

a 60752

WORLD HEALTH
ORGANIZATIONORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉCONFERENCE SUR LE PALUDISME
EN AFRIQUEWHO/Mal/142
Lagos Conf./16
21 octobre 1955Lagos, Nigeria
28 novembre - 6 décembre 1955

ORIGINAL : ANGLAIS

Point 3.6 de l'ordre
du jour provisoire

Le Chef de la Section du Paludisme
a l'honneur de communiquer la note suivante :

SOUCHES RESISTANT AUX INSECTICIDES

par

la Dr J.R. BUSVINE
Reader in Entomology Applied to Hygiene
London School of Hygiene and Tropical Medicine
Londres

Cet article ne vise pas à donner un résumé des recherches scientifiques sur la résistance aux insecticides; on en trouvera un excellent dans une publication récente du Dr R.L. Metcalf (Physiol. Rev. 35, 197, 1955). L'auteur se propose d'analyser certains points d'intérêt pratique, indiqués par les questions suivantes :

Que faut-il entendre par résistance à un insecticide ?

Comment faut-il déceler et mesurer la résistance ?

Comment la résistance survient-elle ?

Peut-on prévenir l'apparition de la résistance ?

Peut-on venir à bout de la résistance ?

Sous quelles formes la résistance s'est-elle manifestée autrefois ?

Quelle est la situation actuelle en ce qui concerne la résistance ?

Comment se présentent les perspectives de la résistance pour l'avenir ?

Pendant longtemps, les spécialistes de l'entomologie appliquée ont employé le terme de "résistance" pour désigner une caractéristique naturelle d'une espèce donnée. Dans ce sens, nous pouvons dire que Culex fatigans est plus résistant au DDT qu'Anopheles gambiae. Au cours de ces dernières années, toutefois, on a largement utilisé ce mot pour décrire des souches ou des races qui, au sein d'une même espèce, se comportent anormalement en se montrant moins sensibles aux insecticides que la population primitive ou naturelle de l'espèce. En fait, habituellement, sinon invariablement, de telles souches apparaissent après un large emploi d'insecticides et consécutivement à la mortalité sélective causée par ces produits. Dans tout cet article, on emploiera le terme "résistance" dans ce sens secondaire spécial.

La résistance physiologique dénote l'augmentation de l'aptitude à survivre à l'action d'un poison.

La résistance due au comportement désigne l'évitement de la contamination létale par un poison.

On doit, d'une manière analogue, faire une distinction entre la forme naturelle de la résistance due au comportement, caractéristique du comportement primitif d'une espèce (par exemple l'évitement du DDT par A. gambiae) et la forme acquise de résistance due au comportement, telle qu'elle se manifeste, dans certaines zones, chez des souches d'A. albimanus, après utilisation intensive de DDT.

COMMENT FAUT-IL DECELER ET MESURER LA RESISTANCE ?

C'est le personnel chargé des opérations sur le terrain qui, en général, est le premier à signaler l'apparition d'une résistance naissante, car il constate que les insectes ne sont plus tués par les traitements qui devraient être efficaces. Cependant, plusieurs raisons peuvent causer l'insuccès des insecticides sur le terrain et il est bon de vérifier ou d'exclure au plus tôt la possibilité d'une résistance physiologique. La méthode correcte consiste à effectuer des mesures comparatives des degrés de sensibilité dans des conditions aussi identiques que possible. Ces mesures doivent également donner des indications sur l'ampleur de la résistance. La méthode d'épreuve peut être très simple, mais elle doit reposer sur des principes justes, que nous allons étudier ci-après.

Etat des insectes

La sensibilité des insectes varie normalement beaucoup avec l'âge, l'état de nutrition et la température. Si ces facteurs ne sont pas uniformisés dans une certaine mesure, n'importe quelle méthode d'épreuve donnera des résultats tellement variables que l'on ne pourra mettre en évidence que les formes de résistance les plus flagrantes.

La difficulté n'est pas aussi grave dans les cas où il est possible d'élever ensemble des insectes provenant de localités traitées et de localités non traitées par des insecticides, et de les étudier côte à côte. Cependant, quand on doit faire des comparaisons d'une année à une autre ou d'un pays à un autre, les difficultés d'uniformisation exigent une attention particulière.

On peut résoudre partiellement le problème en faisant des déterminations relatives de la sensibilité à deux insecticides différents. (Une différence marquée du taux de sensibilité à deux insecticides peut indiquer une résistance à celui que l'on utilise dans les opérations.)

En ce qui concerne les moustiques, on peut noter les points suivants :

- a) Larves. La plupart des expérimentateurs constatent que les études sur les larvicides donnent des résultats très variables, probablement parce que l'état physiologique des larves évolue rapidement. La sensibilité des larves normales peut être modifiée considérablement en l'espace d'un seul jour, spécialement quand elles commencent à muer.
- b) Adultes
 - i) Les mâles sont presque toujours plus sensibles que les femelles.
 - ii) Les femelles à jeun sont plus sensibles que les femelles gorgées. Il est vraisemblable que le début de l'hibernation a une influence chez certaines espèces.
 - iii) La sensibilité au DDT augmente aux températures peu élevées.

Conditions d'exécution de l'épreuve

On a utilisé des méthodes très diverses pour déterminer le degré de résistance. Elles sont de deux types principaux : certaines reposent sur la dose employée, d'autres se fondent sur le temps d'exposition.

Les déterminations fondées sur le temps d'exposition à un dépôt (ou à un aérosol) ont à souffrir du fait qu'elles reposent sur l'hypothèse improbable que la dose augmente régulièrement en fonction de la durée de l'exposition.

Dans les méthodes fondées sur la dose reçue au cours du traitement type, des lots d'insectes sont exposés à des concentrations différentes, de manière qu'on obtienne une courbe dose-mortalité. La dose peut être administrée :

- i) par application "locale". Cette méthode est satisfaisante mais difficile à réaliser avec les moustiques en raison de leur fragilité. La sensibilité à la manipulation varie suivant les espèces;
- ii) par exposition aux effets d'un aérosol type, à diverses concentrations. Cette méthode est difficile à appliquer, sauf dans un laboratoire bien équipé;
- iii) par exposition à l'influence de dépôts types. C'est habituellement la méthode la plus commode et la plus satisfaisante.

Des méthodes de mesure différentes peuvent donner des degrés de résistance tout à fait différents pour une souche déterminée. Cela provient probablement du fait que la "prise" ou pénétration de l'insecticide n'est pas parfaitement en rapport avec la "dose" notée, spécialement pour certains types d'épreuves. C'est le cas, en particulier, pour la détermination de la dose par exposition à des dépôts secs d'insecticides et, dans une certaine mesure, par application locale de solutions volatiles. Les taux de prise et (ou) de pénétration diminuent aux "doses" élevées.

La pente de la courbe probit/dose pour une souche normale révèle l'emploi d'une dose "mensongère". On doit se méfier d'une méthode qui donne une courbe de régression très plate. On a publié des courbes dans lesquelles, pour une même population, les taux de sensibilité peuvent varier de plusieurs centuples. Il s'agit

probablement d'un artefact, car les autres caractères biologiques montrent rarement un tel éventail de variation au sein d'une population donnée.

COMMENT LA RESISTANCE SURVIENT-ELLE ?

Si l'on voit apparaître des souches résistantes par suite de la mortalité sélective consécutive au large emploi d'un insecticide, la possibilité de voir apparaître une telle souche et la vitesse avec laquelle elle se manifestera dépendent de trois facteurs :

- i) le nombre et le caractère des gènes résistants dans la population primitive;
- ii) l'intensité de la sélection, c'est-à-dire, le nombre de la population exposée et la proportion d'insectes tués;
- iii) le nombre de générations annuelles de l'insecte traité.

Les deux premiers points demandent un examen attentif :

i) Si nous pensons à un insecticide qui tue régulièrement les individus les plus sensibles d'une population, il semble évident que l'apparition d'une race plus résistante résultera de la "survivance des plus aptes" (dans un sens assez spécial). Cependant, bien que nous sachions tous qu'il existe des différences individuelles de sensibilité chez les insectes, nous n'ignorons pas non plus que, pour une bonne part, cette variation est due à des accidents fortuits du milieu et n'est pas héréditaire. Si toutes les variations étaient de ce type, aucune sélection ne pourrait accroître le degré de résistance.

Pour tous les insectes, il est probable qu'une certaine variabilité de la sensibilité dépend de la constitution génétique, bien que ce soit peut-être indirectement. Par exemple, variabilité héréditaire de la taille, de la résistance au jeûne, à la dessiccation, etc., sont autant de facteurs susceptibles d'influer sur la résistance aux insecticides. Cependant, il n'est pas probable que ces caractères puissent varier énormément. En ce qui concerne la taille, par exemple, il est improbable qu'une race plus de deux ou trois fois plus grosse que la normale puisse apparaître par sélection. Il semble donc peu probable que des caractères naturels indirects puissent provoquer une résistance de degré très élevé.

D'autre part, certaines espèces possèdent des gènes qui favorisent l'apparition d'une résistance physiologique spécifique à des insecticides donnés. Ces gènes ne présentent aucun avantage pour l'existence normale des insectes en l'absence d'insecticides. Ils sont même peut-être légèrement nuisibles, ce qui expliquerait leur rareté. Mais quand une vaste population, qui comprend seulement quelques individus possédant ces gènes, est soudain exposée à l'action sélective anormale d'insecticides largement répandus, l'effet de ceux-ci est spectaculaire. La proportion d'individus à gènes résistants augmente rapidement et, quand il existe des gènes multiples, leur association dans la descendance rendra celle-ci encore plus immune que ses parents vis-à-vis de l'insecticide.

On doit admettre que l'argumentation qui précède est, pour une bonne part, assez spéculative car très peu de gens ont mené de vastes enquêtes sur l'étendue de la variation parmi les populations d'insectes avant l'utilisation en grand des insecticides. J'estime toutefois que ces théories sont raisonnables et, s'il en est ainsi, il est clair que les faits qui se passent dans les vastes populations naturelles rencontrées au cours des opérations ne peuvent pas toujours être reproduits sur les populations relativement peu nombreuses élevées au laboratoire.

ii) En ce qui concerne l'intensité de la sélection, il est clair que, si une faible proportion seulement d'une population d'insectes entre en contact avec l'insecticide et si les survivants se croisent avec la masse de la population, l'effet de dilution tendra à s'opposer à l'apparition d'une souche résistante.

Cependant, avec les méthodes modernes d'utilisation en bloc des insecticides, il a été possible d'atteindre une forte proportion des populations d'insectes sur des étendues considérables. Par exemple, si tous les villages d'une certaine zone sont traités par le DDT, il est probable que la plupart des mouches et des moustiques qui infestent ordinairement les maisons d'habitation seront atteints. Il se peut que le fait risque davantage de se produire pour des insectes présentant une importance médicale que pour des ravageurs des cultures, ce qui pourrait expliquer l'apparition plus fréquente de cas de résistance parmi les insectes de la première catégorie.

PEUT-ON PREVENIR L'APPARITION DE LA RESISTANCE ?

Il est certain qu'un bon moyen de prévenir l'apparition d'une résistance consiste à ne pas employer l'insecticide considéré. Cette affirmation n'est pas tout à fait une lapalissade, car j'ai entendu des esprits sensés proposer que, dans les pays où le typhus constitue une menace permanente, on réserve le DDT pour les épidémies au lieu d'en faire un instrument d'hygiène générale, sauf si l'on désire aboutir à une complète éradication des poux. L'usage intermittent, a-t-on dit, aurait tendance à favoriser la résistance chez les poux et à diminuer par conséquent la valeur du DDT pour la prévention d'une épidémie de typhus.

Quand l'emploi régulier d'insecticide est nécessaire pour lutter contre une maladie endémique (par exemple contre le paludisme), il peut y avoir intérêt à n'attaquer que les adultes. On a affirmé que l'emploi simultané d'insecticide contre les larves et contre les adultes favorise l'apparition plus rapide d'une résistance que ne le ferait son utilisation contre les adultes seulement. Cela semble tout à fait possible, puisque la proportion de la population exposée à l'action sélective est plus grande, spécialement s'il s'agit d'une application de produits pulvérisés par avion.

On a également préconisé une attitude opposée, soutenue parfois par une logique plutôt obscure. On émet l'avis que la résistance résulte de l'emploi de doses insuffisantes et que, pour la prévenir, il faudrait une utilisation intensive. Cependant, cela n'est évidemment vrai que dans le cas où l'insecticide aboutit à l'extermination complète. Sinon, il est difficile de comprendre pourquoi une plus forte mortalité n'aboutirait pas à une sélection plus rapide au profit des souches résistantes.

Un autre moyen proposé pour prévenir l'apparition de la résistance consiste à faire varier les insecticides employés. Cette méthode n'a des chances de réussir que si la résistance au premier insecticide diminue assez rapidement quand on interrompt ou qu'on remplace celui-ci. A cet égard, il faut se rappeler que les insecticides à effet rémanent comme le DDT, ne cessent pas nécessairement d'exercer leur action dès qu'on en suspend l'emploi, mais que leur activité diminue graduellement.

Il est vrai que si l'influence sélective d'un traitement insecticide est supprimée, de nombreuses colonies de laboratoire voient leur résistance diminuer au cours d'une année environ. Cette diminution est sans doute due au fait que les gènes responsables de la résistance sont liés à d'autres gènes défavorables ou qu'ils ont eux-mêmes des effets complémentaires qui sont défavorables. Par exemple, on a observé que le cycle de vie d'un certain nombre de mouches domestiques résistant au DDT était un peu plus long que celui des souches normales. Sans être un inconvénient grave, cette sorte de facteur pourrait bien être responsable de l'élimination lente des individus résistants en l'absence d'insecticides.

La diminution de la résistance semblant être un processus lent, il ne semble pas qu'il y ait grand intérêt à faire varier les insecticides.

On a suggéré une autre méthode consistant à utiliser des mélanges de différents types d'insecticides. La possibilité d'employer cette méthode dépend de la corrélation entre les sensibilités aux deux substances, suivant que la corrélation est positive, nulle ou négative. Dans le premier cas, le mélange ne donnera rien ou, au mieux, il agira seulement comme si l'on avait légèrement augmenté la dose de l'insecticide le plus puissant. Dans le deuxième cas, l'effet supplémentaire sera encore faible. Si, en revanche, il arrive que la sensibilité au composé A soit l'inverse de la sensibilité au composé B, le mélange aura alors des possibilités distinctes, car les insectes résistants ayant survécu à l'emploi du poison A seront exterminés par la substance B.

Cependant, l'existence de deux composés de ce type reste encore à démontrer.

PEUT-ON VENIR A BOUT DE LA RESISTANCE ?

Augmentation de la dose

Quand un insecte est susceptible d'acquérir une résistance physiologique spécifique - comme celle de la mouche domestique à certains hydrocarbures chlorés - le degré de tolérance peut prendre plusieurs centaines de fois sa valeur primitive.

Evidemment, il n'est pas possible d'atteindre de tels insectes en augmentant la dose car on n'est pas à même de les contaminer avec une quantité de poison suffisante pour compenser l'accroissement de la résistance.

Cependant, il est très possible que des mécanismes de résistance directe et spécifique n'existent pas chez tous les types d'insectes à l'égard de tous les types de poison. Quand il n'y a pas de résistance spécifique, il se peut encore qu'un insecte devienne résistant sous l'action de facteurs indirects (par exemple, l'accroissement de sa "robustesse") mais, comme on l'a déjà exposé, on ne pourrait pas s'attendre à ce que cette forme de résistance atteigne des degrés très élevés. En pareil cas, il se peut que l'on parvienne à se rendre maître de l'insecte en question en augmentant la dose de poison (c'est peut-être ce qui s'est produit dans la Vallée du Tennessee où la dose létale nécessaire pour les larves d'A. quadrimaculatus s'est apparemment accrue au cours de ces dernières années, mais où les opérations de lutte donnent encore des résultats satisfaisants).

L'accroissement des doses n'est pas toujours aussi simple qu'on pourrait le croire. Par exemple, si l'on considère le cas des dépôts d'insecticides à effet rémanent sur les murs, on peut facilement doubler le volume du dépôt mais sans pour autant modifier de façon importante la contamination du moustique qui s'y pose. Hadaway & Barlow (Bull. ent. Res. 41, 603, 1951) n'ont pas observé d'augmentation significative du nombre de moustiques tués lorsqu'ils ont porté le dépôt de DDT à plus de trois mg par pied carré (les dépôts épais nécessaires sur le terrain sont destinés à prolonger l'effet et non à augmenter la toxicité immédiate).

Plutôt que de renforcer le dépôt d'insecticides rémanents, il vaut mieux améliorer la composition du produit, les intervalles ou les lieux de pulvérisation, etc.

Changement d'insecticide

Dans le cas où l'on a vu apparaître des formes de résistance accusées on peut passer à un autre type d'insecticide dans l'espoir que l'insecte à détruire

ne sera pas à même d'acquiescer également une résistance à celui-ci. Cependant, sans parler de la confirmation ou de l'infirmité de cet espoir, le choix d'insecticides de remplacement qui conviennent réellement n'est pas aussi grand qu'on pourrait le croire. Nombre d'entre eux peuvent être groupés en catégories et la résistance acquise à l'égard d'un composé du groupe protège en même temps contre tout le groupe.

SOUS QUELLES FORMES LA RESISTANCE S'EST-ELLE MANIFESTEE AUTREFOIS ?

Comme chacun sait, les souches résistantes ne sont pas entièrement d'apparition récente. Les plus anciens exemples sont ceux des cochenilles de Californie dont j'ai déjà parlé, qui ont donné des races résistant au sulfure de calcium et à l'HCN. L'exemple remonte à quelque cinquante ans. Néanmoins, en dépit du fait que, depuis lors, on a fait un emploi relativement intensif d'insecticides, le nombre de cas de résistance relevé avant 1940 est très faible, pas plus de deux ou trois si l'on élimine les cas douteux et les souches de laboratoire dont la résistance a été provoquée artificiellement.

Au cours de ces dix dernières années, on a observé une augmentation considérable des cas de résistance. Nombre d'entre eux intéressent des insecticides aux hydrocarbures chlorés synthétiques. On ne sait pas très bien si cela viendrait de ce que ces composés ont davantage tendance à permettre aux mécanismes de résistance d'entrer en jeu chez les insectes ou si c'est la généralisation de leur emploi qui a abouti à la situation actuelle. Il se peut que chacun de ces facteurs soit intervenu.

QUELLE EST LA SITUATION ACTUELLE EN CE QUI CONCERNE LA RESISTANCE ?

A l'heure actuelle, il est difficile de dresser un tableau exact de l'apparition des souches résistantes, car les renseignements disponibles varient beaucoup en ce qui concerne les détails et la précision. D'une part, nous avons l'exemple presque universel de la mouche domestique qui a donné lieu à de nombreuses recherches scientifiques et, à l'autre bout de l'échelle, des communications verbales fondées sur des impressions générales et qui sont mentionnées dans les publications sous la référence "communication personnelle".

La liste suivante est prudente à certains égards, car elle ne mentionne que les cas s'appuyant sur des données publiées :

Souches d'insectes résistants ayant une importance en médecine

- | | | |
|-------|---|---|
| 1) | Mouche domestique
(<u>M. domestica</u> ; <u>M. vicina</u>) | DDT (1947) (dans le monde
entier)
chlordanne etc.(1948) |
| ii) | <u>Complexe Culex pipiens</u> | |
| | <u>C. autogenicus</u> | DDT (1947) Italie |
| | <u>C. fatigans</u> | DDT (1953) La Réunion |
| | <u>C. fatigans</u> | HCH (1954) Inde |
| iii) | Culicinés se reproduisant
dans les marais salants | |
| | <u>Aedes taeniorhynchus</u> | } DDT (1950) Floride |
| | <u>A. sollicitans</u> | |
| | <u>A. nigromaculis</u> | } DDT (1950) Californie
chlordanne etc.(1951) " |
| | <u>Culex tarsalis</u> | |
| iv) | <u>Anopheles quadrimaculatus</u> | DDT (1952) Tennessee |
| v) | <u>Anopheles sacharovi</u> | DDT (1953) Grèce
chlordanne etc.(1954) " |
| vi) | <u>Anopheles sudaicus</u> | DDT (1954) Java |
| vii) | <u>Aedes aegypti</u> | DDT (1954) La Trinité |
| viii) | <u>Pediculus humanus</u> | DDT (1952) Corée
(1953) Egypte |
| ix) | <u>Blattella germanica</u> | chlordanne etc.(1953) Texas |
| x) | <u>Cimex lectularius</u> | DDT (1953) Israël |

COMMENT SE PRESENTENT LES PERSPECTIVES DE LA RESISTANCE POUR L'AVENIR ?

Il est évident que l'aptitude à acquérir une résistance diffère considérablement d'une espèce d'insecte à une autre et qu'elle dépend aussi de l'insecticide utilisé. La résistance assez rapide, universelle et extrêmement élevée de la mouche domestique exposée aux hydrocarbures chlorés est manifestement exceptionnelle. Personnellement, j'ai toujours été impressionné par l'anomalie de cette

résistance et j'ai été enclin, peut-être à tort, à sous-estimer la gravité de la menace de résistance dans les autres espèces. Cependant, bien qu'il semble toujours vrai que le type de résistance spécifique et extrêmement élevée soit rare, il faut souligner que des degrés très faibles de résistance peuvent avoir de graves conséquences pratiques.

L'importance pratique de l'augmentation de la résistance dépend de la marge d'efficacité que réserve le traitement insecticide employé. A l'heure actuelle, la lutte contre les moustiques (et peut-être contre d'autres insectes) par le traitement des murs au moyen d'insecticides à effet rémanent ne paraît pas comporter une grande marge d'efficacité. Indépendamment des races résistantes, certaines espèces ont toujours présenté une faible sensibilité au DDT; ce sont, par exemple, Culex fatigans et d'autres, comme Anopheles gambiae, qui ont été facilement irrités et ont souvent fui sans absorber une dose létale.

La détermination de la résistance chez A. sacharovi en Grèce laisse supposer qu'un degré de résistance très faible ($x 3$ à $x 5$) peut suffire à assurer la survie de ces moustiques. Il est naturellement facile d'augmenter d'autant le dépôt sur les murs (bien que cela ne soit peut-être pas économiquement possible), mais cette opération risque de ne pas modifier la dose absorbée par le moustique.

D'après ce qui a été dit, il semblerait donc exister des risques sérieux d'immunité aux insecticides dans les cas où un insecte nuisible présente naturellement une faible sensibilité et où la marge de sécurité est déjà étroite.

Si l'on cherche à prévoir comment évoluera la question de la résistance, on est gêné par la nature fragmentaire des renseignements relatifs aux exemples actuels. Il serait donc très utile d'établir les faits suivants pour tous les cas de résistance que l'on soupçonne :

- i) Mesurer le degré de résistance et déterminer son étendue géographique.
- ii) Déterminer le type de résistance en cause, afin de différencier les formes spécifiques (qui sont probablement sous la dépendance de quelque mécanisme biochimique) de l'immunité générale (due peut-être à des causes indirectes, telles que la "robustesse" de l'insecte, l'épaisseur de sa cuticule, etc.).
- iii) Si l'on a exclu la résistance physiologique, rechercher l'existence éventuelle d'une race présentant des modifications du comportement.