

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



U.S.T.T.B

FACULTE DE PHARMACIE



Année Universitaire 2019 – 2020

N°...../

THESE

**CONTRÔLE DE QUALITÉ DES MOUSTIQUAIRES
IMPREGNÉES D'INSECTICIDE PAR HPLC AU LABORATOIRE
NATIONAL DE LA SANTE Á BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le .../...../2020 devant la

Faculté de Pharmacie

Par M. Seydou TRAORE

**Pour Obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLÔME D'ETAT)**

JURY

Président : Pr Boubacar Sidiki CISSE

Membres : Dr Ousmane DEMBELE

Dr Abdourahamane DIARA

Co-directeur : Dr Tidiane DIALLO

Directeur : Pr Benoît Yaranga KOUMARE

Dédicaces

À Dieu

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu. Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon respect, mon amour, ma reconnaissance... C'est, ainsi, tout simplement que... Je dédie cette thèse à ...

Au Prophète Mohamed que le salut et la bénédiction d'Allah soit sur Lui.

À mon Père Abdoulaye

Je vous dédie ce travail comme modeste témoignage de mon profond amour et de mon respect illimité, et j'espère réaliser, aujourd'hui un de tes rêves et être digne de porter ton nom ...

À ma Mère Mariam DIARRA

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

A toi maman, l'être le plus cher sur terre, à toi qui as sacrifié sa vie pour mon bonheur et mon bien être.

A tes encouragements et tes prières qui m'ont toujours soutenue et guidé.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

Veillez trouver, chère maman, dans ce travail le fruit de ton dévouement ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

À mes Parents adoptifs Aly DIARRA et Djéneba KONATE

Vous avez été, durant toutes ces années des parents exemplaires et un soutien inestimable pour moi. Ma réussite fut parmi vos plus grandes préoccupations. Acceptez ce travail en témoignage de ma profonde gratitude.

À ma grand-Mère paternelle, partie trop tôt

Celle qui m'a donnée tout son amour qui était toujours à mes côtés pour me montrer le bon chemin j'aurai aimé que vous soyez là pour voir s'accomplir le couronnement de mes dures années de sacrifice. Mais hélas, trop tôt le destin inévitable de la mort vous a arraché à l'affection de tous. Que ce travail soit un grand hommage que je rends à votre mémoire. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

À mes frères et sœurs

Que ce travail soit l'expression de ma profonde affection. Je vous remercie pour le soutien moral et l'encouragement que vous m'avez accordé. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

Remerciements

A mon pays le MALI d'avoir rendu l'enseignement gratuit et fait de moi un cadre du monde scientifique.

A tous mes enseignants depuis le primaire jusqu'à la faculté.

A l'ensemble du corps professoral de la faculté de pharmacie pour la qualité des cours dispensés.

A tous les enseignants de l'école primaire et seconde cycle de Kebila en particulier à Madame Koniba TRAORE ma maitresse de 4ème Année fondamentale et Mr Tolibi SANOGO mon maitre de mathématique de 9ème année celui-là qui est devenu plus qu'un ami pour moi, jamais je ne pourrai oublier les formules mathématiques que vous m'avez apprises.

A mon maitre de physique-chimie de lycée public de Kolondieba Fah THERA.

A mon tuteur de kolondieba Mr Kassim SAMAKE et toute sa famille.

A mon ami et mon oncle Souleymane DIARRA.

A mon ami Moussa SANGARE à Sikasso et toute sa famille.

A tous mes frères et sœurs de ma famille DIARRA à Kebila.

A tous mes amis d'enfance à Kebila.

A Dr Daouda KONE promoteur de la clinique médicale solidarité de Kadiana et à tout son personnel.

A tous les membres de ma grande famille TRAORE à Dionkoni.

Merci à toutes les personnes que j'ai rencontrées grâce à cette thèse, et qui m'ont aidée de près ou de loin, scientifiquement et (où) moralement, dans mon travail, ou pour avoir fait tout simplement preuve de bonne humeur.

Je remercie Pr Benoit Yaranga KOUMARE Directeur Général du LNS pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

A Dr Seydou Moussa COULIBALY Directeur Général Adjoint du LNS pour son accompagnement tout au long de mes travaux de thèse.

A l'ensemble du personnel du Laboratoire de contrôle qualité des médicaments (LCQM) en général et singulièrement à Fatoumata Tata SOW, Haoussa COULIBALY, CISSE Niélé TRAORE, Jacques DAKOUO, Bengaly COULIBALY pour tout ce que vous m'avez appris.

A Ada avec qui j'ai traité ce thème, votre apport a été d'une aide inestimable.

A tous mes camarades thésards et stagiaires du LNS et à l'ensemble des membres de notre équipe de production des solutions hydro alcooliques : A Dr CISSE Bakary notre chef l'équipe.

A Aly TIMBELY, Souleymane SANOGO, Sylvain KOUASSI, Awa SIDIBE pour vos mots et votre accompagnement de tous les jours.

Un grand merci à Fatoumata SAMAKE pour tes prières et tes mots d'encouragement de tous les jours ces mots ont été là le moment où j'avais le plus besoin.

A tous le personnel du LNS pour votre accueil et collaboration tout au long de mon passage.

A tous mes amis de la faculté de Médecine et de faculté de Pharmacie : Cheick Mansour HAIDARA, Dr SIDIBE Adama, Ousmane DIAOU, Astan COULIBALY.

A l'ensemble des membres de la onzième promotion du numéris clausus.

A Dr CISSE Aissata CAMARA promotrice de la pharmacie MAMOUPHARM pour m'avoir initié à la vie professionnelle en m'accordant mon premier stage dans votre officine votre détermination dans le travail me servira toujours d'exemple et à tout le personnel de la pharmacie.

A Dr KODIO Joseph trésorier principal de l'ordre des pharmaciens et promoteur de AMAGA Sarl, pour tout ce que vous m'avez donné comme opportunité, vous êtes plus qu'un ami pour moi aujourd'hui.

A Dr DOUMBIA Abdou promoteur de la pharmacie LACINA SAMAKE ex-président de l'ordre des pharmaciens du MALI, merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler et de réaliser ma thèse, de m'avoir laissé libre dans mon organisation. Votre caractère comme chef me servira toujours d'exemple.

Mes sincères remerciements à l'ensemble du personnel de la pharmacie LACINA SAMAKE.

A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.

Que notre amitié demeure pour toujours.

HOMMAGE AUX JURY

À notre Maître et Président de jury

Professeur Boubacar Sidiki CISSE

- **Professeur Honoraire de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie ;**
- **Ancien Directeur Adjoint de l'Ecole Nationale de Médecine et Pharmacie ;**
- **Ancien Recteur de l'Université du Mali ;**
- **Ancien Conseiller Technique au Ministère de la Santé ;**
- **Ancien Directeur Général du Centre Charles Mérieux ;**
- **Ancien Vice-Président de la Conférence des Recteurs des Universités francophones et de l'Océan Indien ;**
- **Correspondant Membre Etranger de l'Académie de Pharmacie de France ;**
- **Membre Associé de l'Académie Nationale des Sciences et Techniques du Sénégal ;**
- **Membre Fondateur de l'Académie des Sciences du Mali ;**
- **Chevalier des Palmes Académiques du CAMES ;**
- **Président du comité scientifique et technique du laboratoire national de la santé de Bamako.**

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de ce jury, Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A notre Maître et membre du jury

Dr Ousmane DEMBELE

- **Pharmacien ;**
- **Maitre-assistant de Chimie Thérapeutique à la faculté de pharmacie ;**
- **Chef de service de contrôle qualité des médicaments au LNS.**

Vous avez accepté avec spontanéité et amabilité de juger notre travail, cet honneur nous touche infiniment.

Qu'il nous soit permis, Cher Maitre, de vous exprimer notre reconnaissance, notre respect et notre estime. Puisse ce travail vous témoigner notre profond respect et notre grande reconnaissance

A notre Maître et membre du jury

Dr Abdourahamane DIARA

- **Titulaire d'un Master II en Toxicologie ;**
- **Assistant en Toxicologie/Bromatologie à la faculté de pharmacie ;**
- **Chef du laboratoire de Toxicologie de l'Institut National de Santé Publique (INSP) du Mali ;**
- **Docteur en pharmacie.**

Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à l'encontre de notre travail.

Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect.

A notre Maître et co-directeur de thèse

Dr Tidiane DIALLO

- **Maitre-assistant en Toxicologie à la faculté de pharmacie de Bamako, Mali ;**
- **Titulaire d'un Doctorat en toxicologie à la faculté des sciences de l'université Ibn Tofail de Kenitra, Maroc ;**
- **Titulaire d'un Master en Bio toxicologie appliquée à l'industrie, à l'environnement et à la santé « Université Cheick Anta Diop » Sénégal ;**
- **Titulaire d'un certificat contrôle qualité des médicaments et des produits de santé « Université de Liège » Belgique ;**
- **Chef de service de contrôle qualité des eaux du laboratoire national de la santé ;**
- **Docteur en Pharmacie.**

Chers Maître, nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de codiriger notre travail. Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour nous le meilleur exemple à suivre. Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.

À notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Benoit Yaranga KOUMARE

- **Pharmacien,**
- **Professeur Titulaire de chimie Analytique/Bromatologie à l'USTTB ;**
- **Chef de DER des sciences du médicament à la faculté de pharmacie de Bamako (FAPH) ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé de Bamako ;**
- **Spécialiste en Assurance qualité et Contrôle de qualité des médicaments/ en Pharmacothérapie (prescription rationnelle des médicaments) et en Neuropharmacologie ;**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au Mali (CNAMM) ;**
- **Expert-Qualité du comité Régional du médicament Vétérinaire au sein de l'UEMOA ;**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- **Vice-Président du forum pour la Qualité des Médicaments en Afrique (AMQF) au sein de l'Union Africaine ;**
- **Médaillé, Chevalier du Mérite de la santé au Mali.**

Cher Maître, merci d'avoir accepté de diriger ce travail avec rigueur et disponibilité malgré vos multiples occupations. Vos connaissances scientifiques et vos qualités de chercheur m'ont permis de bénéficier pleinement de votre expérience. Vos qualités humaines, votre modestie, votre humour, votre amour pour l'excellence et votre facilité à captiver les gens sont sans doute le secret de votre réussite aujourd'hui. Par votre constant rappel à la culture de l'excellence dans le travail, vous avez été plus qu'un modèle pour nous. Que Dieu vous bénisse et vous fortifie davantage.

LISTE DES ABRÉVIATION

ADME	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion
ADN	Acide désoxyribonucléique
CD	Classe de différenciation
CL ₅₀	Concentration léthal 50
CnaVdp	Canaux sodium voltage dépendent
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
CS	Choréo-athétose salvation
CYP	Cytochrome P ₄₅₀
DAD	Détecteur à barrette de diode
DCCA	Acide 3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique
DJA	Dose journalière admissible
DL ₅₀	Dose létale 50
μECD	Détecteur à capture d'électron
EPST	Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique
FID	Détecteur à ionisation de flamme
g	Gramme
GABA	Acide gamma amino butyrique
h	Heure
hCE	Carboxylestérase humaine
CLHP	Chromatographie liquide haute performance
j	Jour
KD	Knock down
Kg	Kilogramme
LH	Hormone lutéinisante
LMR	Limite maximum de résidus
LNS	Laboratoire National de la Santé
LOAEL	Lowest-Observed Adverse Effect Level- niveau le plus faible associé à un effet néfaste observé
mg	Milligramme
MID	Moustiquaire à imprégnation durable
MII	Moustiquaire imprégnée d'insecticide
MILDA	Moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action

mL	Millilitre
mol	Mole
NK	Natural killer
NOAEL	Niveau le plus élevé sans effet néfaste observé
OMS	Organisation mondiale de la santé
Pa	Pascale
PB	Particule bean
PGC	Carbone graphite poreux
PID	Pulvérisation intra-domiciliaire
ppm	Partie par million
US EPA	Agence américaine de protection de l'environnement
UV	Ultraviolet
SM	Spectrométrie de masse
SM ²	Spectrométrie de masse en tandem
T3, T4	Hormones thyroïdiennes
TID	Détecteur thermo-ionique
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSP	Thermo spray
μL	Microlitre

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Chronogramme de l'étude	24
Tableau II: Conditions chromatographiques	27
Tableau III: Matières actives d'imprégnation des moustiquaires imprégnées et les matériaux utilisés pour la fabrication des moustiquaires.	28
Tableau IV: Concentrations et surfaces moyennes lues des concentrations du standard de Deltamethrine.	29
Tableau V: Concentrations et surfaces moyennes lues des trois concentrations du standard de l'Alpha Cyperméthrine.	30
Tableau VI: Détermination de la concentration mère de Deltamethrine dans les échantillons après la première dilution par HPLC-DAD.	33
Tableau VII: Détermination de la concentration mère d'Alpha Cyperméthrine dans les échantillons après la première dilution par HPLC-DAD.	34
Tableau VIII: Teneur en Deltaméthrine dans les échantillons de moustiquaires dosée par HPLC-DAD.	37
Tableau IX: Teneur en Alpha-cyperméthrine dans les échantillons de moustiquaires dosés par HPLC.	38

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structures chimiques de Deltaméthrine et Alpha-cyperméthrine.....	7
Figure 2: Chromatogrammes du blanc de travail ; de standard de Deltaméthrine à 0,5ppm, 1ppm et 2ppm.....	31
Figure 3: Chromatogrammes du blanc de travail, de standard d'Alpha-cyperméthrine à 0,5ppm, 1ppm et 2ppm.....	31
Figure 4: Droite de calibration du standard de Deltaméthrine.....	32
Figure 5 : Droite de calibration du standard de l'Alpha-cyperméthrine.....	32
Figure 6: Chromatogrammes des échantillons de Deltaméthrine.....	37
Figure 7: Chromatogrammes des échantillons de l'Alpha-cyperméthrine.....	38

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

I. OBJECTIFS 3

1. Objectif général 3

2. Objectifs spécifiques 3

II GENERALITÉS 4

1. MOUSTIQUAIRES 4

1.1 HISTOIRE D’UTISATION DES MOUSTIQUAIRES 4

1.2. Mode d’action des moustiquaires imprégnées 4

2. Les insecticides pyréthriñoïdes 5

2.1. Historique de leur utilisation 5

2.2 Mécanisme d’action des pyréthriñoïdes 6

2.3 Caractéristiques structurelles et physico-chimiques 6

2.4 Sources d’exposition aux pyréthriñoïdes 7

2.5 La toxicocinétique des pyréthriñoïdes 8

2.6 La toxicité générale des pyréthriñoïdes 10

2.7 Neurotoxicité et effets neurologiques 11

2.8 Immunotoxicité 12

2.9 Effets endocriniens et reproducteurs 12

3. Les pyréthriñoïdes les plus utilisés pour imprégner les moustiquaires : 13

3.1. Alpha-cyperméthrine 13

3.2. Deltamethrine 14

4. Identification et dosage des pesticides 14

4.1 Chromatographie en phase gazeuse 14

4.2 Chromatographie en phase liquide 16

III. MATÉRIEL ET MÉTHODE 19

1. Cadre et lieu d’étude 19

2. Période d’étude 24

3. Type d’étude 24

4. Echantillonnage 24

5. Appareillage : 25

6. Matériels 25

7. Produits chimiques et réactifs 25

8. Méthode 26

8.1. Préparation des solutions.....	26
8.2. Phase mobile	26
8.3. Gamme d'étalonnage des standards	26
8.4. Analytes (échantillons).....	26
8.4.1. Préparation des échantillons.....	26
8.4.2. Extraction	26
9. Considération éthique	27
Pour des raisons de confidentialité, les marques des échantillons de moustiquaires collectées ne seront pas citées mais codifiées par des numéros.....	27
10. Saisie et traitement des données	27
V. RESULTATS	28
V. DISCUSSION.....	39
VI. CONCLUSION	41
VII. RECOMMANDATIONS.....	42
ANNEXS	57
ANNEXE I : FICHE SIGNALETIQUE	57
ANNEXE II : photos des appareils	58
ANNEXE III : Serment de GALIEN	60

INTRODUCTION

Le paludisme demeure un problème de santé publique dans les régions tropicales. En 2018, il a été enregistré 228 millions de cas de paludisme et 405 000 décès dans le monde. C'est toujours l'Afrique subsaharienne qui supporte la charge mondiale du paludisme avec 93% de cas enregistrés dans la Région Afrique de l'OMS [1].

L'agent pathogène est transmis à l'homme lors de la piquûre d'un moustique femelle du genre Anophèles infecté [2].

La lutte anti-vectorielle est une composante essentielle des stratégies visant à prévenir, combattre et éliminer le paludisme car elle peut s'avérer extrêmement efficace pour conférer une protection aux personnes et/ou réduire la transmission de la maladie. Ainsi l'usage des moustiquaires imprégnées d'insecticide ou pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PID) est une recommandation de l'OMS pour l'ensemble des populations exposées au risque de paludisme dans la plupart des contextes épidémiologiques et écologiques [3].

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides sont des moustiquaires dont la toile a été imprégnée par un insecticide. Elles ont un effet répulsif, incapacitant et ou létal sur les moustiques qui viennent au contact du produit sur la toile. Il en existe deux catégories :

- La moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII) classique qui est obtenue en plongeant le textile dans une solution d'un insecticide recommandé par l'OMS. Pour s'assurer de la persistance de l'effet insecticide, la moustiquaire doit être retraitée tous les trois lavages ou au moins une fois par an.
- La moustiquaire à imprégnation durable (MID) est un produit traité en usine constitué d'un matériau dans lequel l'insecticide a été intégré à l'intérieur des fibres ou fixé autour d'elles [2].

La moustiquaire doit conserver son efficacité contre les vecteurs pendant au moins trois ans sur le terrain, dans les conditions d'utilisation recommandées, ce qui supprime le besoin des retraitements réguliers. Pour cette raison, l'OMS insiste sur l'utilisation des moustiquaires à imprégnation durable à la place des MII classiques [2].

L'efficacité des matériaux traités à l'insecticide est réduite au fil du temps en raison de la perte d'insecticide. Dans la plupart des cas, la durée de vie utile recommandée de pulvérisation intra-domiciliaire (PID) et de MII est estimée sur la base de tests de laboratoire [4 ; 5].

A cela il faut ajouter la mauvaise qualité des pesticides utilisés, le sous dosage ou encore le surdosage lors de l'imprégnation mais également les moustiquaires imprégnées d'insecticide

contrefaites peuvent causer des effets nocifs sur la santé de leurs utilisateurs et perturbe ainsi la prévention au paludisme.

Face à cette situation, la nécessité du contrôle de qualité de ces moustiquaires devient une priorité afin d'assurer des intrants de qualité à la population.

La chromatographie liquide haute performance (HPLC) est une technique courante pour identifier et doser des substances dont les pesticides (Organophosphorés, Pyréthriñoïdes, Carbamates, ...). Cette technique a non seulement été utilisée pour séparer une variété de pyréthriñoïdes de différentes structures [6], mais aussi pour séparer les énantiomères de plusieurs pyréthriñoïdes [7-8].

Une évaluation régulière des concentrations d'insecticide permettrait une utilisation rationnelle des insecticides évitant une exposition humaine dangereuse et garantissant des mesures de lutte anti-vectorielle sûres et efficaces [9-10].

A cela il faut souligner qu'une moustiquaire non conforme ne protège pas contre les piqûres de moustiques par conséquent ne prévient pas la transmission du paludisme.

C'est pour ces raisons que la présente étude a été entreprise en vue de contrôler la qualité des MII distribuées et commercialisées dans le district de Bamako, Mali afin d'assurer la disponibilité des moustiquaires de qualité au Mali.

I. OBJECTIFS

1. Objectif général

Contribuer au contrôle de qualité des moustiquaires imprégnées d'insecticide par Chromatographie Liquide Haute Performance au Laboratoire National de la Santé de Bamako, Mali.

2. Objectifs spécifiques

- Identifier par HPLC la Deltaméthrine utilisée pour imprégner les moustiquaires dans le commerce ou distribuées à Bamako ;
- Identifier par HPLC l'Alpha-cyperméthrine utilisée pour imprégner les moustiquaires dans le commerce ou distribuées à Bamako à partir ;
- Doser par HPLC la teneur en Deltaméthrine dans les moustiquaires imprégnées d'insecticides ;
- Doser par HPLC la teneur en Alpha-cyperméthrine dans les moustiquaires imprégnées d'insecticides ;
- Déterminer la concentration des matières actives présentes dans les moustiquaires conformément aux informations fournies par le fabricant.

II GENERALITÉS

1. MOUSTIQUAIRES

1.1 HISTOIRE D'UTILISATION DES MOUSTIQUAIRES

L'usage des moustiquaires de lit remonte à des temps très anciens. Il en est fait mention dans la Bible et dans certains écrits de l'époque romaine. Lors de ses voyages, Marco Polo rapporte l'utilisation des moustiquaires par les riches familles de l'Inde. Au XIXe siècle, époque des grandes expéditions, les explorateurs qui découvraient les voies de l'Afrique firent de la moustiquaire leur arme de prédilection contre les insectes piqueurs. Si les moustiquaires sont utilisées depuis des temps immémoriaux, ce n'est que depuis un quart de siècle seulement que cette mesure de protection est reconnue comme un véritable moyen de lutte contre les moustiques [11].

C'est durant la seconde guerre mondiale (1939-1945) que les services de santé des armées ont commencé à traiter les vêtements et les moustiquaires des soldats pour les protéger des maladies à transmission vectorielle. Beaucoup plus tard, en 1975, quatre insecticides (le fénitrothion, le chlorpyrifos-méthyl, le chlorphoxim et le pirimiphosméthyl) appartenant à la famille des organophosphorés ont été étudiés en imprégnation de moustiquaires [12]. Le chlorphoxim utilisé à la dose de 0,2 g/m² a donné des résultats encourageants avec une mortalité des anophèles de 88 % pendant 3 mois. Les trois autres insecticides ont montré une efficacité plutôt médiocre, avec des temps d'activité ne dépassant pas deux mois.

Les moustiquaires traitées n'ont pris un réel essor qu'au début des années 1980, lorsque leur imprégnation fut réalisée avec des insecticides de la famille des pyréthrinoïdes. Les rémanences de la deltaméthrine et de la perméthrine ont été suivies sur différents tissus entrant dans la confection des moustiquaires [13]. Aux doses de 8mg/m² de deltaméthrine et de 80mg/m² de perméthrine, l'efficacité des deux composés s'est révélée satisfaisante pendant six mois, avec des mortalités des lots d'*A. aegypti* de l'ordre de 90 % à 100 %.

1.2. Mode d'action des moustiquaires imprégnées

Une moustiquaire imprégnée avec un insecticide rémanent protège l'utilisateur d'une barrière chimique qui renforce la barrière physique, bien souvent altérée par des trous et des déchirures en produisant plusieurs effets simultanés

- un effet « dissuasif » empêchant l'entrée des anophèles dans les maisons
- un effet « excito-répulsif » repoussant les moustiques à l'extérieur des maisons peu après leur entrée [14]

- un effet knockdown (kd ou foudroiement des moustiques) ou létal (mort peu après leur contact avec le support traité) [15].

Cette stratégie de lutte constitue un des importants moyens de l'OMS contre le paludisme avec la distribution massive de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILDA) dans le monde et particulièrement en Afrique.

L'efficacité de la moustiquaire imprégnée se limite à une protection individuelle lorsque son effet se fait sentir au niveau de la personne ou de la cellule familiale. Lorsque les moustiquaires traitées sont distribuées dans un ou plusieurs villages avec un taux de couverture supérieur à 80 %, les effets de l'insecticide agissent à l'intérieur de toutes les habitations. La limitation du contact homme/vecteur, bien souvent renforcée par la mortalité rapide des anophèles, réduit le taux de survie des vecteurs, ce qui se traduit par une protection communautaire exprimée par une diminution parfois très nette de la transmission du paludisme. Non seulement une moustiquaire imprégnée protège des piqûres de moustiques mais, en plus, elle tue le moustique agressif. Ces effets sont particulièrement intéressants pour les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans, principales victimes du paludisme dans le monde [11].

2. Les insecticides pyréthrinoïdes

2.1. Historique de leur utilisation

Les pyréthrines sont des composés issus de fleurs de Chrysanthèmes *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Ils furent utilisés dans l'antiquité comme pesticide puis redécouvertes au début du 20^e siècle [16]. Le problème qui restreignait leur popularité reposait sur le fait qu'ils étaient dégradés rapidement suite à l'exposition solaire. Leur activité diminuait donc en conséquence. Durant la Deuxième Guerre mondiale, les recherches sur les structures de ces molécules ont permis de synthétiser des composés analogues. Les pyréthrinoïdes furent parmi les premières molécules synthétiques analogues aux pyréthrines naturelles, mais dont la structure chimique a été modifiée afin d'augmenter leur activité [16]. En 1972, trois composés furent produits, plus résistants à la dégradation solaire (avec une durée de vie sur le sol avant sa dégradation passant de quelques heures à quelques jours afin de prolonger son activité insecticide). Ces nouveaux produits prometteurs étaient la perméthrine, la cyperméthrine et la deltaméthrine. Elles révolutionnèrent le domaine des pesticides de par leur efficacité, leur faible toxicité chez l'humain comparativement aux insecticides organophosphorés, ainsi que leur vitesse d'action insecticide de quelques minutes [16].

2.2 Mécanisme d'action des pyréthrinoïdes

Dotés d'une toxicité considérable et agissant par contact, ils tuent presque instantanément les insectes par effet de choc neurotoxique (effet Knock down ou Kd), d'où leur utilisation à des doses très réduites. Ils agissent sur le système nerveux central et périphérique en modifiant les caractéristiques électro-physiologiques des protéines des canaux sodium voltage dépendant (CnaVdp). Ces canaux une fois activés (c'est-à-dire en position ouverte), entraînent un flux d'ions sodium du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire générant un potentiel d'action [17]. Réputés peu toxiques pour les mammifères, très biodégradables et donc peu persistants, ils sont cependant très toxiques pour certains organismes aquatiques (poissons) ainsi que pour les auxiliaires de l'agriculture dont les abeilles. Les pyréthrinoïdes ont un large spectre d'action. Ils ont été longtemps utilisés comme ingrédients dans la constitution des aérosols à usage domestiques contre les insectes.

2.3 Caractéristiques structurales et physico-chimiques

Les pyréthrinoïdes sont des composés synthétiques organiques ayant un degré élevé de solubilité dans les lipides (lipophilie). Ces molécules sont classées comme étant de type I ou de type II, selon le substituant de la moitié alcool ou acide de la molécule similaire à la pyréthrine. La liaison insaturée sur la partie alcool a été remplacée par un cycle aromatique et des groupements halogénés sur la partie acide ont été introduits à la place des groupements méthyles. Ces modifications ont permis d'augmenter la stabilité du composé dans l'environnement (perméthrine, bifenthrine) [18]. Cette substitution va également influencer l'effet toxique. Le groupe I est défini de manière assez large et comprend l'alléthrine, la perméthrine et la resméthrine [19; 20], contenant un groupement qui peut être soit un phénoxybenzyl, soit un alcool halogéné. Les pyréthrinoïdes de type II sont plus étroitement définis en fonction de leur structure chimique et contiennent en particulier un groupement alcool α -cyano 3 phénoxybenzyl. Aussi, certains pyréthrinoïdes de type II possèdent une modification de la portion acide de la molécule afin d'inclure un cycle phényle [21]. La bifenthrine, la cyfluthrine, la cyhalothrine, la cyperméthrine, la deltaméthrine, la fenpropathrine, le fenvalérate et la téfruthrine ont été classés sous le groupe des pyréthrinoïdes de type II [19 ; 20].

Les pyréthrinoïdes sont des molécules qui se retrouvent, à température ambiante et sous forme pure, souvent en substances cireuses, mais pouvant être aussi sous diverses formes allant du liquide au solide. Les valeurs de solubilité dans l'eau sont très faibles rendant plusieurs pyréthrinoïdes insolubles dans un milieu aqueux. Les pressions de vapeurs, indicateur de leur

volatilité, sont également très faibles. La solubilité dans un solvant organique est toutefois excellente.

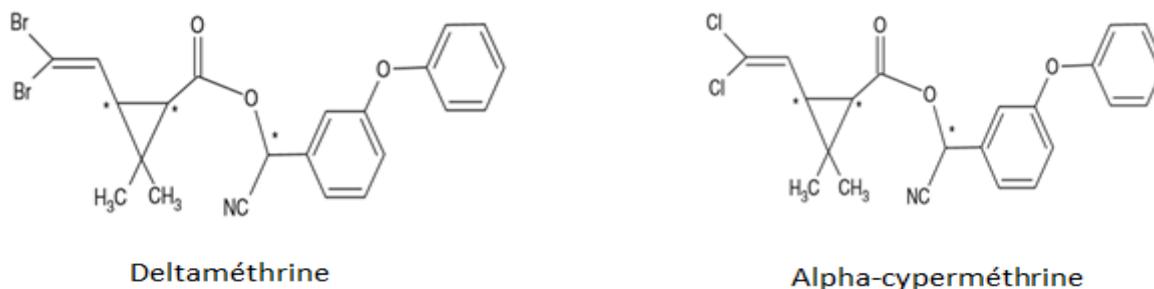


Figure 1: structures chimiques de deltaméthrine et alpha-cyperméthrine.

2.4 Sources d'exposition aux pyréthrinoïdes

La population est exposée quotidiennement aux pyréthrinoïdes par différentes voies d'exposition [23 ; 24].

La voie orale demeure la principale source d'exposition, par l'alimentation principalement, lors de l'ingestion de produits traités directement (fruits, légumes) ou avant transformation (viande) [25]. Certains résidus de pyréthrinoïdes ont été en effet détectés dans les aliments tels que les fruits et les céréales [26; 27; 28; 29; 30; 31]. Lors d'une étude menée dans l'Union Européenne, les résidus en cyperméthrine ont été mesurés au-dessus de la limite maximum de résidus (LMR) autorisée dans les aliments. La cyperméthrine était le pyréthrinoïde le plus souvent détecté (salades, fraises, pêches). La perméthrine, second pyréthrinoïde recherché dans cette étude, n'a été retrouvée que dans la viande porcine, et uniquement à l'état de traces [27].

L'inhalation est une autre voie d'exposition. Les pyréthrinoïdes peuvent être présents sous forme de fines gouttelettes dans l'air intérieur des logements (sols, canapés) suite à l'utilisation d'aérosols de fumigènes ou de moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes [22 ; 32 ; 33]. Ils sont aussi retrouvés dans l'air extérieur suite au traitement des cultures domestiques [34] ou à l'épandage des cultures agricoles [35]. Cependant, cette voie demeure minoritaire compte tenu de la faible volatilité des pyréthrinoïdes. En effet, la tension de vapeur, à 2 μ Pa à 20°C pour la perméthrine par exemple, se situe très en dessous de la limite qualifiant un composé de peu volatil (< 5 Pa).

Enfin, la population peut être exposée par la voie cutanée. L'exposition peut se produire par simple contact avec une surface traitée ou lors de l'application de crèmes, shampoings ou sprays dans le cas d'un traitement curatif ou préventif antiparasitaire [36]. La voie cutanée

demeure néanmoins minoritaire car la pénétration des pyréthrinoïdes à travers la peau reste difficile [37; 38].

Ces voies d'exposition concernent la population générale, mais certaines sous-populations peuvent être plus exposées, selon leur âge ou leur profession. Les jeunes enfants demeurent les plus exposés aux pyréthrinoïdes. La voie orale est la source d'exposition privilégiée, pour plusieurs raisons. Des traces de pyréthrinoïdes ont été détectées dans l'alimentation pour enfants [27 ; 39 ; 40]. La présence fréquente des enfants sur le sol et leur contact avec les poussières où s'accumulent les pyréthrinoïdes [41], accompagnés du phénomène de main à la bouche, accroissent l'exposition des enfants à ces composés. Certains professionnels sont plus largement exposés à ces insecticides comme les agriculteurs [42 ; 43].

2.5 La toxicocinétique des pyréthrinoïdes

La toxicocinétique s'attache à décrire et comprendre le devenir de la molécule au sein de l'organisme. La molécule va être absorbée, atteindre la circulation sanguine, être distribuée au sein des organes et transformée en métabolites par des enzymes. La molécule parente et les métabolites sont ensuite excrétés via les fèces ou les urines. L'ensemble de ces étapes correspondent au processus d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) de la molécule. La toxicocinétique des pyréthrinoïdes a pu être caractérisée aux cours des études menées chez le rat sur deux composés : la deltaméthrine [44; 45; 46; 47; 48] et la perméthrine [49; 50; 51; 52; 53; 54]. Le profil cinétique des pyréthrinoïdes en général sera présenté ci-dessous.

Suite à une exposition par voie orale, l'absorption des pyréthrinoïdes est faible chez le rat, avec une biodisponibilité entre 18-28 % (deltaméthrine) [44 ; 45] et 61 % (perméthrine) [49]. L'absorption des pyréthrinoïdes est rapide, avec un pic de concentration dans le sang 1 à 2 h après l'administration. Une étude chez l'homme a permis de souligner la différence du niveau d'absorption entre la voie cutanée et orale pour la perméthrine [55]. A partir des concentrations urinaires en acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (DCCA), l'absorption de la perméthrine est estimée à 1 % de la dose au niveau cutané, et de 35 à 60 % lors d'une ingestion orale.

Par leur caractère lipophile, les pyréthrinoïdes s'accumulent dans les organes, en particulier les graisses, la peau et les muscles [45 ;56]. Le pic de concentration en pyréthrinoïde dans les graisses se situe 6 h à 12 h après l'ingestion. Pour les autres organes comme le cerveau, le foie et les reins, le profil cinétique des pyréthrinoïdes est similaire à celui observé dans le sang.

La biotransformation est un processus de défense de l'organisme qui a généralement pour but de rendre les xénobiotiques plus hydrosolubles afin de les rendre facilement excrétables.

Plusieurs réactions et mécanismes interviennent pour accomplir ce processus. Les deux principales réactions de biotransformation des pyréthrinoïdes sont les phases I (oxydation, réduction et hydrolyse) et II (conjugaison). Les pyréthrinoïdes sont rapidement dégradés pour être transformés en acides carboxyliques, métabolites hydrosolubles pouvant être excrétés dans l'urine [57]. Plus précisément, il y a un clivage hydrolytique du groupement ester, suivi d'une oxydation [58]. Les pyréthrinoïdes sont métabolisés principalement dans le foie par l'intermédiaire d'une rupture de leur liaison ester [59]. Ceux-ci sont dégradés soit par les estérases, principalement par les carboxylestérases humaines 1 et 2 (hCE1 et 2), ou par oxydation par le cytochrome P450 (CYP) humain, en particulier CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 3A4 [60 ; 59]. Dans le cas de la perméthrine et cyperméthrine, ces molécules se scindent pour produire deux principaux métabolites, l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) et l'acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (DCCA).

Les métabolites générés ainsi sont alors conjugués et excrétés principalement dans l'urine au bout de quelques jours [36 ; 55 ; 57 ; 58 ; 61 ; 62].

De plus, il existe des différences inter-espèces connues au niveau du taux de métabolisme hépatique de pyréthrinoïdes [59]. En effet, la clairance intrinsèque des pyréthrinoïdes chez le rat a été rapporté être de 5 à 10 fois supérieure à celle des microsomes humains, à l'exception de la trans-perméthrine, qui était de 45% plus élevée chez les humains [59].

Les études chez le rat ont également montré l'importance de documenter précisément la cinétique des stéréo-isomères, étant donné que la cinétique et la dynamique peuvent varier entre isomères [63]. En particulier, il a été montré que l'isomère de conformation moléculaire cis se stockait davantage dans les tissus adipeux des rats que la forme trans [55 ; 56 ; 64 ; 65]. Aussi, la forme trans semble être métabolisée plus rapidement que la forme cis [66 ; 67], ce qui diminuerait donc son effet neurotoxique.

Dans une étude récente portant sur le métabolisme de la perméthrine, les chercheurs réitéraient que le modèle animal n'était pas un modèle précis [68]. D'autres pyréthrinoïdes, dont la deltaméthrine, présentaient un métabolisme différent entre l'homme et l'animal, résultant de modulations différentes dans l'activité d'enzymes spécifiques [69 ; 70]. Une étude rapporte que la perméthrine peut induire une toxicité reproductive mâle adulte de la souris en raison de l'isomère cis mais non pour le trans-isomère. Ces auteurs ont en particulier montré que l'activité hépatique de l'hydrolase microsomale envers la trans-perméthrine était près de 62 fois plus élevée que pour la cis-perméthrine, ce qui augmentait l'effet toxique général de la substance mère cis en diminuant son métabolisme [71]. Il a été estimé que la

conformation en cis nécessitait une dose de 2 à 80 fois plus faible que le trans pour causer l'effet toxique recherché [72].

L'excrétion est le processus d'élimination complète de la substance hors de l'organisme. Comme mentionné précédemment, l'excrétion des pyréthrinoïdes se fait principalement par l'urine. La deuxième voie d'excrétion est l'élimination fécale. Près de 50 % de la dose administrée est éliminé sous forme de métabolites urinaires tandis que l'élimination fécale se situe entre 10 à 26 % de la dose absorbée [73]. Une étude chez le rat a montré que la perméthrine dans le plasma avait une demi-vie de 9 à 11 h suite à une injection intraveineuse et de 12 à 18 h après une administration orale [49]. Chez l'humain, des demi-vies d'élimination urinaires de 16 h et 7 h ont été rapportées pour les métabolites de la cyperméthrine après exposition orale et inhalation [55], ce qui est similaire aux résultats obtenus pour la cyfluthrine après inhalation 7 h [74]. En ce qui concerne l'élimination complète après exposition topique, elle est estimée à moins d'une semaine selon une étude chez des volontaires exposés de façon contrôlée [36]. Ces auteurs ont rapporté des demi-vies des métabolites de la perméthrine de 32 à 38 h et une excrétion quasi complète après une période de 168 h, son métabolisme étant plus rapide que son absorption cutanée [36]. L'excrétion urinaire maximale était atteinte plus tardivement suite à une exposition cutanée comparée à une exposition orale (soit entre 12 et 20 h après contact cutané) [36]. Pour la cyperméthrine, une étude de comparaison a été portée sur l'élimination après exposition orale et cutanée. Après administration orale, les taux d'excrétion urinaires maximaux étaient observés entre 8 et 24 h, alors qu'après administration cutanée les taux d'excrétion urinaire maximaux étaient observés entre 12 et 36 h [55].

2.6 La toxicité générale des pyréthrinoïdes

L'effet insecticide des pyréthrinoïdes est associé à l'effet neurotoxique. L'organe cible est l'ensemble du système nerveux. Les pyréthrinoïdes sont considérés comme étant beaucoup plus toxiques chez l'insecte que chez l'humain. Cette différence serait 2250 fois plus importante chez l'insecte, étant donné les différences inter-espèces dans la sensibilité des canaux sodium, de la différence de masse et de la différence de température corporelle [75]. Les types d'effets indésirables chez l'humain sont principalement des effets immunitaires et endocriniens [63 ;76 ; 77]. Puisque les effets toxiques varient en fonction de la voie et de la dose d'exposition, les facteurs seront associés à des symptômes cliniques différents [78].

Plusieurs études ont montré les effets d'une exposition aiguë accidentelle chez l'humain [65 ;79]. Une étude épidémiologique transversale chez des travailleurs agricoles dans des fermes de coton a rapporté des symptômes en milieu professionnel suite à une exposition tels

que la perte de sensation faciale, la nausée, des vertiges, de la fatigue et la perte d'appétit [79]. L'exposition aiguë à des doses plus élevées absorbées par ingestion peut entraîner des vomissements et diarrhées, une perte de conscience et une acidose métabolique ainsi qu'une sensation de brûlure dans la bouche [65]. Une somnolence, de la fatigue, des palpitations et un trouble de la vision sont également possibles [75]. Dans une étude de cas, des symptômes d'hyperactivité, des tremblements, des convulsions et une éventuelle paralysie ont aussi été rapportés suite à une intoxication orale aiguë [65].

2.7 Neurotoxicité et effets neurologiques

Tel que mentionné précédemment, les pyréthriinoïdes peuvent induire des effets neurotoxiques, ce qui provoque d'ailleurs l'effet insecticide recherché [75]. Les pyréthriinoïdes ont un effet sur le système nerveux central et périphérique, en raison d'une ouverture prolongée des canaux sodiques [57]. Les pyréthriinoïdes augmentent la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions sodium, ce qui prolonge l'influx nerveux et augmentent le temps de repolarisation des cellules [65 ;80 ; 81]. Il a aussi été démontré que certains pyréthriinoïdes bloquent les récepteurs GABA [82], qui sont des inhibiteurs de neurotransmetteurs et donc ces pyréthriinoïdes prolongent d'autant plus l'influx nerveux en empêchant la boucle de rétroaction inhibitrice de neurotransmetteurs. La différence de toxicité entre l'insecte et l'humain repose sur l'hétérogénéité des sous-unités α des canaux sodiques chez les mammifères alors que l'insecte n'a qu'un type de sous-unité, vulnérable aux pyréthriinoïdes [83]. Les symptômes neurotoxiques associés à l'intoxication aux pyréthriinoïdes du type I sont associés aux tremblements (T) tandis que ceux du type II sont associés au syndrome CS, soit à la salivation et à la choréo-athétose (caractérisée par des contractions musculaires irrégulières et des mouvements incoordonnés) [82]. Les effets systémiques se produisent de 4 à 48 h après l'exposition. Ces effets ne sont pas persistants [84].

Toutefois, il semble que l'effet neurotoxique ne se limite pas qu'à un effet systémique ponctuel. En effet, les pyréthriinoïdes peuvent avoir une influence discrète sur les étapes de croissance de l'organisme. Ces composés ont la capacité de traverser la barrière encéphalique pour engendrer des troubles neurologiques. Lorsque l'exposition se produit lors du développement, elle peut entraîner des malformations du système nerveux et conduire vers des déficits fonctionnels à long terme. Une étude réalisée chez les rats a rapporté les effets développementaux des répulsifs à insectes contenant de l'alléthrine à 3,6% sur les rats, évaluant plusieurs étapes du développement, dont l'étape prénatale, postnatale et périnatale.

L'exposition fut d'une durée de 8 h par jour durant la période pré/post et périnatale d'une cinquantaine de jours, par inhalation. Des dommages oxydatifs, une augmentation de la peroxydation et une diminution du glutathion, d'antioxydants et de catalase ont été répertoriés dans certaines structures du cerveau, dont le cervelet, le cortex frontal et l'hippocampe. La faculté d'apprentissage a été réduite chez les rats [85]. Ces résultats suggèrent que l'exposition à ce type de composé durant les étapes précoces de développement peut engendrer des déficits importants du système nerveux.

2.8 Immunotoxicité

Une expérience *in vitro* a montré, que deux pyréthriinoïdes, la cyhalothrine et la cyperméthrine, entraînaient des effets cytotoxiques sur des cultures de lymphocytes [76]. Ces résultats d'immunotoxicité sont appuyés par une étude réalisée sur l'imiprothrine et la deltaméthrine montrant des effets immunotoxiques chez le rat exposé par inhalation à des aérosols plusieurs fois par jour durant deux à trente jours, tel qu'évalué par une réduction de la concentration de lymphocytes CD4 et CD8 [77]. Cette exposition entraînerait comme conséquences des changements au niveau de l'immunité générale (réponse lymphocytaire) et l'immunité non spécifique (activité phagocytaire des macrophages).

Des tests sur les paramètres immunologiques divers ont été réalisés sur la concentration d'immunoglobulines A, G, M et E, de récepteurs d'interleukines 2 et 6, des récepteurs de TNF (Tumor Necrosis Factor), ainsi que des marqueurs de défense dont le compte de lymphocytes (CD2, CD3), d'érythrocytes, de cellules T-helper (CD4), de cellules cytotoxiques (CD8), de cellules Natural Killer (NK) et du ratio CD4/CD8. De 24 à 72 h après exposition aux pyréthriinoïdes, la tendance générale était une diminution de ces valeurs. Cependant, il n'y avait plus trace de cette diminution 6 mois après l'exposition, ce qui indique la réversibilité des effets immunitaires [86].

2.9 Effets endocriniens et reproducteurs

Aux différents stades de développement, des effets sur la reproduction chez le rat et la souris mâle ont été observés suite à une exposition chronique par voie orale aux pyréthriinoïdes (cyperméthrine/perméthrine). De manière générale, aux plus fortes concentrations d'exposition, ont été recensées une modification histologique des testicules, une diminution dans le sérum de la concentration en testostérone et en hormone lutéinisante (LH) (impliquée dans la synthèse de la testostérone) ainsi qu'une décroissance de la production journalière de spermatozoïdes [71 ;87 ; 88]. Des perturbations de l'expression de certains gènes liés à la synthèse de la testostérone ont été aussi observées. Dans des expériences d'accouplement, il a été conclu à une diminution de la fertilité chez les mâles exposés à la plus forte dose en

cyperméthrine. Cela fait suite à l'observation d'une diminution du nombre d'implantations chez les femelles et du nombre de fœtus viables [86]. Par ailleurs, une étude a consisté à faire ingérer à des nouveau-nés mâles de la cyperméthrine via le lait maternel des femelles souris exposées. Une diminution du poids des testicules, une décroissance des couches de cellules impliquées dans la spermatogénèse et une augmentation du diamètre des tubes séminifères ont été observées. Si certaines modifications disparaissent une fois l'âge adulte atteint, la diminution du nombre de spermatozoïdes et du poids des testicules reste irréversible [89]. Les études menées sur les différents isomères de la perméthrine ont confirmées que le niveau de toxicité était dépendant de la configuration de la molécule. En effet les modifications hormonales n'apparaissent qu'à la suite d'une exposition à la cis-perméthrine [71 ;90].

Chez l'homme, certaines perturbations physiologiques, souvent liées à la reproduction, ont été associées à la présence de métabolites des pyréthriinoïdes dans les urines. L'attribution de ces signes de toxicité à une imprégnation aux pyréthriinoïdes doit cependant être faite avec précaution. La population est en effet exposée simultanément à une multitude de polluants. Les résultats observés chez l'homme corroborent les observations faites chez l'animal mâle lors d'une exposition chronique : modification de la qualité du sperme, aneuploïdie des spermatozoïdes, diminution de leur nombre, de leur motilité et modification de leur ADN [91 ; 92 ; 93]. Une modification des taux en LH et en hormones thyroïdiennes T3, T4 et thyroïdostimuline a aussi été diagnostiquée [94, 95]. En effet les modifications hormonales n'apparaissent qu'à la suite d'une exposition à la cis-perméthrine [71 ; 90].

3. Les pyréthriinoïdes les plus utilisés pour imprégner les moustiquaires : deltaméthrine et alpha-cyperméthrine

3.1. Alpha-cyperméthrine

La formule moléculaire de l'alpha-cyperméthrine est $C_{22}H_{19}Cl_2NO_3$ et son poids moléculaire de 416,3 g/mol [96]. L'alpha-cyperméthrine est un pyréthriinoïde de type II. Une neurotoxicité a été observée dans toute la base de données et les signes cliniques caractéristiques des pyréthriinoïdes de type II, tels qu'une salivation accrue, une mobilité altérée et des tremblements, ont été les effets les plus fréquemment observés. Dans les études de doses répétées avec des rongeurs, les principaux résultats toxicologiques ont été une réduction du gain de poids corporel, une anorexie et, à des doses plus élevées, des signes de neurotoxicité (convulsions, tremblements, hypersensibilité au toucher et au son). Les chiens semblaient être l'espèce la plus sensible, avec des signes cliniques de neurotoxicité (tremblements, anomalies de la démarche, ataxie, agitation, hochement de tête et léchage des lèvres) observés en l'absence de perte de poids corporel. Il n'y a aucune preuve de potentiel génotoxique,

développemental, reproductif, immunotoxique ou cancérigène. Dans une toxicité aiguë avec des rats, la NOAEL était de 9,3 mg / kg / jour et la LOAEL était de 29,6 mg / kg / jour en fonction de la réduction du poids corporel, des gains de poids corporel et de la diminution de la consommation alimentaire chez les deux sexes et des changements de démarche chez les mâles [97 ; 98].

L'EPA a aussi suggéré une dose par inhalation aiguë et chronique sans effet de 2,7 mg/kg/j, valeur découlant également d'une étude chez le rat. En lien avec sa cancérogénicité, la cyperméthrine a été classée dans le groupe C [99]. Il n'y a toutefois à ce jour aucune proposition de dose associée à un risque cancérigène spécifique pour une exposition à vie.

3.2. Deltaméthrine

La deltaméthrine est très employée dans le secteur agricole et forestier et ce depuis qu'elle a prouvé son efficacité vis-à-vis de nombreux insectes [100]. En outre, cette molécule est utilisée pour lutter contre le doryphore des solanacées comme la pomme de terre, la tomate [101]. La deltaméthrine est aussi utilisée dans les programmes de contrôle de la malaria dans les pays concernés [102]. Elle y est aussi utilisée pour imprégner les moustiquaires [103].

La formule moléculaire de la deltaméthrine est $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$ et son poids moléculaire de 505,20 g/mole [104]. La deltaméthrine fait partie du groupe II et possède un groupement halogéné. Son indice de toxicité létale (DL_{50}) est estimé chez le rat à 87 mg/kg par voie orale, un (DL_{50}) supérieur à 2000 mg/kg par voie cutané et un (CL_{50}) de 0.6mg/l par inhalation, avec une DJA de 0.01mg/kg/j chez le chien ce qui est beaucoup plus faible que pour la perméthrine et représente donc un degré de toxicité plus important. Une dose de référence aiguë a été établie à 0.025mg/kg/j chez le chien [104].

4. Identification et dosage des pesticides

Selon la nature des pesticides étudiés, deux techniques analytiques de séparation sont généralement employées pour leur identification et leur quantification : la chromatographie en phase gazeuse (CPG) et la chromatographie en phase liquide (CPL). Ces techniques peuvent être couplées à des détecteurs spécifiques ou universels. Ainsi, tout en apportant de la spécificité, le spectromètre de masse a pour intérêt d'être un outil de détection quasi-universel.

4.1 Chromatographie en phase gazeuse

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une technique de séparation qui s'applique aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition [105, 106]. Depuis, son introduction dans les années 1960, la CPG a été très vite adoptée pour l'analyse multi-résidus de pesticides grâce aux grandes sélectivités et sensibilité pouvant être

atteintes. Elle est employée en général pour l'analyse de molécules thermostables, volatiles ou semi-volatiles, non ou moyennement polaires [107-108]. La CPG est de nos jours applicable à environ 60 % des pesticides et de leurs métabolites disponibles sur le marché [107]. Le développement des colonnes capillaires a fortement contribué à l'augmentation significative du pouvoir de séparation. La possibilité d'utiliser des détecteurs sensibles et sélectifs a contribué également à l'essor de la CPG [109, 110]. Elle est en effet compatible à de nombreux détecteurs : le détecteur à ionisation de flammes (Flame Ionization Detector, FID), le détecteur thermo-ionique (Thermo Ionic Detector, TID) ou encore le détecteur à capture d'électrons (Electron Capture Detector, ECD) [111]. Le FID est considéré comme le détecteur le moins sélectif. L'ECD est particulièrement adapté à l'analyse de composés électronégatifs dont de nombreux pesticides halogénés [107, 109]. Les niveaux de détection peuvent être jusqu'à cent fois plus faibles que ceux obtenus avec un détecteur FID [110]. Le détecteur thermo-ionique est quant à lui employé pour les molécules composées d'atomes d'azote et de phosphore tels que les pesticides de la famille des triazines et des organophosphorés [107, 109].

Plus tardivement, le couplage de la spectrométrie de masse (SM) à la CPG a permis un gain en sensibilité et une grande spécificité du signal par rapport aux couplages précédemment développés avec d'autres systèmes de détection [111]. Il a été en effet mis en évidence un gain en sensibilité pouvant atteindre un facteur deux cent en CPG-SM en comparaison à la CPG-ECD lors de l'analyse de dix-huit pesticides de la famille des organophosphorés, triazines, anilopyrimidines, triazoles, phtalimides, oximinoacétates et pyréthrinoïdes dans les pommes [111]. Ce couplage est relativement facile puisque les composants de l'échantillon sont élués sous forme vapeur à la sortie de la colonne CPG qui peut être ensuite directement introduite dans le vide du spectromètre de masse. Il offre de multiples possibilités analytiques et combine harmonieusement les avantages spécifiques des deux techniques : le pouvoir séparatif de la CPG et le pouvoir d'identification de la SM. Par ailleurs, l'un de ses avantages réside dans son pouvoir de confirmation basé sur une bibliothèque regroupant des spectres d'ionisation obtenus par impact électronique pour un très grand nombre de composés [112]. La multitude d'applications résulte d'une part de l'efficacité de la séparation de la CPG et d'autre part aux qualités de la SM à savoir, la qualité des informations et la sensibilité. Un grand nombre de méthodes multi-résidus basées sur ce couplage ont été développées pour une grande variété de pesticides dans des matrices de type fruits et légumes. La détection par SM en tandem (SM²) a permis l'augmentation du potentiel du couplage de la CPG-SM comme le montrent les valeurs de limites de détection obtenues. Néanmoins, le marché des produits

phytosanitaires est en perpétuelle évolution. De nouvelles formulations de pesticides sont continuellement introduites sur le marché à la fois pour faire face à la nécessité d'une meilleure sélectivité par rapport à une culture donnée mais aussi pour diminuer la persistance des composés dans l'environnement [113]. L'avantage de ces composés réside dans leur grande efficacité à de faibles doses et leur haut degré de biodégradabilité. Cependant, la plupart de ces composés sont polaires, peu volatils et/ou thermolabiles et ne sont donc pas adaptés à une analyse directe par CPG [114, 115, 116, 117, 111, 118-119]. Par exemple, l'analyse directe des N méthyl-carbamates et des urées par CPG mène en général à leur dégradation dans l'injecteur ou dans la colonne analytique [120, 110, 121-122]. Les hautes températures utilisées entraînent ainsi une décomposition de la plupart de ces composés.

Toutefois, afin de déterminer ces composés initialement non analysables par CPG, des méthodes mettant en œuvre des étapes de dérivation ont été développées. Celles-ci sont nécessaires à la synthèse de dérivés plus volatils et moins thermosensibles. C'est le cas par exemple, des chlorophénoxyacides qui ont été analysés par CPG après une réaction de dérivation [109]. Or, ces étapes augmentent la manipulation d'échantillon, le temps global de l'analyse et sont parfois à l'origine de sources d'erreurs supplémentaires [123, 124]. Elles peuvent de plus d'une part mener à une perte de l'analyte et entraîner par conséquent une diminution de la sensibilité [123]. D'autre part, la plupart des étapes de dérivation sont sélectives pour un groupe de composés ciblés, excluant les autres composés d'intérêt présents simultanément dans un même échantillon [125]. L'analyse multi-résidus devient alors difficile à mettre en œuvre si différents aliquotes de l'échantillon ne subissent pas les mêmes étapes allant de la préparation à la détermination finale.

Ce sont toutes les raisons précitées qui ont conduit à une forte implantation de la chromatographie en phase liquide (CPL). Cette tendance a été notamment confirmée avec la possibilité de couplage à la spectrométrie de masse et l'accessibilité à un coût abordable.

4.2 Chromatographie en phase liquide

La chromatographie en phase liquide (CPL) est une technique de séparation des constituants d'un mélange en solution basée sur le partage des composés entre une phase mobile dans laquelle ils sont solubles et une phase, dite fixe ou stationnaire, qui exerce sur eux un effet retardateur [125]. Ainsi, la séparation des composés repose sur les différences d'affinité et d'interactions d'un composé pour la phase mobile et la phase stationnaire. La phase stationnaire peut varier en fonction des interactions requises. Ainsi, selon les phénomènes mis en jeu lors de la séparation, différents types de chromatographie existent : l'adsorption, le

partage, l'échange d'ions, la paire d'ions, l'échange de ligands, le transfert de charge et l'exclusion stérique, [126].

La CPL à polarité de phase inverse avec un gradient d'élution est la stratégie la plus communément utilisée pour l'analyse multi-résidus de pesticides [115, 127]. Elle permet en effet l'analyse de composés ayant des propriétés physico-chimiques variées. Les composés sont alors séparés selon leur différence d'hydrophobie par partage entre la phase stationnaire et la phase mobile. Cette dernière met en jeu une phase aqueuse composée en général d'eau et une phase organique, le méthanol ou l'acétonitrile. La majorité des phases stationnaires sont à base de silice chimiquement modifiée par greffage d'une chaîne alkyle octyl C8 ou octadécyl C18. De la silice avec des groupements aminopropyl, cyanopropyl ou phényl peut aussi être utilisée. D'autres phases stationnaires apolaires à base de polymères tel que le copolymère styrène divinylbenzène est également citées [128]. Par ailleurs, d'autres phases à base de carbone graphite poreux (PGC) existent.

Cependant, ce type de phase est à réserver à l'analyse de composés polaires car les mécanismes mis en œuvre entraînent une trop forte rétention des substances apolaires. Ainsi, le PGC n'est pas préconisé lors du développement de méthodes d'analyse multi-résidus. De nombreux pesticides de polarité variée peuvent être efficacement analysés par CPL à polarité de phase inverse sans aucune étape préalable de dérivation. Ainsi, depuis son introduction au cours des années 1980, la CPL couplée à des détecteurs de type ultraviolet (UV) ou fluorescence a été adoptée comme une technique complémentaire à la CPG dans le domaine de l'analyse de résidus de pesticides [118].

De par sa large gamme d'application, sa stabilité à long terme, sa facilité d'utilisation, son faible coût et l'amélioration de la sélectivité grâce au détecteur à barrettes de diode (Diode Array Detector, DAD), la détection UV a été longtemps la plus utilisée dans l'analyse de résidus de pesticides. Néanmoins, l'identification de pesticides dans des échantillons complexes peut être un problème pour la CPL couplée à des détecteurs conventionnels comme l'UV. Ces techniques ne sont en effet pas suffisamment spécifiques, manquent de sélectivité (grande ressemblance des spectres UV des pesticides d'une même famille chimique) et de sensibilité pour l'analyse de traces de composés présents dans des matrices complexes [129 ; 119, 130, 131].

Plus sensible et sélective que l'absorption UV, la détection par fluorescence peut être une alternative intéressante lors de l'analyse de pesticides. Cependant, elle s'applique uniquement aux analytes qui possèdent des fluorophores [117, 132, 120, 129, 133]. Son domaine d'application est donc limité à moins de mettre en œuvre une étape de dérivation pré

ou post colonne pour l'élargir [117, 118, 133]. Des pesticides de type N-méthyl carbamates ont ainsi été analysés dans les fruits et les légumes par CPL couplée à une détection fluorescence après dérivation et hydrolyse post-colonne [134]. La CPL couplée à des détecteurs électrochimiques a été également utilisée pour l'analyse de pesticides dans les fruits mais les méthodes ne sont pas suffisamment sélectives et impliquent que les composés étudiés possèdent des propriétés oxydo-réductrices [120, 135].

Le manque de détecteur performant et universel, applicable à une grande gamme de composés et associé à la CPL a été surmonté avec le couplage à la détection par SM grâce au développement d'interfaces adaptées. L'intérêt du couplage de la CPL à la SM réside dans la combinaison d'une part du pouvoir de séparation de la CPL et d'autre part du pouvoir d'identification et de confirmation de la SM [114, 119]. De plus, l'un des atouts de la SM est sa capacité à confirmer l'existence de composés de familles chimiques différentes et qui n'ont pas de chromophores comme par exemple les acides phosphoniques, métabolites des organophosphorés [118]. De plus, la CPL/SM présente d'autres avantages comme la capacité à détecter des composés très polaires et leurs produits de dégradation sans étape préalable de dérivation [136].

Le premier couplage fonctionnel de la CPL à la SM a été rapporté il y a plus de 25 ans, cependant des difficultés techniques ont été rencontrées pour combiner le volume de phase mobile issue de la CPL au vide nécessaire au fonctionnement du spectromètre de masse. Elles ont donc limité pendant de nombreuses années l'essor et l'utilisation en routine de la CPL/SM comme méthode d'analyse dans les laboratoires de contrôle de résidus de pesticides [137, 135, 138]. Ainsi, jusque dans les années 1990, la majorité des applications dans l'analyse par CPL/SM de résidus de pesticides impliquait l'utilisation d'interfaces de type « thermo spray » (TSP) ou de type « particle-beam » (PB) [139]. Même si quelques applications ont été réussies, elles ne sont pas vraiment adaptées à la fois à cause de leur coût élevé mais aussi de leur très grande variation de sensibilité entre les composés d'une même famille chimique ou de familles chimiques différentes. Malgré les difficultés analytiques pouvant être rencontrées lors de l'utilisation de l'interface PB en CPL à polarité de phases inverses, elle présente l'avantage de fournir des spectres de masse comparables à ceux obtenus en CPG/SM [120, 136]. La situation a fondamentalement été améliorée avec l'introduction et la commercialisation d'interfaces robustes et fiables telles que les sources d'ionisation à pression atmosphérique.

Ainsi, associées à la SM, la CPL et la CPG restent deux techniques séparatives très complémentaires dans le domaine de l'analyse des pesticides.

III. MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Cadre et lieu d'étude

Notre étude a eu lieu au Laboratoire National de la Santé (LNS) de Bamako, Mali. Le LNS est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST), sis au quartier populaire de Darsalam en face du Camp I de la Gendarmerie Nationale. Il est composé de deux bâtiments couvrant une superficie bâtie de 1500 mètres carrés.

Conformément à l'article 2 de l'Ordonnance N°00-40/P-RM du 20 SEP 2000 portant création du LNS-EPST, le LNS a pour mission de : « Contrôler la qualité des médicaments, aliments, boissons ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinées à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale.

A ce titre il est chargé de :

- Donner son avis technique pour l'autorisation ou l'interdiction de l'usage de tout produit, médicament, aliment ou boisson à usage thérapeutique, diététique ou alimentaire.
- Prélever et analyser des échantillons dans toutes unités de production, d'importation, de distribution ou de conservation de médicaments, eaux, boissons diverses, aliments et toutes autres substances introduites dans l'organisme humain et animal dans un but thérapeutique, nutritionnel ou autre et concourant à l'amélioration ou la détérioration de l'état de santé de l'homme et de l'animal ;
- Participer à la formation universitaire et postuniversitaire ;
- Entreprendre des activités de recherche scientifique et technique ;
- Contribuer à l'élaboration des normes et veiller à leur application » ».

Il est constitué de trois organes d'administrations et de gestions qui sont : le conseil d'administration, la direction générale, le comité scientifique et technologique et de trois départements :

- Laboratoire Contrôle de Qualité des Médicaments (LCQM) ;
- Service Contrôle Qualité des Eaux (SCQE) ;
- Service Contrôle de Qualité des Aliments et Boissons (SCQAB).

➤ **Les ressources humaines et matérielles**

Le LNS est doté de personnel qualifié en perfectionnement continu constitué d'enseignants-chercheurs et experts analystes mais également des équipements variés, performants et qualifiés : UPLC-MS/MS, HPLC-UV-Vis-DAD, CPG-tECD, Karl Fischer, Spectro-UV-Vis, Dissolutest, Spectrophotomètre IR(FTIR), SAA, Densimètre, Refractomètres, Spectromètre portable RAMAN, Kit Minilabs TM, etc...

Il compte au total 83 Agents (effectif actuel) dont :

- 1 Professeur Agrégé /Maître de Conférence en Chimie Analytique Appliquée (Pharmacien) ;
- 10 Pharmaciens spécialistes ;
- 03 Pharmaciens généralistes ;
- 01 Médecin ;
- 02 Assistants Médical ;
- 16 Ingénieurs sanitaires ;
- 07 Ingénieurs de l'Industrie et des Mines ;
- 02 Techniciens supérieur de Santé ;
- 02 Techniciens de Santé ;
- 01 Technicien supérieur de l'Industrie et Mines ;
- 02 Techniciens de Maintenance ;
- 02 Techniciens de l'Informatique ;
- 03 Techniciens de comptabilité ;
- 02 Techniciens de surface ;
- 01 Adjoint d'Administration ;
- 01 Administrateur Civil ;
- 02 Agents de saisie ;
- 01 Attaché d'Administration ;
- 01 Contrôleur des Services Economiques ;
- 02 Contrôleur du Trésor ;
- 01 Inspecteur du trésor ;
- 02 Standardistes ;
- 01 Secrétaire d'Administration ;
- 02 Secrétaires de Direction ;
- 06 chauffeurs ;
- 01 gardien ;

➤ **Equipements opérationnels au LNS**

- Bain Ultrason Fisherbrand ;
- Agitateur-Vortex Fisher brand ;
- Agitateur magnétique Chauffant Fisher Scientific Isotemp ;
- Hotte Erlab Captair SMART 714 ;
- Etuve Memmert ;
- Microbalance Sartorius Imprimante ;
- Balance analytique OHAUS Imprimante ;
- Balance de précision OHAUS Imprimante ;
- pH-mètre multiparameter METTLER TOLEDO;
- Conductimètre multiparameter METTLER TOLEDO;
- FTIR Spectromètre Agilent MicroLab Cary 630 ;
- HPLC Agilent OpenLAB CDS 2.2 1260 Infinity II ;
- HPLC Agilent 1260 Infinity ;
- Disintegration Apparatus Agilent ;
- Bi-Distillateur Sartorius ;
- Dissolution Apparatus Agilent Pompe ;
- UV-Vis Agilent CaryWinUV Version 5.1.0.1O16 ;
- GC Agilent OpenLAB CDS 2.2 ;
- Titrateur Karl Fisher SI Analytics ;
- Titrateur Automatique SI Analytics ;
- Spectroabsorption atomique ;
- Spectrophotomètre à flamme ;
- Densitomètre ;
- Appareil pour DBO et DCO ;
- Appareil pour Dureté.

➤ **Les capacités techniques du LNS**

Le LNS contribue au développement et au contrôle qualité des médicaments, fournit des prestations bio-analytiques de laboratoire et des études toxicologiques : offre de service aux sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques et aux programmes de recherche. L'analyse agro-alimentaire pour alimentation humaine et animale déploie la gamme la plus large possible aux exigences de qualité et de sécurité. Sur les questions environnementales, la gamme des tests englobe l'analyse de l'air, de l'eau, des sols, des déchets ainsi que toutes

substances nécessaires en vue d'évaluer leur qualité et leur impact sur la santé et l'environnement. Le LNS participe au développement et à la recherche scientifique selon une démarche qualité avec des équipements de haute technologie.

Il a été accrédité en microbiologie alimentaire : certificat N°1-0048/TUNAC-ilac-MRA du 6 juin 2013 et actuellement en processus d'accréditation pour certification ISO17025 :2017 pour son service de contrôle qualité des médicaments.

➤ **Comité scientifique et technique**

Selon le décret n°00-586/P-RM du 23 novembre 2000, le comité scientifique et technique du LNS est chargé de :

- Étudier les orientations et les programmes de recherches de prestation de service, de formation afin d'assurer leur adéquation avec les besoins de développement socio-sanitaires ;
- Assurer au laboratoire tout appui scientifique et technique nécessaire à l'exécution des programmes ;
- Procéder à l'évaluation scientifique des résultats de recherche ;
- Établir annuellement un rapport sur les travaux du laboratoire à l'intention du conseil d'administration.

➤ **Collaboration au niveau national avec d'autres laboratoires**

- Le LNS collabore sur le plan national avec :
- Le laboratoire central vétérinaire LCV ;
- Le laboratoire national des Eaux LNE,
- Le laboratoire national de Nutrition Animale LNA.

➤ **Relation internationales**

- Membre des laboratoires du Réseau Franco-Africain de contrôle de qualité des médicaments (LNCQ-Afssaps),
- Membre du Réseau africain des laboratoires d'hygiène Alimentaire (RALHA) ;
- Membre du Forum pour la Qualité des Médicaments en Afrique (FQMA-AMQF) ;
- Collaboration avec l'INSpex de Niamey au Niger (CILAB Sud-Sud) ;
- Collaboration avec le Laboratoire National de Contrôle de Médicament de Rabat au Maroc ;
- Collaboration avec l'Institut Supérieur de Santé d'Alger en Algérie ;
- Collaboration avec l'Ecole d'Ingénieur de Fribourg, Université de Genève et la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (Suisse).

➤ **Comité Sahélien des Pesticides (CSP)**

Le CSP a pour mission de prendre des décisions communes à l'ensemble des pays du Comité Permanent Inter-Etat de Lutte contre la Sécheresse dans le Sahel (CILSS) pour autoriser ou interdire les pesticides dans l'espace CILSS.

Il examine les demandes d'homologation pour suite à donner ; tient le registre des homologations des autorisations ; établit une liste des pesticides d'emploi interdit ou sévèrement réglementé dans les pays du CILSS ; effectue l'inventaire des pesticides utilisés ou commercialisés dans les pays du CILSS ; définit les méthodes de contrôle de la composition, de la qualité et l'évaluation des produits à l'égard de l'homme, des animaux et de l'environnement ; établit la liste des établissements publics autorisés à effectuer les essais ; dresse la liste des laboratoires habilités à effectuer les analyses de contre expertises.

Le CSP est composé d'experts sahéliens spécialistes dans les différentes disciplines de la protection des végétaux, de la toxicologie, de l'éco-toxicologie et de la chimie.

A ce jour le CSP compte 452 pesticides d'usage autorisés dont la Deltaméthrine et l'Alphacyperméthrine utilisées dans les moustiquaires imprégnées d'insecticides pour la protection des utilisateurs contre les piqûres de moustiques vecteurs du paludisme [140].

2. Période d'étude

L'étude s'est déroulée d'Août 2019 en Août 2020 conformément au diagramme de Gantt ci-dessous.

Tableau I: chronogramme de l'étude

Périodes Activités	Année Universitaire 2019-2020					
	Août-Sept 2019	Octo-2019 Janv-2020	Fev-Mai 2020	Jui-Juil 2020	Août-2020	Sept-20
Prise de connaissance sur les différentes marques de moustiquaires imprégnées disponibles sur marché et dans les structures de santés						
Rédaction du protocole d'étude						
Achat et analyse des échantillons						
Saisie et traitement des données						
Rédaction de la thèse						
Soutenance de thèse						
Valorisation des résultats par des publications d'article						

3. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude analytique basée sur une semi-validation d'une technique d'identification et de dosage de Deltamethrine et l'Alpha Cyperméthrine au LNS.

4. Echantillonnage

Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif de l'ensemble des moustiquaires imprégnées par la Deltamethrine et l'Alpha-Cyperméthrine vendues dans les marchés de Bamako, les officines privées mais aussi celles distribuées dans les structures sanitaires.

5. Appareillage :

- a. Balance électronique ;
- b. Rotavapor ;
- c. Pompe à vide ;
- d. Bain ultrason ;
- e. Agitateur mécanique ;
- f. HPLC ;

Notre analyse a été réalisée par un appareil HPLC de marque **AGILENT 1260 Infinity** couplé à un Détecteur à barrette de Diode (DAD), composé d'un échantillonneur automatique (G1329B), une pompe quaternaire (G1311C), un thermostat à colonne (G1316A) et un détecteur de longueur d'onde variable (G1315C).

6. Matériels

- Deux paires de ciseaux ;
- Flacon de 200ml ;
- Fiole de 50ml ;
- Fiole 10ml ;
- Ballon de 250ml ;
- Vials pour HPLC ;
- Un carré modèle pour HPLC ;
- Pipettes de 2ml ;
- Micropipettes ;
- Filtre 0,45µm ;
- Seringue de 10ml ;
- Moustiquaires imprégnées de Deltaméthrine et à l'Alpha-cyperméthrine.

7. Produits chimiques et réactifs

- Standard de Deltaméthrine ;
- Standard de l'Alpha-cyperméthrine ;
- Acétonitrile ;
- Acétone ;
- Acétate d'éthyle ;
- Eau ultra-pure pour HPLC ;
- Eau distillée.

8. Méthode

8.1. Préparation des solutions

8.2. Phase mobile

Constituée d'un mélange Acétonitrile/Eau à une proportion de (9 :1). Elle a été préparée, filtrée à l'aide d'une pompe à vide et dégazée au bain ultrason pour éliminer les bulles d'airs.

8.3. Gamme d'étalonnage des standards

Nos insecticides standards ont été obtenus auprès du fournisseur Sigma-Aldrich avec une pureté de 99% pour la Deltaméthrine et 99,8% pour l'Alpha-cyperméthrine. Une quantité de 0,0025g du standard a été pesée à l'aide d'une semi micro balance de marque RADWAG et dissoute dans 50mL d'acétonitrile de grade HPLC obtenu auprès du VWR international S.A.S pour avoir une concentration de 50ppm. Différents volumes de 100µL, 200µL et 400µL de cette solution ont été prélevés et introduits dans 10mL d'acétonitrile pour avoir des concentrations respectivement 0,5ppm, 1ppm et 2ppm de Deltaméthrine et Alpha-cyperméthrine pour analyse HPLC.

8.4. Analytes (échantillons)

8.4.1. Préparation des échantillons

Nous avons procédé à deux types de préparation des échantillons.

1^{er} échantillonnage : un morceau de 10×10 cm² a été coupé au centre de chacune des cinq côtés de la moustiquaire à l'aide du carré modèle et tous combinés pour former un échantillon représentatif de moustiquaire.

2^{ème} échantillonnage : un morceau a été découpé sur chaque côté de la moustiquaire de manière aléatoire sur les quatre extrémités ainsi qu'au centre de la moustiquaire soit cinq morceau par côté pour un total de 25 morceaux pour une moustiquaire rectangulaire.

Ces morceaux coupés constituent la prise d'essai et contiennent T la quantité de substance active et sont nécessaires pour calculer la masse d'insecticide (g) par masse de moustiquaire selon la formule ci-après : $T = \text{AirEch}/\text{AirStd} \times \text{CStd} \times \text{VEch}/\text{mEch}$ [141].

CStd : concentration du standard ;

VEch : volume d'échantillon ;

mEch : masse d'échantillon.

8.4.2. Extraction

La prise d'essai a été immergée dans un flacon contenant 200mL d'Acétone pour la Deltaméthrine et 200mL d'acétate d'éthyle pour l'Alpha-cyperméthrine. Le tout est déposé sur l'agitateur à plateau rotatif de marque PSELECTA pendant 2heures pour extraire les pesticides.

Après extraction une quantité de 20ml de cette solution a été prélevée et introduite dans un ballon de 250ml et évaporée à sec à l'aide d'un Rotavapor R-215 de marque BUCHI en raison de 60 rotations par minutes à la température de 30°C. Ensuite l'extrait sec a été récupéré avec 2ml d'acétonitrile et introduit dans le Vial avec une seringue à filtre de 0.45µm pour la lecture HPLC-DAD.

Après une première lecture des échantillons par HPLC-DAD, différentes dilutions ont été faites en fonction des concentrations obtenues afin d'avoir des concentrations de 0.5ppm et 1ppm en matières actives. Pour se faire, différents volumes ont été prélevés dans chaque vials représentant un échantillon calculé en fonction de la concentration initiale obtenue de l'échantillon pour avoir une concentration intermédiaire de 10ppm. Ensuite des volumes de 50µL et 100µL ont été introduites dans les vials et complétés à 1mL avec de l'acétonitrile pour des concentrations respectives de 0.5ppm et 1ppm pour lecture HPLC-DAD.

Tableau II: Conditions chromatographiques

Intrants Paramètres	Deltamethrine	Alpha-cyperméthrine
Phase mobile	Acétonitrile/Eau (9 :1)	Acétonitrile/Eau (9 :1)
Phase stationnaire	Colonne C18 100 ×4,6mm, 5µm	Colonne C18 100 ×4,6mm, 5µm
Débit	1ml/min	1ml/min
Volume d'injection	10µl	10µl
Temps d'analyse	15 minutes	15 minutes
Longueur d'onde	205/2bandes	220/2bandes

9. Considération éthique

Pour des raisons de confidentialité, les marques des échantillons de moustiquaires collectées ne seront pas citées mais codifiées par des numéros.

10. Saisie et traitement des données

Le logiciel ChemStation de la chaîne HPLC nous a servi de traitement automatique de données pour le calcul des concentrations et des surfaces pour chaque analyte et les données ont été saisies à l'aide du Microsoft Excel.

V. RESULTATS

Les concentrations théoriques en Deltaméthrine dans les échantillons étaient de 1,4g/kg (1400ppm) pour les échantillons de 100 deniers et de 1,8g/kg (1800ppm) pour 120 deniers. Par contre elle était de 5,8g/kg (5800ppm) pour Alpha-cyperméthrine.

En utilisant les conditions chromatographiques de la méthode ; le pic du standard de Deltaméthrine a été identifié à un temps de rétention moyenne de 3,27 min pour les trois gammes de concentrations à 0,5ppm, 1ppm et 2ppm et celui de l'Alpha-cyperméthrine était de 3,17 min respectivement pour 0,5ppm, 1ppm et 2ppm.

Tableau III: Matières actives d'imprégnation des moustiquaires imprégnées et les matériaux utilisés pour la fabrication des moustiquaires.

Echantillons	Substances actives	Matériaux	Poids des moustiquaires en gramme	Concentration en ppm
P31-03-20-01-D	Deltaméthrine	Polyester	651	1400
Y31-03-20-02-D	Deltaméthrine	Polyester	623,4	1400
D31-03-20-03-D	Deltaméthrine	Polyester	599,8	2000
P31-03-20-04-D	Deltaméthrine	Polyéthylène	452,3	1800
M31-03-20-05-AC	Alpha-cyperméthrine	Polyéthylène	615,8	5800
R31-03-20-06-AC	Alpha-cyperméthrine	Polyéthylène	457,4	5800
D31-03-20-07-AC	Alpha-cyperméthrine	Polyéthylène	492,3	5800

Dans notre étude nous avons trouvé que la Deltaméthrine a été la substance la plus utilisée pour imprégner les moustiquaires et le polyéthylène était le matériau le plus employé.

Tableau IV: Concentrations et surfaces moyennes lues des trois concentrations du standard de Deltamethrine.

Matières actives	Concentration théorique en ppm	Concentration lue en ppm	Concentration moyenne lue en ppm	Surface	Surface moyenne	Temps de rétention en minute	Temps de rétention moyen en minute				
Deltamethrine	0,5	0,475188	0,464028	24,60447	24,08329	3,575	3,40525				
		0,455353		23,53138		3,606					
		0,458215		23,84131		3,211					
		0,467356		24,356		3,229					
		0,996391		52,80294		3,475					
		0,988958		53,58578		3,199					
	1	0,999709	0,9962695	52,98241	53,394185	3,461	3,34025				
		1,00002		54,20561		3,226					
		2,01105		110,86695		3,268					
		2		1,97083		1,992815		108,61298	108,520218	3,213	3,324
				1,99937				107,06684		3,431	
				1,99001				107,5341		3,384	

Nos résultants ont donné une surface moyenne de 24,08329 ; 53,394185 et 108,52018 pour des concentrations respectives de 0,5ppm, 1ppm et 2ppm de Deltaméthrine.

Pour les concentrations, le détecteur a lu en moyenne 0,46ppm ; 0,99ppm et 1,99ppm respectivement à 0,5ppm ; 1ppm et 2ppm injectées.

Tableau V: Concentrations et surfaces moyennes lues des trois concentrations du standard de l'Alpha Cyperméthrine.

Matières actives	Concentration		Concentration moyenne lue en ppm	Surface	Surface moyenne	Temps de rétention en minute	Temps de rétention moyen en minute
	théorique en ppm	Concentration lue en ppm					
Alpha Cyperméthrine	0,5	0,544619	0,5542975	18,7827	19,176	3,035	3,1115
		0,563976		19,5693		3,188	
	1	0,980262	0,9769265	33,17265	33,06479	3,22	3,191
		0,973591		32,95693		3,162	
	2	1,99749	1,99735	66,77312	66,592745	3,179	3,181
		1,99721		66,41237		3,183	

Nous avons obtenu une surface moyenne de 19,176 ; 33,06479 et 66,592745 respectivement pour des concentrations de 0,5ppm, 1ppm et 2ppm pour Alpha-cyperméthrine avec des concentrations moyennes lues de 0,5542975 ; 0,9769265 et 1,99735ppm.

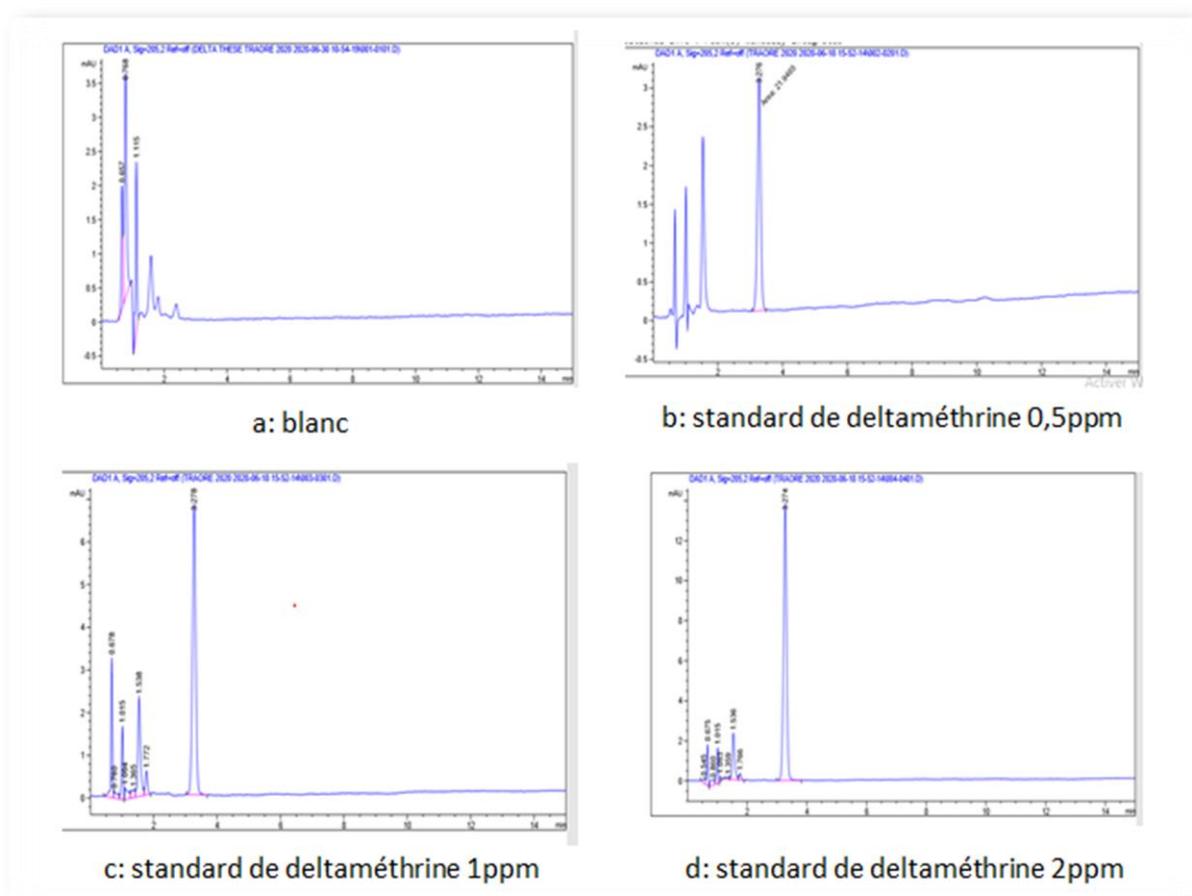


Figure 2 : Chromatogrammes du blanc de travail ; de standard de Deltaméthrine à 0,5ppm, 1ppm et 2ppm.

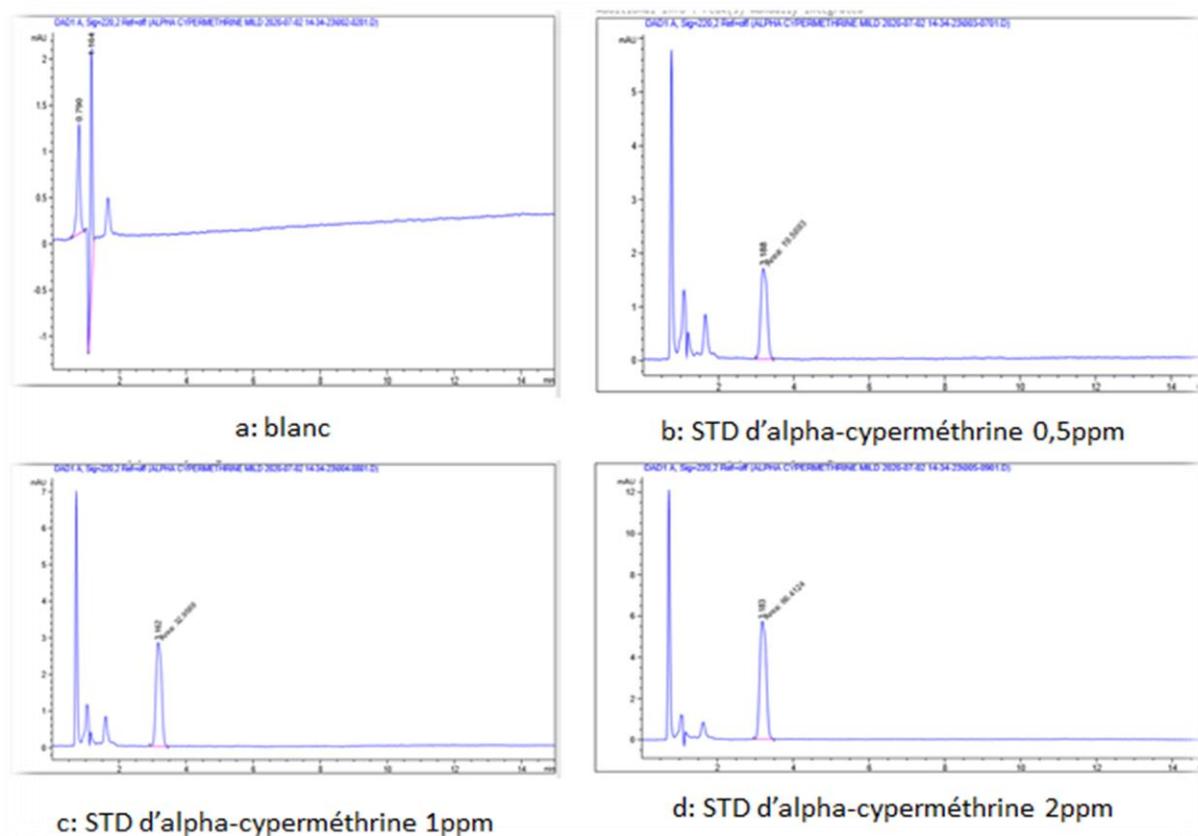


Figure 3 : Chromatogrammes du blanc de travail, de standard d'Alpha-cyperméthrine à 0,5ppm, 1ppm et 2ppm.

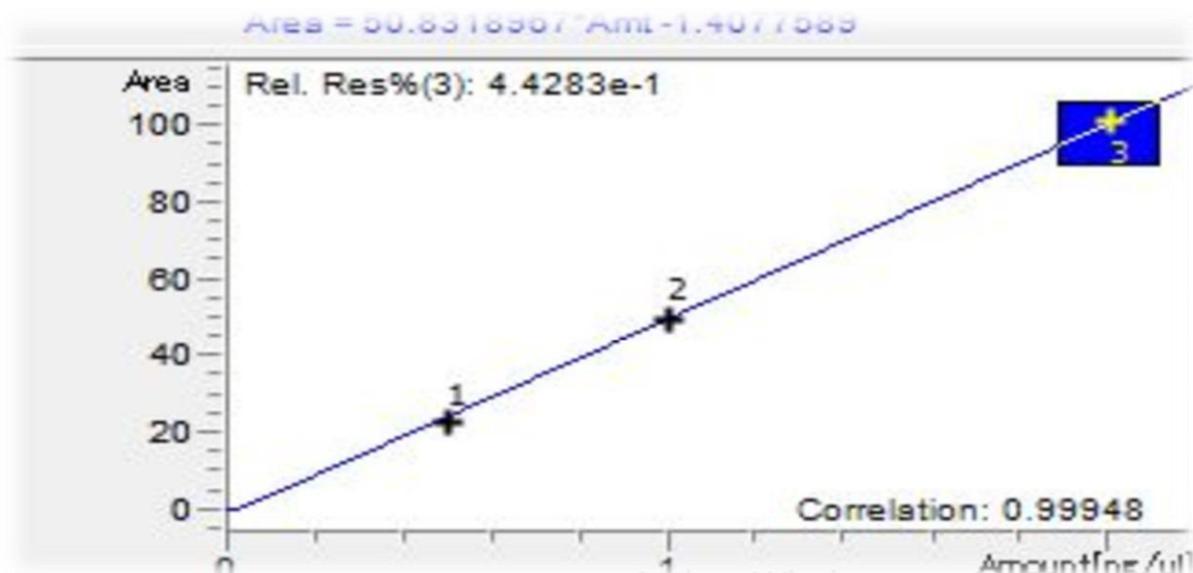


Figure 4 : Droite de calibration du standard de Deltaméthrine.

Notre droite de calibration pour les trois concentrations théoriques a donné un coefficient de corrélation $r^2 = 0,99948$.

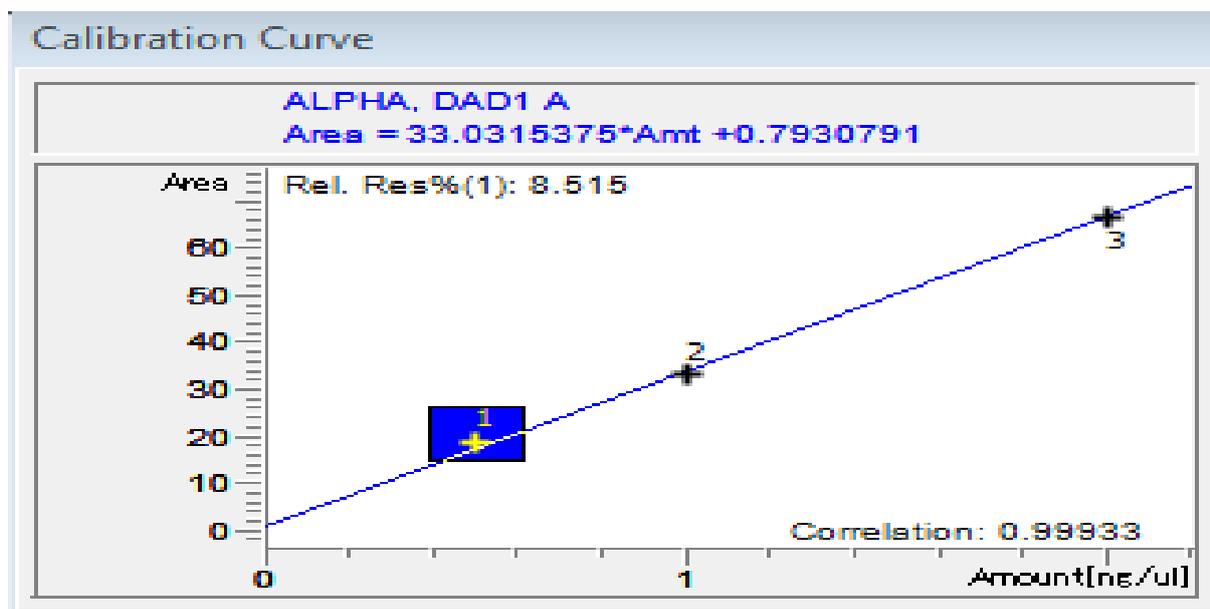


Figure 5 : Droite de calibration du standard de l'Alpha-cyperméthrine.

Nous avons obtenu avec l'Alpha-cyperméthrine un coefficient de corrélation $r^2 = 0,99933$.

Tableau VI: Détermination de la concentration mère de Deltaméthrine dans les échantillons après la première dilution par HPLC-DAD.

Type de Prise d'essai	Echantillons	Poids des Prises d'essai en mg	Concentration lue en ppm	Concentration moyenne lue en ppm	Surface des pics	Surface moyenne des pics	Temps de rétention en minute	Temps de rétention moyenne
10*10 cm²	P31-03-20-01D-1	2,3619	190,6	185,9	10311,2	10055,8	3,566	3,514
			181,2		9800,4		3,462	
			210,0		11361,4		3,609	
	Y31-03-20-02D-1	2,39967	193,9	202,0	10490,5	10926,0	3,452	3,531
			214,1		11583		3,344	
	D31-03-20-03D-1	2,25337	228,5	221,3	12363,8	11973,4	3,622	3,483
23,7			1291,9		3,197			
P31-03-20-04D1	2,12798	23,7	23,7	1328,6	1310,2	3,283	3,240	
Aléatoire	P31-03-20-01D-2	2,2535	192,9	192,0	10437,9	10385	3,549	3,547
			191,0		10332,1		3,545	
			259,2		14022,6		3,527	
	Y31-03-20-02D-2	3,38106	253,7	256,5	13726,6	13874,6	3,467	3,497
			352,0		19043,2		3,564	
	D31-03-20-03D-2	4,04989	351,8	351,9	19033,6	19038,4	3,513	3,539
69,8			3776,9		3,441			
P31-03-20-04D-2	10,50646	68,4	69,1	3832,8	3804,8	3,228	3,335	

Nous avons trouvé que notre échantillon P31-03-20-04D imprégné de Deltaméthrine avait une concentration moyenne de 23,7ppm pour une prise d'essai de 2,12798g pour le type d'échantillonnage de 10×10 cm² et de 69,1ppm pour le type d'échantillonnage aléatoire avec une prise d'essai de 10,50645g, donc sous-dosé en principe actif.

Tableau VII: Détermination de la concentration mère d'Alpha Cyperméthrine dans les échantillons après la première dilution par HPLC-DAD.

Type de Prise d'essai	Echantillons	Poids des Prises d'essai	Concentration lue en ppm	Concentration moyenne lue en ppm	Surface des pics	Surface moyenne des pics	Temps de rétention en minute	Temps de rétention moyenne
10*10 cm²	M31-03-20-05-AC-01	2,65787	99,2	98,8	3242,1	3229,3	3,203	3,191
			98,4		3216,5		3,179	
	R31-03-20-06-AC-01	2,03815	351,9	357,6	11502,4	11690,1	3,147	3,1755
			363,4		11877,7		3,204	
D-31-03-20-07-AC-01	2,53433	87,3	87,9	2853,7	2873,1	3,148	3,197	
		88,5		2892,6		3,246		
Aléatoire	M31-03-20-05-AC-02	3,19194	118,6	117,9	3876,3	3853,1	3,139	3,1705
			117,2		3830,0		3,202	
	R31-03-20-06-AC-02	2,42365	253,1	256,2	8272,7	8373,6	3,24	3,231
			259,3		8474,5		3,222	
D-31-03-20-07-AC-02	2,77802	84,6	86,5	2766,9	2829,7	3,158	3,202	
		88,5		2892,6		3,246		

Nous avons trouvé que l'échantillon R31-03-20-06-AC une concentration moyenne de 357,6ppm en Alpha-cyperméthrine pour une prise d'essai de 2,03815g pour le type d'échantillonnage de 10×10 cm² et de 256,2ppm avec une prise d'essai de 2,42365g pour l'échantillonnage aléatoire.

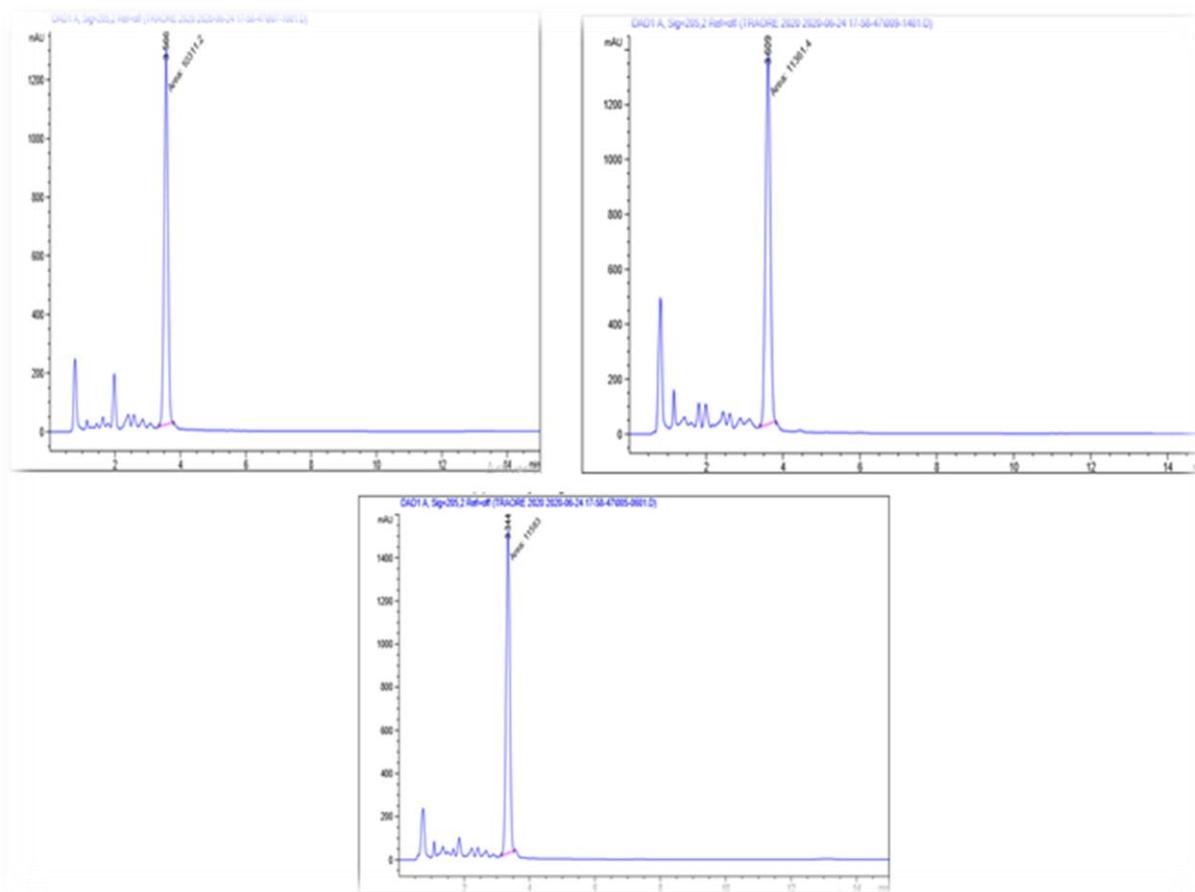


Figure 6 : Chromatogrammes des échantillons de Deltaméthrine.

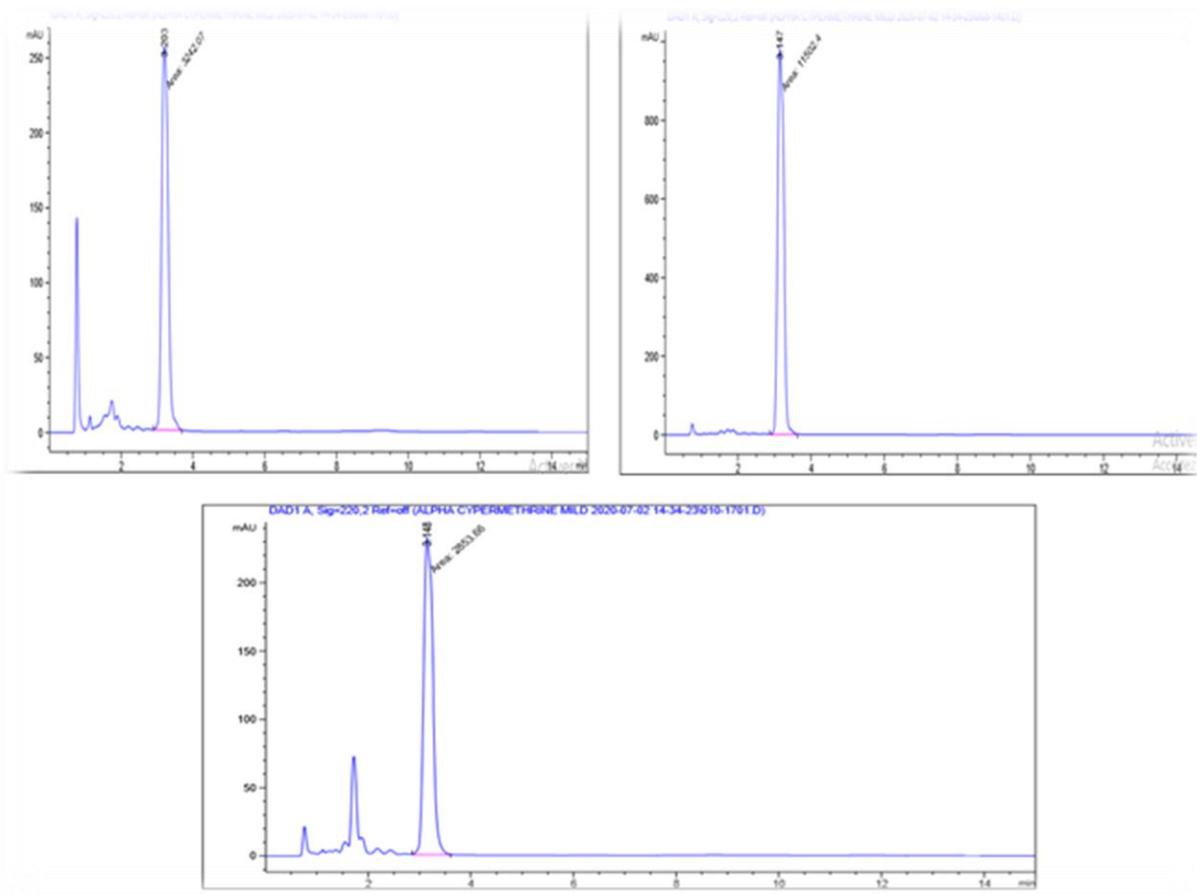


Figure 7 : Chromatogrammes des échantillons de l'Alpha-cyperméthrine.

Tableau VIII: Teneur en Deltaméthrine dans les échantillons de moustiquaires dosés par HPLC-DAD.

Type de Prise d'essai	Echantillons	Air Echantillon	Air Standard 0,5 ppm	Concentration Standard ppm	Volume de dilution en mL	Prise d'essai en gramme	Teneur	Teneur	Taux de	Marge	Résultat marge
							Théorique en ppm	réel en ppm	recouvrement en %	d'acceptation ±25%	
10*10 cm²	P31-03-20-01D-1	10311,2	24,08329	0,464	20	2,362	1400	1682,209	120,158	25	30,039
	D31-03-20-03D-1	11583	24,08329	0,464	20	2,253	2000	1980,709	99,035	25	24,759
	Y31-03-20-02D-1	11361,4	24,08329	0,464	20	2,400	1400	1824,368	130,312	25	32,578
	P-31-03-20-04D-1	1291,9	24,08329	0,464	20	2,128	1800	233,934	12,996	25	3,249
Aléatoire	P31-03-20-01D-2	10437,9	24,08329	0,464	20	2,254	1400	1784,792	127,485	25	31,871
	D31-03-20-03D-2	19043,2	24,08329	0,464	20	4,050	2000	1811,878	90,594	25	22,648
	Y31-03-20-02D-2	14022,6	24,08329	0,464	20	3,381	1400	1598,114	114,151	25	28,538
	P-31-03-20-04D-2	3767,5	24,08329	0,464	20	10,506	1800	138,175	7,676	25	1,919

Nous avons obtenu de l'échantillon Y31-03-20-02D un taux de recouvrement de 130% de Deltaméthrine avec l'échantillonnage de 10×10 cm² et un taux de 114% avec l'échantillonnage aléatoire. Par contre l'échantillon P-31-03-20-04D a donné un taux de recouvrement de 12,99% et 7% respectivement pour le type d'échantillonnage de 10×10 cm² et aléatoire donc non conforme en matière active.

Tableau IX: Teneur en Alpha-cyperméthrine des échantillons de moustiquaires dosés par HPLC.

Echantillons	Air Echantillon	Air Standard 0,5 ppm	Concentration Standard ppm	Volume de dilution en mL	Prise d'essai en (g)	Teneur Théorique en ppm	Teneur réel en ppm	Taux de recouvrement en %	Marge d'acceptation ±25%	Résultat marge
M31-03-20-05AC-1	3242,1	19,17	0,5542975	20	2,65787	5800	705,4130238	12,16229351	25	3,040573378
R31-03-20-06AC-1	11690,05	19,17	0,5542975	20	2,03815	5800	3316,889688	57,18775323	25	14,29693831
D31-03-20-07AC-1	2853,7	19,17	0,5542975	20	2,53433	5800	651,172353	11,22710953	25	2,806777384
M31-03-20-05AC-2	3876,2	19,17	0,5542975	20	3,19194	5800	702,2669993	12,10805171	25	3,027012928
R31-03-20-06AC-2	8217,06	19,17	0,5542975	20	2,42365	5800	1960,637737	33,80409891	25	8,451024728
D31-03-20-07AC-2	2766,9	19,17	0,5542975	20	2,77802	5800	575,981982	9,930723827	25	2,482680957

Nous avons trouvé avec l'échantillonnage de 10×10 cm² un taux de recouvrement moyenne de 28,86% contre 18,61% pour l'échantillonnage aléatoire donc aucun échantillon de moustiquaire imprégnée de l'Alpha-cyperméthrine n'était conforme en matière active.

V. DISCUSSIONS

Comme toute étude scientifique, nous avons été confronté à certaines difficultés pendant la réalisation de cette thèse. Les principaux problèmes ont été rencontrés avec notre chaîne HPLC qui longtemps inutilisée nous a donné des problèmes de stabilisation de pression ainsi que la ligne de base dû à la phase stationnaire (colonne). Le manque de vial pour HPLC et de ballons pour rotavapor a été parfois des sources de contamination de nos échantillons puisque les anciens vials ont été recyclés et réutilisés car notre étude n'étant pas financée il nous manquait de moyens pour acheter des nouveaux.

Les pics du standard de Deltaméthrine pour les trois gammes de concentrations à 0,5ppm ; 1ppm et 2ppm ont été identifiés au même temps de rétention à 3,27min par contre les pics du standard de l'Alpha-cyperméthrine à 0,5ppm ; 1ppm et 2ppm ont été respectivement identifiés à 3,18 min ; 3,16 min et 3,18 min ce qui donne en moyenne un temps de rétention de 3,17 minutes.

Une autre difficulté rencontrée a été la non collaboration de certains vendeurs de moustiquaires, certains responsables de structures sanitaires et certains gérants des officines de pharmacie qui ont refusé de donner la marque de leurs moustiquaires.

Le manque d'étude similaire sur le thème a posé également des difficultés quant à la comparaison et aux commentaires de nos résultats.

Au total sept échantillons de moustiquaires ont été analysées par chromatographie liquide haute performance dont quatre imprégnées de Deltaméthrine et trois en Alpha-cyperméthrine. Parmi les sept échantillons analysés trois moustiquaires répondaient aux normes de qualité en matières actives (toutes imprégnées de Deltaméthrine) et les quatre autres présentaient un sous-dosage en principes actifs.

Deux types d'échantillonnage ont été appliqués pour extraire les matières actives.

Le type d'échantillonnage de 10×10cm² a obtenu le plus grand taux de recouvrement avec 130% contre 127% pour le type d'échantillonnage aléatoire.

La méthode analytique telle qu'optimisée dans le cadre de la présente thèse a permis aisément d'identifier et de quantifier les concentrations de Deltaméthrine et d'Alpha-cyperméthrine incorporées ou enduites dans les moustiquaires en polyester et en polyéthylène de haute densité.

Une extraction solide-liquide a été appliquée pour extraire la Deltaméthrine et l'Alpha-cyperméthrine des échantillons de moustiquaires en polyester et polyéthylène. L'acétone et l'acétate d'éthyle ont été utilisés pour l'extraction des insecticides respectivement pour la

Deltaméthrine et l'Alpha-cyperméthrine. Ce choix est justifié par le fait que ces insecticides présentent une grande solubilité dans ces solvants.

Dans notre étude la Deltaméthrine et l'Alpha-cyperméthrine ont été identifiées respectivement à des temps de rétention moyenne de 3,5 et 3,1 minutes, comparativement à l'étude de D. Jenkins et al [141]., qui a obtenu des temps de rétention de 5,9 minutes pour la Deltaméthrine et 5,1 minutes pour l'Alpha-cyperméthrine. Cette différence pourrait être expliquée par la différence des conditions opératoires et chromatographiques qui ont été utilisées ; une colonne chromatographique Lichrosorb Si60, 5 µm, 150 × 4.6 mm a été utilisée pour leur séparation avec un chromatographe de marque Agilent HP1100 couplé à un détecteur à barrette de diode (DAD). Bagayogo et al [142]., a observé la Deltaméthrine à un temps de rétention de 4,3 minutes lors d'une étude de caractérisation des pesticides dans l'eau par chromatographie liquide haute performance avec un système HPLC de marque Agilent Technologie 1260 Infini couplé à un détecteur à barrette de diode avec une colonne C18 4,6×250 ; 5µm Eclipse XDB.

Les concentrations moyennes obtenues sont de 159,4 à 217,8ppm pour la Deltaméthrine avec des taux de recouvrement de 90,1% à 95,9%. Celles pour l'Alpha-cyperméthrine sont de 152 à 179,3ppm pour un recouvrement de 16,4 à 23,4%, ces résultats sont similaires en ce qui concerne la Deltaméthrine et différents pour l'Alpha-cyperméthrine à ceux obtenus par l'Autorité Australienne de Médecine Vétérinaire et pesticides (APVMA) [143]., qui a obtenu des taux de recouvrement de 90,19% à 107,78% pour Deltaméthrine et de 86,08% à 107,12% pour Alpha-cyperméthrine ; et de D. Jenkins et al [141]., qui ont obtenu des taux de recouvrement de 98% à 101,2% pour la Deltaméthrine contre 99,4% à 101,4% pour l'Alpha-cyperméthrine.

Un coefficient de corrélation $r^2 = 0,99948$ a été obtenu pour la droite de calibration des standards de travail dans notre étude, ce qui similaire à celui de D. Jenkins et al [141], qui ont obtenu un $r^2 = 0,99996$.

VI. CONCLUSION

L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide est une recommandation de l'OMS pour les populations exposées au risque de paludisme pour sa prévention [3].

L'exposition aux pyréthriinoïdes se fait essentiellement par voie orale, inhalée et cutanée. L'utilisation des moustiquaires imprégnées peut constituer une source d'exposition à ces composés dont la Deltaméthrine et l'Alpha-cyperméthrine, cette exposition pourrait constituer une cause d'intoxication aux pesticides. Ainsi la détermination de la teneur en Deltaméthrine et en Alpha-cyperméthrine dans les moustiquaires imprégnées permet leurs usages rationnels. Dans notre étude cette détermination a été effectuée par la chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur à barrette de diode.

Au total pour sept (7) échantillons de moustiquaires analysées trois répondaient au norme de qualité en matière active et les quatre autres présentaient un sous-dosage en principe actif donc non conforme en matière active.

La méthode ainsi développée dans notre thèse nous a permis d'identifier et de doser par chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur à barrette de diode la Deltaméthrine et l'Alpha-cyperméthrine dans les moustiquaires en polyester et en polypropylène de façon adéquate jusqu'à des concentrations de 0,5ppm et 1ppm. Nous pouvons alors conclure que cette méthode peut fournir une approche plus simplifiée pour tester une variété de moustiquaires en différents types de matériaux contenant de la Deltaméthrine ou de l'Alpha-cyperméthrine.

VII. RECOMMANDATIONS

Au ministère de la santé et des affaires sociales

- **A l'inspection de la santé**

- Exiger les tests de contrôle de qualité aux programmes de lutte contre le paludisme et les fournisseurs de moustiquaires imprégnées d'insecticides avant leurs distributions ou leurs ventes à la population générale ;
- Informer et sensibiliser les utilisateurs de moustiquaires sur les risques d'exposition aux insecticides ainsi que la sécurité d'emploi des moustiquaires imprégnées d'insecticides ;

- **Au Laboratoire National de la Santé**

- Mettre en place un système de contrôle qualité des moustiquaires imprégnées d'insecticides ;
- Assurer la formation continue du personnel sur le contrôle qualité des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée ;

Aux utilisateurs de moustiquaires imprégnées d'insecticides

- Respecter les bonnes pratiques d'utilisations des moustiquaires imprégnées d'insecticide ;
- S'assurer de la qualité des moustiquaires imprégnées d'insecticides en vérifiant la date de validité de celles-ci.

Aux vendeurs de moustiquaires imprégnées

S'assurer de la bonne provenance des moustiquaires afin d'offrir des intrants de qualité à la population.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. WHO: World Health Organization, (2019). World Malaria report 2019. www.who.int/malaria/world-malaria-report-2019/fr/ consulté 12/12/2019
2. Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2014. Entomologie du paludisme et lutte anti-vectorielle guide du participant. WC 765, 2014: 6-107
3. Lignes directrices pour la lutte contre les vecteurs du paludisme [Guidelines for malaria vector control]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Banek K, Kilian A, Allan R. Evaluation of Interceptor long lasting insecticidal nets in eight communities in Liberia. *Malaria J* 2010; 9: 84.
5. Das ML, Rowland M, Austin JW, De Lazzari E, Picado A. Do size and insecticide treatment matter? Evaluation of different nets against *Phlebotomus argentipes*, the vector of visceral leishmaniasis in Nepal. *PLoS One* 2014; 9: e114915.
6. Martinez Galera M, Gil Garcia MD & Santiago Valverde R (2006) Determination of nine pyrethroid insecticides by high-performance liquid chromatography with post-column photoderivatization and detection based on acetonitrile chemiluminescence. *Journal of Chromatography A* 1113, 191–197.
7. Edwards DP & Ford MG (1997) Separation and analysis of the diastereomers and enantiomers of cypermethrin and related compounds. *Journal of Chromatography A* 777, 363–369.
8. Shishovska M & Trajkovska V (2010) HPLC-method for determination of permethrin enantiomers using chiral β -cyclodextrin-based stationary phase. *Chirality* 22, 527–533
9. Picado A, Singh SP, Vanlerberghe V et al. Residual activity and integrity of PermaNet 2.0 after 24 months of household use in a community randomised trial of long lasting insecticidal nets against visceral leishmaniasis in India and Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106: 150–159.
10. Manaca M, Grimalt J, Gari M et al. Assessment of exposure to DDT and metabolites after indoor residual spraying through the analysis of thatch material from rural African dwellings. *Environ Sci Pollut Res* 2012; 19: 756–762.
11. Darriet P., 2007 - Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides. Paris, Institut de recherche et développement Éditions, 37 p.
12. BRUN L. O., SALES S., 1976 – Stage 4 evaluation of four organophosphorous insecticides: OMS-43, OMS-1155, OMS1197 and OMS-1424 applied at the 0,2 g/m² to cotton mosquito nets. Document miméographié OMS, WHO/VBC/76.630, 12 p.

13. HERVY J. P., SALES S., 1980 – Évaluation de la rémanence de deux pyréthrinoïdes de synthèse – OMS-1821 et OMS-1998 – après imprégnation de différents tissus entrant dans la confection des moustiquaires. Document technique OCCGE, Doc. Tech. OCCGE n° 7353, 14 p.
14. Djogbénu L (2009). Revue générale: lutte anti vectorielle contre le paludisme et résistance des vecteurs aux insecticides en Afrique. *Médecine Tropicale*; 69: 160-164
15. Carnevale P, Robert V, Manguin S, Corbel V, Fontenille D, Garros C et Rogier C (2009). Les anophèles: biologie, transmission du Plasmodium et lutte anti-vectorielle; 1^{ère} édition. Collection Didactiques. Marseille
16. Housset P, Dickmann R (2009). A promise fulfilled – pyrethroid development and the benefits for agriculture and human health. *Bayer CropScience Journal* 62(2): 135-143
17. Chapman R. F., (1969). The insects structure and function. The English Universities Press Ltd. London, UK: 819p.
18. Lawrence, L. J., and Casida, J. E. (1982). Pyrethroid toxicology: Mouse intracerebral structure-toxicity relationships. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 18, 9-14.
19. Matsuo, N., Mori, T. (2012). Pyrethroids-from chrysanthemum to modern industrial insecticide, In: *Topics in current chemistry*, Springer. NY, USA, 224 p.
20. Soderlund, D.M., Clark, J.M., Sheets, L.P., Mullin, L.S., Piccirillo, V.J., Sargent, D., et al. (2002). Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 171(1):3–59.
21. Bloomquist, J.R. (2013). Insecticides: Chemistries and Characteristics. In: E. B. Radcliffe, W. D. Hutchison & R. E. Cancelado [eds.], *Radcliffe's IPM World Textbook*, URL: <http://ipmworld.umn.edu>, University of Minnesota, St. Paul, MN.
22. Morgan, M.K. (2012). Children's exposures to pyrethroid insecticides at home: a review of data collected in published exposure measurement studies conducted in the United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 9(8):2964-2985.
23. ANSES (2010). Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'environnement et du travail.
24. Zartarian, V., Xue, J., Glen, G., Smith, L., Tolve, N., and Tornero-Velez, R. (2012). Quantifying children's aggregate (dietary and residential) exposure and dose to permethrin: application and evaluation of EPA's probabilistic SHEDS-Multimedia model. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 22, 267-273.

25. Sassine, A., Moura, S., Leo, V. M., and Bustillos, O. V. (2004). Cypermethrin residues determination in the milk of a lactating dairy cow by gas chromatography-ion trap mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology* 28, 238-241.
26. Dong, H. R., Bi, P. Y., and Xi, Y. L. (2008). Determination of pyrethroid pesticide residues in vegetables by solvent sublation followed by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatographic Science* 46, 622-626.
27. EFSA (2013). The 2010 European Union Report on Pesticide Residues in Food. *EFSA Journal* 11, 3130.
28. Jardim, A. N. O., and Caldas, E. D. (2014). Brazilian monitoring programs for pesticide residues in food - Results from 2001 to 2010. *Food Control* 25, 607-616.
29. Melnyk, L. J., Xue, J., Brown, G. G., McCombs, M., Nishioka, M., and Michael, L. C. (2014). Dietary intakes of pesticides based on community duplicate diet samples. *Science of the Total Environment* 468-469, 785-90.
30. Sannino, A., Bandini, M., and Bolzoni, L. (2003). Determination of pyrethroid pesticide residues in processed fruits and vegetables by gas chromatography with electron capture and mass spectrometric detection. *Journal of Aoac International* 86, 101-108.
31. Schettgen, T., Heudorf, U., Drexler, H., and Angerer, E. (2002a). Pyrethroid exposure of the general population - is this due to diet? *Toxicology Letters* 134, 141-145.
32. Berkowitz, G. S., Obel, J., Deych, E., Lapinski, R., Godbold, J., Liu, Z. S., Landrigan, P. J., and Wolff, M. S. (2003). Exposure to indoor pesticides during pregnancy in a multiethnic, urban cohort. *Environmental Health Perspectives* 111, 79-84.
33. Morgan, M. K., Sheldon, L. S., Croghan, C. W., Jones, P. A., Chuang, J. C., and Wilson, N. K. (2007). An observational study of 127 preschool children at their homes and daycare centers in Ohio: Environmental pathways to cis- and trans-permethrin exposure. *Environmental Research* 104, 266-274.
34. Zhang, Z. W., Sun, J. X., Chen, S. Y., Wu, Y. Q., and He, F. S. (1991). Levels of Exposure and Biological Monitoring of Pyrethroids in Spraymen. *British Journal of Industrial Medicine* 48, 82-86.
35. Channa, K. R., Rollin, H. B., Wilson, K. S., Nost, T. H., Odland, J. O., Naik, I., and Sandanger, T. M. (2012). Regional variation in pesticide concentrations in plasma of delivering women residing in rural Indian Ocean coastal regions of South Africa. *Journal of Environmental Monitoring* 14, 2952-2960.

36. Tomalik-Scharte, D., Lazar, A., Meins, J., Bastian, B., Ihrig, M., Wachall, B., Jetter, A., Tantcheva-Poor, I., Mahrle, G., and Fuhr, U. (2005). Dermal absorption of permethrin following topical administration. *European Journal of Clinical Pharmacology* 61, 399-404.
37. InVS (2013). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement Vol. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides, p. 178 p. Institut national de veille sanitaire, St Maurice.
38. US EPA (2007). Permethrin & Resmethrin (Pyrethroids) - Toxicity and Exposure Assessment for Children's Health (TEACH) Chemical Summary. US Environmental Protection Agency.
39. Corcellas C, Feo ML, Torres JP, Malm O, Ocampo-Duque W, Eljarrat E, Barcelo D (2012) Pyrethroids in human breast milk: Occurrence and nursing daily intake estimation. *Environment International* 47 (0):17-22.
40. Dobrinas, S., Stanciu, G., Soceanu, A., and Culea, A. (2011). Analysis of organochlorine and pyrethroid pesticide residues in baby food samples. *Ovidius University Annals of Chemistry* 22, 107-112.
41. Starr, J., Graham, S., Stout Ii, D., Andrews, K., and Nishioka, M. (2008). Pyrethroid pesticides and their metabolites in vacuum cleaner dust collected from homes and day-care centers. *Environmental Research* 108, 271-279.
42. Spencer, J., and O'Malley, M. (2006). Pyrethroid illnesses in California, 1996-2002. In *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* (D. M. Whitacre, ed., Vol. 186, pp. 57-72.
43. Wang, D., Kamijima, M., Imai, R., Suzuki, T., Kameda, Y., Asai, K., Okamura, A., Naito, H., Ueyama, J., Saito, I., Nakajima, T., Goto, M., Shibata, E., Kondo, T., Takagi, K., Takagi, K., and Wakusawa, S. (2007). Biological monitoring of pyrethroid exposure of pest control workers in Japan. *Journal of Occupational Health* 49, 509-514.
44. Godin, S. J., DeVito, M. J., Hughes, M. F., Ross, D. G., Scollon, E. J., Starr, J. M., Setzer, R. W., Conolly, R. B., and Tornero-Velez, R. (2010). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Deltamethrin: Development of a Rat and Human Diffusion-Limited Model. *Toxicol Sci* 115, 330-343.
45. Kim, K. B., Anand, S. S., Kim, H. J., White, C. A., and Bruckner, J. V. (2008). Toxicokinetics and tissue distribution of deltamethrin in adult Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences* 101, 197- 205.

46. Kim, K. B., Anand, S. S., Kim, H. J., White, C. A., Fisher, J. W., Tornero-Velez, R., and Bruckner, J. V. (2010). Age, Dose, and Time-Dependency of Plasma and Tissue Distribution of Deltamethrin in Immature Rats. *Toxicological Sciences* 115, 354-368.
47. Mirfazaelian, A., Kim, K. B., Anand, S. S., Kim, H. J., Tornero-Velez, R., Bruckner, J. V., and Fisher, J. W. (2006). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for deltamethrin in the adult male Sprague-Dawley rat. *Toxicological Sciences* 93, 432-442.
48. Tornero-Velez, R., Mirfazaelian, A., Kim, K. B., Anand, S. S., Kim, H. J., Haines, W. T., Bruckner, J. V., and Fisher, J. W. (2010). Evaluation of deltamethrin kinetics and dosimetry in the maturing rat using a PBPK model. *Toxicology and Applied Pharmacology* 244, 208-217.
49. Anadon, A., Martinezlarranaga, M. R., Diaz, M. J., and Bringas, P. (1991). Toxicokinetics of Permethrin in the Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 110, 1-8.
50. Elliott, M., Farnham, A. W., Janes, N. F., Needham, P. H., Pulman, D. A., and Stevenson, J. H. (1973). A Photostable Pyrethroid. *Nature* 246, 169-170
51. Gaughan, L. C., Unai, T., and Casida, J. E. (1977). Permethrin Metabolism in Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 25, 9-17.
52. Gray, A. J., and Rickard, J. (1982). The Toxicokinetics of Deltamethrin in Rats after Intravenous Administration of a Toxic Dose. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 18, 205-215.
53. Starr, J. M., Graham, S. E., Ross, D. G., Tornero-Velez, R., Scollon, E. J., DeVito, M. J., Crofton, K. M., Wolansky, M. J., and Hughes, M. F. (2014). Environmentally relevant mixing ratios in cumulative assessments: A study of the kinetics of pyrethroids and their ester cleavage metabolites in blood and brain; and the effect of a pyrethroid mixture on the motor activity of rats. *Toxicology* 320, 15-24.
54. Tornero-Velez, R., Davis, J., Scollon, E. J., Starr, J. M., Setzer, R. W., Goldsmith, M.-R., Chang, D. T., Xue, J., Zartarian, V., DeVito, M. J., and Hughes, M. F. (2012). A Pharmacokinetic Model of cis and trans-Permethrin Disposition in Rats and Humans With Aggregate Exposure Application. *Toxicological Sciences* 130, 33-47.
55. Woollen, B. H., Marsh, J. R., Laird, W. J. D., and Lesser, J. E. (1992). The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica* 22, 983-991.

56. Gaughan, L.C., Unai, T., Casida, J.E. (1977). Permethrin metabolism in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 25: 9-17.
57. Kühn, K.-H., Wieseler, B., Leng, G., Idel, H. 1999. Toxicokinetics of pyrethroid in humans: Consequences for biological monitoring. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 62, 101-108.
58. Leng, G., Gries, W., Selim, S. (2006a). Biomarker of pyrethrum exposure. *Toxicology Letters*, 162(2-3 Special Issue SI):195-201.
59. Scollon, E.J., Starr, J.M., Godin, S.J., DeVito, M.J., Hughes, M.F. (2009). In vitro metabolism of pyrethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome p450 isoforms. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(1):221-228.
60. Crow, J.A., Borazjani, A., Potter, P.M., Ross, M.K. 2007. Hydrolysis of pyrethroids by human and rat tissues: examination of intestinal, liver and serum carboxylesterases. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 221, 1-12.
61. Eadsforth, C.V., Bragt, P.C., van Sittert, N.J. 1988. Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alphacypermethrin: relevance for biomonitoring. *Xenobiotica* 18: 603-614.
62. Kaneko, H., Miyamoto, J. 2001. Pyrethroid chemistry and metabolism. *Handbook of Pesticide Toxicology*, Chapter 58, volume 2, pp. 1263-1288.
63. Zhao, M., Chen, F., Wang, C., Zhang, Q., Gan, J., Liu, W. 2010. Integrative assessment of enantioselectivity in endocrine disruption and immunotoxicity of synthetic pyrethroids. *Environ. Pollut.* 158, 1968–1973.
64. Crawford MJ, Croucher A, Hutson DH, 1981a. Metabolism of cis- and trans-cypermethrin in rats. Balance and tissue retention study. *J. Agric. Food Chem.* 29(1):130-135.
65. Gotoh Y, Kawakami M, Matsumoto N, Okada Y, 1998. Permethrin emulsion ingestion: clinical manifestation and clearance of isomers. *Clin. Toxicol.* 36: 57-61.
66. Nishi, K., Huang, H., Kamita, S.G., Kim, I.H., Morisseau, C. et al. (2006). Characterization of pyrethroid hydrolysis by the human liver carboxylesterases hCE-1 and hCE-2. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 445:115-123.
67. Ross, M.K., Borazjani, A., Edwards, C.C., Potter, P.M. (2006). Hydrolytic metabolism of pyrethroids by human and other mammalian carboxylesterases. *Biochemistry Pharmacology*, 71(5):657-669.
68. Lavado, R., Li, J., Rimoldi, J.M., Schlenk, D. (2014). Evaluation of the stereoselective biotransformation of perméthrine in human liver microsomes: contributions of

- cytochrome P450 monooxygenases to the formation of estrogenic metabolites. *Toxicology letters*, 226: 192-197.
- 69.** Godin, S.J., Scollon, E.J., Hughes, M.F., Potter, P.M., DeVito, M.J., Ross, M.K. (2006). Species differences in the in vitro metabolism of deltamethrin and esfenvalerate: differential oxidative and hydrolytic metabolism by humans and rats. *Drug metabolism and disposition*, 34:1764-1771.
- 70.** Godin, S.J., Crow, J.A., Scollon, E.J., Hughes, M.F., DeVito, M.J., Ross, M.K. (2007). Identification of rat and human cytochrome P450 isoforms and a rat serum esterase that metabolize the pyrethroids insecticides deltamethrin and esfenvalerate. *Drug metabolism and disposition*, 35:1664-1671.
- 71.** Zhang, S.Y., Ueyamab, J., Itoa, Y., Yanagibaa, Y., Okamura, A., Kamijimaa, M., et al. (2008). Permethrin may induce adult male mouse reproductive toxicity due to cis isomer nottrans isomer. *Toxicology*, 248:136–141.
- 72.** Lawrence, L. J., and Casida, J. E. (1982). Pyrethroid toxicology: Mouse intracerebral structure-toxicity relationships. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 18, 9-14.
- 73.** INRS, 2010. Pyrethrinoïdes de synthèse halogénés. On line February 22, 2011 : [http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObjectaccesParReference/BIO_SD_389/\\$File/Visu.html](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObjectaccesParReference/BIO_SD_389/$File/Visu.html)
- 74.** Leng, G., Leng, A., Kühn, K-H., Lewalter, J., Pauluhn, J. (1997a). Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profile following inhalation. *Xenobiotica*, 27:1273-1283.
- 75.** Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA (2005). Poisoning due to Pyrethroids. *Toxicological Reviews* 24 (2): 93-106
- 76.** Dilek, F., Muranli, G. (2013). Genotoxic and cytotoxic evaluation of pyrethroid insecticides λ cyhalothrin and α -cypermethrin on human blood lymphocyte culture. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 90:357-363.
- 77.** Emara AM, Draz EI, 2007. Immunotoxicological study of one of the most common over-the-counter pyrethroid insecticide products in Egypt. *Inhal. Toxicol.* 19: 997-1009.
- 78.** Clark, J.M. (1995). Effects and mechanisms of action of pyrethrin and pyrethroid insecticides. In *Handbook of Neurotoxicology*, L.W. Chang, R.S. Dyer (Eds.), Marcel Dekker Inc, New York, pp. 511.

- 79.** Chen, S., Zhang, Z., He, F., Yao, P., Wu, Y., Sun, J., Liu, L., Li, Q. (1991). An epidemiological study on occupational acute pyrethroid poisoning in cotton farmers. *British journal of industrial medicine*, 48:77-81.
- 80.** Bloomquist, J.R. (1993). Neuroreceptor mechanisms in pyrethroids mode of action and resistance. In: Roe, M, Kuhr RJ eds, *Reviews in pesticide toxicology. Toxicology communications*, Raleigh, NC, pp.181-226.
- 81.** Soderlund, D.M., Knipple, D.C. (1995). Actions of insecticides on sodium channels: multiple target sites and site-specific resistance. In: Clark JM eds, *Molecular action of insecticides on ion channels*. American chemical society, Whashington, DC, 97-108.
- 82.** Soderlund, D.M., Clark, J.M., Sheets, L.P., Mullin, L.S., Piccirillo, V.J., Sargent, D., et al. (2002). Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 171(1):3–59.
- 83.** Hong, C.S., Ganetzky, B. (1994). Spatial and temporal expression patterns of two sodium channels genes in *Drosophila*. *Journal neuroscience*, 14:5160-5169.
- 84.** Pauluhn, J. (1997). Risk assessment of pyrethroids following indoor use. *Toxicology Letters*, 88: 339-348.
- 85.** Sinha, C., Seth, K., Islam, F., Rajnish, K., Chaturvedi, S., Shukla, N.M. et al. (2006). Behavioral and neurochemical effects induced by pyrethroid-based mosquito repellent exposure in rat offsprings during prenatal and early postnatal period. *Neurotoxicology and teratology*, 28 (4):472-481.
- 86.** Hadnagy W, Leng G, Sugiri D, Ranft U, Idel H (2003). Pyrethroids used indoors--immune status of humans exposed to pyrethroids following a pest control operation--a one year followup study. *Int J Hyg Environ Health* 206: 93-102
- 87.** Elbetieha, A., Da'as, S. I., Khamas, W., and Darmani, H. (2001). Evaluation of the toxic potentials of cypermethrin pesticide on some reproductive and fertility parameters in the male rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 41, 522-528.
- 88.** Jin, Y. X., Liu, J. W., Wang, L. G., Chen, R. J., Zhou, C., Yang, Y. F., Liu, W. P., and Fu, Z. W. (2012). Permethrin exposure during puberty has the potential to enantioselectively induce reproductive toxicity in mice. *Environment International* 42, 144-151.
- 89.** Wang, H., Wang, S. F., Ning, H., Ji, Y. L., Zhang, C., Zhang, Y., Yu, T., Ma, X. H., Zhao, X. F., Wang, Q., Liu, P., Meng, X. H., and Xu, D. X. (2011). Maternal

- Cypermethrin Exposure During Lactation Impairs Testicular Development and Spermatogenesis in Male Mouse Offspring. *Environmental Toxicology* 26, 382-394.
90. Imai, K., Yoshinaga, J., Yoshikane, M., Shiraishi, H., Mieno, M. N., Yoshiike, M., Nozawa, S., and Iwamoto, T. (2014). Pyrethroid insecticide exposure and semen quality of young Japanese men. *Reprod Toxicol* 43, 38-44.
 91. Meeker, J. D., Barr, D. B., and Hauser, R. (2008). Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum Reprod* 23, 1932-1940.
 92. Young, H. A., Meeker, J. D., Martenies, S. E., Figueroa, Z. I., Barr, D. B., and Perry, M. J. (2013). Environmental exposure to pyrethroids and sperm sex chromosome disomy: a cross-sectional study. *Environmental Health* 12.
 93. Meeker, J. D., Barr, D. B., and Hauser, R. (2006). Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reproductive Toxicology* 22, 437- 442.
 94. Meeker, J. D., Barr, D. B., and Hauser, R. (2009). Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reproductive Toxicology* 27, 155-160.
 95. Kaneko, H. Pyrethroid chemistry and metabolism, in: Kriedger, R. (Eds), Hayes' Handbook of pesticide toxicology. Academic Press, 2010: 1635-1663.
 96. USEPA (2012). U.S. Environmental Protection Agency. Alpha-Cypermethrin – Human Health Risk Assessment for New Active Ingredient. DP Barcode D376098. Office of Pesticides Program. 12/21/2017. Available at: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2012-0185-0005>
 97. USEPA (2017) U.S Environmental Protection Agency. Cypermethrin, Zeta-cypermethrin, and Alphacypermethrin, Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review. DP Barcode: D424964. Office of Pesticides Program. 12/21/2017. Available at: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2014-0601-0011>
 98. US EPA (2006). Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
 99. Villarini, M., Moretti, M., Pasquini, R., Scassellati- Sforzolini, G., Fatigoni, C., Silvano Monarca, M.M., Rodriguez, A.V., 1998. In vitro genotoxic effects of the insecticide deltamethrin in human peripheral blood leukocytes: DNA damage ('comet

assay') in relation to the induction of sister chromatid exchanges and micronuclei. *Toxicology*, 130,129–139.

- 100.** Conseil canadien des ministres de l'environnement. 1999. Recommandations canadiennes pour la qualité des eaux : protection des utilisations de l'eau à des fins agricoles — deltaméthrine, dans *Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement*, 1999, Winnipeg, le Conseil.
- 101.** Yadav R.S., Sampath R.R. & Sharma V.P., 2001. Deltamethrin treated bednets for control of malaria transmitted by *Anopheles culicifacies* (Diptera: Culicidae) in India. *J. Med. Entomol.*, 38, 613–622.
- 102.** Darriet F., Guillet P., N'Guessan R., Doannio J.M.C., Koffi A., Konan L.Y. & Carnevale P., 1998. Impact de la résistance d'*Anopheles gambiae* S.S. à la perméthrine et à la deltaméthrine sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées. *Médecine Tropicale*, 58, 349-354. Also issued in French, pp. 17 and English, pp. 20 as document WHONBC/99.1002 and WHO/MAL/99.1088. World. Health Organization, Geneva
- 103.** Lewis, KA, Tzilivakis, J., Warner, D. et Green, A. (2016) Une base de données internationale pour l'évaluation et la gestion des risques liés aux pesticides. *Évaluation des risques humains et écologiques: An International Journal* , **22** (4), 1050-1064. DOI: [10.1080 / 10807039.2015.1133242](https://doi.org/10.1080/10807039.2015.1133242) .
- 104.** Tranchant, J., *Manuel pratique de chromatographie en phase gazeuse*, (2004) Masson.
- 105.** Santos F. J., Galceran M. T., L'application de la chromatographie en phase gazeuse à l'analyse environnementale 21 (2002) 672-685.
- 106.** Lehotay S. J., Hajslová J., Application of gas chromatography in food analysis., *Trends in Anal. Chem.*, 21 (2002): 686-697.
- 107.** Van der Hoff G. R., van Zoonen P., J. Analyse des traces de pesticides par chromatographie en phase gazeuse, 843 (1999) 301-322.
- 108.** Liska I., Slobodník J., J. Comparison of gas and liquid chromatography for analysing polar pesticides in water samples. *Chrom. A*, 733 (1996) 235-258.
- 109.** Fernández M., Pico Y., Manes J., Comparaison de la chromatographie en phase gazeuse et liquide couplée à la spectrométrie de masse pour l'analyse des résidus de pesticides dans les oranges, 54 (2001) 302-308.
- 110.** Hercegová A., Dömötöröová M., Matisová E., Kirchner M., Otrekal R., Stefuca V., *J. Chromatographie en phase gazeuse rapide avec nettoyage par extraction en*

phase solide pour l'analyse ultratrace des résidus de pesticides dans les aliments pour bébés, 1084 (2005) 46-53.

111. Hernández F., Pozo O.J., Sancho J.V., Bijlsma L., Barreda M., Pitarch E., J. Détermination par spectrométrie de masse en tandem par chromatographie liquide multi-résidus de 52 pesticides et métabolites non compatibles avec la chromatographie en phase gazeuse dans différents produits alimentaires., 1109 (2006) 242-252.
112. Polati S., Bottaro M., Frascarolo P., Gosetti F., Gianotti V., Gennaro M.C., Dosage multi-résidus par HPLC-UV et HPLC-MSn de l'amidosulfuron, de l'azimsulfuron, du nicosulfuron, du rimsulfuron, du thifensulfuron méthyle, du tribénuron méthyle et de l'azoxystrobine dans les eaux de surface Anal. Chim. Acta, 579 (2006) 146-151.
113. Garrido Frenich, A., Martínez Vidal J.L., López López T., Cortés Aguado S., Martínez Salvador I., J. Surveillance des résidus de pesticides multi-classes dans les fruits et légumes frais par chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem. Chrom. A, 1048 (2004) 199-206.
114. Hercegová A., Dömötörövá M. and Matisová E., J. Méthodes de préparation des échantillons dans l'analyse des résidus de pesticides dans les aliments pour bébés avec détermination chromatographique ultérieure. Chrom. A, 1153 (2007) 54-73.
115. Núñez O., Moyano E., Galceran M. T., Analyse LC – MS / MS des substances toxiques organiques dans les aliments. Trends in Anal. Chem., 24 (2005) 683-703.
116. Wang, J.; Cheung, W.; Grant, D. Determination of pesticides in apple-based infant foods using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. J. Agric. Food Chem. 2005, 53, 528-537.
117. Hogendoorn E., van Zoonen P., J. Développements récents et futurs de la chromatographie liquide dans l'analyse des traces de pesticides. Chrom. A, 892 (2000) 435-453.
118. Careri M., Mangia A., Musci M., J. Applications des systèmes d'interfaçage chromatographie liquide-spectrométrie de masse dans l'analyse alimentaire: résidus de pesticides, de médicaments et de substances toxiques. Chrom. A, 727 (1996) 153-184.
119. Lacassie E., Dreyfuss M. F., Daguet J. L., Vignaud M., Marquet P., Lachâtre G., J. Dosage des résidus de pesticides par chromatographie liquide – spectrométrie de masse par électropulvérisation dans les pommes et les poires. Chrom. A, 830 (1999) 135-143.

- 120.** Liska I., Slobodník J., J. Comparaison de la chromatographie en phase gazeuse et liquide pour l'analyse des pesticides polaires dans les échantillons d'eau. *Chrom. A*, 733 (1996) 235-258.
- 121.** Fernández M., Picó Y., Mañes J., J. Détermination des résidus de carbamate dans les fruits et légumes par dispersion matricielle en phase solide et chromatographie liquide-spectrométrie de masse. *Chrom. A*, 871 (2000) 43-56.
- 122.** Miliadis G. E., Tsiropoulos N. G., Aplada-Sarlis P. G., J. Dosage par chromatographie liquide haute performance des résidus d'insecticides benzoylurée dans le raisin et le vin par extraction en phase liquide et solide. *Chrom. A*, 835 (1999) 113-120.
- 123.** A. C. Borba da Cunha, M. J. López de Alda, D. Barceló, T. M. Pizzolato, J. H. Z. dos Santos, Dosage multi-analyses de différentes classes de pesticides (acides, triazines, phénylurées, anilines, organophosphates, molinate et propanil) par spectrométrie de masse chromatographie liquide-électrospray-tandem. *Anal. Bioanal. Chem.* 378 (2004) 940-954.
- 124.** Hernández F., Sancho J. V., Pozo O., Lara A., Pitarch E., J. Détermination directe rapide des pesticides et des métabolites dans les échantillons d'eau de l'environnement à un niveau sous-microg / l par extraction en phase solide-chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem par électrospray. *Chrom. A*, 939 (2001) 1-11.
- 125.** Benijts T., Lambert W., De Leenheer A., Analysis of multiple endocrine disruptors in environmental waters via wide-spectrum solid-phase extraction and dual-polarity ionization LC-ion trap-MS/MS. *Anal. Chem.*, 76 (2004) 704-711.
- 126.** Rosset R., Caude M., Jardy A., (1991) *Chromatographie en phase liquide et supercritique*, Lavoisier
- 127.** Kovalczuk T., Jech M., Poustka J., Hajšlová., Chromatographie liquide ultra-performante-spectrométrie de masse en tandem: un nouveau défi dans l'analyse de pesticides multi-résidus dans les aliments. *J Anal. Chim. Acta*, 577 (2006) 8-17.
- 128.** Picó Y., Blasco C., Font G., Applications environnementales et alimentaires de la spectrométrie de masse LC-tandem dans l'analyse des résidus de pesticides: un aperçu. *Mass Spectrom. Rev.* 23 (2004) 45-85.
- 129.** Hogenboom C., Hofman M. P., Kok S. J., Niessen W. M. A., Brinkman U. A. Th., J. Dosage des pesticides dans les légumes par chromatographie liquide sur

- colonne à injection à grand volume – spectrométrie de masse en tandem par électrospray. *Chrom. A*, 892 (2000) 379-390.
- 130.** Freitas L. G., Götz C. W., Ruff M., Singer H. P., Müller S. R., J. Quantification des nouveaux herbicides tricétones, sulcotrione et mésotrione, et d'autres herbicides et métabolites importants, au niveau ng / l dans les eaux de surface par chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem. *Chrom. A*, 1028 (2004) 277-286.
- 131.** Sherma J., J. Current Status of Pesticide Residue Analysis AOAC International, 80 (1997) 283.
- 132.** F. E. Ahmed, Analyses of pesticides and their metabolites in foods and drinks. *Trends in Anal. Chem.*, 20 (2001) 649-661.
- 133.** Pizzutti I. R., de Kok A., Zanella R., Adaime M. B., Hiemstra M., Wickert C., Prestes O. D., J. Validation de la méthode pour l'analyse de 169 pesticides dans le grain de soja, sans nettoyage, par chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem utilisant une ionisation électrospray positive et négative. *Chrom. A*, 1142 (2007) 123-136.
- 134.** Goto T., Ito Y., Yamada S., Matsumoto H., Oka H., Nagase H., L'analyse à haut débit des pesticides *N*-méthyl carbamate dans les fruits et légumes par chromatographie liquide par spectrométrie de masse en tandem à ionisation électrospray utilisant une colonne courte. *Anal. Chim. Acta*, 555 (2006) 225-2
- 135.** Picó Y., Font G., Moltó J. C., Mañes J., J. Détermination des résidus de pesticides dans les fruits et légumes par chromatographie liquide-spectrométrie de masse. *Chrom. A*, 882 (2000) 153-173.
- 136.** C Aguilar, F Borrull, R.M Marcé. Identification of pesticides by liquid chromatography–particle beam mass spectrometry using electron ionization and chemical ionization. *Journal of Chromatography A* **1998**, 805 (1-2), 127-135. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(98\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(98)00039-9)
- 137.** Hajslová J., Zrostlíková J., Matrix effects in (ultra)trace analysis of pesticide residues in food and biotic matrices. *J. Chrom. A*, 1000 (2003) 181-197.
- 138.** Slobodník J., Hogenboom A. C., Vreuls J. J., Rontree J. A., van Baar B. L. M, Niessen W. M. A., Brinkman U. A. Th., J. Détermination au niveau des traces de résidus de pesticides à l'aide de la chromatographie liquide en ligne sur colonne d'extraction en phase solide avec ionisation à pression atmosphérique par

spectrométrie de masse et détection par spectrométrie de masse en tandem. *Chrom. A*, 741 (1996,) 59-74.

139. Slobodník J., van Baar B. L. M., Brinkman U. A. Th., J. Chromatographie liquide sur colonne-spectrométrie de masse: certaines techniques dans les applications environnementales des pesticides polaires et des composés apparentés. *Chrom. A*, 703 (1995) 81-121.
140. Comité Sahélien des Pesticides. Liste globale des pesticides autorisés par le comité sahélien des pesticides version Mai 2019.disponible sur ww.insah.cilss.int consulté le 05/10/2020
141. David W. Jenkins, Arno Hensens, Jacob Lloyd, Michael Payne, Peter Cizmarik and Steve Hamel. Development and validation of a 'universal' HPLC method for pyrethroid quantification in long-lasting insecticidal mosquito nets for malaria control and prevention, January 2013 18(1) 2-11
142. BAGAYOKO Samba. Caracterisation de trois pesticides (dicofol, deltaméthrine, lambda cyalothrine) dans l'eau par la chromatographie en phase liquide au laboratoire national de la sante de bamako [thèse] 2020
143. APVMA - Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority: Guidelines for the validation of analytical methods for active constituent, agricultural and veterinary chemical products. 2004. http://www.apvma.gov.au/publications/guidelines/docs/gl_69_analytical_methods.pdf

ANNEXS

ANNEXE I : FICHE SIGNALETIQUE

Nom : TRAORE

Prénom : SEYDOU

Titre de la thèse : contrôle de qualité des moustiquaires imprégnées d'insecticide par HPLC au laboratoire national de la sante á Bamako.

Année universitaire : 2019-2020

Lieu de Soutenance : Faculté de pharmacie de Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et D'odontostomatologie de Bamako.

Tel : (00223) 72138350

Secteur d'intérêt : Toxicologie, Chimie Analytique.

Résumé

La principale mesure de lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme dans la plupart des programmes de lutte antipaludique est l'usage des moustiquaires imprégnées d'insecticide pour prévenir le paludisme.

L'objectif de cette thèse était la Contribution au contrôle de qualité des moustiquaires imprégnées d'insecticide par Chromatographie Liquide Haute Performance pour assurer leur efficacité dans la prévention du paludisme au Laboratoire National de la Santé de Bamako, Mali.

La méthode utilisée pour la quantification et l'identification de la Deltaméthrine et l'Alpha-cyperméthrine par HPLC est basée sur une extraction simple de Deltaméthrine dans l'Acétone et Alpha-cyperméthrine dans l'Acétate d'éthyle pendant 2 heures.

Les conditions chromatographiques utilisées ont permis d'identifier et doser la Deltaméthrine et l'Alpha-cyperméthrine dans échantillons de moustiquaires à des temps de rétentions respectifs de 3,27 minutes et 3,17 minutes.

La méthode a été mise en place pour l'identification et la quantification de la Deltaméthrine et l'Alpha-cyperméthrine dans les différents matériaux de moustiquaires.

Mots clés : Moustiquaire, Deltaméthrine, Alpha-cyperméthrine, HPLC.

ANNEXE II : photos des appareils



BALANCE SEMI-MICRO

ROTAVAPOR



SYSTEME HPLC



AGITATEUR MECANIQUE



POMPE A VIDE



COLONNE CHROMATOGRAPHIQUE

ANNEXE III : Serment de GALIEN

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;*

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure.