de la résistance et du degré de dominance de celui-ci. Les moustiques résistants à la dieldrine, chez qui la résistance est élevée et le gène toujours dominant ou semi-dominant, survivent mieux en présence de l'insecticide que les moustiques résistants au DDT, chez lesquels le degré de résistance est faible et le gène fréquemment récessif.

L'activité de l'agent de sélection dépend d'un certain nombre de facteurs :

- a) sa toxicité intrinsèque;
- b) l'efficacité avec laquelle il est appliqué;
- c) la proportion de la population anophélienne qui est soumise à son influence; et
- d) le comportement du moustique.

Les insecticides dont la valeur est reconnue pour la lutte contre les moustiques sont les trois hydrocarbures chlorés : DDT, HCH-gamma et dieldrine. Le premier a une action irritante sur les moustiques et n'entraîne pour ainsi dire jamais une mortalité totale. Les deux autres donnent des mortalités élevées, mais ont des degrés de rémanence différents, l'HCH-gamma étant celui qui persiste le moins longtemps. La proportion de la population anophélienne soumise à l'influence de l'insecticide dépend de l'efficacité de l'application et varie suivant que l'attaque est menée contre les larves, contre les adultes, ou contre les deux. Dans ce dernier cas, la sélection doit être plus rigoureuse et, s'il y a des individus résistants, ils prédomineront plus rapidement. Lorsque la pulvérisation d'insecticide dans les habitations constitue la ligne d'attaque, le taux de sélection dépend en grande partie du comportement des moustiques adultes. Une population anthropophile et se reposant dans les maisons sera de toute évidence soumise à une pression sélective plus forte qu'une population principalement zoophile et se reposant à l'extérieur.

Il résulte de toutes ces considérations que l'action sélective de la dieldrine fait apparaître rapidement la résistance à cette substance. Macdonald (1959) calcule que, si l'individu résistant a dix fois plus de chances de survie que l'individu sensible (ce qui pourrait être une sous-estimation), une fréquence initiale de 1 % pourrait s'élever à 75 % au bout de cinq générations, soit deux ou trois mois après les pulvérisations. Les exemples de sélection rapide de la résistance à la dieldrine sur le terrain sont trop nombreux pour être mentionnés.

Lorsque la résistance n'est pas apparue dans des zones où cet insecticide a été utilisé en grande quantité, il paraît raisonnable de supposer que le facteur génétique de la résistance à la dieldrine n'existe pas dans la population anophélienne, par exemple dans certaines parties de l'Afrique orientale.

En raison du degré relativement faible de la résistance croisée à l'HCH-gamma chez les moustiques résistants à la dieldrine, l'on s'attendrait à ce que la sélection par l'HCH soit plus faible, ce qui est confirmé par l'expérience sur le terrain dans le Nigéria du Nord (Hamon & Garrett-Jones, 1963).

Le passage au DDT dans les zones où la résistance à la dieldrine s'est manifestée sera couronné de succès au début et le restera à condition qu'il n'y ait pas aussi le facteur génétique de la résistance au DDT. De cette manière, on a réussi à lutter avec succès depuis 1957 contre les A. gambiae résistants à la dieldrine dans le Sokoto occidental (Nigéria du Nord) sans apparition de résistance au DDT; toutefois, on observe un léger accroissement de la tolérance au DDT. En outre, lorsque des A. gambiae de la région ont été soumis à la dieldrine en 1961, ils se sont montrés entièrement sensibles, autrement dit la résistance à la dieldrine avait disparu.

Etant donné son caractère peu marqué et fréquemment récessif, la résistance au DDT ne se sélectionne d'ordinaire que lentement. Macdonald (1959) calcule que, pour un facteur récessif et un degré de sélection analogue à celui qu'on observe par rapport à la résistance à la dieldrine, il s'écoulerait 1000 générations avant que la fréquence du gène ne passe de 0,01 à 0,1 %, et 100 autres générations avant qu'elle ne passe à 1,0 %. Ensuite, l'accroissement serait plus rapide et il faudrait 15 autres générations soumises à la sélection pour donner près de 100 % d'individus résistants.

On trouve des exemples de cette sélection lente opérée par le DDT sur le terrain chez A. stephensi en Arabie Saoudite et A. sundaicus en Indonésie (Java). On a d'abord lutté avec succès contre eux en remplaçant le DDT par la dieldrine, mais maintenant, la résistance à cet insecticide est apparue chez les deux espèces (mais non pas dans les zones où il y avait résistance au DDT dans le cas de A. sundaicus).

Il semble par conséquent logique de recommander le DDT comme insecticide de premier choix pour la destruction des anophèles, à moins qu'on ne soit assuré de l'absence de résistance de la population considérée à la dieldrine. En outre, étant donné la lente sélection de la résistance au DDT, il sera parfois possible d'éradiquer le paludisme avant d'être gêné par la résistance chez le vecteur. De plus, le faible degré de résistance conféré implique que certains des individus résistants seront en fait tués par le DDT (et l'on a montré par des expériences de laboratoire qu'il en était bien ainsi avec A. stephensi et A. sudaicus résistants au DDT et exposés aux doses de DDT employées dans la pratique sur les murs de terre). C'est pourquoi l'on préconise à l'heure actuelle d'appliquer le DDT plus fréquemment et à plus fortes doses (recommandation qui est déjà mise en pratique dans certaines zones) lorsque la résistance au DDT est déjà manifeste dans la population anophélienne, par exemple A. culicifacies en Inde et A. stephensi en Iran (en Iran, il y a résistance à la dieldrine en plus de la résistance au DDT, et l'on essaie différents phosphates organiques sur les murs de terre les plus courants).

On connaît des cas où le DDT, en raison des mortalités incomplètes qu'il provoque, ne suffit pas à arrêter la transmission du paludisme par des vecteurs très efficaces, même quand ils sont sensibles à l'insecticide, par exemple A. gambiae au Cameroun (Cavalié & Mouchet, 1961). En pareil cas, et lorsque la résistance à la dieldrine et au HCH empêche l'utilisation de ces insecticides en remplacement du DDT, certains des phosphates organiques, par exemple le fenthion ou des carbamates comme l'U.C. 10854 (Hadaway & Barlow, 1963), peuvent s'avérer plus efficaces que le DDT, même sur des parois de terre, à condition que leur emploi en pulvérisations à action rémanente dans les habitations n'entraîne pas de risque de toxicité pour l'homme.

Bien que l'on fasse depuis quelque temps une utilisation générale de mélanges d'antibiotiques et d'autres médicaments pour lutter contre la résistance bactérienne, on a fort peu étudié l'utilisation de mélanges d'insecticides pour lutter contre les insectes. Dans les groupes DDT-diieldrine d'hydrocarbures chlorés et dans les phosphates organiques, il existe des groupements où l'on

observe des actions apparemment indépendantes; qui plus est, des expériences de laboratoire ont montré que des mélanges de DDT et de dieldrine, par exemple à des concentrations à peine supérieures à la  $CL_{50}$  de chacun, donnaient des mortalités de près de 100 % chez les anophèles sensibles (Macdonald, 1959).

Compte tenu de ces considérations, une étude des possibilités des mélanges a été entreprise en 1961 en Indonésie dans une zone où la population de A. sundaicus comprenait environ 10 % d'individus résistants à la dieldrine. On a utilisé le DDT, l'HCH, la dieldrine et le malathion, mélangés deux à deux, dans des cases expérimentales munies de pièges de fenêtre. Tous les anophèles survivant au passage dans ces cases et à une période d'observation ultérieure ont été soumis à la dose discriminante la plus faible de dieldrine qui permet de distinguer les individus sensibles des hétérozygotes résistants. On a trouvé que l'HCH et la dieldrine employés seuls et les mélanges DDT-HCH ou DDT-dieldrine opéraient tous une sélection en faveur de la résistance à la dieldrine, mais que les mélanges avaient un pouvoir sélectif inférieur à celui des insecticides employés isolément. Par contre, des mélanges HCH-malathion ou dieldrine-malathion n'ont pas opéré de sélection en faveur de la résistance à la dieldrine, mais ni le malathion ni cet insecticide employés sur la surface ordinaire non absorbante n'ont donné de mortalités aussi élevées et aussi durables que lorsqu'il est mélangé avec l'HCH ou la dieldrine. Des mélanges de DDT et de malathion ont donné des mortalités incomplètes à un niveau sensiblement plus bas que le malathion employé seul et peu supérieur au DDT seul, encore qu'il ne se soit produit aucune sélection en faveur de la résistance à la dieldrine.

Malgré ces résultats quelque peu décevants, on estime que de nouveaux essais mériteraient d'être entrepris, aussi bien avec d'autres doses qu'avec d'autres insecticides et d'autres types de surfaces.

On a longtemps espéré pouvoir découvrir et utiliser dans la pratique des insecticides ayant une corrélation véritablement négative, c'est-à-dire des insecticides auxquels les insectes résistants sont plus sensibles que les individus sensibles. Le bromoacétate de cétyle et la phénylthiourée, par exemple, ont montré une corrélation négative en laboratoire, mais ne se sont pas révélés efficaces sur le terrain. A l'heure actuelle, les espoirs ont été ravivés par les récents travaux de Georghiou & Metcalf (1963) sur le m-isopropylphényl méthylcarbamate. La sélection au laboratoire, à l'aide de ce composé, d'une souche de A. albimanus contenant à la fois des individus résistants au DDT et à la dieldrine a entraîné une nette réduction de la proportion de ces individus, sans que se manifeste un renforcement de la tolérance au carbamate.

#### RESUME

Les différents facteurs ayant une influence sur la vitesse de sélection en faveur de la résistance des anophèles aux insecticides à base d'hydrocarbures chlorés sont examinés à la lumière du fait suivant : on sait que deux facteurs génétiques simples, indépendants, sont en cause, l'un qui confère un degré élevé de résistance à la dieldrine et aux composés apparentés et qui est dominant ou partiellement dominant, l'autre qui confère un faible degré de résistance au DDT et aux composés apparentés et qui est fréquemment récessif ou n'est que partiellement dominant.

Le DDT est considéré comme étant logiquement l'insecticide de premier choix, à moins qu'on ne soit certain de l'absence de résistance à la dieldrine. Lorsque l'on ne peut pas utiliser le DDT et qu'il y a résistance à la dieldrine, on pourrait les remplacer, sur certaines surfaces, par des phosphates organiques ou de carbamates. Il est préconisé d'étudier de manière plus approfondie sur le terrain les possibilités des mélanges des deux groupes d'hydrocarbures chlorés ou d'un hydrocarbure chloré et d'un phosphate organique pour empêcher l'apparition de la résistance.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Armstrong, J. A., Ramsdale, C. D. & Ramakrishna, V. (1958) Ann. trop. Med. Parasit., 52, 247
- Cavalié, Ph. & Mouchet, J. (1961) Organisation mondiale de la Santé, document ronéographié, WHO/Mal/323
- Davidson, G. & Mason, G. F. (1963) Ann. Rev. Entom., 8, 177
- Georghiou, G. P. & Metcalf, R. L. (1963) Science, 140, 301
- Hadaway, A. B. & Barlow, F. (1963) Bull. Org. mond. Santé, 28, 69
- Hamon, J., Eyraud, M. & Sales, S. (1958) Bull. Soc. Path. exot., 51, 42
- Hamon, J. & Garrett-Jones, C. (1963) Bull. Org. mond. Santé, 28, 1
- Macdonald, G. (1959) Riv. Parassit., 20, 305

Le but des documents de la série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

On notera que les résumés de travaux non publiés représentent souvent des rapports préliminaires d'investigations; les conclusions de ces travaux peuvent donc être sujettes à des révisions ultérieures.

La parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publié dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.