

a 63647



WHO/Mal/415  
WHO/Vector Control/54  
30 septembre 1963

ORIGINAL : ANGLAIS

OBSERVATIONS SUR L'APPARITION ET L'ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE  
AUX INSECTICIDES DES DEUX VECTEURS IMPORTANTS  
DU PALUDISME EN INDONÉSIE

par

D. A. Muir, Entomologiste de l'OMS  
Programme d'éradication du paludisme  
Djakarta, Indonésie

Introduction

Le programme d'éradication du paludisme a progressé de manière très satisfaisante en Indonésie et l'apparition, dans certaines parties du pays, d'une résistance aux insecticides chez A. aconitus et A. sundaicus n'a pas sensiblement entravé le déroulement des opérations. Les observations sur la répartition et la variation de la résistance au DDT et à la dieldrine ne sont pas complètes, mais même à ce stade elles présentent un très grand intérêt (fig. 1).

I. APPARITION D'UNE RÉSISTANCE AUX INSECTICIDES CHEZ A. ACONITUS DONITZ

A. aconitus, anophèle qui se reproduit dans les rizières, est le principal vecteur du paludisme dans l'intérieur de Java. On a observé pour la première fois chez lui une résistance à la dieldrine dans le district de Subah, au centre de Java, en octobre 1959, après trois ans de pulvérisations de dieldrine dans la région (6 cycles semestriels, à 0,5 g/m<sup>2</sup>). A cette époque, la proportion des anophèles homozygotes résistants (RR) était de 64 % par rapport au total. En février 1960, on s'est aperçu que A. aconitus était résistant à la dieldrine à Jogjakarta, au centre

de Java, dans un secteur soumis depuis 3 ans à des pulvérisations de dieldrine (1 cycle annuel, à 0,5 g/m<sup>2</sup>). Dans ce dernier cas, la proportion des RR était de 36 %; la DL<sub>50</sub> de DDT était alors de 0,6 %.

Ultérieurement, une résistance à la dieldrine a été signalée successivement dans les endroits suivants :

Serang, ouest de Java (juillet 1960)

Malang, est de Java (février 1961) (Cette observation est particulièrement intéressante, car c'est le premier cas signalé en Indonésie de résistance d'un vecteur du paludisme uniquement due à l'utilisation agricole d'insecticides) (Badawi, rapport à l'OMS, 1961).

Lampung, sud de Sumatra (août 1961)

Banjuwangi, est de Java (avril 1962)

Klaten, centre de Java (mai 1962)

Bodjonegoro, est de Java (mai 1962)

Tjiandjur, ouest de Java (mai 1962)

Purworedjo, centre de Java (novembre 1962)

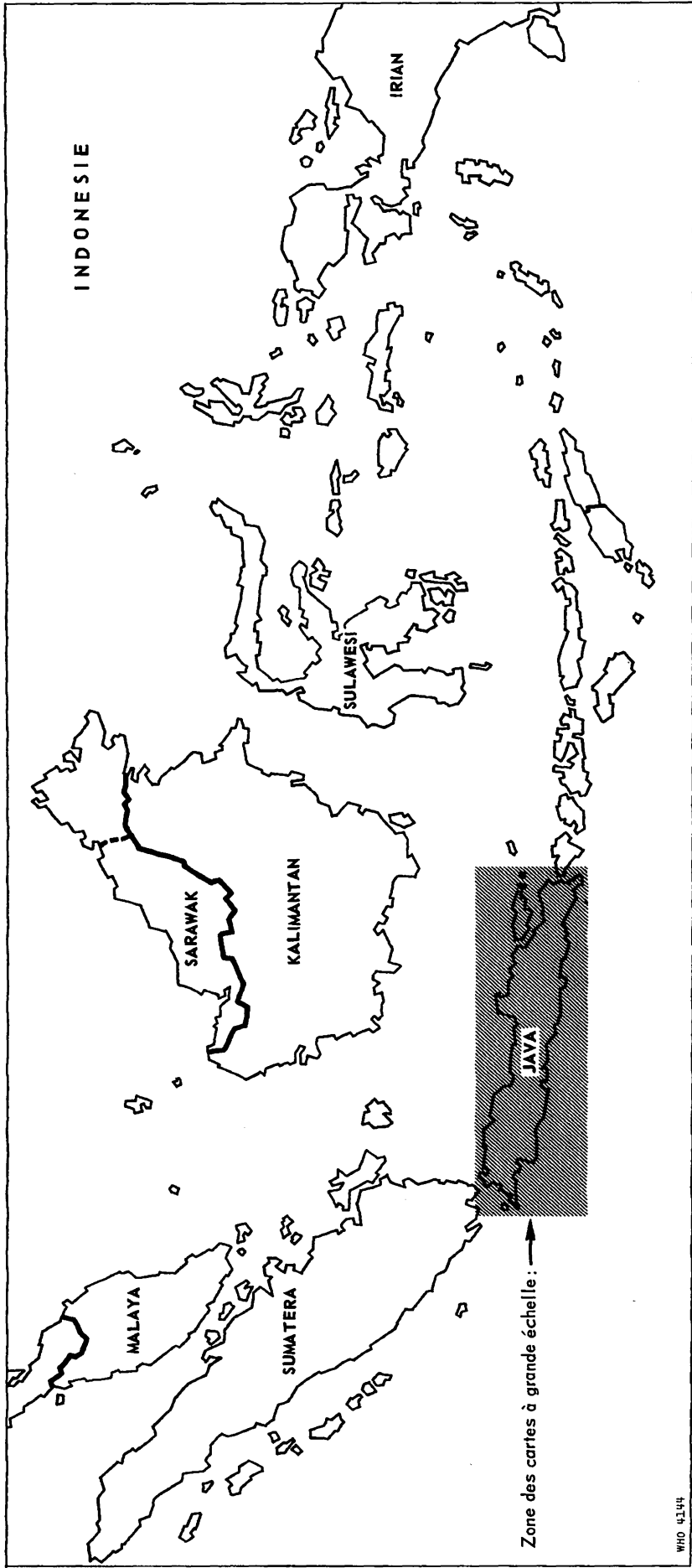
Ile de Madura, est de Java (mars 1963)

Magelang, centre de Java (juillet 1963)

Lorsqu'il est apparu que la résistance à la dieldrine se propageait chez A. aconitus, on a décidé de limiter l'utilisation de cet insecticide dans le programme antipaludique. Aussi ne l'a-t-on employé que dans les secteurs où l'on avait constaté chez A. sundaicus une résistance au DDT et dans ceux qui recèlent des gîtes larvaires de A. sundaicus bien définis. Dans les zones où il n'existe pas de séparation distincte entre A. aconitus et A. sundaicus, on utilise le DDT.

En mars 1962, la population de A. aconitus a brusquement atteint une forte densité à Jogjakarta, dans le centre de Java. Les épreuves de sensibilité ont montré que le vecteur était résistant aussi bien au DDT qu'à la dieldrine et que la proportion des homozygotes résistants était respectivement de 73 % et de 46 % (en supposant que les doses critiques soient du même ordre pour A. aconitus

FIG. 1



Zone des cartes à grande échelle: →

WIS 434



que pour les autres espèces). Dans la région de Jogjakarta, la série de pulvérisations a été la suivante :

- 1957 : dieldrine ( $0,5 \text{ g/m}^2$ ), un cycle;
- 1958, 1959 : DDT ( $2 \text{ g/m}^2$ ), deux cycles;
- 1960, 1961, 1962 : DDT ( $1 \text{ g/m}^2$ ), quatre cycles.

A Bodjonegoro, dans l'est de Java, on a découvert, en mai 1962, l'existence chez ce vecteur d'un stade "intermédiaire" de résistance au DDT. A cette même époque, la situation était analogue dans les zones situées au voisinage immédiat de Jogjakarta. Néanmoins, les épreuves qui ont été effectuées de mars à juillet 1963, ont montré que dans certaines parties de ces zones (Purworedjo, Magelang et Klaten) la résistance était alors très élevée. Au centre de la région de Jogjakarta on n'a pas noté d'élévation du niveau de la résistance au DDT entre avril 1962 et avril 1963.

En juin et juillet 1962, on a procédé à une enquête sur l'indice parasitaire des nourrissons dans la région de Jogjakarta. On a examiné au total 2641 lames sans déceler de cas positifs. En avril, mai et juin 1962, une détection active et passive des cas, ainsi que des enquêtes épidémiologiques effectuées dans le voisinage de cas confirmés, ont donné 182 lames positives, dont 72 ont été identifiées comme indigènes. Le total de lames examinées s'est élevé à 43 496.

Pendant le premier trimestre de 1963, le nombre de lames examinées à Jogjakarta s'est élevé à 75 803, dont 42 positives et 9 indigènes. En avril 1963, 16 415 lames ont été examinées : 7 étaient positives et aucune indigène.

Malgré l'apparition d'une résistance au DDT chez A. aconitus à Jogjakarta, rien n'indique jusqu'ici qu'il y ait recrudescence de la transmission du paludisme. Cette situation semble principalement due à un épuisement du réservoir parasitaire pendant les deux années de l'éradication, avant que la résistance ait atteint un niveau décelable. Les anophèles continuent à piquer dans les habitations et en plein air et le nombre de piqûres peut être extrêmement élevé si l'appât humain se trouve à proximité du bétail (en particulier de buffles d'eau). Jusqu'à présent aucun A. aconitus n'a été observé au repos sur une surface traitée au DDT.

On a procédé à des observations dans des cases expérimentales, en vue non seulement de déterminer l'effet du DDT sur les spécimens de A. aconitus qui pénètrent dans des locaux traités du secteur de résistance au DDT, mais encore de comparer cet effet à celui du malathion et d'un mélange d'HCH et de malathion. En ne tenant compte que des femelles récemment gorgées, on a enregistré dans les huttes traitées au DDT des taux de mortalité qui sont rapidement tombés de 15,7 %, au cours de la deuxième semaine après les pulvérisations, à 5,4 % dans le courant de la troisième semaine. Par la suite, le taux de mortalité était extrêmement bas, et pendant quelques semaines il a été nul.

Le mélange d'HCH et de malathion a provoqué une mortalité totale pendant 6 semaines, après quoi le taux a brusquement baissé. Après la septième semaine, le total des captures a nettement fléchi dans la case, si bien que l'on ne peut attacher aucune signification aux résultats ultérieurs.

Le malathion utilisé à raison de 2 g/m<sup>2</sup> a produit des mortalités totales pendant les neuf premières semaines, le niveau s'est ensuite maintenu au-dessus de 83 % pendant le restant de la période d'observation, soit dix-sept semaines au total après les pulvérisations. A cette époque, le nombre de captures a également baissé dans la case et les observations ont été provisoirement suspendues.

La diminution du nombre des captures était plus sensible dans la case traitée au malathion. En examinant la proportion de femelles à jeun dans chacune des cases, on a obtenu les résultats suivants :

	Pourcentage des femelles à jeun	Nombre total de captures
HCH et malathion	10	163
DDT	4,4	659
Malathion	13	943
Cases témoins	6,7	1515

Les chiffres relevés dans la case traitée au DDT sont intéressants, car ils confirment l'indication qui se dégage des épreuves effectuées sur A. sundaicus, à savoir une légère augmentation du nombre des piqûres dans les cases traitées au DDT par rapport aux cases témoins non traitées. Il se peut que ce phénomène soit dû à l'excitation des femelles à jeun qui ne se reposeraient normalement que dans une case non traitée et repartiraient à jeun (6,7 % du nombre total des observations ci-dessus portaient sur A. aconitus). On a suggéré que cette augmentation subite des captures témoins, immédiatement après les pulvérisations, pouvait provenir d'une répulsion pour les cases traitées :

<u>Deux jours avant les pulvérisations</u>	<u>Deux jours après les pulvérisations</u>
48	125

Ces chiffres sont corroborés par le nombre de captures indiqué plus haut, mais de nouvelles observations s'imposent.

Il est apparu (en faisant des expériences sur les survivants provenant de la case traitée au DDT), que la sélection se poursuivait (au moins pendant les deux premières semaines après les pulvérisations) sur les spécimens de A. aconitus pénétrant dans les locaux traités. Néanmoins, la question se pose de savoir pourquoi il n'y a pas eu l'année précédente d'élévation apparente du niveau de résistance dans la région. La réponse serait peut-être qu'à Jogjakarta les anophèles sont très fortement attirés par le bétail, en particulier par le buffle d'eau, et que par conséquent la pression sélective est assez faible.

Etant donné que cette attraction s'est toujours produite, il est possible que l'utilisation du DDT en agriculture ait été principalement à l'origine de ce niveau très élevé de résistance à cet insecticide.

#### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Brown, A. W. A. (1962) World Review of Pest Control, 1, 6

Hamon, J. & Garrett-Jones, C. (1963) Bull. Org. mond. Santé, 28, 1

## II. APPARITION D'UNE RESISTANCE AUX INSECTICIDES CHEZ A. SUNDAICUS RODENWALDT

Hamon & Garrett-Jones (1963) ont rédigé, concernant cette espèce, un résumé général de la situation, que les présentes notes visent à compléter.

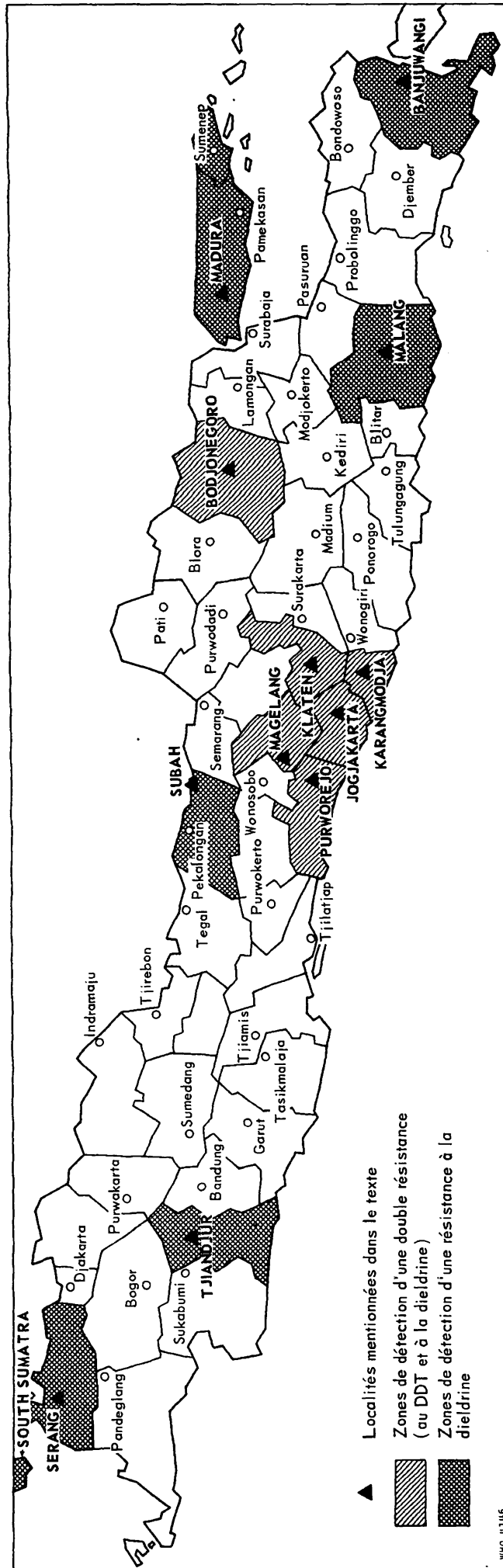
La résistance au DDT et la résistance à la dieldrine ont été toutes deux décelées chez A. sundaicus, mais jamais sur une même population, et jusqu'ici uniquement dans l'île de Java (des rapports récents et non confirmés font état d'une résistance au DDT dans le sud de Sumatra et à la dieldrine dans le Sarawak). A Java, la résistance au DDT se limitait jusqu'ici à la côte nord et la résistance à la dieldrine à la côte sud (fig. 3).

C'est Crandell (1954) qui a le premier signalé l'existence d'une résistance au DDT à Djakarta et à Tjirebon. En 1955, on la décelait également dans deux autres villes situées sur la côte nord de Java, Semarang et Surabaya, après deux et quatre ans respectivement d'applications de DDT à action rémanente, au cours de la mise en oeuvre du programme de lutte antipaludique entrepris en 1952 (Chow & Soeparmo, 1956; Chow, 1958). En outre, des pulvérisations de DDT par avion avaient eu lieu entre 1945 et 1949.

Davidson (1957) a montré que la résistance au DDT chez A. sundaicus est monofactorielle et presque entièrement récessive, une exposition de 1 heure à une solution de DDT à 4 % dans l'huile Risella tuant tous les homozygotes sensibles (SS) et tous les hétérozygotes (RS) ainsi que 4 à 6 % des homozygotes résistants (RR).

Après l'apparition d'une résistance au DDT chez A. sundaicus, des instructions ont été données visant à remplacer cet insecticide par la dieldrine (0,5 g/m<sup>2</sup>) dans les régions côtières. La dieldrine a permis de lutter avec succès contre A. sundaicus dans ces foyers de résistance au DDT jusqu'au moment où les pulvérisations ont été provisoirement interrompues, en 1958, pendant la transition du programme de lutte au programme d'éradication. En 1960, pendant cette interruption,

FIG. 2  
 APPARITION D'UNE RESISTANCE AUX INSECTICIDES CHEZ *A. aconitius* DONITZ A JAVA





la densité de A. sundaicus à Semarang (centre de Java) a augmenté à tel point qu'une épidémie de paludisme a éclaté. On a enregistré parmi la population humaine une fréquence de piqûres de 160 par nuit dans les habitations et 250 par nuit en plein air (Soerono & Muir, 1963). Les tests effectués sur cette population anophélienne ont montré qu'il n'y avait de résistance apparente ni au DDT ni à la dieldrine; celle-ci a été utilisée avec succès (parallèlement à un traitement chimioprophylactique de masse) pour enrayer l'épidémie. Depuis lors aucun spécimen de A. sundaicus n'a été trouvé à Semarang et on continue à utiliser la dieldrine dans les opérations d'éradication.

Les raisons de ce renversement apparent de la sensibilité au DDT à Semarang ne sont pas claires, mais l'explication la plus vraisemblable semble être l'immigration du vecteur en provenance de secteurs non traités.

Jusqu'ici, la résistance à la dieldrine chez A. sundaicus n'a été observée que sur la côte sud de Java. Elle a été décelée pour la première fois en novembre 1959 sur la côte de Jogjakarta, au centre de Java. C'était avant la mise en oeuvre du programme d'éradication, après deux cycles de pulvérisations au DDT et deux à la dieldrine effectués pendant la mise en oeuvre du programme de lutte qui s'est achevée en 1958. Lorsque l'on a procédé, en 1959, à des tests de sensibilité à la dieldrine, les homozygotes sensibles constituaient environ 50 % de la population. Plus à l'ouest, dans le sud de Kedu, la situation était alors analogue (52 % d'homozygotes sensibles). Dans cette région, la lutte avait consisté en deux pulvérisations de dieldrine ( $0,25 \text{ g/m}^2$ ), l'une en 1957 et l'autre en 1958. Entre 1958 et 1963, aucune pulvérisation n'y a été pratiquée et, lorsqu'on a procédé ensuite à des tests en 1960, 1961 et 1962, on a observé une diminution progressive de la fraction de la population résistante à la dieldrine jusqu'en 1961; on n'a noté aucun changement entre 1961 et 1962 :

	<u>1959</u>	<u>1960</u>	<u>1961</u>	<u>1962</u>
Pourcentage de RR	8	6	0,5	0,5

Davidson (communication personnelle) a montré que la résistance à la dieldrine chez A. sundaicus est due à un allèle semi-dominant, une exposition d'une heure à la dieldrine à 4 % tuant plus de 90 % des hybrides.

Encore plus à l'ouest, près de Tjilatjap, les tests à la dieldrine effectués en 1961 ont révélé l'existence de 3 % de RR. Ce secteur avait reçu jusqu'en 1958 3 cycles annuels de pulvérisations de dieldrine ( $0,5 \text{ g/m}^2$ ).

En mars 1962, on a décelé une résistance à la dieldrine chez A. sundaicus dans la Zone de Garut, ouest de Java (Adjahri, rapport non publié), et en novembre 1962, dans la Zone de Djember, est de Java (Badawi, rapport à l'OMS, 1963).

Les gîtes larvaires types de A. sundaicus sur la côte nord de Java sont des étangs artificiels situés le long de la mer relativement calme de Java. Mais sur la côte sud, ce sont des marécages salés ou lagunes connexes de l'embouchure des rivières. Ces zones marécageuses sont soustraites à l'influence des marées pendant la saison sèche, par suite de la formation de bancs de sable à l'embouchure des rivières. En raison de ces différences dans les gîtes larvaires et du fait que la résistance au DDT chez A. sundaicus a jusqu'ici été limitée à la côte nord, et la résistance à la dieldrine à la côte sud, on a pensé qu'il pourrait y avoir une différence biologique entre ces deux populations. Le croisement réciproque des souches provenant de la côte nord et de la côte sud, effectué au Ross Institute de Londres, a révélé la possibilité de fertilisation croisée. La génération  $F_1$  ayant été nourrie, on a obtenu des oeufs fertiles (Davidson, communication personnelle).

Sundararaman (1958) a considéré que les pulvérisations de DDT n'avaient pas atteint leur objectif, dans les régions où il procède à des recherches, en raison d'un changement de comportement du vecteur. Qu'il y ait eu ou non un tel changement, l'effet irritant des dépôts de DDT sur A. sundaicus est attesté par les résultats d'une épreuve d'irritabilité (méthode provisoire de l'OMS) ainsi que par des observations effectuées dans des cases expérimentales sur une période de 6 mois à l'intérieur d'une zone où n'avaient été pratiqués que deux cycles de pulvérisations à la dieldrine ( $0,25 \text{ g/m}^2$ ) en 1957 et en 1958, à raison d'un cycle par an.

EPREUVE D'IRRITABILITE : (METHODE PROVISOIRE DE L'OMS, stades A et B)

Temps moyen avant le premier envol (en minutes)			Nombre moyen d'envols (en 15 minutes)		
DDT 2 %	DDT 4 %	Témoin	DDT 2 %	DDT 4 %	Témoin
7,1 (1,4)	2,3 (0,7)	78 (11,8)	13,2 (2,2)	27,8 (4,3)	0,6 (0,3)

Les chiffres entre parenthèses sont ceux des erreurs types correspondantes.

OBSERVATIONS DANS DES CASES EXPERIMENTALES

Case aspergée de DDT (2 g/m<sup>2</sup>)

	Femelles à jeun	Femelles récemment gorgées	Femelles à moitié gravides	Femelles gravides	Total
Nombre total de captures	232 (32,2 %)	458 (61,7 %)	11 (1,5 %)	36 (4,8 %)	742
Piège-fenêtre	93 (37,4 %)	119 (47,8 %)	6 (2,4 %)	31 (12,4 %)	249

Le pourcentage des captures dans le piège-fenêtre représentait 33,6 % du total.

Case témoin, non traitée

	Femelles à jeun	Femelles récemment gorgées	Femelles à moitié gravides	Femelles gravides	Total
Piège-fenêtre	674 (39,2 %)	56 (3,2 %)	66 (3,8 %)	926 (53,8 %)	1722

Le pourcentage des captures dans le piège-fenêtre représentait 99,8 % du total.

La différence entre les nombres totaux de femelles capturées montre que la case traitée au DDT peut exercer un effet répulsif. Néanmoins, il convient de noter que, à en juger d'après le nombre total de femelles à jeun par rapport à l'ensemble, il n'y a pas réduction apparente du nombre de piqûres par les A. sundaicus qui pénètrent dans la case traitée.

Les essais d'insecticides pratiqués dans l'aire de répartition de A. sundaicus, sur la côte sud du centre de Java, ont montré que les produits les plus efficaces étaient la dieldrine ( $0,5 \text{ g/m}^2$ ) et l'HCH ( $0,5 \text{ g/m}^2$ ). Néanmoins, leur utilisation est exclue dans la région en raison d'une résistance à la dieldrine chez A. sundaicus. Un mélange d'HCH ( $0,5 \text{ g/m}^2$ ) et de malathion ( $1 \text{ g/m}^2$ ) ou le malathion ( $2 \text{ g/m}^2$ ) employé seul viennent ensuite sans qu'il y ait grande différence entre les deux. Le malathion seul ( $2 \text{ g/m}^2$ ) semble légèrement supérieur au mélange pendant les quatre premiers mois; son utilisation étant plus simple, il constituerait l'insecticide de choix dans ce secteur.

On a évalué l'effet sélectif des différents dépôts expérimentaux sur A. sundaicus résistant à la dieldrine en exposant les survivants (après une période d'observation de 12 heures) à la dieldrine à  $0,4 \%$  pendant 1 heure et en poursuivant l'observation pendant 15 heures. Les trois dépôts pour lesquels le degré de sélection est le plus élevé sont l'HCH, à  $0,5 \text{ g/m}^2$  (taux de mortalité au cours de l'épreuve :  $56 \%$ ), la dieldrine, à  $0,5 \text{ g/m}^2$  (mortalité :  $83,5 \%$ ) et le mélange de DDT à  $1 \text{ g/m}^2$  et de dieldrine à  $0,25 \text{ g/m}^2$  (mortalité :  $85,5 \%$ ). C'est l'HCH qui a le plus grand effet sélectif, peut-être en raison de son action fumigante. La mortalité parmi les survivants de la case traitée au malathion ( $2 \text{ g/m}^2$ ) était de  $94,8 \%$  ( $91,5 \%$  après correction), ce qui impliquerait qu'il n'y a aucune sélection des individus qui portent l'allèle conférant la résistance à la dieldrine.

Les expériences comportaient une comparaison entre les cases traitées au DDT à  $2 \text{ g/m}^2$  et à  $1 \text{ g/m}^2$ . Si l'on considère le total des captures effectuées pendant les six mois d'observation dans les deux cases traitées au DDT et dans la case témoin, on s'aperçoit que la proportion des femelles à jeun capturées dans les huttes traitées au DDT est sensiblement la même dans les deux cases (DDT  $2 \text{ g/m}^2$  :  $32 \%$ ; DDT  $1 \text{ g/m}^2$  :  $30,7 \%$ ), mais qu'elle est légèrement inférieure à la proportion de femelles à jeun capturées dans la case témoin ( $39,2 \%$ ).

Apparemment, la quantité de piqûres dans les huttes traitées au DDT, à  $1 \text{ g/m}^2$  ou à  $2 \text{ g/m}^2$ , est la même, alors que le nombre de sorties par le piège et le taux de survie sont différents :

- a) Dans le cas de la case traitée au DDT à  $2 \text{ g/m}^2$ , 26 % des femelles récemment gorgées s'échappent par le piège et 18,1 % survivent;
- b) Dans le cas de la case traitée au DDT à  $1 \text{ g/m}^2$ , 15,4 % des femelles récemment gorgées s'échappent par le piège et 11,1 % survivent.

On peut en déduire que :

- 1) L'effet irritant du DDT ne réduit pas le nombre des piqûres par les spécimens de A. sundaiicus qui pénètrent dans les locaux traités;
- 2) Il se pourrait cependant que le traitement ait un effet répulsif qui réduise le nombre des entrées;
- 3) A la dose la plus forte, le DDT est plus irritant qu'à la dose la plus faible, et provoque un nombre de sorties plus grand et un taux de survie plus élevé.

#### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Chow, C. Y. (1958) Indian J. Malar., 12, 345
- Chow, C. Y. & Soeparmono, H. T. (1956) Bull. Org. mond. Santé, 15, 785
- Crandell, H. A. (1954) Mosquito News, 14, 194
- Davidson, G. (1957) Nature (Lond.), 180, 1333
- Hamon, J. & Garrett-Jones, C. (1963) Bull. Org. mond. Santé, 28, 1
- Soerono, M. & Muir, D. A. (1963) Document de travail, Quatrième Conférence Asienne du Paludisme, Manille
- Sundararaman, S. (1958) Indian J. Malar., 12, 129

#### REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier ici non seulement ses collègues et collaborateurs du Service National d'Eradication du Paludisme, Indonésie, de l'assistance qu'ils lui ont apportée pour réunir les données dont il est fait état dans ces deux rapports, mais aussi le Dr M. Soerono de son aide et de ses conseils.



L'objet des documents des Séries WHO/EBL et WHO/Mal est triple :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant des faits nouveaux dans le domaine de la biologie du milieu;
- b) faire connaître à ces catégories de lecteurs les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être connus rapidement.

La parution d'un article dans ces séries n'équivaut donc pas à la publication officielle et toute étude ainsi diffusée peut, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publiée ultérieurement dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention des firmes commerciales et des produits qu'elles offrent n'implique pas que ces firmes et ces produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé.