

PARTIE V

HYGIÈNE DU MILIEU



# *Lutte contre les vecteurs et résistance aux insecticides*

---

## TENDANCES GÉNÉRALES DES RECHERCHES

L'élimination des vecteurs est indispensable dans la lutte contre beaucoup des principales maladies épidémiques et endémiques qui atteignent l'homme, comme le paludisme, le typhus, la peste et la filariose. Avant la Seconde Guerre mondiale, l'emploi d'insecticides à effet non rémanent et l'application de mesures destinées à agir sur le milieu avaient permis d'interrompre la transmission de certaines de ces maladies, mais les résultats ainsi obtenus n'intéressaient ordinairement qu'un territoire limité et entraînaient des dépenses élevées. La découverte de produits organiques de synthèse à effet durable, comme le DDT,<sup>1</sup> a radicalement transformé les principes de la lutte contre les vecteurs et, pour la première fois dans l'histoire, il est devenu possible d'envisager, à l'échelle mondiale, une lutte contre la majorité des maladies transmises par les arthropodes, voire même leur éradication.

Malheureusement, l'apparition du phénomène de la résistance aux insecticides est venue modifier sérieusement ce point de vue optimiste, et un certain nombre de problèmes biologiques et chimiques ont été mis en évidence, qui n'ont pas encore trouvé de solution. Néanmoins, l'utilisation des insecticides dans le monde entier a permis, malgré la résistance des vecteurs, d'améliorer remarquablement la situation sanitaire et de relever ainsi le niveau socio-économique des populations. Ce succès a stimulé les efforts visant à poursuivre et à développer la lutte contre les maladies transmises par des vecteurs. Le principal obstacle technique demeure la résistance aux insecticides, qui constitue l'un des problèmes les plus urgents que les autorités sanitaires aient à résoudre aujourd'hui.

Depuis quinze ans, des laboratoires de différentes régions du monde accomplissent à cette fin un travail considérable dans le domaine de la recherche génétique, biochimique, physiologique et biologique. On s'est rapidement aperçu que le phénomène de la résistance était dû à une adaptation préétablie des vecteurs et que l'apparition, sous la pression des insecticides, d'une population d'insectes résistants s'expliquait par la sélection de gènes résistants présents dans la population initiale. Aussi a-t-on mis l'accent sur les études relatives à la fréquence des gènes résistants dans les populations normales, à l'emplacement de ces gènes sur les chromosomes, à leur transmission héréditaire et à la génétique des souches résistantes. D'autre part, on a constaté que la résistance revêt un caractère fondamentalement biochimique et l'on a généralement admis que la détoxification de l'insecticide par les enzymes constitue le facteur de protection le plus important de l'insecte résistant.

---

<sup>1</sup> La dénomination commune internationale proposée pour le DDT est celle de chlorophénothane.

Les recherches fondamentales sur les processus métaboliques chez les insectes normaux et les insectes résistants ont été accélérées. La plupart des chercheurs estiment qu'il faudra réunir une documentation plus étendue dans ce domaine avant de pouvoir comprendre parfaitement les phénomènes biologiques qui interviennent dans la résistance aux insecticides. Les recherches physiologiques ont porté notamment sur le mode de détoxication au point où agit l'insecticide, sur la sensibilité relative des ganglions nerveux, sensoriels et centraux, chez les insectes résistants et chez les insectes sensibles, sur la perméabilité des gaines nerveuses aux insecticides et sur certains autres facteurs électrophysiologiques qui pourraient jouer un rôle dans la protection des souches résistantes. Les enquêtes biologiques ont fait une large place au comportement de l'insecte en présence de l'insecticide et, en particulier, aux questions d'irritabilité et de répulsion.

Malgré tous ces travaux, le principal objectif visé n'a pas encore pu être atteint. On n'a toujours pas découvert de solution simple et nette au problème de la résistance, mais les données scientifiques importantes qui ont été rassemblées faciliteront certainement beaucoup les recherches à venir. Pour l'instant, il faut, avant tout, insister sur l'élaboration de contre-mesures et sur l'emploi de procédés nouveaux pouvant remplacer ou compléter les moyens chimiques. Les méthodes destinées à agir sur le milieu ou à le modifier suscitent un regain d'intérêt, bien que l'on sache parfaitement qu'elles sont coûteuses et soulèvent de nombreuses difficultés matérielles. On étudie actuellement la possibilité d'utiliser des agents biologiques, comme les prédateurs, les parasites ou les germes pathogènes, dont l'emploi a donné de bons résultats en agriculture. Les procédés visant à agir génétiquement sur les populations d'insectes semblent très prometteurs et l'introduction éventuelle de gènes létaux ou stériles dans les souches qui en sont dépourvues est actuellement à l'étude. On procède à des travaux de laboratoire et à des enquêtes sur le terrain en vue d'utiliser l'irradiation ou les substances chimiques radiomimétiques pour stériliser les insectes et pour réduire ou éliminer ainsi des populations entières.

Toutefois, aucune des méthodes envisagées ci-dessus n'en est encore à un stade qui lui permettrait d'être utilisée immédiatement dans les programmes opérationnels destinés à maintenir les normes voulues en matière de lutte contre les insectes. A l'heure actuelle, il n'y a qu'une seule mesure qui soit praticable en cas de résistance aux insecticides: celle qui consiste à remplacer l'insecticide jusqu'alors employé par un autre insecticide qui a fait les preuves de son efficacité, et les principaux travaux scientifiques actuels portent, en conséquence, sur la mise au point et l'essai de produits nouveaux.

#### PROGRAMME ET ACTIVITÉS DE L'OMS

Peu après que les premiers cas de résistance chez des insectes d'importance médicale eurent été signalés, l'OMS procéda à trois enquêtes qui ont eu une grande influence sur le programme élaboré ultérieurement. La première concernait l'importance et l'étendue de la résistance. Elle a mis en évidence le caractère dynamique du phénomène et montré que sa portée et son intensité iraient inévitablement en augmentant chaque fois qu'on utilise des insecticides en de vastes proportions. La deuxième, destinée à faire le point des recherches effectuées sur la question et à évaluer les possibilités de recherche future, a révélé qu'il y

avait un décalage de plus en plus sensible entre la gravité du problème et les mesures prises pour le résoudre, et que les fonds et les ressources affectés aux recherches étaient absolument insuffisants. Cette enquête a permis également de constater que la liaison entre les laboratoires laissait à désirer et que, dans un domaine où la situation évolue aussi rapidement, les méthodes suivies jusqu'alors en matière de publications n'étaient pas satisfaisantes. Quant à la troisième enquête, elle a permis de faire le bilan des besoins en matière de recherches sur la résistance, de délimiter les secteurs de recherche qui semblaient offrir le plus de possibilités et de préciser la nature des projets qui devraient bénéficier d'une assistance dans chacun de ces secteurs. Enfin, l'analyse de ces enquêtes et investigations a permis de dégager une conclusion très nette, à savoir qu'on en était arrivé à un stade où il s'imposait d'organiser, sur le plan international, un effort coordonné et considérablement accéléré. A partir de 1958, l'OMS a pris des mesures pour assurer la direction de cet effort, conformément aux responsabilités que sa Constitution lui confère.

Tenant compte des conseils formulés par des comités d'experts, des groupes scientifiques et des conférences techniques, l'Organisation a établi un programme qui peut se subdiviser en trois parties principales :

- 1) coordonner, stimuler, appuyer et soutenir les recherches sur la nature et l'évolution de la résistance, en vue de comprendre toutes les implications du phénomène et d'élaborer ensuite des contre-mesures rationnelles;
- 2) rechercher immédiatement des contre-mesures en mettant au point et en essayant des insecticides de remplacement ainsi que de nouvelles méthodes de lutte contre les vecteurs;
- 3) interpréter les résultats de ces travaux et d'autres recherches pour les traduire en procédés pratiques et efficaces de lutte contre les vecteurs.

Les détails de ce programme sont exposés ci-après.

### **Coordination, stimulation, appui et soutien de la recherche**

Au cours des neuf dernières années, l'OMS a fait visiter chacun des laboratoires du monde dont on savait ou dont on pensait qu'il poursuivait des recherches sur la résistance aux insecticides et la lutte contre les vecteurs, et elle a pris contact avec la quasi-totalité des chercheurs travaillant sur ce problème. C'est ainsi que, depuis 1958, des visites ont été faites à plus de deux cents institutions réparties dans quarante-cinq pays des six Régions de l'OMS. Au cours de la même période, on a pu, avec l'aide de groupes consultatifs, évaluer l'ensemble des besoins en matière de recherche, compte tenu de tous les aspects du problème.

Grâce aux renseignements ainsi recueillis, l'Organisation a pu conseiller les chercheurs sur les sujets qui appelaient des recherches urgentes, aider trente-quatre laboratoires à amplifier leurs travaux sur des problèmes importants et indiquer à des fondations désireuses d'accorder des subventions les institutions qui avaient besoin d'une assistance. Elle a pu donner la possibilité de se perfectionner à un certain nombre de chercheurs de laboratoires souffrant d'une pénurie de spécialistes. Elle a pu également organiser la collecte et la diffusion de renseignements scientifiques selon les besoins des chercheurs. La circulaire d'infor-

mation sur la résistance aux insecticides, par exemple, est envoyée tous les deux mois à plus de 500 savants et elle en était à la fin de 1963 à son quarante-deuxième numéro; elle contient des comptes rendus de documents publiés ou devant l'être, et des « notes » plus détaillées émanant de spécialistes collaborant avec l'Organisation. Les résultats d'études importantes sont diffusés sous forme de documents polycopiés. L'OMS a fait paraître une monographie complète sur la résistance aux insecticides<sup>1</sup> qui a ensuite été tenue à jour. Elle envoie des tirés à part d'articles importants aux chercheurs de régions où les publications sont difficiles à obtenir, et elle a fait traduire dans d'autres langues un grand nombre d'articles scientifiques publiés en japonais, à l'intention des laboratoires qui collaborent avec elle.

Une série de séminaires et de symposiums ont permis à des chercheurs travaillant dans diverses régions et spécialisés dans des disciplines différentes de prendre contact les uns avec les autres. Les trois réunions les plus importantes ont eu lieu à Delhi, à Panama et à Brazzaville avec, au total, 200 participants venus de cinquante-quatre pays; en 1962, un séminaire sur la lutte contre les vecteurs a eu lieu à Genève avec la participation de quarante-trois personnes venues de vingt-six pays, et en 1963 un symposium sur les méthodes de culture des vecteurs arthropodes et des agents biologiques utilisés pour les combattre s'est tenu à Gainesville (Etats-Unis d'Amérique) avec la participation de vingt-six spécialistes venus de seize pays.

Peu après l'établissement du programme, on a constaté que beaucoup de laboratoires et d'organismes travaillant sur le terrain avaient besoin de divers types d'assistance et de services et, en conséquence, l'OMS a donné à cette question toute l'importance voulue. Ces services ont consisté notamment à mettre à la disposition des intéressés des méthodes et du matériel d'épreuve normalisés permettant de déterminer le degré de sensibilité des insectes d'importance médicale et de procéder à l'essai biologique des résidus d'insecticides et des aérosols. Pour encourager les recherches sur la génétique et la biochimie de la résistance aux insecticides, l'OMS sélectionne et fournit des souches types de référence d'insectes et elle distribue une série d'insecticides marqués par des isotopes à certaines institutions. Elle fournit aussi, sur demande, des substances chimiques pures normalisées. En outre, elle a prêté un matériel spécialisé à un certain nombre de laboratoires pour leur permettre d'effectuer des recherches qui l'intéressent.

On trouvera ci-après un aperçu plus détaillé du rôle joué par l'OMS dans le soutien de certains projets relevant de la génétique, de la biochimie, de la physiologie et de la biologie.

## *Génétique*<sup>2</sup>

### *Hérédité*

L'apparition de la résistance aux insecticides étant reconnue comme une manifestation de processus d'évolution, les travaux sur la génétique sont de nature à revêtir une importance particulière pour la lutte contre les vecteurs. Aussi l'OMS a-t-elle réuni une série de groupes consultatifs chargés de délimiter des secteurs prioritaires de recherche fondamen-

<sup>1</sup> Brown, A. W. A. (1959) *Résistance des arthropodes aux insecticides*, Genève (*Organisation mondiale de la Santé : Série de Monographies*, N° 38).

<sup>2</sup> Voir aussi sous « Paludisme », pp. 112-119.

tale et appliquée. Bien que ces groupes se soient généralement accordés à penser que la résistance constitue un phénomène d'adaptation préétablie et qu'elle implique une réaction de l'insecte tant sur le plan de la physiologie que sur celui du comportement, ils ont reconnu que les modalités de la transmission héréditaire de la résistance restaient obscures.

L'OMS a fourni une aide à un laboratoire canadien pour l'étude de la transmission héréditaire de la résistance chez les moustiques. Les travaux ont montré que la résistance à la dieldrine et au DDT dans une souche d'*Aedes aegypti* était due à une entité génétique unique et que le facteur de résistance semblait lié à un mutant yellow avec un enjambement de 25%. Dans trois autres souches d'*A. aegypti* où la résistance au DDT se transmet héréditairement, on a observé une liaison analogue. On a constaté, d'autre part, que ni la souche résistante, ni la souche sensible d'*Anopheles quadrimaculatus* ne présentaient d'inversion des chromosomes.

Des études faites dans d'autres laboratoires ont montré que la résistance aux insecticides à base d'hydrocarbures chlorés est manifestement de deux types distincts: d'une part, résistance au DDT et aux produits analogues et, d'autre part, résistance aux dérivés cyclo-diéniques, comme la dieldrine et le chlordane, et à l'HCH-gamma. Les différences d'ordre toxicologique, biochimique et génétique entre ces deux types de résistance ont été amplement démontrées chez la mouche domestique. La résistance aux produits organo-phosphorés constitue une troisième catégorie. Les études ont montré aussi que la résistance peut être due, soit à un gène unique, comme dans le cas de la résistance à la dieldrine, soit à un gène multiple, comme dans le cas de la résistance à d'autres produits. Il a été établi que la résistance à certains insecticides (par exemple la dieldrine) était un facteur dominant, alors que la résistance à d'autres substances (par exemple le DDT) est presque toujours un facteur récessif. Avec l'aide de l'OMS, un laboratoire australien a étudié le patrimoine génétique de souches de mouches choisies pour leur résistance au DDT. Ce laboratoire a essayé de stabiliser une souche hétérogène en soumettant la colonie initiale non sélectionnée de Canberra à la pression du DDT; il a constaté la présence de deux facteurs distincts expliquant la résistance du DDT. L'un intéressait les deux sexes et jouait le rôle d'un facteur dominant autosomique et l'autre, qui se rencontrait seulement chez les mâles, était probablement le facteur du chromosome Y qui avait été stabilisé précédemment dans la souche EY. Des croisements réciproques de mouches sensibles résistantes et homozygotes ont montré que certains génotypes qu'on pensait rencontrer dans la souche ne s'y trouvaient pas. Cette découverte a donné un nouvel intérêt à l'hypothèse selon laquelle les deux facteurs de résistance seraient peut-être interchangeables, en une certaine mesure, par un mécanisme de transmission XY avec enjambement, mais de nouvelles expériences ont montré que ces deux facteurs étaient indépendants. L'un est autosomique et l'autre provient du chromosome Y.

#### Réversion

Au Danemark, un laboratoire bénéficiant de l'aide de l'OMS a étudié la réversion de la résistance chez la mouche domestique. Il a notamment observé la réversion (ou la rétention) de la résistance à plusieurs insecticides, tant hydrocarbures chlorés (en particulier DDT, HCH et chlordane) que produits organo-phosphorés (en particulier diazinon et malathion), sous l'effet de toute une série d'insecticides de remplacement et de mesures

de lutte. Les résultats présentent un intérêt pour les opérations sur le terrain, car on est arrivé à la conclusion que, lorsque la résistance à un insecticide s'est manifestée, il est contre-indiqué de réemployer celui-ci, sauf s'il n'a été utilisé que pendant très peu de temps.

#### *Rapidité de la sélection*

Des études tant en laboratoire que sur le terrain ont montré que, dans une population donnée, la rapidité de la sélection des gènes résistants est fonction de facteurs très divers. Ceux-ci comprennent notamment la fréquence du gène résistant dans la population, l'intensité et l'étendue de la pression sélective et le nombre de générations de l'espèce pendant une période donnée.

Deux laboratoires, situés l'un en Italie et l'autre au Canada, étudient avec l'aide de l'OMS si certains insecticides employés par l'Organisation pour son programme d'évaluation et d'essais peuvent permettre une sélection des individus résistants dans des populations de moustiques. On se souviendra à ce propos de ce qui s'est passé avec la dieldrine qui, bien qu'étant un excellent insecticide, présente l'inconvénient de provoquer très rapidement une sélection de gènes résistants dans une population. Une souche de laboratoire est actuellement soumise à une pression sélective qui sera, si besoin en est, étendue ultérieurement à une population vivant dans la nature.

#### *Génétique formelle*

Les recherches mentionnées ci-dessus ont montré qu'il était nécessaire d'étudier la génétique formelle des insectes menaçant la santé publique. Aussi l'OMS a-t-elle apporté son appui à des travaux sur *Culex pipiens molestus* dans la République fédérale d'Allemagne, sur *Culex p. fatigans* en Inde et sur la mouche domestique en Italie. En Allemagne, douze souches indicatrices ont été constituées. On procède actuellement à de nouvelles recherches sur la transmission héréditaire de la résistance aux insecticides en étudiant les linkages relatifs à la résistance ou à la sensibilité aux insecticides dans ces espèces.

En Inde, les modalités de la fécondation croisée entre diverses souches de *C. fatigans* de la Région de l'Asie du Sud-Est ont été démontrées. Les souches provenant de différentes parties de l'Inde n'ont pas d'infécondité intrinsèque, mais les croisements entre les souches Delhi et Hambourg sont inféconds. En Italie, la génétique formelle de la mouche domestique a fait l'objet de travaux détaillés. Ceux-ci ont permis la constitution d'une souche type de *Musca domestica*, dont il sera question plus loin.

Au cours de la période considérée, d'autres études génétiques sur la résistance aux insecticides ont été faites sur les phlébotomes (Grèce), les punaises des lits (Inde) et les puces (Japon), dans chaque cas avec l'aide de l'OMS.

#### *Génétique appliquée*

Les applications pratiques de la génétique aux problèmes de la résistance sont actuellement des plus limitées. Le principal obstacle tient à l'absence presque complète de documentation de base sur la génétique des espèces dont la résistance soulève des difficultés pratiques. Pour beaucoup de ces espèces, on ne dispose même pas de méthodes permettant l'élevage en laboratoire qui est indispensable pour toute étude génétique expérimentale. Il faudrait combler dans toute la mesure du possible ces lacunes afin de tirer parti des possibilités que

pourrait offrir la génétique pour apporter une solution au problème de la résistance. C'est pourquoi l'OMS a organisé en 1963 un symposium sur les méthodes de culture des vecteurs arthropodes et des agents biologiques utilisés pour les combattre, ainsi qu'on l'a déjà mentionné ci-dessus. Les travaux sur la génétique des insectes donnent l'espoir que les procédés permettant d'agir sur les gènes stériles, létaux ou autres pourront jouer un rôle croissant dans la lutte contre les vecteurs.

L'OMS a franchi une étape importante en créant, en collaboration avec un laboratoire italien, une souche type de référence de mouche domestique. Cette souche est sensible à la fois aux insecticides à base d'hydrocarbures chlorés et aux produits organo-phosphorés et elle présente les caractéristiques biologiques voulues, notamment fécondité élevée, taille uniformément grande et longévité adéquate. Les gènes létaux et autres gènes délétères ont été éliminés du patrimoine génétique, mais, pour le reste, la souche est normale à tous égards. C'est là une des contributions les plus intéressantes que l'Organisation ait pu apporter jusqu'à présent à l'étude de la résistance. La souche a été récemment distribuée à quarante et un laboratoires choisis dans l'ensemble du monde. A l'occasion de ces travaux, l'OMS a également étudié un certain nombre de problèmes relatifs à l'expédition sur de longues distances d'insectes vivants et des récipients appropriés aux envois postaux ont été mis au point.

De plus, l'OMS a créé, avec la collaboration d'un laboratoire de la République fédérale d'Allemagne, une souche type de référence de *Culex p. fatigans* que l'on utilisera pour les recherches biologiques, physiologiques et génétiques en particulier. Cette souche se caractérise par des taux élevés de fécondité et de fertilité, par une génération de courte durée (rapide ponte des œufs) et par l'uniformité de la taille tant des larves que des adultes. Des souches types d'*Aedes aegypti* et d'une espèce d'anophèles sont actuellement en voie de création.

#### *Spectres de la résistance*

Quand, dans un programme opérationnel, un insecte devient résistant à l'insecticide utilisé, il faut trouver immédiatement un autre produit chimique pour éviter toute interruption de la lutte contre le vecteur. Pour faciliter le choix du nouvel insecticide à adopter, un laboratoire du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, qui bénéficie de l'assistance de l'OMS, détermine systématiquement la sensibilité ou la résistance de plusieurs espèces d'insectes contre lesquelles des programmes opérationnels sont en cours en essayant des produits appartenant à d'autres groupes que l'insecticide utilisé dans le cadre du programme. Pour un certain nombre de souches, le laboratoire a pu déterminer les spectres de la résistance aux insecticides, notamment aux composés organo-phosphorés et à l'HCH/dieldrine. Il étudie maintenant les rapports existant entre les caractéristiques de ces spectres de la résistance et les données génétiques et biochimiques.

#### *Programme recommandé de recherches fondamentales*

En août 1963, l'Organisation a réuni un groupe scientifique des recherches sur la génétique des vecteurs et la résistance aux insecticides,<sup>1</sup> dont faisaient partie huit des principaux

<sup>1</sup> *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1964, 268.

spécialistes du monde. Ce groupe a fait le point des progrès accomplis jusqu'alors et recommandé un programme de recherches fondamentales sur la génétique des vecteurs. Il a, en outre, préconisé un certain nombre d'expériences pilotes visant à éprouver des moyens génétiques de lutte contre certains des plus importants vecteurs de maladies. Parmi les méthodes originales de lutte contre les insectes ainsi expérimentées figuraient la libération dans une population naturelle d'individus stériles ou présentant des incompatibilités, ou l'introduction de gènes délétères se propageant d'eux-mêmes. Le groupe scientifique a estimé que des essais pilotes d'application pratique pourraient être entrepris en Birmanie — avec le concours du service OMS de recherches sur la filariose créé à Rangoon (voir page 137) — dans des pays du Pacifique et en Afrique, contre *Culex p. fatigans*, *Anopheles scutellaris* et *A. gambiae*, et la mouche tsé-tsé respectivement. Il a formulé d'autre part des recommandations sur les moyens par lesquels l'OMS pourrait faciliter les recherches sur la génétique des vecteurs, notamment en élaborant des nomenclatures internationales, en établissant des spécifications pour les souches étalons et en diffusant des renseignements.

### *Biochimie et physiologie*

#### *Biochimie des insecticides à base d'hydrocarbures chlorés*

Dès les premiers travaux sur la résistance aux insecticides, on s'est rendu compte que, si la sélection des souches résistantes dans une population donnée a un caractère génétique, les mécanismes qui permettent la survie individuelle des insectes sont essentiellement biochimiques. Pour pouvoir résoudre le problème de la résistance, il est de toute évidence indispensable de mieux connaître la biochimie des insectes.

L'OMS a sollicité l'avis de spécialistes de la résistance pour déterminer les secteurs dans lesquels il conviendrait d'encourager la recherche fondamentale en vue de faire progresser les connaissances sur la biochimie de la résistance aux insecticides. Ces spécialistes se sont accordés à penser que les enzymes des insectes jouaient un rôle important dans la détoxification des insecticides et que les recherches promettaient d'être particulièrement fructueuses dans ce secteur. Des travaux ont montré que, chez les mouches domestiques résistantes, le DDT était transformé par des enzymes en un métabolite inoffensif, le DDE. Toutefois, on ignorait si la résistance observée sur le terrain chez les moustiques était due ou non à un mécanisme analogue et, pour élucider la question, l'OMS a chargé un consultant de procéder à des expériences sur les espèces d'anophèles résistantes rencontrées dans la nature en Grèce et en Turquie. La transformation du DDT en DDE a été confirmée chez *A. sacharovi*.

Lorsque des insectes se sont révélés résistants au DDT dans des opérations sur le terrain, la première contre-mesure qui ait été prise dans la plupart des régions a consisté à remplacer le DDT par la dieldrine. Comme on prévoyait que les insectes deviendraient également résistants à la dieldrine, on a jugé indispensable de mieux connaître le mode d'action de ce produit. L'OMS a donc fourni une assistance à un laboratoire d'Etat du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord pour étudier le mode d'action de la dieldrine sur les insectes et le métabolisme du produit toxique chez les souches sensibles et les souches résistantes. Les résultats ont indiqué que la résistance à la dieldrine chez les mouches et les moustiques est peut-être due à une insensibilité au lieu de l'action,

soit la gaine nerveuse. En outre, l'OMS a fait faire la synthèse d'une dieldrine marquée au  $^{14}\text{C}$  pour mettre ce produit à la disposition des chercheurs de sept autres laboratoires travaillant sur divers aspects du problème de la résistance à la dieldrine.

Les initiatives prises par l'Organisation pour intensifier l'effort global de recherche ont eu parfois pour conséquence d'amener des laboratoires à s'intéresser à des disciplines nouvelles. On peut citer comme exemple le cas d'un laboratoire australien qui, grâce à son aide, a pu entreprendre des études biochimiques sur la résistance de *Boophilus microplus* au DDT. La réussite de ces travaux a incité un deuxième laboratoire australien à effectuer des recherches biochimiques sur les mouches domestiques résistantes. Ce laboratoire a reçu, lui aussi, une aide de l'OMS, qui lui a notamment fourni du DDT marqué par des isotopes. Ainsi, deux laboratoires poursuivent actuellement des investigations biochimiques sur la résistance des insectes dans un pays où aucun travail de ce genre n'avait été jusqu'alors accompli.

On peut citer aussi l'exemple d'un laboratoire du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord qui était bien connu pour la qualité de ses travaux biologiques et qui était extrêmement bien équipé pour l'élevage et l'entretien en grand nombre de souches d'insectes résistantes et sensibles. Se rendant compte que ce laboratoire serait particulièrement bien placé pour faire des recherches biochimiques en rapport avec ses travaux biologiques habituels, l'OMS lui a accordé une assistance à cette fin. Le laboratoire a donc maintenant entrepris un programme d'études biochimiques, en sus de ses travaux biologiques, et il effectue à présent des recherches sur la détoxication de l'HCH et d'autres insecticides chez les insectes résistants.

#### *Biochimie des insecticides organo-phosphorés*

A partir du moment où l'on a recouru aux insecticides organo-phosphorés pour tenter de remplacer les produits à base d'hydrocarbures chlorés, de nouvelles recherches sont devenues nécessaires pour déterminer le mode d'action des substances appartenant à ce nouveau groupe et étudier les mécanismes protecteurs élaborés par les insectes lorsqu'ils sont devenus résistants. L'OMS a accordé une assistance à un laboratoire des Pays-Bas pour qu'il fasse des recherches de base sur la cause et la nature de la résistance aux produits organo-phosphorés. C'est à ce laboratoire que l'on doit une grande partie des connaissances actuelles sur le mode d'action des produits organo-phosphorés et des enzymes d'insectes qui agissent sur eux. Ces connaissances se sont révélées très utiles, non seulement parce qu'elles contribuent à faire connaître les processus biochimiques fondamentaux qui rendent les insectes résistants, mais encore parce qu'elles permettent d'utiliser au mieux les insecticides existants.

Dans le domaine de l'enzymologie des insectes, l'OMS a délimité plusieurs problèmes spéciaux qui devront faire l'objet de nouvelles recherches, à savoir les différences apparentes du métabolisme des produits organo-phosphorés selon qu'on l'observe *in vitro* ou *in vivo* et les questions relatives aux aliostérases, aux autres enzymes en cause et aux facteurs non enzymatiques qui interviennent dans l'apparition de la résistance chez divers insectes. Elle a récemment fourni du malathion marqué par des isotopes au laboratoire des Pays-Bas pour l'aider dans ses recherches. Elle aide également six autres laboratoires travaillant dans le même domaine en leur fournissant du malathion radiomarqué.

### *Corrélation négative*

L'Organisation suit avec intérêt les découvertes, intéressant la biochimie et la physiologie des insectes, qui peuvent donner lieu à des applications pratiques et elle vient en aide aux chercheurs qui étudient ces questions. C'est ainsi que des chercheurs de laboratoires d'Italie et du Japon travaillant avec l'assistance de l'OMS ont observé que certains produits sont plus toxiques pour les insectes appartenant à certaines souches résistantes que pour ceux qui appartiennent à des souches sensibles. On dit que ces insecticides présentent une corrélation négative, et certains experts pensent que ce phénomène autorise de très grands espoirs pour la solution des problèmes toujours plus graves que pose la résistance aux insecticides. Le laboratoire italien a poussé ses travaux sur deux produits présentant une corrélation négative avec le DDT. Toutefois, les essais faits ultérieurement sur le terrain avec ces substances ont été quelque peu décevants.

Une découverte récente de l'un des laboratoires qui collaborent avec l'OMS au plan d'évaluation de nouveaux insecticides a donné un nouvel élan à la recherche d'insecticides à corrélation négative. On a constaté que lorsque des moustiques résistant au DDT sont soumis à la pression sélective exercée par un carbamate (les carbamates formant un nouveau groupe d'insecticides assez prometteurs), la sensibilité au DDT réapparaît chez eux. Des travaux visant à déterminer la nature fondamentale du phénomène sont en cours.

### *Facteurs neurologiques*

Si le mode d'action des divers insecticides varie beaucoup d'une substance à l'autre, les phénomènes d'empoisonnement ont un trait commun en ce sens qu'ils ont tous un caractère neurologique. Il faudra cependant poursuivre les recherches sur les réponses électrophysiologiques comparées des tissus nerveux sensibles et résistants aux diverses catégories d'insecticides pour pouvoir mieux comprendre la nature physico-chimique de l'empoisonnement à l'endroit où l'insecticide agit. L'OMS a accordé une aide à deux laboratoires, l'un au Japon et l'autre au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, pour des recherches dans ce domaine. Le premier travaille sur les mouches domestiques résistantes au DDT et aux produits organo-phosphorés et le second sur des souches de *Blatella germanica* résistantes à la dieldrine.

### *Facteurs structuraux*

De nombreux chercheurs estiment que la détoxication des insecticides n'est pas le seul mécanisme qui intervienne dans la protection des insectes résistants. Des études récentes ont montré que des variations structurales de la cuticule des insectes et le degré de perméabilité des gaines protégeant les tissus nerveux pourraient jouer un rôle important dans la résistance à certains produits toxiques. L'Organisation a donc fourni à un laboratoire des Etats-Unis d'Amérique de la dieldrine marquée au  $^{14}\text{C}$  pour qu'il procède à des recherches sur la pénétration de cet insecticide dans les téguments de diverses espèces d'insectes. Deux autres laboratoires du même pays utilisent du DDT et du malathion marqués au  $^{14}\text{C}$ , également fournis par l'OMS, pour mesurer les quantités d'insecticides absorbées et leur taux d'absorption à travers la cuticule de diverses espèces de moustiques. L'un de ces laboratoires a observé un rapport direct entre la résistance et l'absorption cuticulaire chez certaines espèces d'insectes. Un autre laboratoire encore des Etats-Unis d'Amérique utilise actuellement du malathion marqué au  $^{14}\text{C}$  fourni par l'OMS pour étudier la répartition de l'insec-

ticide dans le corps des insectes traités. Ces recherches devraient permettre de recueillir de précieux renseignements sur les phénomènes physiques et biochimiques qui interviennent lorsque l'insecticide passe de la surface traitée à l'endroit où il agit.

Un laboratoire canadien bénéficiant de l'assistance de l'OMS a signalé un mode de résistance inhabituel: les larves d'une souche d'*A. aegypti* résistant au DDT excrètent de longues bandes de membrane péritrophique contenant des quantités appréciables de DDT.

#### *Cultures tissulaires*

Il y a plusieurs années, un chercheur australien s'est signalé à l'attention des milieux scientifiques internationaux en entretenant des cultures de tissus d'insectes, alors qu'on n'avait pu jusqu'alors entretenir que des cultures de tissus de mammifères. L'OMS a reconnu l'extrême importance de cette réalisation, qui pourrait notamment faciliter la poursuite des recherches de base sur la physiologie et la biochimie des insectes, et elle a pris des dispositions pour que ces travaux bénéficient d'un appui financier. Une observation très remarquable a déjà été faite sur le tissu ovarien et cardiaque des insectes — à savoir que les cultures de cellules de ces tissus sont insensibles au DDT, ce qui prouve que les contractions musculaires des ovaires et du cœur sont myogènes et non neurogènes. La mise au point de techniques permettant de cultiver des tissus d'insectes ouvre également des possibilités de recherche dans un autre domaine: l'étude des virus pathogènes pour les insectes. Le laboratoire où travaille le chercheur australien n'a pas pu effectuer, à cet égard, tous les travaux voulus parce qu'il lui manquait un biochimiste expérimenté, mais, au début de 1963, l'OMS a engagé un spécialiste qui y travaillera pendant six mois pour l'aider dans ces importantes recherches.

#### *Biologie*

##### *La résistance de comportement et son dépistage*

Les incertitudes concernant la résistance de comportement chez les anophèles sont dues en grande partie au fait que l'on ignore si la réponse caractéristique est héréditaire ou non. En outre, il est difficile de préciser la notion de résistance de comportement parce qu'il n'y a pas de test qui permette de mesurer cette résistance. Avec l'aide de l'OMS, un laboratoire canadien et un laboratoire italien poursuivent actuellement des recherches méthodiques sur ce problème. Les premiers résultats de leur collaboration ont montré que l'irritabilité des moustiques en présence d'insecticides est fonction de nombreuses variables telles que l'âge, la température, l'éclairage, les conditions physiologiques, qui toutes rendent parfois difficile l'obtention de résultats cohérents ou l'interprétation des données. Toutefois, les renseignements recueillis jusqu'à présent font apparaître, d'une espèce à l'autre, de nettes différences d'irritabilité. Les travaux des deux laboratoires ont permis de mettre au point une méthode pour déterminer l'irritabilité et de préparer un nécessaire d'épreuve. Le problème a une incidence directe sur l'éradication du paludisme, puisque les dépôts d'insecticides à effet rémanent (le DDT en particulier) ont la propriété d'irriter les moustiques qui entrent en contact avec eux.

##### *La résistance physiologique et son dépistage*

Dès que les premiers cas de résistance aux insecticides ont été signalés, on a compris qu'il était indispensable de mettre au point des techniques normalisées pour déceler la

résistance physiologique chez tous les arthropodes menaçant la santé publique et que l'utilisation de ces techniques permettrait d'évaluer avec précision le problème de la résistance dans le monde entier et de délimiter rapidement les régions où il risquait de se poser. L'OMS a donc encouragé et appuyé les recherches visant à mettre au point ces techniques et elle en a favorisé l'emploi systématique dans la lutte contre les vecteurs. Des laboratoires situés au Canada, au Danemark, en Grèce, en Haute-Volta, en Iran, en Italie, au Japon et aux Pays-Bas ont participé à ces travaux avec l'assistance financière de l'OMS. Des méthodes d'épreuve sont désormais au point pour la quasi-totalité des principaux vecteurs de maladie, et il existe des nécessaires d'épreuve pour les moustiques (larves et adultes), les poux, les punaises de lit, les puces, les phlébotomes, les triatomas, les mouches tsé-tsé et certains diptères supérieurs, les mouches domestiques, les simulies (larves et adultes), les tiques et les blattes. Pendant la période considérée, plus de 4000 de ces nécessaires d'épreuve ont été distribués à divers chercheurs et institutions dans le monde entier. On a pu recueillir ainsi une masse impressionnante de données sur le degré de résistance physiologique des différents vecteurs dans diverses régions du globe et cette documentation a été extrêmement utile pour la compréhension des phénomènes de résistance.

Les résultats des nombreuses épreuves de détermination de la résistance sur le terrain sont centralisés au Siège de l'OMS, où ils sont classés par espèce et par région, et tous les chercheurs en sont informés au moyen des publications mentionnées plus haut. L'Organisation, en plus de ce qu'elle distribue des nécessaires d'épreuve et incite les autorités nationales à entreprendre des enquêtes systématiques sur la résistance aux insecticides, organise de temps à autre des enquêtes sur la résistance de certains des plus importants vecteurs de maladie. Pour ne citer qu'un exemple, elle a entrepris, il y a plusieurs années, une enquête sur la résistance des poux du corps. Cette enquête a été faite au moyen de 177 épreuves effectuées dans vingt-sept pays, et ses résultats ont été ensuite publiés dans le *Bulletin* de l'OMS.

A la fin de 1962, un consultant effectuait en Afghanistan une deuxième enquête dont les résultats indiquaient l'existence chez les poux d'une résistance au DDT beaucoup plus forte qu'en 1958. Il y avait également des signes de résistance aux pyréthrinés activés et, dans un cas, de résistance à l'HCH-gamma (lindane) dans la région de Kaboul. Les poussées épidémiques de typhus qui se sont produites en 1963 dans certaines parties du territoire afghan ont été enrayerées grâce au remplacement du DDT par l'HCH, conformément aux recommandations du consultant.

Grâce à la documentation ainsi recueillie à l'échelle mondiale, l'OMS a pu organiser un service de renseignements qui permet de prévoir les tendances de l'évolution de la résistance chez certaines espèces et de mettre au point des contre-mesures qui seront efficaces pendant un certain temps.

### **Recherche de mesures contre la résistance**

#### *Le plan d'action concertée de l'OMS pour la mise au point, l'évaluation et l'essai d'insecticides nouveaux*

Comme on l'a déjà mentionné, de gros efforts ont été faits dans le domaine de la recherche pour mieux comprendre les phénomènes de la résistance aux insecticides et pour

tenter ainsi de résoudre rationnellement le problème. On s'est en outre préoccupé de la possibilité de lutter contre les insectes par d'autres moyens que l'emploi d'insecticides. Malgré ces efforts, aucune solution simple n'a pu être trouvée au problème et, comme l'OMS s'est engagée à réaliser dans le monde entier des programmes de lutte contre les maladies transmises par les insectes et des programmes d'éradication qui se trouvent maintenant compromis par la résistance aux insecticides, elle n'a pour l'instant d'autre choix que d'essayer de trouver des produits nouveaux susceptibles de remplacer ceux à l'égard desquels les insectes font preuve d'une résistance.

En 1960, l'Organisation a établi un plan d'action concertée pour l'évaluation d'insecticides nouveaux. Elle a invité l'industrie chimique, les universités et les laboratoires d'Etat à soumettre, pour examen, des produits nouveaux, et sept laboratoires (un en Afrique orientale, trois aux Etats-Unis d'Amérique et trois au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ont accepté de participer, avec son aide, à des essais en quatre étapes. L'étape I consiste à faire un tri préliminaire en employant le produit contre des mouches domestiques et des moustiques résistants et sensibles, à l'état larvaire et à l'état adulte. L'étape II comprend des études de toxicité sur les mammifères, l'examen de l'effet rémanent du produit sur différents types de matériaux de construction, ainsi que des travaux de laboratoire sur les moustiques à l'état larvaire et adulte et sur d'autres espèces d'insectes d'importance médicale. Lors de l'étape III, on entreprend de nouvelles études toxicologiques sur les mammifères, on met au point les méthodes chimiques et analytiques appropriées pour le produit et l'on procède à des essais simulés d'application pratique contre un certain nombre d'espèces d'insectes. L'étape IV consiste à essayer sur le terrain les produits prometteurs contre les anophélinés et les culicinés, les simulies, les mouches tsé-tsé, les poux, les puces, les punaises de lit et les conorhines. L'étape finale comporte des essais à l'échelle d'un village, par une équipe de recherches — le service d'essai des insecticides — créée par l'OMS à Lagos (Nigéria).

Depuis la mise en œuvre du plan d'action concertée, 866 produits ont été examinés; 123 d'entre eux ont été retenus à l'issue des premiers examens de laboratoire et en sont maintenant aux étapes suivantes de l'évaluation. Les autres ont été rejetés, soit parce qu'ils étaient très toxiques pour les mammifères, soit parce que les premiers essais avaient été peu satisfaisants, soit enfin parce que leur fabrication risquait de devoir présenter des difficultés.

Une analyse critique des données relatives aux diverses étapes des essais a révélé plus de trente-cinq produits dont les dépôts résiduels sont efficaces contre les moustiques adultes. On a constaté que certaines catégories de produits étaient spécialement prometteuses, notamment les carbamates et les thiophosphates. De nouveaux essais doivent être entrepris pour ne retenir que trois ou quatre produits de ces catégories qui feront l'objet, sur le terrain, d'essais de grande envergure contre les anophélinés. Des études très poussées en laboratoire et sur le terrain, effectuées par un laboratoire des Etats-Unis d'Amérique collaborant avec l'OMS, ont montré que les produits de la catégorie des thiophosphates étaient remarquablement actifs contre les larves. Sept de ces produits sont exceptionnellement efficaces contre une souche de *Culex* résistante au DDT, l'un d'entre eux étant effectivement mortel à la dose extraordinairement faible de 11 g/ha. On a en outre recommandé d'essayer sur le terrain un groupe de huit produits, à l'action larvicide exceptionnelle et de

faible toxicité pour les mammifères, qui pourraient être employés dans l'eau de boisson des hommes et des animaux.

Dans les essais contre les mouches domestiques, vingt-sept produits se sont révélés efficaces quand on les appliquait sur des surfaces de contre-plaqué. Les dix les plus prometteurs doivent faire l'objet d'évaluations sur le terrain.

Cinquante-six produits ont été essayés contre les poux du corps au cours d'expériences de tri préliminaire; quatre d'entre eux ont une faible toxicité pour les mammifères qui les recommande pour de nouveaux essais. Quarante-quatre produits ont été essayés contre les puces et les punaises de lit; huit d'entre eux qui se sont révélés particulièrement efficaces contre les puces et les onze les plus efficaces contre les punaises ont été recommandés pour des essais d'application pratique.

Trois composés ont été mis à l'épreuve en 1963 dans des villages du point de vue de leur activité rémanente contre les anophèles adultes; l'un d'eux seulement semble posséder une activité rémanente suffisante pour qu'on puisse y recourir dans les programmes d'éradication du paludisme.

Le plan d'évaluation s'est étendu en 1963 à une nouvelle catégorie de produits, les chimiostérilisants, et des critères spéciaux sont à l'examen pour l'essai de ces nouveaux composés. Vers la fin de l'année, quarante chimiostérilisants possibles étaient à l'étude.

#### *Le service d'essai des insecticides de Lagos*

Ce service consiste en une équipe de recherches sur le terrain, rattachée au Siège, que l'OMS a établie en 1960 à Lagos avec l'active collaboration du Gouvernement fédéral du Nigéria.

Les insecticides à effet rémanent que l'on veut essayer sont appliqués, selon un ou plusieurs dosages, à des villages entiers. On en évalue l'effet sur la population de moustiques vivant dans la nature en utilisant des pièges de fenêtre, en capturant des moustiques après pulvérisation de pyrèthre et en procédant à des études comparatives sur l'indice de fréquence des piqûres de moustiques dans les villages traités et dans des villages témoins non traités. Pour déterminer le degré d'activité biologique, on effectue avec le vecteur prédominant du paludisme dans la région des essais biologiques sur des surfaces de bois, de torchis et de chaume. Les questions de toxicologie se rapportant au projet sont étudiées par des consultants.

Depuis le début de ce programme en 1960, sept composés chimiques sont passés de l'étape I (tri préliminaire) à l'étape finale au cours de laquelle le service d'essai des insecticides procède à des essais dans des villages entiers. Six de ces produits avaient un effet rémanent (trois composés organo-phosphorés et trois carbamates). Le septième, qui a fait l'objet de nombreux essais à l'échelle d'un village, procède d'une conception nouvelle dans la lutte contre les moustiques: il utilise en effet la toxicité des vapeurs de produits organo-phosphorés relativement volatils. Ce produit a été réexaminé en 1963 par le service d'essai dans le but de déterminer ses effets sur le comportement du principal vecteur du paludisme dans la région. Les six autres produits se sont révélés être des insecticides efficaces, encore que ceux utilisés en pulvérisations à effet rémanent soient restés plus longtemps actifs sur des surfaces imperméables comme le bois ou le chaume que sur les surfaces absorbantes des murs en torchis. Le consultant-toxicologue du service a estimé que l'un

des carbamates est trop toxique pour que l'usage en soit généralisé. Par contre, il a été démontré que les trois produits organo-phosphorés et les deux autres carbamates sont très peu toxiques pour les mammifères tout en ayant un effet insecticide considérable. L'OMS procède actuellement à de vastes essais sur le terrain en Afrique orientale et occidentale et en Méditerranée orientale pour déterminer si ces produits sont capables d'interrompre la transmission du paludisme. Les essais ont commencé à l'échelle du village avec un produit à base de carbamate et les résultats préliminaires sont encourageants.

### *Lutte écologique*

Le programme de recherches à long terme entrepris par l'OMS dans ce domaine a commencé en 1958 par un projet pilote de lutte écologique dans les îles Tokelau. Les travaux ont été confiés à deux consultants auxquels les autorités néo-zélandaises ont prêté leur concours. Un champignon pathogène de Singapour, *Coelomomyces stegomyiae*, a été introduit dans l'un des atolls de cet archipel du Pacifique sud. Le champignon provenait d'*Aedes (Stegomyia) albopictus* et l'insecte exposé à l'infection était *Aedes polynesiensis*, principal vecteur de la filariose dans le Pacifique oriental, qui appartient au même sous-genre. Revenus dans l'atoll l'année suivante pour une brève visite, les consultants ont pu observer que le champignon s'était développé et une évaluation faite en 1960 a permis de constater que 13,6% des habitats larvaires contenaient, soit des larves parasitées, soit des sporanges viables de *Coelomomyces*. La population de moustiques adultes semblait, en outre, avoir diminué sur certains îlots.

En 1961, l'Organisation a encouragé d'autres recherches sur *Coelomomyces*. Avec l'assistance des autorités de la Rhodésie du Nord, un consultant de l'OMS a entrepris une étude écologique sur une variété de *C. indiana* qui provoque, chaque année, une mortalité naturelle élevée (près de 100%) chez *A. gambiae* à proximité des chutes Victoria. L'OMS a ensuite fourni son aide à une université du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord pour une étude de laboratoire détaillée sur le cycle biologique de cet organisme. Comme il est indispensable, pour de vastes essais sur le terrain, de produire en quantité un matériel infectieux absolument sûr, il faut d'abord pouvoir cultiver le champignon sur des milieux artificiels. Il a déjà été possible de provoquer en laboratoire des infections sur des spécimens de *A. gambiae* élevés sur place.

La préparation et la diffusion d'un bulletin d'information sur *Coelomomyces* ont permis de découvrir non seulement de nouvelles espèces de ce genre, mais encore un certain nombre d'hôtes nouveaux et de localités nouvelles où on le rencontre. Toute la documentation ainsi recueillie est exploitée par un laboratoire associé des Etats-Unis d'Amérique qui s'apprête à publier une communication détaillée à ce sujet.

Deux autres consultants recrutés en 1961 ont établi des rapports sur divers aspects de la parasitologie des vecteurs, l'un relatif aux possibilités que les vers nématodes mermithidés semblent offrir pour la lutte biologique contre les moustiques et les simulies, l'autre sur les dangers que le parasitisme naturel présente pour le maintien et l'utilisation de souches types de vecteurs à des fins expérimentales. Enfin, en 1962, un groupe scientifique des recherches sur l'application des méthodes biologiques à la lutte contre les vecteurs a passé en revue les résultats obtenus jusqu'alors dans le programme de recherches et formulé des recommandations pour une nouvelle expansion de ce programme.

Cette réunion a été suivie du symposium sur les méthodes de culture des vecteurs arthropodes et des agents biologiques utilisés pour les combattre (déjà mentionné précédemment), dont on peut attendre des conséquences importantes dans les travaux futurs sur la stérilisation d'insectes mâles au moyen d'irradiations ou de produits chimiques.

### Procédés de lutte contre les vecteurs

Les résultats des recherches fondamentales susmentionnées sur la résistance aux insecticides et sur les contre-mesures destinées à obvier à cette résistance ne présentent vraiment d'intérêt que s'ils permettent de mettre au point des techniques, des procédés et des produits efficaces pour la lutte contre les vecteurs menaçant la santé publique. C'est pourquoi l'OMS fait dans son programme un place importante à l'organisation et au soutien d'essais de modeste envergure sur le terrain, conçus en fonction des résultats des études de laboratoire et des données recueillies, dans les différentes régions, sur la lutte contre les vecteurs. Cette documentation, classée par espèce et par technique, est publiée périodiquement sous le titre de « Méthodes recommandées pour combattre les vecteurs » ainsi que dans des rapports officieux et dans une circulaire d'information. Toutefois, dès qu'une technique nouvelle est mise à l'essai sur le terrain, une série de problèmes nouveaux se posent et chacun d'eux doit faire lui-même l'objet d'investigations et de recherches avant que des recommandations puissent être adressées aux administrations nationales de la santé et aux autres organismes qui s'occupent de l'application des pesticides dans la lutte contre les maladies humaines. On trouvera ci-après un aperçu de ces questions ainsi que des renseignements sur la contribution que l'OMS apporte à la solution de certains des problèmes soulevés.

### *Recherches sur les préparations et établissement de normes pour les pesticides*

Les années qui ont suivi la mise au point d'insecticides de synthèse ont vu de rapides progrès dans la production et la préparation des substances destinées à l'agriculture et, bien que leur importance dans le domaine de la santé publique fût déjà reconnue, la demande virtuelle pour des fins sanitaires semblait alors devoir être relativement faible. C'est pourquoi la plupart des travaux visant à mettre au point de nouvelles préparations étaient orientés vers les applications agricoles; or, l'on s'est aperçu à maintes reprises que les produits ainsi préparés n'étaient pas adaptés aux programmes de santé publique. L'OMS a reconnu qu'il était nécessaire de disposer de préparations spéciales pour les programmes antipaludiques et pour d'autres programmes de lutte contre les vecteurs, compte spécialement tenu de l'aptitude des produits à se mettre en suspension et de leur emmagasinage dans les conditions tropicales, et elle a réuni à cet effet une série de comités d'experts chargés d'établir, pour les pesticides, les normes voulues.

A la suite de ces travaux, l'Organisation a publié un ouvrage de référence standard, contenant des normes pour tous les pesticides et des formules pour toutes les préparations dont l'usage est recommandé dans les programmes de santé publique.<sup>1</sup> Ce volume est à la disposition des administrateurs de la santé publique et des fabricants d'insecticides du monde entier et la majeure partie des pesticides utilisés aujourd'hui pour les programmes

<sup>1</sup> Organisation mondiale de la Santé (1962) *Normes pour les pesticides*, Genève, deuxième édition.

sanitaires sont fabriqués et livrés conformément aux normes qui y figurent. Ces normes sont tenues à jour et sont révisées et réimprimées quand il y a lieu.

Pour obtenir la documentation nécessaire en vue de l'établissement de normes de ce genre, il ne suffit pas de faire appel aux milieux industriels ou de consulter la littérature scientifique, mais il faut entreprendre des recherches spéciales. Une grande partie de celles-ci ont été effectuées par des laboratoires de différentes parties du monde qui collaborent avec l'OMS, habituellement sans frais pour l'Organisation. Toutefois, celle-ci accorde une assistance financière à un laboratoire du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord pour des recherches spéciales de longue durée.

#### *Application de pesticides*

Depuis quinze ans, l'application des pesticides utilisés pour la lutte contre les vecteurs menaçant la santé publique a donné naissance à une science complexe qui porte notamment sur des questions d'appareillage industriel, sur les caractéristiques des pesticides et sur les préparations dans la composition desquelles ils entrent, sur l'écologie des vecteurs et sur le milieu physique dans lequel se déroulent les opérations. Pendant cette période, il a fallu mettre au point des appareils de types variés pour accomplir des tâches elles-mêmes diverses, comme la pulvérisation sur les murs intérieurs dans l'éradication du paludisme, le saupoudrage dans la lutte contre les poux, la destruction des larves et la dispersion de brouillards. En 1962, on a commencé à analyser les différentes modalités d'application des molluscicides afin d'adapter ou de créer du matériel ou des pièces détachées qui correspondent aux exigences de chaque cas. Pour cette phase du programme de lutte contre les vecteurs, des recherches ont été faites par des organisations nationales, des laboratoires d'Etat et des groupes opérationnels, et l'OMS a contribué activement à coordonner les travaux. La majeure partie des recherches ont été menées sans assistance financière de l'Organisation, qui a toutefois jugé nécessaire d'accorder une aide à un laboratoire du Royaume-Uni chargé d'évaluer et d'essayer des pulvérisateurs et des diffuseurs récemment mis au point.

#### *Toxicité des pesticides pour l'homme*

Dans ce domaine, l'OMS s'est bornée à définir la toxicité intrinsèque et le mode d'action des pesticides utilisés en santé publique, à recommander les mesures destinées à protéger les opérateurs, les habitants des maisons et autres personnes pouvant entrer accidentellement en contact avec les insecticides, à mettre au point des procédés simples permettant de déceler les empoisonnements sur le terrain et à préconiser des antidotes.

L'Organisation a exécuté ce programme en recourant aux avis et à l'assistance d'un groupe de toxicologues représentant une vingtaine de laboratoires et dont beaucoup ont effectué des recherches du plus grand intérêt sans recevoir aucune assistance matérielle de l'OMS. Les résultats de leurs travaux, ainsi que ceux d'études faites par des consultants, par le service d'essai des insecticides de Lagos et par d'autres chercheurs, sont mis à la disposition des administrateurs nationaux de la santé publique par le moyen de monographies, de rapports de comités d'experts et d'une circulaire d'information qui paraît tous les six mois.

L'OMS a encouragé ou exécuté des études sur des sujets d'intérêt spécial pour les programmes opérationnels dont elle assume la responsabilité technique. L'une des premières de ces études concernait la toxicité de la dieldrine pour l'homme. Des cas d'empoisonnement

dus à cet insecticide avaient, en effet, été signalés dans presque tous les pays où il avait été utilisé. Des recherches faites sur le terrain par un consultant de l'OMS ont montré que les empoisonnements étaient dus au contact du produit avec la peau. Un comité d'experts a dès lors pu recommander de n'utiliser la dieldrine que lorsqu'aucun autre composé n'était efficace et préconiser des mesures de protection.

Le malathion s'étant révélé très prometteur pour la lutte contre les poux du corps, l'OMS a participé, en collaboration avec un laboratoire des Etats-Unis d'Amérique, à des recherches qui ont montré que le produit pouvait être utilisé sans danger sur l'homme. Elle a ensuite apporté son concours à des essais sur le terrain qui ont eu lieu dans la République Arabe Unie et qui ont confirmé ces conclusions. Depuis lors, un comité d'experts a approuvé l'utilisation générale du malathion dans les programmes de santé publique.

Des études faites par un laboratoire britannique bénéficiant de l'assistance de l'OMS et par le service d'essai des insecticides de Lagos ont indiqué que le fenthion, insecticide qui promettait de donner de bons résultats pour l'éradication du paludisme, présentait des caractéristiques toxicologiques telles qu'il fallait renoncer à son utilisation générale sur le terrain tant que l'on n'en saurait pas davantage sur les réactions des personnes exposées à ce produit.

Il est important de déceler le plus tôt possible les empoisonnements par les insecticides qui peuvent survenir sur le terrain. Aussi l'Organisation encourage-t-elle et appuie-t-elle, depuis de nombreuses années, des travaux à ce sujet. Toutes les tentatives visant à mettre au point des méthodes simples et sûres pour déceler rapidement les signes cliniques avant-coureurs d'un empoisonnement par les hydrocarbures chlorés ont été infructueuses. Toutefois, on a trouvé des procédés satisfaisants pour les empoisonnements dus aux produits organo-phosphorés, et un laboratoire suédois s'efforce actuellement, avec l'aide de l'OMS, de simplifier encore ces procédés.

Les travaux antérieurs destinés à élaborer une méthode de dépistage des empoisonnements par les carbamates n'ayant pas été pleinement satisfaisants, l'OMS a accordé son aide à un laboratoire du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord pour des recherches sur les métabolites excrétés dans l'urine des personnes exposées à ce groupe d'insecticides; un laboratoire yougoslave a procédé ensuite à de nouvelles études sur cette question, avec l'assistance de l'OMS, et l'on espère que ces travaux permettront de résoudre le problème.

L'Organisation a en outre collaboré avec le Gouvernement iranien à l'occasion de recherches toxicologiques sur deux composés organo-phosphorés et un carbamate faisant l'objet d'essais sur le terrain entrepris pour choisir des insecticides capables de remplacer le DDT et la dieldrine en cas de résistance à ces deux produits.

L'ampleur des recherches sur la toxicité des pesticides pour l'homme reste insuffisante. L'OMS encourage des laboratoires de plusieurs pays à entreprendre des travaux dans ce domaine et elle envisage d'accorder une aide au plus grand nombre de laboratoires possible, dans la limite des ressources dont elle disposera.

### *Désinsectisation des aéronefs*

L'utilisation d'avions toujours plus rapides dans le trafic international a considérablement augmenté les risques d'une introduction ou d'une réintroduction d'insectes vecteurs

de maladies, en particulier des moustiques. L'OMS a donc coordonné et exécuté des recherches sur la désinsectisation des aéronefs, les méthodes de désinsectisation précédemment utilisées s'étant révélées inefficaces et incommodes et n'ayant, dans un certain nombre de cas, pas empêché le transport, d'un pays à l'autre, de vecteurs d'importance médicale.

En collaboration avec un organisme public des Etats-Unis d'Amérique et des entreprises de l'industrie privée du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, l'OMS a mis au point des diffuseurs d'insecticide efficaces contenant une préparation qui n'est ni irritante, ni toxique pour les passagers et l'équipage. Elle a organisé des essais, en vol, de ces diffuseurs dans deux régions du monde en utilisant la méthode dite de la désinsectisation « cales enlevées ». Cette méthode consiste à répandre l'insecticide dans l'avion dès le verrouillage des portes, mais avant le décollage. Les diffuseurs permettant l'application de la nouvelle préparation d'insecticide ne peuvent être utilisés qu'une fois, c'est-à-dire que, dès que le diffuseur a été ouvert, il faut laisser s'échapper la totalité de son contenu. Le nombre de diffuseurs à utiliser varie selon le volume intérieur de l'avion. On a expérimenté aux Etats-Unis d'Amérique une méthode de diffusion automatique de dichlorvos en vol. Les premiers résultats permettent de penser qu'aucune toxicité n'est à craindre, mais de nouveaux essais vont être entrepris et l'on pourra alors adopter l'une des deux méthodes pour les avions des lignes internationales reliant des régions où le transport d'insectes vecteurs peut constituer un danger.

#### *Recherches sur la lutte contre les moustiques vecteurs de la filariose*

L'expansion rapide des centres urbains dans l'Asie du Sud-Est et le Pacifique occidental au cours des quinze dernières années a fréquemment entraîné une désorganisation des services municipaux d'évacuation des déchets. Ce phénomène, joint à une urbanisation accélérée, a provoqué une augmentation extraordinaire des gîtes larvaires de *Culex p. fatigans*, vecteur principal de la filariose de Bancroft, et une multiplication des cas de filariose chez l'homme. De nombreux programmes ont été lancés pour lutter contre la maladie et son vecteur, mais presque tous ont échoué, en grande partie parce que les insectes adultes ou les larves sont devenus rapidement résistants aux insecticides, chaque fois que ceux-ci ont été employés.

Pour tenter de résoudre ce problème, l'Organisation a décidé de créer à Rangoon un service de recherches sur la filariose (voir aussi page 137) chargé d'effectuer des recherches sur les moyens de lutter contre les moustiques vecteurs de la filariose, la situation due à *C. fatigans* était particulièrement grave dans cette ville parce que le système d'égouts avait subi des dégâts en raison de la guerre et qu'en outre la ville s'était développée de façon imprévue. Les autorités birmanes coopèrent pleinement avec l'OMS.

Plusieurs consultants à court terme se sont rendus à Rangoon afin d'y étudier la situation en ce qui concerne l'écologie des vecteurs adultes et les gîtes larvaires, le degré de sensibilité ou de résistance aux insecticides utilisés dans la région, ainsi qu'en matière de parasitologie et d'épidémiologie. Les rapports de ces consultants une fois réunis ont été examinés par un groupe consultatif spécial qui s'est réuni en avril 1963 afin de recommander un programme quinquennal de recherches pour le service. L'objectif final du programme ainsi tracé est de venir à bout du vecteur et, par là même, de la maladie.

Avant toutefois d'entreprendre la lutte contre le vecteur à Rangoon, on poursuit actuellement des études sur son écologie, sa bionomie, sa génétique, son rôle dans la transmission de la filariose, sa sensibilité aux insecticides et sa résistance croisée à différents composés. Lorsque les renseignements voulus auront été obtenus, on pourra peut-être prendre des mesures efficaces en utilisant non seulement les nouveaux larvicides mis au point grâce au plan d'essais concertés de l'OMS, mais encore des chimiostérilisants ou d'autres méthodes biologiques ou écologiques qui sembleront mériter un essai.

Des laboratoires de plusieurs régions du monde fournissent un appui scientifique à ces études, et plusieurs d'entre eux ont établi leurs propres souches de *C. fatigans* de Rangoon. Un laboratoire canadien soumettra sa souche à la pression des insecticides en utilisant des produits qui doivent faire l'objet d'essais d'application pratique en Birmanie pour déterminer le délai probable d'apparition de la résistance tant chez les adultes que chez les larves. Un laboratoire de la République fédérale d'Allemagne étudie la génétique des souches de Rangoon, à la recherche de gènes létaux ou incompatibles susceptibles d'être introduits dans des populations vivant dans la nature, et un autre laboratoire du même pays effectue des recherches sur le comportement de *C. fatigans* en présence d'insecticides. Un laboratoire des Etats-Unis d'Amérique, qui participe également au plan d'action concertée de l'OMS, donne des avis sur de nouveaux produits que l'on espère pouvoir utiliser comme larvicides et un autre laboratoire américain examine des spécimens de *C. fatigans*, à l'état adulte et larvaire, envoyés de Rangoon, pour y rechercher des agents pathogènes éventuels et donner des avis sur la possibilité de lutter contre les vecteurs grâce à des moyens biologiques. Un laboratoire israélien identifie les nématodes présents chez l'homme et les animaux et un laboratoire de Singapour la microfaune des habitats larvaires. L'Agence internationale de l'Energie atomique fournit, quant à elle, des conseils sur l'emploi d'isotopes radioactifs destinés à marquer les moustiques et à permettre l'étude de leur répartition et de leurs habitudes de vol.

Une masse considérable de données nouvelles a déjà été rassemblée sur le comportement des femelles gravides, ce qui permettra peut-être d'entreprendre une action chimique sélective contre cette importante fraction de la population de moustiques adultes. On cherche enfin à découvrir des produits et des méthodes dont l'emploi combiné permettrait de tenir le vecteur en échec jusqu'à ce que des travaux d'assainissement ramènent la densité des moustiques au-dessous du niveau où la transmission est à craindre.

On espère finalement que le service de recherches sur la filariose jouera le rôle de centre d'attraction pour les chercheurs qui se consacrent à la filariose dans toute l'Asie du Sud-Est.

#### PERSPECTIVES

Il semble indispensable que l'OMS continue à coordonner, à soutenir et à encourager de nouvelles recherches sur la génétique, la biochimie et la physiologie de la résistance aux insecticides, en vue de trouver une solution permanente au problème, mais ce sera là une tâche longue et difficile. Il faudra également que l'Organisation étende ses contacts à des chercheurs qui travaillent sur des questions analogues, mais dans d'autres disciplines, pour ne négliger aucune nouvelle ligne d'approche. Des insecticides de remplacement continue-

ront d'être nécessaires pendant une période indéterminée. Aussi l'Organisation devra-t-elle intensifier son action pour la recherche de contre-mesures immédiates; elle devra étudier notamment les rapports existant entre certains groupes de substances chimiques et l'efficacité insecticide en vue d'obtenir des produits plus sélectifs contre certaines espèces et, aussi, des produits peu toxiques pour l'homme, mais biologiquement très actifs. A mesure que des produits nouveaux remplacent ceux auxquels les insectes opposent une résistance, il faut nécessairement redoubler d'efforts dans le domaine de la toxicologie des mammifères. Il conviendra notamment de réunir des données plus précises sur le mode d'action de ces substances, sur le dépistage des personnes qui en absorbent au cours des opérations et sur les antidotes à recommander.

Le programme de recherches sur la lutte biologique a pour but de compléter les mesures de lutte chimiques, physiques ou culturales en utilisant les ennemis naturels des vecteurs. Avec les méthodes intégrées qui seraient ainsi mises au point, les insecticides chimiques auraient leur place dans le système écologique, au lieu de lui être surimposés, non seulement grâce à des mesures visant à agir directement ou indirectement sur les ennemis naturels du vecteur pour augmenter la mortalité dans la population attaquée, mais encore grâce à un choix judicieux du calendrier des opérations, des lieux d'application et des préparations insecticides, qui permettrait d'éviter que les ensembles établis d'ennemis naturels du vecteur ne perdent leur efficacité. A cet effet, on prévoit que l'OMS encouragera et coordonnera de plus en plus les recherches pertinentes, par exemple: *a*) en assurant des services de documentation; *b*) en facilitant dans le monde entier la recherche de nouveaux agents de lutte biologique; *c*) en évaluant, de concert avec les laboratoires participants, les résultats obtenus dans l'application du plan d'essai des insecticides; et *d*) en fournissant l'appui voulu aux études faites en laboratoire ou sur le terrain pour mettre au point des procédés biologiques pratiques (autodestruction comprise) qui s'intégreraient aux procédés classiques.

Il conviendra enfin de poursuivre l'amélioration des méthodes d'application en fonction des insecticides nouveaux qui seront présentés. D'autre part, il semble certain que l'OMS sera amenée à organiser sur le terrain des essais plus intensifs qu'elle n'avait pu le faire dans le passé pour contrôler l'efficacité des nouveaux procédés de lutte contre les vecteurs. Elle sera ensuite en mesure de recommander l'adoption la plus rapide possible, pour les programmes opérationnels, des méthodes qui auront fait leurs preuves afin de faire face à l'obstacle toujours grandissant que constitue la résistance aux insecticides.

#### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Armstrong, J. A. (1958) The susceptibility of adult female *Anopheles gambiae* to insecticides in East Africa, *Bull. Org. mond. Santé*, **19**, 1105
- Arnan, A. (1962) Accidental poisoning from agricultural pesticides, *Bull. Org. mond. Santé*, **26**, 109
- Bami, H. L. (1961) Sorption of 75% DDT water-dispersible powder on different mud surfaces, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 567
- Beheydt, P. et al. (1961) Etude de la toxicité pour l'homme d'un insecticide organo-phosphoré, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 465
- Bracha, P., Dawson, J. A. & Taylor, A. (1963) A simple and sensitive method for the determination of dichlorvos in air, *Bull. Org. mond. Santé*, **29**, 271

- Bransby-Williams, W. R. (1959) Effect of changes of temperature on the susceptibility to dieldrin of adult *Aedes aegypti*, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 149
- Brown, A. W. A. (1958) Laboratory studies on the behavioural resistance of *Anopheles albimanus* in Panama, *Bull. Org. mond. Santé*, **19**, 1053
- Brown, A. W. A. (1960) Present extent of insecticide resistance in fleas, *Bull. Org. mond. Santé*, **23**, 410
- Brown, A. W. A. (1962) A survey of *Simulium* control in Africa, *Bull. Org. mond. Santé*, **27**, 511
- Brown, A. W. A. (1962) Insecticidal control of filariasis, *Bull. Org. mond. Santé*, **27**, 632
- Bruaux, P. (1960) Prévention des accidents par les organo-phosphorés, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 575
- Busvine, J. R. (1958) Insecticide resistance in bed-bugs, *Bull. Org. mond. Santé*, **19**, 1041
- Busvine, J. R. (1960) Resistance to pyrethrins, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 592
- Busvine, J. R. (1960) The importance of synthetic pyrethroids, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 590
- Busvine, J. R. (1960) Use of pyrethrum spraying for malaria control, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 593
- Busvine, J. R. & Lien, J. (1961) Methods for measuring insecticide susceptibility levels in bed-bugs, conenosed bugs, fleas and lice, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 509
- Cerf, J. & Lebrun, A. (1959) Note préliminaire sur l'utilisation en pulvérisation domiciliaire d'un insecticide organo-phosphoré rémanent (Baytex), *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 1001
- Elliott, R. & Barnes, J. M. (1963) Organophosphorus insecticides for the control of mosquitos in Nigeria: trials with fenthion and malathion conducted by the WHO Insecticide Testing Unit in 1960-1961, *Bull. Org. mond. Santé*, **28**, 35
- Fletcher, T. E., Press, J. M. & Bagster Wilson, D. (1959) Exposure of spraymen to dieldrin in residual spraying, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 15
- Francis, J. I. & Barnes, J. M. (1963) Studies on the mammalian toxicity of fenthion, *Bull. Org. mond. Santé*, **29**, 205
- Gerolt, P. (1961) Investigation into the problem of insecticide sorption by soils, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 577
- Gratz, N. G. (1959) A survey of bed-bug resistance to insecticides in Israel, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 835
- Gratz, N. G. (1961) Insecticide resistance in bed-bugs and flies in Zanzibar, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 668
- Gratz, N. G., Bracha, P. & Carmichael, A. (1963) A village-scale trial with dichlorvos as a residual fumigant insecticide in southern Nigeria, *Bull. Org. mond. Santé*, **29**, 251
- Gratz, N. G. & Carmichael, A. (1963) A village-scale trial of fenthion as a residual spray in Nigeria, *Bull. Org. mond. Santé*, **29**, 197
- Gratz, N. G. & Dawson, J. A. (1963) The area distribution of an insecticide (fenthion) sprayed inside the huts of an African village, *Bull. Org. mond. Santé*, **29**, 185
- Hadaway, A. B. & Barlow, F. (1963) The residual action of the organophosphorus compounds and a carbamate on dried muds, *Bull. Org. mond. Santé*, **28**, 69
- Hadaway, A. B. & Barlow, F. (1963) The toxicity of carbamates to adult *Anopheles stephensi*, *Bull. Org. mond. Santé*, **28**, 63
- Hadaway, A. B. & Barlow, F. (1963) The toxicity of some organophosphorus compounds to adult *Anopheles stephensi*, *Bull. Org. mond. Santé*, **28**, 55
- Hadaway, A. B., Barlow, F. & Duncan, J. (1963) Some effects of formulation on the initial contact toxicity of insecticides to adult mosquitoes, *Bull. Org. mond. Santé*, **28**, 129
- Hadjinicolaou, J. (1958) Present status of *Phlebotomus* in certain areas of Greece, *Bull. Org. mond. Santé*, **19**, 967
- Hall, L. B. & Taylor, J. E. (1962) Regulated flow of insecticides, *Bull. Org. mond. Santé*, **27**, 279
- Hayes, W. J. jr (1959) The toxicity of dieldrin to man: report on a survey, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 891
- Hayes, W. J. jr (1961) Safety of DDVP for the disinsection of aircraft, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 629
- Hayes, W. J. jr, Mattson, A. M., Gordon Short, J. & Witter, R. F. (1960) Safety of malathion dusting powder for louse control, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 503
- Hocking, K. S., Armstrong, J. A. & Downing, F. S. (1960) Gamma-BHC/Cereclor—a new long-acting lindane formulation for malaria control, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 757
- Jensen, J. A., Pearce, G. W. & Quarterman, K. D. (1961) A mechanical system for dispensing known amounts of insecticidal vapours, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 617
- Jung, H. F. (1959) A new phosphoric ester residual insecticide with a low order of toxicity, *Bull. Org. mond. Santé*, **21**, 215

- Kernaghan, R. J. & Johnston, M. R. L. (1962) A method of determining insecticide persistence in tsetse fly control operations, *Bull. Org. mond. Santé*, **26**, 139
- Khan, N. H. & Brown, A. W. A. (1961) Genetical studies on dieldrin resistance in *Aedes aegypti* and its cross resistance to DDT, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 519
- Knipe, F. W. (1961) Effectiveness of DDT residual sprays when delivered at specific pressures, *Bull. Org. mond. Santé*, **25**, 219
- Lepesh, T. J. (1960) Susceptibility of body lice to DDT in a heavily treated area of Yugoslavia, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 515
- Lonergan, R. P. & Hall, L. B. (1958) A method of predicting the effect of nozzle erosion from water-wettable insecticides on the discharge rates of nozzles, *Bull. Org. mond. Santé*, **19**, 1073
- Lonergan, R. P. & Hall, L. B. (1959) The regulation of flow through residual spray nozzles: 1. Metering orifices in polyethylene discs, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 955
- Lonergan, R. P. & Hall, L. B. (1959) The regulation of flow through residual spray nozzles: 2. Flow control orifices in soft rubber discs, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 961
- Maddock, D. R. & Sedlak, V. A. (1961) Dosage-mortality response of *Anopheles quadrimaculatus* exposed to DDVP vapour, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 644
- Maddock, D. R., Sedlak, V. A. & Schoof, H. F. (1961) Dosage-mortality response of *Musca domestica* exposed to DDVP vapour, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 643
- Mathis, W., Miles, J. W. & Schoof, H. F. (1961) Relationship of ventilation and dosage to the effectiveness of DDVP as a residual fumigant, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 646
- Metcalfe, R. L. & Fukuto, T. R. (1961) Toxicity of diisopropyl 1,2,2,2-tetrachloroethyl phosphate and its vinyl analogue to resistant houseflies, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 670
- Metcalfe, R. L. & Georghiou, G. P. (1962) Cross-tolerances of dieldrin-resistant flies and mosquitos to various cyclodiene insecticides, *Bull. Org. mond. Santé*, **27**, 251
- Micks, D. W. (1960) Insecticide resistance: a review of developments in 1958 and 1959, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 519
- Miles, J. W., Allen, K., Woehst, J. E. & Grimm, L. (1962) The effect of compaction on the storage stability of DDT water-dispersible powders, *Bull. Org. mond. Santé*, **27**, 275
- Miles, J. W., Goette, M. B., Grimm, L. & Pearce, G. W. (1959) Factors affecting the suspensibility of DDT water-dispersible powders, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 937
- Miles, J. W., Goette, M. B. & Pearce, G. W. (1962) A new high-temperature test for predicting the storage stability of DDT water-dispersible powders, *Bull. Org. mond. Santé*, **27**, 307
- Mosna, E., Rivosecchi, L. & Ascher, K. R. S. (1958) Studies on insecticide-resistant anophelines. 1. Chromosome arrangements in a dieldrin-selected strain of *Anopheles atroparvus*, *Bull. Org. mond. Santé*, **19**, 297
- Mosna, E. et al. (1959) Studies on insecticide-resistant anophelines. 2. Chromosome arrangements in laboratory-developed DDT-resistant strains of *Anopheles atroparvus*, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 63
- Msangi, A. S. (1959) The value of a spreading agent in larvicidal formulations containing DDT, *Bull. Org. mond. Santé*, **21**, 773
- Nguy, V. D. & Busvine, J. R. (1960) Studies of the genetics of resistance to parathion and malathion in the housefly, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 531
- Omardeen, T. A. (1961) Susceptibility tests in Trinidad with *Anopheles aquasalis* Curry, *Aedes aegypti* (L.) and *Culex pipiens fatigans* Wiedemann, using the standard WHO mosquito adult test kit, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 495
- Pal, R. (1960) Use of pyrethrum in vector control, *Bull. Org. mond. Santé*, **22**, 595
- Pearce, G. W., Goette, M. B. & Sedlak, V. A. (1959) Storage stability of DDT water-dispersible powders, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 921
- Pearce, G. W., Gooden, E. L. & Johnson, D. R. (1959) Specifications of the International Cooperation Administration for DDT water-dispersible powder for use in malaria control programmes, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 913
- Pearce, G. W., Miles, J. W. & Goette, M. B. (1959) Factors affecting the suspensibility of dieldrin water-dispersible powders, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 947
- Pearce, G. W., Schoof, H. F. & Quarterman, K. D. (1961) Insecticidal vapours for aircraft disinsection, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 611

- Press, J. M. (1959) Measurement of adsorption of residual insecticides using flowing chromatography, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 153
- Rapley, R. E. (1961) Notes on the construction of experimental huts, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 659
- Rosen, P. & Gratz, N. G. (1959) Tests with organophosphorus dry sugar baits against houseflies in Israel, *Bull. Org. mond. Santé*, **20**, 841
- Schoof, H. F., Jensen, J. A., Porter, J. E. & Maddock, D. R. (1961) Disinsection of aircraft with a mechanical dispenser of DDVP vapour, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 623
- Schoof, H. F., Mathis, W. & Austin, J. R. (1961) Field tests on the residual effectiveness of deposits of malathion and Bayer 29493 against resistant *Anopheles albimanus* in El Salvador, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 475
- Schreiber, G., Carvalho, H. C. & Paulini, E. (1961) Preliminary report on research towards the development of a standard test for insecticide resistance and susceptibility in *Drosophila*, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 664
- Shawarby, A. A., El-Refai, A.-R., El-Hawary, M. F. S. & El-Essawi, M. (1963) Field and laboratory studies on the use of malathion for control of body lice in Egypt, *Bull. Org. mond. Santé*, **28**, 111
- Smith, A. (1958) Dieldrin resistance in *Cimex hemipterus* Fabricius in the Pare area of North-East Tanganyika, *Bull. Org. mond. Santé*, **19**, 1124
- Smith, A. & Hocking, K. S. (1962) Assessment of the residual toxicity to *Anopheles gambiae* of the organophosphorus insecticides malathion and Baytex, *Bull. Org. mond. Santé*, **27**, 231
- Smith, A. & Hocking, K. S. (1963) Assessment of the residual toxicity to *Anopheles gambiae* of the insecticides UC-10584 and Bayer 39007, *Bull. Org. mond. Santé*, **29**, 273
- Smith, A. & Hocking, K. S. (1963) Assessment of the residual toxicity to *Anopheles gambiae* of the insecticides Sevin and Sumithion, *Bull. Org. mond. Santé*, **29**, 277
- Sullivan, W. N., Keiding, J. & Wright, J. W. (1962) Studies on aircraft disinsection at "blocks away", *Bull. Org. mond. Santé*, **27**, 263
- Tahori, A. S. (1961) A survey of *Culex molestus* larvae in Israel for DDT resistance, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 674
- Taylor, A. (1963) Observations on human exposure to the organophosphorus insecticide fenthion in Nigeria, *Bull. Org. mond. Santé*, **29**, 213
- Tiel, N. van (1961) Field performance of dieldrin/resin wettable powders on sorptive mud surface, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 593
- Witter, R. F. et al. (1961) Studies on the safety of DDVP for the disinsection of commercial aircraft, *Bull. Org. mond. Santé*, **24**, 635
- Wood, R. J. (1962) The effectiveness of insecticide-impregnated papers of different ages in the WHO adult mosquito test kit, *Bull. Org. mond. Santé*, **27**, 306
-