

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Faculté de Pharmacie



Thèse de doctorat en Pharmacie

Année universitaire 2018-2019

N°.....

Titre :

**Effet de l'administration du charbon activé par voie orale
sur l'efficacité parasitologique du traitement intraveineux
de l'artésunate chez les patients atteints du paludisme
non compliqué à Kéniéroba, Mali**

Thèse présentée et soutenue publiquement le/...../ 2019 devant la Faculté de
Pharmacie

Par M. **Nouhoum Koné**

Pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Sekou Fantamady TRAORE

Membres: Dr Karim TRAORE

Dr Amadou NIANGALY

Co-directeur: Dr Seidina A.S. DIAKITE

Directeur: Professeur Mahamadou DIAKITE

**LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS ENSEIGNANT A LA
FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018**

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE, Professeur

VICE-DOYEN : M. Ababacar MAIGA, Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

AGENT COMPTABLE : M. Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Ousmane	DOUMBIA	Chimie Thérapeutique
7	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
8	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
9	Alou A.	KEÏTA	Galénique
10	Mamadou	KONE	Physiologie
11	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
12	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
13	Abdourahmane S.	MAÏGA	Parasitologie
14	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	BakaryMamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Amagana	DOLO	Parasitologie - Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOOGO	Bactériologie - Virologie
2	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
3	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
4	Kassoum	KAYENTAO	Santé/Bio-statistique
5	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
6	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
7	MahamadouSoumana	SISSOKO	Bio-statistique
8	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Antoine	DARA	Biologie-Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie Moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
11	Seidina S.A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
15	BiramaApho	LY	Santé publique
16	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
17	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
6	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
7	N'DeyeLallah Nina	KOITE	Nutrition
8	Yacouba	MAÏGA	Bio-statistique
9	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
10	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
11	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER: SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmaciehospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	BallaFatogoma	COULIBALY	Pharmaciehospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	HammaBoubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques

11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER: SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimi thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimi thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	ChimieAnalytique
3	Blaise	DACKOOU	ChimieAnalytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	AiguerouditAbdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Madani	MARIKO	ChimieAnalytique
8	Mohamed El Béchir	NACO	ChimieAnalytique
9	Mahamadou	TANDIA	ChimieAnalytique
10	Dougoutigui	TANGARA	ChimieAnalytique

DER: SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Sekou F.	TRAORE	Biologie/ Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	ChimieAppliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureima	KELLY	Physiologiemédicale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
5	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Modibo	DIARRA	Nutrition
7	Moussa I	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie

10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
13	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
16	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
17	Fana	TANGARA	Maths
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies médicales
19	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
20	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACE

A ALLAH

Le tout puissant, le Miséricordieux, le très Miséricordieux

Louanges à ALLAH de m'avoir donné la santé et le courage de réaliser ce travail. Je vous prie de guider mes pas vers le bon chemin.

A mon père Feu Tiébakuy Koné : ce travail est l'aboutissement des sacrifices et des efforts fournis dans l'éducation et la formation de tes enfants. Tu resteras toujours un modèle pour nous dans tout ce que nous faisons. Tu as guidé et continue à guider nos pas dans notre vie quotidienne. Repose en paix, que Dieu te couvre de ta grâce.

A ma Maman, Aissata El hadj Diallo : qui n'a jamais laissé une seule nuit sans prier que la grâce de Dieu soit sur tous les hommes. Tu es un symbole de tolérance. Chère Maman je ne pourrai guère exprimer à hauteur de souhait tout l'amour toute la reconnaissance et toute l'admiration que j'éprouve pour toi. Tu as toujours été là pendant les moments difficiles et tu as su poursuivre les efforts de notre père. Que l'Eternel t'accorde longue vie. Je t'aime Maman.

REMERCIEMENTS

A ma Tante feu Sounlo Dakouo, pour votre soutien, que le tout puissant t'accueille dans son beau paradis.

A ma Tante Biowé Sanou, pour tout ce que vous avez faits que Dieu vous bénisse.

A toutes mes sœurs Adama Diallo, Assétou Koné, Aminata, Salimata, Djéneba, Roukiatou, Maimouna, Fatoumata, Hamsatou, Ramata, Safiatou, Madame Traoré Oumou Koné, pour vos soutiens et votre affection tout au long de ce travail. De tout cœur je vous souhaite les merveilles du monde.

A tous mes frères Dr Dramane Koné, pour tout ce que tu as fait et continue de faire pour moi, que Dieu renforce ce lien.

Dr Drissa Koné, pour toute son attention à mon égard, vous avez été toujours là quand le besoin se fait sentir.

Issa Koné, pour avoir été pour moi un confident et un conseiller prodigieux

A mes frères Amadou Koné, Modibo, Moussa, Abdoulaye, Ousmane, Ali, pour votre amour et votre compréhension qui m'ont toujours aidé. Que les désirs de fraternité et de solidarité familiale qu'ont toujours souhaité nos parents à notre endroit, soit une force afin que nous soyons unis pour toujours. Ce travail est aussi le vôtre, restons toujours solidaires, je souhaite un grand destin.

A tous mes beaux-frères Tiewa, Tounko, Baba Diakite, Mala, Hamidou, Sangaré, pour tous vos soutiens.

A ma belle sœur Bintou Berthé, pour votre soutien moral et financier.

A mes neveux Ousmane Koné, Adama, Baba, Youssouf, Mahamadou, pour vos aides

A mes nièces Aminata Koné, Aminata Dicko, Mamou, Hawa, Aissata, pour vos sentiments humains qui ne m'ont pas manqués

A tous mes amis Souleymane Maiga, Morifing Doumbia, Oumar Diallo, Aboubacar Sidiki Traoré, Abdramane Bah, Sidi MK Diallo, Mohamed Najim, Abdoulaye Tamboura, Boubary Barry, Abba Sangaré, Papin, Balam, Fatoumata Kassé, Mariam Fané,

Fatoumata Sambala, MT, Koudeidia, vous avez toujours pris mes problèmes comme les vôtres, Ce travail est également le vôtre.

A Klézanga Abou Daou, particulièrement, avec qui j'ai partagé les moments les plus difficiles, que Dieu t'accorde une longue vie pleine de succès.

A Dr Seidina Diakité, pour votre sens de travail bien fait, votre apport scientifique et moral ne m'ont jamais manqué, l'amour et l'attention particulière avec lesquels vous m'avez traité depuis mon arrivée resteront gravés dans ma mémoire.

Au Docteur Drissa Konaté, pour votre aide, votre apport scientifique et moral ne m'ont jamais fait défaut durant ce travail. Que DIEU vous accorde une bonne santé le plus longtemps possible.

Au Docteur Bourama keita, grand frère, formateur courageux, rigoureux, engagé, ayant le souci du travail bien fait, merci pour votre soutien.

A toutes l'équipe de l'unité immunogénétique du MRTC : Dr Seidina AS Diakité, Dr Sory I Diawara, Dr Karim Traoré, Dr Drissa Konaté, Dr Ibrahim Sanogo, Dr Mory Doumouya, Dr Saibou Doumbia, Dr Bourama Keita, Dr Oumou Coulibaly, Dr FoussenyDoucouré, Feu Dr Amadou Cissé, Dr Fatoumata Kassé, Mr Sidi MK Diallo, Mr Souleymane Maiga, Mr Aboubacar Fomba, Mr Bakaina Diarra, Mr Cheick Traoré, Mlle Larissa Denou, Mlle Kadidia Kone, pour tout le soutien que vous m'avez apporté pendant les moments les plus durs durant mes études, en m'encourageant à ne pas baisser les bras.

A toute l'équipe de l'officine AMINATA DIEFFAGA : Dr MoctarKanadji, Dr Souleymane Kanadji, Mr Allaye Diallo, Mme Binta M'Baye, pour votre soutien et votre bonne compréhension qui m'ont permis d'atteindre ce résultat. Recevez ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A notre gérant à Dr Zoumana Kanadji : En dehors des relations entre Docteur et étudiant, cet homme aux qualités énormes a précisément su être pour moi un grand frère et un ami. Merci pour tous.

Un grand remerciement à WACCBIP (DELTA Africagrant DEL-15-007) pour son support financier à l'encadrement de ce travail.

Liste des Abréviations

%	Pourcentage
°C	Degré Celsius
µl	Microlitres
ANOPHELE	Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
AQ	Amodiaquine
AS	Artésunate
CAO	Charbon actif oral
FAPH	Faculté de Pharmacie
FM	Frotti mince
GE	Goutte épaisse
IFN	Interféron
IG	Indice gaméocytaire
IL	Interleukine
IM	Voie intramusculaire
IP	Indice plasmodique
IS	Indice splénique
IV	Voie intraveineuse
kg	Kilogrammes
mg	Milligrammes
mm	Millimètres cubes
MRTC	Centre de formation et de recherche sur le paludisme
NIAID	Institut national d'allergie et de maladies infectieuses
NIH	National Institutes of Health (Instituts nationaux de la santé)
nm	Nanomètres
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PfEMP	Protéine membranaire érythrocytaire de <i>P. falciparum</i>
PNLP	Programme national de lutte contre le paludisme
SP	Sulfadoxine-Pyriméthamine
TNF	<i>TumorNecrosis Factor</i> (Facteur nécrosant tissulaire)
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies

deBamako

WHO

World Health Organisation (Organisation mondiale de la santé)

Hommages aux honorables membres du jury

A notre Maître et Président du Jury, Pr Sekou Fantamady TRAORE

- PhD en entomologie médicale
- Professeur titulaire en entomologie médicale; Responsable du cours de Biologie cellulaire à la FMPOS
- Directeur du département d'entomologie et des maladies à transmission vectorielle de MRTC

Cher maitre

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations, prouve votre amour pour la science et votre cordialité.

Votre rigueur scientifique, votre sens du travail bien fait font de vous un maitre admiré et respecté.

Quel honneur pour nous de vous avoir comme Président de notre Jury. Que Dieu vous comble de grâces.

A notre Maître et Juge, Dr Amadou NIANGALY

- Docteur en Pharmacie
- Candidat PhD en parasitologie
- Master en Parasitologie-Mycologie-Entomologie Médicale
- Assistant en Parasitologie- Mycologie à la Faculté de Pharmacie

Cher maitre

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

La qualité de votre contribution fut précieuse et inestimable pour parfaire ce travail.

Trouver ici, cher maitre, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge, Dr Karim TRAORE

- Docteur en Pharmacie
- Msc en Neuropharmacologie
- Candidat PhD en Pharmacologie
- Enseignant-Chercheur à la FAPH

Cher maitre

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Votre désir profond de valoriser la profession fait de vous un homme respectable.

Trouver ici, cher maitre, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Co-directeur, Dr Seidina A.S. DIAKITE

- Docteur en Pharmacie
- PhD en immunologie à l'Université pierre et Marie Curie/USTTB
- Maitre-assistant en Immunologie à la FAPH

Cher maitre

Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques.

Votre disponibilité constante et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maitre respectable.

Permettez-nous cher maitre de vous adresser l'expression de notre immense gratitude et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de Thèse, Pr Mahamadou DIAKITE

- PhD en Immunogénétique à l'Université d'Oxford
- Responsable du Laboratoire Immunogénétique et Parasitologie MRTC
- Chef du Département des Affaires Étrangères et de Coopération de l'USTTB
- Directeur Scientifique Adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique
- Secrétaire Permanent du Comité d'Éthique de la FMOS/FAPH

Cher maître,

Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche médicale. Tout au long de ce travail nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail font de vous un exemple à suivre.

Cher Maître veuillez recevoir en toute modestie l'expression de notre immense gratitude.

Table des matières

1. Introduction	1
2. Objectifs	3
2.1. Objectif général.....	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. Généralités.....	4
3.1. Paludisme	4
3.1.1. Définition.....	4
3.1.2. Epidémiologie	4
3.1.3. Agents pathogènes	8
3.1.5. Cycle de développement	9
3.5.1. Chez l'Homme	10
3.1.6. Physiopathologie du Paludisme.....	12
3.1.7. Diagnostic du paludisme	15
3.1.8. Prise en charge du paludisme.....	15
3.2. Charbon activé.....	17
3.2.1 Description du charbon activé	17
3.3.2. Structure et nature chimique du charbon activé.....	18
3.2.4. Utilisations du charbon activé.....	20
4. Méthodologie	21
4.1. Cadre d'étude.....	21
4.2. Site d'étude.....	21
Figure 3 : Situation du village d'étude dans la commune rurale de Bancoumana	22
4.3. Type et période d'étude.....	26
4.4. Population et échantillonnage	26
4.4.1. Critère d'inclusion.....	26
4.4.2. Critères de non d'inclusion	26
4.5. Variables mesurées	27
4.6. Techniques de laboratoire.....	27
4.7. Définitions opérationnelles	27
4.8. Déroulement de l'étude	27
4.9. Collecte des données	28

4.10. Gestion et analyse statistiques des données	28
4.11. Considération éthique.....	29
5. Résultats	30
5.1. Résultats descriptifs	30
6. Commentaires et discussion	37
7. Conclusion et recommandations	40
7.1. Conclusion	40
7.2. Recommandations	40
8. références	41
9. Annexe	xxii
9.1. Goutte épaisse	xxii
9.1.1. Principe :	xxii
9.1.2. Matériels	xxii
9.1.3. Lieu du prélèvement	xxii
9.1.4. Technique de la goutte épaisse	xxiii
9.1.5. Technique de coloration de Giemsa	xxiv
9.1.6. Aspects	xxv
9.1.7. Méthodes de numération des parasites du paludisme dans les gouttes épaissesParasites par μl (= mm^3)	xxv
9.2. Frottis Mince	xxvi
9.2.1. Matériel	xxvi
9.2.2. Lieu du prélèvement	xxvii
9.2.3. Technique.....	xxvii
9.2.4. Coloration avec l'Hemacolor®.....	xxix
9.2.5. Méthodes de numération des parasites du paludisme dans les frottis minces	xxix
9.3. Détermination du Taux d'hémoglobine	xxx

Liste des figures

Figure 1 : Cycle Biologique du <i>Plasmodium</i>	12
Figure 2 : carte du Mali avec la commune rurale de Bancoumana	21
Figure 3 : Situation du village d'étude dans la commune rurale de Bancoumana	22
Figure 4 : Temps de clairance de la parasitémie moyenne chez les enfants en fonction des bras de traitement	32
Figure 5 : Clairance parasitaire moyenne chez les enfants de 1-5ans en fonction des bras d'intervention.	33
Figure 6 : Clairance parasitaire moyenne chez les enfants de 6-10 ans en fonction des bras d'intervention	34
Figure 7 : Courbe de survie de la parasitemie chez les enfants en fonction des bras de traitement.....	36

Liste des tableaux

Tableau I : classification des niveaux d'endémicité de la transmission du Paludisme	6
Tableau II : caractéristiques sociodémographiques des participants de l'étude	30
Tableau III : proportion des sujets présentant la fièvre dans les 24 heures après administration de l'artésunate en fonction des deux bras du traitement.....	31
Tableau IV : relation entre la parasitémie la classe d'âge, le sexe et le bras de traitement	35

1. Introduction

Le paludisme est une parasitose due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis à l'homme essentiellement par la piqûre infectante d'un moustique femelle du genre Anophèles lors de son repas sanguin [1]. Les espèces plasmodiales les plus fréquemment retrouvées chez l'homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale curtisi* (Poc) et *P. ovale wallikeri* (Pow), *P. malariae*, et *P. knowlesi*. Le *Plasmodium falciparum* reste l'espèce la plus répandue et la plus dangereuse en Afrique [1].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime en 2018 le nombre de cas de paludisme à 219 millions dont la plupart sont enregistrés en Afrique subsaharienne et principalement chez des enfants de moins de 5 ans [2]. Au Mali, le paludisme reste la première cause d'hospitalisation et de mortalité dans les formations sanitaires pendant la saison pluviale [3], sa prévalence nationale est de 36% chez les enfants selon le rapport de l'enquête sur les indicateurs du paludisme en 2015 [3]. L'infection à *Plasmodium falciparum* (Pf) reste la plus répandue parmi les espèces retrouvées en pathologie humaine particulièrement en Afrique sub-saharienne [4, 5]. C'est l'espèce la plus redoutable et responsable des formes cliniques graves potentiellement mortelles [5]. La prise en charge précoce et correcte des cas du paludisme empêchant le développement vers les formes graves pourrait avoir un impact considérable sur la santé publique en réduisant sa mortalité [6].

Les manifestations cliniques du paludisme surviennent lors de la phase sanguine de son cycle de développement. Les cytokines libérées par diverses cellules lors de l'infection palustre telles que l'IL-1, l'IL-6, la lymphotoxine β , le TNF- α , et les cellules endothéliales de l'hôte jouent un rôle important dans l'apparition de ces manifestations[7]. Ces cytokines se comportent comme des pyrogènes endogènes en stimulant les centres thermorégulateurs hypothalamiques [8-11]. Ces éléments importants de la pathogenèse du paludisme pourraient constituer des cibles thérapeutiques privilégiées pour un traitement d'adjuvant dans la prise en charge des épisodes de paludisme.

Le charbon actif oral (CAO) est un traitement et bien toléré en cas d'intoxication aiguë, qui a récemment montré des effets immunomodulateurs importants chez l'homme, mais aussi améliore l'élimination systémique de certaines substances toxiques absorbées au niveau gastro-intestinale [12]. En effet, le charbon est constitué de carbone et doté de structure poreuse lui permettant d'adsorbé diverses substances gazeuses et solubles. Le rôle potentiel du charbon activé dans le traitement du paludisme grave repose sur sa capacité d'adsorption d'une gamme de cytokines (TNF, IL-1 et IL-6) induites dans la circulation sanguine. Le charbon activé est utilisé depuis de nombreuses années en clinique dans le traitement des maladies chroniques du rein par modulation indirecte de l'inflammation [13]. Le défi principal de l'utilisation du CAO comme traitement adjuvant dans la prise en charge des épisodes de paludisme est lié à sa potentielle interférence sur l'activité antipaludique du médicament. En effet à cause de sa propriété absorbante, le charbon activé pourrait aussi réduire la biodisponibilité du médicament antipaludique et par la même occasion réduire son efficacité sur la clairance parasitaire. Les premiers essais menés chez les animaux sur l'interférence du charbon avec les antipaludiques ont montré non seulement une bonne tolérance du produit et aussi aucune interférence sur la pharmacocinétique de ces antipaludiques n'a été rapportée. L'étude avait retrouvé une diminution significative de la parasitémie après l'administration en perfusion intraveineuse lente de la quinine et le charbon par voie orale [6]. Aucune étude de ce genre n'a encore été menée concernant l'artémisinine et ses dérivés.

But de l'étude :

Au cours de cette étude, nous nous proposons d'évaluer l'effet du CAO sur la clairance de *Plasmodium falciparum* chez les enfants à Kéniéroba traités avec l'artésunate par voie intraveineux (IV).

Hypothèse de travail :

Le Charbon activé administré comme adjuvant réduit l'efficacité parasitologique du traitement par artesunate en IV chez les patients atteints de paludisme non compliqué à Kéniéroba.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Etudier l'effet du charbon activé comme traitement adjuvant sur la clairance de *Plasmodium falciparum* chez les enfants atteints du paludisme simple traités par l'artésunate en IV à Kéniéroba en 2013.

2.2. Objectifs spécifiques

- déterminer le temps de clairance parasitaire après traitement à l'artésunate en IV chez des enfants ayant reçu le CAO et ceux ne l'ayant pas reçu,
- déterminer le temps de disparition de la fièvre après traitement à l'artésunate en IV chez des enfants ayant reçu le CAO et ceux ne l'ayant pas reçu,
- déterminer l'impact du CAO sur la courbe de clairance parasitaire après traitement à l'artésunate en IV chez les enfants.
- déterminer l'impact du CAO sur la courbe de disparition de la fièvre après traitement à l'artésunate en IV chez les enfants.

3. Généralités

3.1. Paludisme

3.1.1. Définition

Le paludisme est une parasitose causée par un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par le moustique femelle du genre *Anophèles* [14]. Il existe plusieurs espèces de *Plasmodium*, mais six (6) sont retrouvées chez l'homme, notamment *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale curtisi* (Poc) et *P. ovale wallikeri* (Pow), *P. malariae*, et *P. knowlesi*. Parmi ces espèces, le *Plasmodium falciparum* est la plus dangereuse car il est responsable de la plupart des complications et de décès liés au paludisme surtout dans la région africaine [2].

3.1.2. Epidémiologie

La distribution géographique du paludisme est extrêmement variable d'un continent à un autre, d'une zone à l'autre et même au sein d'une même zone. Cette variabilité est sous la dépendance de certains facteurs comme la distribution des Anophèles et leur capacité vectorielle, les caractéristiques biologiques des espèces plasmodiales, les facteurs environnementaux et humains. Le paludisme est très répandu en Afrique subsaharienne où les quatre espèces existent avec une nette prédominance de *P. falciparum*. L'Afrique subsaharienne supporte la charge mondiale du paludisme (92%) loin devant la région sud-est Asiatique (5 %) et la région Méditerranée orientale (2 %) [15].

Près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque du paludisme en 2016. Ce risque est beaucoup plus élevé chez certains groupes comme les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes, les personnes atteintes du sida, les migrants non immunisés et les voyageurs [2].

Le cycle de transmission du paludisme implique trois acteurs principaux : le *Plasmodium*, l'anophèle et l'homme. Ces acteurs sont en relation dynamique avec les

facteurs environnementaux et socio-économiques, et conditionnent l'épidémiologie du paludisme.

Les indices paludométriques qui permettent de déterminer l'endémicité du paludisme sont :

- **indice plasmodique (IP)** indique le pourcentage de personnes examinées ayant les formes asexuées des hématozoaires dans le sang. Il reflète l'endémicité de la maladie c'est-à-dire le taux d'infection dans une région donnée ;
- **indice splénique (IS)** représente le pourcentage de personnes examinées présentant une splénomégalie. Il est le reflet du niveau d'immunité anti palustre dans une région donnée chez les enfants de 2 à 9 ans ;
- **indice gamétocytaire (IG)** est le pourcentage de personnes dans une population donnée présentant les formes sexuées du parasite dans le sang. Il indique un potentiel infectant de l'homme vis-à-vis de l'anophèle ;
- **taux d'inoculation entomologique (TIE)** est le nombre de piqûres infectantes que reçoit un sujet en 24heures. C'est le produit du taux de piqûre et de l'indice sporozoïtique. Il reflète directement le niveau de la transmission du paludisme dans une région donnée [14].
- **Indice sporozoïdique** : pourcentage d'Anophèles porteurs de sporozoïde au niveau de leur glande salivaire.

Tableau I. Classification des niveaux d'endémicité de la transmission du Paludisme

Niveau d'endémicité	Transmission	Indice plasmodique Chez les enfants de 2-9 ans (%)	Commentaires
Paludisme Hypoendémique	Faible : sub-périodique ou sporadique	Généralement ≤ 10	Les moustiques sont instables, généralement difficiles à détecter ; des épidémies sérieuses peuvent survenir
Paludisme méso-endémique	Saisonnière, périodique suivant une bonne saison pluvieuse	11-50 en fonction du temps de surveillance	Les moustiques fluctuent, détectables en fonction des saisons, une fenêtre saisonnière peut survenir ; Les habitants acquièrent une certaine immunité
Paludisme hyper-endémique	Intense (saisonnière) Chaque année	51-75	Fluctuation saisonnière des cas de paludisme ; Séquelles fréquentes et sévères chez les jeunes enfants ; une certaine immunité chez les adultes
Paludisme holoendémique	La transmission survient sur toute l'année avec des pics de transmission	> 75	On peut détecter les moustiques toute l'année avec des pics ; des taux élevés d'anémie chez les très jeunes enfants et la prémuniton chez les adultes

Source : Rapport 1963 de l'Organisation Mondiale de la Santé

L'indice de stabilité, déterminé par Macdonald[16] caractérise l'enracinement du paludisme et permet de distinguer :

- les zones de paludisme stable où la forte transmission entraîne une prémunition. Celle-ci n'empêche pas les habitants d'être parasités mais limite les manifestations pathologiques aux classes d'âge les plus jeunes alors que les adultes sont peu touchés.
- les zones de paludisme instable où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition ; la maladie se retrouve alors sous la forme d'épidémie touchant toutes les classes d'âges.

Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique du paludisme en fonction des faciès géo-climatiques. La transmission du paludisme est particulièrement stable dans les régions du sud et instable dans les régions du nord du pays. Il existe cinq modalités épidémiologiques de transmission du paludisme [17].

- La zone de transmission saisonnière longue de quatre à six mois au sud qui correspond à la région soudano-guinéenne (sud des régions de Kayes, Koulikoro, Sikasso et Ségou). Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 75% de juin à novembre.
- La zone de transmission saisonnière courte de quatre mois correspondant à la zone du sahel (nord des régions de Kayes, Koulikoro, Ségou, et Mopti) ; le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant au Sahara (régions de Gao, Tombouctou et Kidal) ; l'indice plasmodique est inférieur à 50%.
- La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrages) où la transmission est bimodale voire plurimodale (en début de pluie, la période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles). Le paludisme est de type méso endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.
- Le milieu urbain, en particulier celui de Bamako, est impropre à l'impaludation (Pollution des gîtes, médicalisation, etc.). Le paludisme y est de type hypo endémique avec un indice Plasmodique inférieur à 10%.

3.1.3. Agents pathogènes

Les parasites responsables du paludisme appartiennent au règne protistes, à l'embranchement des Apicomplexa caractérisés par la présence d'un complexe apical intervenant dans la pénétration de la cellule hôte, à la classe de Sporozoea, à la sous-classe de Coccidia, à l'Ordre d'Eucoccida, au sous-ordre d'Haemosporina, à la famille de Plasmodidae et au genre *Plasmodium* [18].

Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales, mais seulement six de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale curtisi* et *Plasmodium ovale wallikeri*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* [14, 19]. Les six espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques[14].

➤ ***Plasmodium falciparum***

Dans les régions équatoriales, sa transmission se fait durant toute l'année mais avec des pics saisonniers. Dans les régions sub-tropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. *P. falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme. C'est l'espèce la plus fréquemment observée, responsable de plus de 80 % des paludismes dit « d'importation » [14]. En France il représente 80 à 95% de la formule parasitaire. En zone endémique son incubation est de 7 à 12 jours.

➤ ***Plasmodium vivax***

Retrouvé surtout en Asie et en Amérique Latine ainsi que certaines régions d'Afrique. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des formes hypnozoites pendant 3 à 4 ans. Il est responsable de la fièvre tierce bénigne. Sa transmission s'arrête en dessous d'une température de 15°C. Bien que l'on suppose que le *Plasmodium vivax* soit absent de l'Afrique subsaharienne en raison de la mutation protectrice conféré par le phénotype Duffy négatif, des preuves récentes

suggèrent que les cas de *P. vivax* sont prévalent dans ces régions Il y a 2 espèces d'Anophèle révélées d'être le vecteur capable de transmettre *P.vivax*, *An. sinensis* et *An.Yatsushiroensis* en corée [20].

➤ ***Plasmodium ovale wallikeri* et *Plasmodium ovale curtisi***

Ces espèces sont essentiellement observées en Afrique tropicale, et sont aussi signalées en Asie du sud-est (Vietnam)[21]. La schizogonie exo-érythrocytaire varie de 15 jours à plusieurs mois. Ces espèces donnent des formes dormantes appelées hypnozoïtes responsables des accès de reviviscences.

➤ ***Plasmodium malariae***

Ce parasite se développe sous les tropiques comme en zone tempérée. Sa distribution est aujourd'hui sporadique et surtout tropicale. La schizogonie exo-érythrocytaire de *Plasmodium malariae* est capable de former aussi des accès de reviviscences (formes quiescentes du parasites) dans l'organisme qui pourront entraîner des réviviscences très tardives. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours) et un cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte[14].

➤ ***Plasmodium knowlesi***

Elle est retrouvée en Asie du sud-est particulièrement en malaisie, en zone forestière car il est étroitement lié à la répartition des singes, son hôte habituel. Il est morphologiquement proche de *P. malariae*. Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne [14].

3.1.4. Vecteur

Le vecteur du paludisme est un moustique culicidé du genre *Anophèles*. Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles mais toutes ne sont pas capables de transmettre le paludisme et seule la femelle, transmet la maladie [19].

3.1.5. Cycle de développement

La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de transmission de la maladie. Le cycle se déroule successivement chez l'Homme (phase

asexuée chez l'hôte intermédiaire ou schizogonie) et chez l'anophèle femelle (phase sexuée chez l'hôte définitif ou sporogonie)

3.5.1. Chez l'Homme

La transmission chez l'Homme se fait par la piqûre de moustiques infectés du genre Anophèles, le cycle chez l'homme est divisé en deux parties: une phase hépatique et une phase érythrocytaire [22].

➤ **La phase hépatique ou pré-érythrocytaire (exo-érythrocytaire)**

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle restent dans la peau pendant une trentaine de minutes. Beaucoup sont détruits par les macrophages, mais certains parviennent à gagner les hépatocytes où ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires (formes multinucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces) [14].

Chez certaines espèces, telles *P. vivax* et *P. ovale*, les sporozoïtes peuvent rester à l'état de dormance dans les hépatocytes, ces formes dormantes ne se développent qu'ultérieurement (périodes de reviviscence) [15].

➤ **la phase sanguine ou érythrocytaire**

Après leur libération suite à l'éclatement des schizontes hépatiques, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges et se transforment en trophozoïte jeune. La maturation de trophozoïte en schizonte se fait en 24, 48 ou 72 heures et contient 8 à 32 mérozoïtes en fonction de l'espèce plasmodiale. Ces mérozoïtes sont identiques d'un point de vue morphologique à ceux de la phase hépatique.

Après l'éclatement de l'hématie et la rupture des schizontes érythrocytaires, les mérozoïtes et les substances pyrogènes issues de la dégradation de l'érythrocyte sont libérés dans la circulation sanguine. Les mérozoïtes libérés pénètrent dans les globules rouges sains environnants et débutent un nouveau cycle de réplication érythrocytaire.

Tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment. La destruction des hématies se fait de façon synchrone : toutes les 24 heures pour *P. knowlesi*, toutes les 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et toutes les 72 heures pour *P. malariae*. Cette phase correspond à la phase clinique de la maladie. Après un certain nombre de cycles, certains trophozoïtes donnent naissance à des gamétocytes mâles et femelles [14].

3.5.2.1. Chez l'anophèle femelle : cycle sexué ou sporogonie.

Lors de son repas sanguin sur un individu infecté, le moustique ingère les gamétocytes, ceux-ci évoluent progressivement vers l'estomac de l'insecte. Le gamétocyte male donne un microgamète male par exflagellation et le gamétocyte femelle donne un macrogamète femelle. Le gamète mâle et femelle fusionnent pour former un œuf appelé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en un œuf mobile appelé oocyste[23], à l'intérieur duquel se développent les sporozoïtes, qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique ou ils seront inoculés chez un être humain lors du repas sanguin [15].

La durée du développement sporogonique varie en fonction des conditions climatiques, entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (température entre 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes, plus long pour *P. malariae* [14].

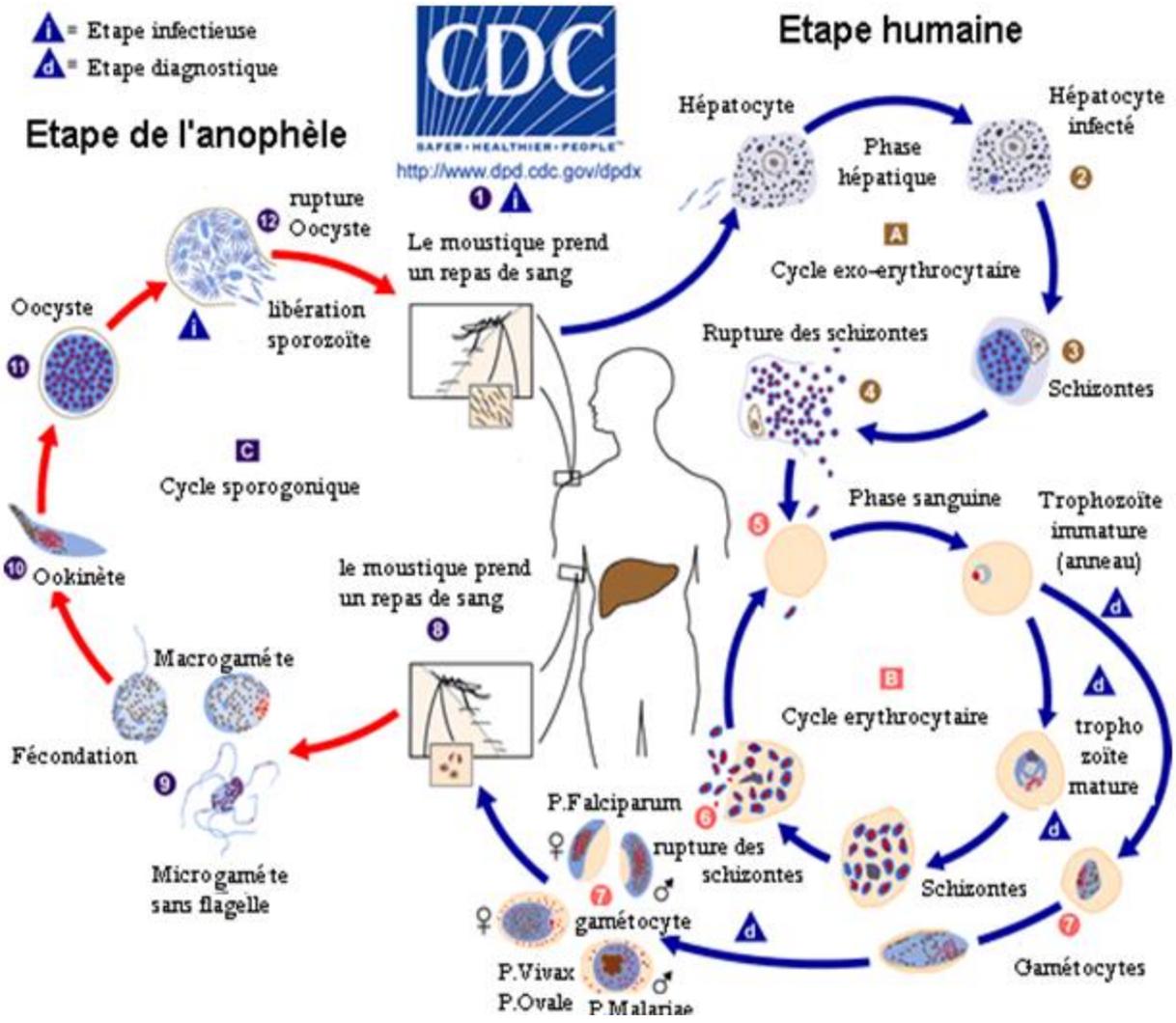


Figure 1 : Cycle Biologique du *Plasmodium*

Source: National center for infectious diseases (CDC, www.dpd.cdc.gov/dpdx), Atlanta, Georgia, Division of parasitic diseases (Department of Health and Human Services US)

3.1.6. Physiopathologie du Paludisme

Malgré de nombreux travaux récents sur la physiopathologie du paludisme, elle reste encore parfaitement élucidée. Cela s'explique par son caractère complexe et plurifactoriel. Les principaux mécanismes impliquent l'hôte et le parasite dans des interactions nombreuses et souvent synergiques [24].

3.1.6.1. Accès palustre simple

Les symptômes du paludisme commencent à se développer à partir du stade érythrocytaire du cycle de développement du parasite. La fièvre résulte de la libération dans la circulation de l'hémozoïne (pigment malarique) ayant des propriétés pyrogènes à la suite de la lyse des hématies. Les cytokines libérées par diverses cellules telles que l'IL-1, l'IL-6, la lymphotoxine β et le TNF- α , et les cellules endothéliales de l'hôte jouent aussi un rôle dans l'apparition de la fièvre [7]. Ces cytokines se comportent comme des pyrogènes endogènes en stimulant les centres thermorégulateurs hypothalamiques.

La fièvre n'apparaît que lorsque la parasitémie atteint le seuil pyrogène, son allure est variable d'un sujet à l'autre et d'une espèce parasitaire à l'autre. Au cours des accès de primo invasion, le cycle érythrocytaire est généralement non synchronisé. Lorsque les cycles se synchronisent progressivement, la fièvre prend alors son caractère de type intermittent, tierce ou quarte selon l'espèce [7]. La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive, une hémolyse importante peut aussi être à l'origine d'un ictère. Au niveau de la rate et accessoirement du foie, l'hyperplasie des cellules macrophagiques destinées à la phagocytose des hématies parasitées est à l'origine de l'hépto-splénomégalie. Pendant l'infection, le système phagocytaire débarrasse l'organisme non seulement des pigments malariques mais aussi des débris érythrocytaires, ce qui provoque l'hépto-splénomégalie [25].

3.1.6.2. Accès palustre grave

Tous les mécanismes physiopathologiques n'ont pas encore pu être élucidés mais plusieurs théories coexistent. La séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium*, l'adhésion des cellules endothéliales aux micro-vaisseaux (micro-agglutinations dans les vaisseaux capillaires du cerveau, rein, poumons, etc...) et la formation d'agrégats d'hématies parasitées et non parasitées sont à l'origine d'un ralentissement de la circulation avec hypoxie puis une anoxie des tissus nobles. D'autre part, l'intervention de cytokines pro-inflammatoires et autres médiateurs produits durant

la maladie s'associe probablement au phénomène de blocage circulatoire[26]. Les concepts physiopathologiques du paludisme grave font intervenir deux phénomènes interdépendants : la séquestration des hématies parasitées qui aboutit à une obstruction du microcapillaire par les globules rouges. Trois mécanismes concourent à ce phénomène : l'auto-agglutination, la formation de rosettes « rosetting » et la cytoadhérence.

3.1.6.3. Mécanismes immunitaires

Le système immunitaire à médiation cellulaire, impliquant les lymphocytes CD4+ et les macrophages, joue un rôle très important dans la pathogénèse du neuropaludisme. Les antigènes plasmodiaux facilitent le recrutement des macrophages et la libération de nombreuses cytokines pro inflammatoires dont l'Interféron gamma (IFN γ), le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6. Parmi ces cytokines libérées par les macrophages, le TNF- α est un acteur important. Expérimentalement, l'injection du TNF- α chez les souris reproduit la plupart des manifestations cliniques et biologiques du paludisme grave. On pense aussi que la libération du TNF- α stimulerait l'expression des récepteurs des knobs au niveau endothélial, donc contribuant à la séquestration.

Il faut rappeler que la fièvre observée au cours des accès palustres serait due à la libération dans le sang de l'hémozoïne (substance pyrogène résultant de la dégradation de l'hémoglobine par le *Plasmodium*) après éclatement des schizontes. Cette fièvre peut également être due à la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6[27, 28]. L'infection par *P. falciparum* stimule la réponse immunitaire de l'hôte. Ces réponses mettent en jeu le système immunitaire inné aussi bien que le système adaptatif.

L'immunité innée intervient dès les premières heures de l'infection, Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque des facteurs érythrocytaires comme le trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS), groupe sanguin Duffy négatif, et des facteurs non érythrocytaires comme le système HLA et les facteurs ethniques[24].

L'immunité adaptative s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue et joue un rôle essentiel dans la protection contre le paludisme. Elle n'est pas stérilisante car en zone d'endémie palustre ou la transmission est stable, le portage du parasite sans manifestations cliniques est fréquent. Cet état immunitaire permet de contrôler la parasitémie à un seuil qui n'entraîne pas les manifestations cliniques du paludisme. En revanche, elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Ce qui fait que, en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie à partir de l'âge de 4 à 6 mois lorsque la protection maternelle transmise s'amenuise et jusqu'à 4 à 6 ans. Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense il est exceptionnel qu'un sujet adulte fasse un accès grave.

Cette immunité ne se développe qu'après une longue période d'exposition, mais elle n'est ni totale et ni définitive[24].

3.1.7. Diagnostic du paludisme

La goutte épaisse et le frottis sanguin sont les deux examens de référence permettant la mise en évidence du parasite dans le sang au microscope. Ces techniques permettent de détecter rapidement le *Plasmodium* dans le sang, la quantification de la charge parasitaire et la détermination de l'espèce plasmodiale.

Les tests de diagnostic rapide immunochromatographiques sont utilisés aussi pour le diagnostic sérologique du paludisme. Le principe de ces tests consiste à détecter les protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes HRP-2 ou enzymes pLDH, aldolase, etc.), en chromatographie sur un support solide, Biologie moléculaire.

3.1.8. Prise en charge du paludisme

3.1.8.1. Mesures préventives

Les mesures préventives visent à protéger soit contre l'infection, soit contre le développement de la maladie chez les individus infectés. Il n'existe actuellement aucun vaccin autorisé sur le marché contre le paludisme, Un essai vaccinal contre *P.*

falciparum est en cours d'évaluation en Afrique sub-saharienne. Les différentes stratégies de prévention mise en œuvre au Mali selon les recommandations de l'OMS sont la lutte anti vectorielle (utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée, l'utilisation de biolarvicides pour la destruction des gîtes larvaires ; la pulvérisation intra domiciliaire), le Traitement Préventif Intermittent (TPI) avec la Sulfadoxine-Pyriméthamine pendant la grossesse ; la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois qui consiste à administrer quatre doses de SP et Amodiaquine (AQ) à un mois d'intervalle pendant la période de haute transmission [2].

3.1.8.2. Traitement curatif

L'Organisation mondiale de la santé a établi les recommandations pour le traitement du paludisme [29].

- a. **Pour le traitement curatif du paludisme simple**, l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) est recommandée par le programme national de lutte contre le paludisme au Mali.

Les différentes options thérapeutiques recommandées par le Programme National de Lutte Contre le paludisme au Mali dans le cadre de l'OMS : pour le traitement des accès palustres simples sont les suivantes :

- Artéméther-Luméfantrine,
- Artésunate + Amodiaquine (dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'Amodiaquine en monothérapie est supérieur à 80%),

- b. **Pour le traitement des accès graves**, l'artésunate injectable est le médicament de première intention en raison de 2,4 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) suivi par la même dose en 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. En l'absence d'Artésunate injectable, l'Artéméther (3,2 mg/kg de poids corporel en intramusculaire le J1 puis 1,6 mg/kg par jour) ou la quinine injectable (20 mg de sel de quinine/kg à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8h en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de

soluté glucosé à 10% ou 5% sauf chez les diabétiques ou il est remplacé par salin isotonique). D'autres médicaments seront donnés en fonction des manifestations cliniques comme la fièvre, les convulsions et l'hypoglycémie etc...

Chez les femmes enceintes, seule la quinine a fait la preuve à son innocuité parmi les cinq médicaments vus précédemment, bien que la méfloquine ne soit plus contre-indiquée et l'association atovaquone/proguanil soit utilisable en cas de nécessité ; l'Artéméther-luméfantrine, déconseillée au premier trimestre de la grossesse, peut être prescrite aux deuxième et troisième trimestres [29].

Pour le traitement de l'accès palustre à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. knowlesi*, la chloroquine garde sa place sur les souches sensibles. Chez l'adulte, la chloroquine est le traitement de choix : 25 mg/kg en 3 jours (soit environ 25 mg/kg de dose totale répartie sur 3 jours : 10 mg/kg les deux premiers jours, 5 mg/kg le troisième). Sans dépasser la dose maximale pour 60 kg de poids corporel.

Chez le petit enfant, c'est le sirop (25 mg par cuillère-mesure) en raison de 10 mg/kg par jour pendant 2 jours, 5 mg/kg le troisième jour. Pour prévenir les accès de reviviscence à *P. vivax* ou *P. ovale*, la primaquine en fait le traitement des rechutes à *P. vivax* et *P. ovale* et active sur les formes hépatocytaires (hypnozoïtes). Il est maintenant recommandé de prescrire la primaquine dès le premier accès, après avoir éliminé un déficit en G6PD chez le patient [14].

3.2. Charbon activé

3.2.1 Description du charbon activé

Le charbon activé est tout charbon ayant subi une préparation particulière lui conférant la propriété de fixer et de retenir certaines molécules amenées à son contact dans le but de devenir un adsorbant efficace. C'est un matériau constitué essentiellement de matière carbonée à structure poreuse. Il s'agit d'une structure amorphe composée principalement d'atomes de carbone, généralement obtenue après une étape de carbonisation d'un précurseur à haute température. Le charbon activé est un adsorbant connu depuis longtemps, il se caractérise, notamment par sa grande surface spécifique et sa structure poreuse lui permettant de piéger beaucoup de substances [30, 31].

Son nom scientifique est *Carbo vegetabili*, les noms communs sont charbon actif, charbon activé, sa Classification botanique est carbone de bois et présenté sous forme de poudre, gélules et granules.

Parmi les antidotes capables de neutraliser des toxines, le charbon activé est le plus anciennement connu bien depuis longtemps. Dès le début du XIX^{ème} siècle, le charbon activé était introduit dans le traitement des intoxications, des surdosages médicamenteux et ses propriétés absorbantes ont été décrites vers les années 1791. Néanmoins, ses vertus thérapeutiques ne furent réellement mises en pratique qu'en 1908. Découvert en 1963 par HOLT et HOLZ, ce produit est de plus en plus utilisé, grâce à de nombreuses études qui ont amené à une meilleure connaissance de son efficacité et de ses limites dans le traitement des intoxications [32].

De nos jours, les innovations dans la fabrication et l'utilisation du charbon actif sont conduites par la nécessité de réutiliser des ressources naturelles et d'empêcher la pollution environnementale. Ainsi, de nombreux progrès ont été obtenus sur l'optimisation de ces matériaux carbonés, aussi bien au niveau de leur fabrication (origine, contrôle de la taille des pores, mise en forme) que de leur régénération [30].

3.3.2. Structure et nature chimique du charbon activé

La structure et la nature chimique du charbon activé évoluent au cours des processus de carbonisation et d'activation. Le charbon activé est un charbon ayant subi un traitement d'activation qui le confère une surface spécifique très développée. Il a une structure spongieuse faite de minuscules cristaux de graphite plus ou moins bien reliés entre eux, chaque microcristal étant constitué d'un empilement de quelques 10 à 20 feuillets cristallins. Le charbon activé présente de nombreux pores en forme de fissures coniques (macro ou micropores). Les différences dans la structure, le nombre et la dimension des pores sont fonction des matières premières et du procédé d'activation des charbons.

Les processus de polymérisation et de polycondensation débutent vers 400°C, avec une augmentation de la teneur en carbone sous forme de cycles aromatiques

condensés. La montée de la température facilite le réarrangement de la matière organique et permet le développement d'un réseau de micro-pores qui seront de véritables pièges aux molécules indésirables. En continuant de chauffer, la structure devient de plus en plus poreuse, provoquant ainsi une compression sur les parois des différents pores et par conséquent diminue leur volume. Au-delà de 1000°C, on aboutit à une structure cristalline de type graphitique.

La porosité est classifiée de la manière suivante :

- Micropores : largeur inférieure à 2 nm.
- Mésopores : largeur entre 2 nm et 50 nm.
- Macropores : largeur supérieure à 50 nm.

Seuls les micropores et les mésopores contribuent à la capacité d'adsorption des charbons activés [33].

Les matières premières les plus employées pour la préparation des charbons activés sont la tourbe, la houille, le lignite, le pétrole, le fruit de coprah et de coco, les bois de pin, bouleau et peuplier. L'activation est la principale étape du procédé de fabrication. Les charbons à usage thérapeutique dits « charbons médicinaux » sont généralement préparés par pyrolyse à partir des bois résineux, lavés à l'acide pour éviter tout relargage de produits toxiques, et activés par courant gazeux oxydant pour réaliser un fin réseau de pores, augmentant ainsi la surface spécifique totale du charbon [32].

3.2.3 Propriétés du charbon activé

Les charbons activés sont hydrophobes et la plupart se mouillent mal à l'eau. Par contre, les grandes surfaces de charbon actif absorbent fort bien la vapeur d'eau, avec comme conséquence un abaissement de leur capacité absorbante. Un réchauffement à 1800 ou le passage d'air sec suffit à régénérer le charbon activé anhydre. L'adsorption est un phénomène de surface par lequel des molécules se fixent sur la surface de l'adsorbant par des liaisons faibles [33].

Le charbon est reconnu depuis fort longtemps pour ses puissantes capacités de désintoxication de l'organisme. Il fixe tout ce qui est indésirable dans le corps, et peut

être administré par voie orale ou par sonde nasogastrique, en particulier sous forme de poudre. Il est bien toléré, présente un excellent profil d'innocuité, bien documenté, et est relativement peu coûteux [6].

L'effet adsorbant de charbon activé sur une gamme de cytokines induites par les endotoxines dans la circulation sanguine a été rapporté par les études et que ce produit est utilisé depuis de nombreuses années en clinique dans le traitement des maladies chroniques du rein, par modulation indirecte de l'inflammation [6]. L'intestin étant une paroi poreuse, il s'y effectue un travail de dialyse par le principe de l'osmose. Il produit un équilibre entre les concentrations de produits solubilisés de part et d'autre de la paroi. Donc, si l'intestin est encombré, les réseaux lymphatiques ne peuvent dégorger dans celui-ci. Le charbon, en libérant l'intestin, active la désintoxication de la lymphe et du sang par le biais du pompage osmotique.

3.2.4. Utilisations du charbon activé

Le charbon est utilisé dans beaucoup de domaines, notamment en industrie et en chimie. Il a été utilisé dans le domaine médical en tant que chélateur dans un grand nombre d'intoxications, toute fois les indications ont été très restreintes en raison des délais de prise en charge, le charbon activé cesse d'être utile au-delà de 3-4 heures après l'intoxication. Il est utilisé dans les cas suivants : l'ingestion de substances toxiques, suite à une anesthésie générale pour aider l'organisme à évacuer les produits de l'anesthésie, gastro-entérite et les ballonnements etc...

En outre il fournit une aide insoupçonnée pour soulager les troubles digestifs comme la mauvaise haleine, le hoquet chronique, les flatulences et l'aérophagie, la turista, les diarrhées, et les douleurs abdominales [34].

Le charbon activé n'a ni goût, ni odeur. En absence d'ulcère gastroduodéal évolutif ou d'occlusion intestinale, le charbon activé n'a pratiquement aucune contre-indication.

4. Méthodologie

4.1. Cadre d'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un partenariat entre le MRTC/FMOS-FAPH/USTTB et les instituts nationaux de santé des Etats Unis d'Amérique (NIH /NIAID) sur un projet de recherche sur le paludisme à *Plasmodium falciparum* au Mali.

4.2. Site d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le village de Kéniéroba, situé à 65km au sud-ouest de Bamako, dans la commune rurale de Bancoumana sur la route RN15. Refondé par Maré Famissa KEITA après son déclin pendant le règne de Samory Touré, qui fit réunir ses frères dispersés sur la terre de leur ancêtres d'où le nom Kéniéroba. Il est limité au sud-est par Fourda, au nord par Nanguilabougou et à l'ouest par Ticko. Il compte environ (2593) habitants, qui sont essentiellement les Malinkés, les Peulhs et les Bambaras (recensement MRTC/FMPOS 2014). C'est une zone d'endémie palustre avec une transmission forte et saisonnière de 5 à 6 mois.

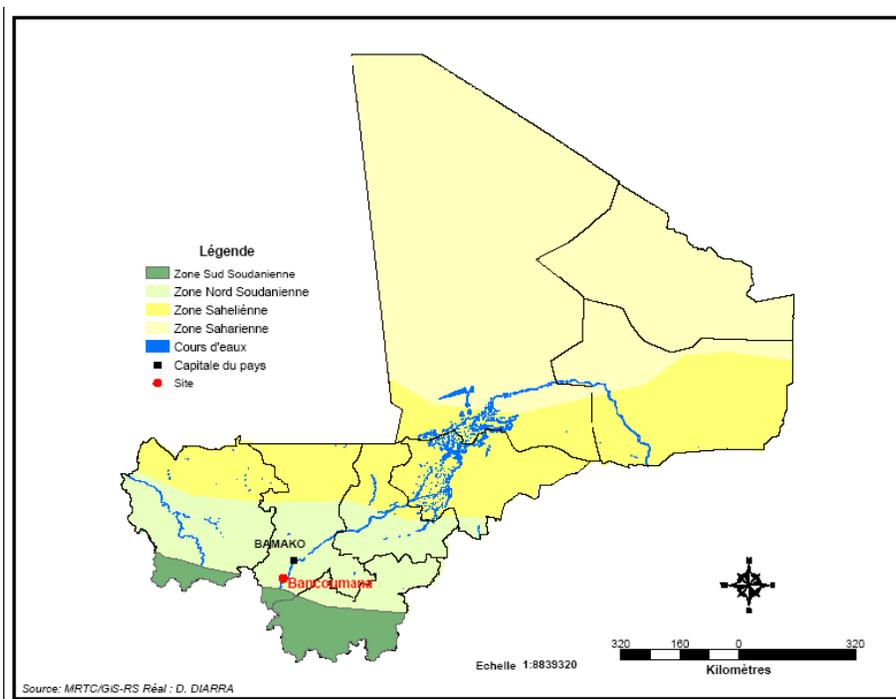


Figure 2 : Carte du Mali avec la commune rurale de Bancoumana

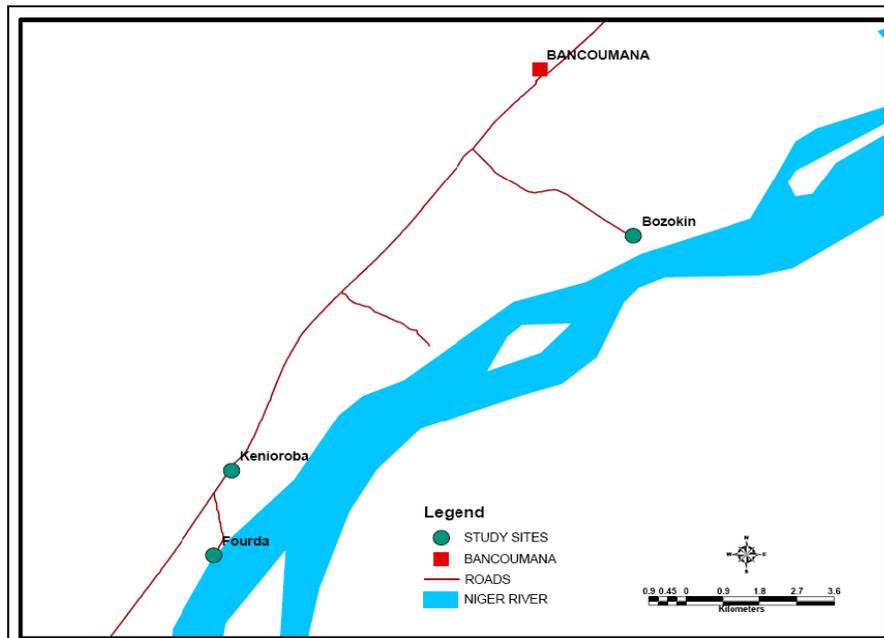


Figure 3 : Situation du village d'étude dans la commune rurale de Bancoumana

Source: Unité GIS MRTC/FMPOS

4.2.1. Végétation/hydrographie/climat

Le village de Kéniéroba est situé le long du fleuve Niger (Djoliba) qui constitue le principal réseau hydrographique. La couverture végétale originale rencontrée sous un climat soudano-guinéen marque la transition entre la savane arborée et la forêt guinéenne. Ce type de végétation existe encore à l'état délictuel au niveau des bois sacrés et le long du fleuve Niger.

Les feux de brousse, l'exploitation du bois de chauffage, les défrichements nécessaires aux cultures ont profondément dégradé cette végétation, devenant propice à l'implantation des moustiques.

La savane arborée constitue la principale formation végétale mais aussi quelques galeries forestières, on distingue:

- une strate arborée avec les espèces telles que *Bombax costatum* (kapokier), *vitellaria paradoxa* C.F. Gaertn. (Karité), *Parkia biglobosa* Jacq. (Néré), *Tamarindus indica* L. (tamarinier), *Manguifera indica* L. (manguier) ;
- une strate arbustive composée de *Combretum micranthum* G. Don (kinkéliba) ; *Guieras senegalensis* JF.Gmel (kundiènbambara), *Cassia sieberiana* DC (case de sieber, sindja (Pular));
- une strate herbacée ou savane de graminées dont *Cymbopogon giganteus* Chiov. (Tièkala), *Pennisetum pedicellatum* Trinet *Andropogon sp* (Ouaga) ;
- une galerie forestière caractéristique de la savane guinéenne se forme le long du fleuve Niger.

Le village se situe dans une zone climatique soudano-guinéenne où deux grandes saisons se succèdent : la saison des pluies de juin à octobre et la saison sèche de novembre à mai. Une courte saison de transition s'étalant de novembre à janvier que les communautés rurales désignent sous l'appellation vernaculaire de fôbônda qui se caractérise par un adoucissement voire un rafraîchissement des températures par l'arrivée des vents des côtes atlantiques de l'harmattan.

L'habitat de type traditionnel est constitué de cases rondes et rectangulaires en terre battue et aux toitures en chaumes coniques, mais quelques maisons ont des toitures en tôle. Ces différents types de maisons propices au repos des moustiques, favorisent le contact fréquent entre les moustiques et les hommes responsable de l'agressivité Anophélienne élevée. L'environnement physique des villages est propice à la prolifération des moustiques maintenant ainsi la transmission du paludisme. Les villages sont situés dans une grande plaine qui s'étend jusqu'au fleuve Niger. La plaine présente de nombreuses retenues d'eau pendant la saison des pluies. C'est une plaine de riziculture. Les retenues d'eau avec des crevasses naturelles du sol peuvent être des gîtes larvaires potentiels. Pendant la saison des pluies, il existe des cultures intra domiciliaires et une prolifération d'herbes sauvages dans le village, contribuant ainsi à augmenter la densité et l'agressivité des moustiques.

La température la plus élevée se situe à ~40°C au mois de mai et la plus basse est voisine de 18°C aux mois de décembre-janvier. La température moyenne annuelle est

autour de 23°C. D'une manière générale, le climat y est assez agréable et la végétation est luxuriante.

La faune entomologique est constituée d'invertébrés et d'arthropodes. *Anophèles gambiae* et *An .funestus* abondent dans les villages où ils assurent la transmission du paludisme et de la filariose de Bancrofti surtout en saison des pluies. Les similis transmettent l'onchocercose durant l'hivernage tandis que les glossines (mouche tsé-tsé) transmettent la maladie du sommeil. *Anophèles gambiaes* est le vecteur majeur du paludisme rencontré dans la zone d'étude.

4.2.2. Infrastructures socio-sanitaires

La commune de Bancoumana dispose :

- dans le domaine de l'éducation :

Dix (10) écoles publiques dont 4 seconds cycles

Trois (03) écoles communautaires

Sept (07) medersas communautaires

Dix Huit (18) centres d'alphabétisation.

- dans le domaine de la santé :

Quatre (04) dispensaires (Kéniéroba, Djiguidala, Ouoronina et Niamé)

Cinq (05) maternités

Huit (08) dépôts pharmaceutiques

Un CSCOM: celui de Bancoumana

Une pharmacie (officine privée).

4.2.3. Activités socio-économiques et culturelles

Les activités socio-économiques dominantes dans la commune rurale de Bancoumana sont marquées par l'agriculture, l'élevage, la pêche, l'artisanat, le commerce et la cueillette.

L'agriculture constitue la principale activité économique des populations. La plaine de Bancoumana est propice aux cultures vivrières et industrielles. Aux abords du village, dans les retenues d'eau (deux digues), la culture du riz (*Oryza sativa* L., *O. glaberrima* S.) est très développée. Celle du sorgho (*Sorghumvulgare* J.), du mil (*Pennisetum typhoides* Stapf. & Hubb), du maïs (*Zeamays* L.), du haricot (*Vignaun guiculata* L.), du papaye (*Caricapapaya* L.), de l'orange (*Citrus sinensis* L.) et du citron (*Citrus limonumrisso*) a lieu surtout dans les alentours des concessions ou dans des jardins.

La culture du dah (*Hibiscus sabdariffa* L.), du coton (*Gossypium barbadense* L.), de l'arachide (*Arachishypogae* L.), de la courge (*Cucurbitapepo* L.), du melon (*Cucurmis melo* L.), de concombre (*Cucumis sativus* L.) de l'oignon (*Allium cepa* L), de la patate douce (*Ipomoeabatatas*L.), de la pomme de terre (*Solanum tuberosum* L.), du piment (*Pimenta officinalis* Lind L.), de la poivre de guinée (*Capsicum annum* L.), du tabac (*Nicotiana tabaccum* L.), du cotonnier (*Gossypium herbaceum* L.), du sésame (*Sesamum indicum* L.), de la tomate (*Solanum lycopersicum* L.), de la banane (*Musa paradisiaca* L.) ainsi que d'autres produits maraîchers constituent d'importantes sources de revenu pour la population. La taille des exploitations est très variable et dépend de la capacité du travail potentiel de la famille ainsi que du patrimoine foncier.

L'élevage des ovins, des caprins et des bovins y est pratiqué comme une activité économique secondaire. On y retrouve aussi quelques équidés (ânes et chevaux) utilisés comme animaux de trait. La plupart des villageois thésaurisent leurs revenus dans l'élevage et dans les cultures industrielles.

La pêche est également pratiquée par les ethnies Bozo et Somono principalement dans les villages de Fourda et de Bozokin.

L'artisanat local est peu développé (cordonnerie, forgerie, maçonnerie, poterie).

En dehors de la commercialisation des produits agricoles, le commerce des produits de consommation courante y est pratiqué. Une foire hebdomadaire a lieu à Kéniéroba chaque jeudi favorisant ainsi le phénomène d'automédication par la circulation facile des médicaments.

L'islam représente la religion la plus dominante avec 95% de sujets qui s'en déclarent. Cependant, les religions traditionnelles sont assez présentes dans certaines grandes familles et sont visibles dans les pratiques quotidiennes de la vie socioculturelle pouvant avoir un impact sur la prise en charge du paludisme.

4.3. Type et période d'étude

Nous avons mené une étude évaluative qui consistait à déterminer l'effet de l'administration du charbon activé par voie orale sur l'efficacité parasitologique du traitement intraveineux de l'artésunate chez les patients atteints du paludisme non compliqué à Kéniéroba du mois d'aout à décembre 2013.

4.4. Population et échantillonnage

Notre population d'étude était composée des enfants et adolescents de moins de 17 ans reçus au centre de santé de Kéniéroba pour suspicion de paludisme.

L'échantillonnage était aléatoire, une randomisation sans remise des enveloppes contenant soit artésunate + charbon ou artésunate + eau a été faite. L'échantillon était constitué de 71 repartis de façon aléatoire entre les deux bras dont 36 dans le bras charbon et 35 dans le bras eau.

4.4.1. Critère d'inclusion

- être âgé de 2 à 17 ans ;
- résider à Kéniéroba ;
- présenter un accès palustre simple à *P. falciparum* ;
- avoir une parasitémie comprise entre 10 000 et 70 000 trophozoïtes/ μ l ;
- Accepter de participer volontairement à l'étude ;
- avoir la capacité de prendre les médicaments oralement.

4.4.2. Critères de non d'inclusion

- avoir un accès palustre sévère ;
- vomissements répétitifs ;
- maladie psychiatrique ;
- autres espèces que *Plasmodium falciparum*

4.5. Variables mesurées

- ✓ Sociodémographiques : l'âge, sexe
- ✓ Clinique : la température ;
- ✓ Biologiques : le taux d'hémoglobine ;
- ✓ Parasitologique : parasitémie

4.6. Techniques de laboratoire

- La goutte épaisse et frottis mince : la goutte épaisse et le frottis mince sont des techniques qui permettent de déterminer l'espèce plasmodiale et aussi la quantification de la charge parasitaire (cf annexe1) ;
- Le taux d'hémoglobine : le taux d'hémoglobine a été mesuré en utilisant l'appareil HemoCue® Hb201 (cf annexe2).

4.7. Définitions opérationnelles

- Accès palustre simple : tout enfant ayant au moins un symptôme du paludisme, confirmé par la présence du *Plasmodium falciparum* dans le sang par la goutte épaisse sans signes de gravité.
- Paludisme grave : tout cas de paludisme confirmé par la goutte épaisse avec au moins un signe de gravité : parasitémie quelle que soit la densité et présenté l'un des éléments quelconque suivants : coma (score de coma Blantyre ≥ 2 , convulsions, prostration sévère, anémie sévère (taux d'hémoglobine ≤ 6 g/dl), détresse respiratoire, hypoglycémie (glycémie ≤ 40 mg/dl) la jaunisse/ ictère, choc (pression artérielle systolique ≤ 70 mm hg, pouls rapide, extrémités froides), cessation de manger et boire, vomissements répétitifs.
- Fièvre : température axillaire $> 37,5^{\circ}\text{C}$

4.8. Déroulement de l'étude

Avant le démarrage de l'étude, une autorisation communautaire a été obtenue auprès du chef du village, des chefs de familles et des autorités communautaires et administratives.

En Aout 2013, nous avons procédé à l'inclusion des sujets dans l'étude. Un consentement individuel éclairé et volontaire était obtenu auprès du parent/tuteur de

chaque participant avant son inclusion, une copie du consentement était remise au parent/tuteur. Pour chaque enfant reçu en consultation au centre de santé de Kéniéroba, un interrogatoire était fait suivi de l'examen physique et d'un prélèvement capillaire pour la confirmation par la goutte épaisse/frottis mince. Si le patient était éligible, un prélèvement veineux était effectué par la suite pour d'autres analyses.

Pour chaque cas confirmé de paludisme, un tirage sans remise d'une enveloppe était fait pour déterminer le bras du traitement : artésunate + CAO comme bras d'intervention et artésunate + eau comme placebo. Le charbon était administré à 6 Heures, 12 Heures et 18 Heures après l'administration de l'artésunate. Un prélèvement était fait chez chaque enfant à l'aide d'un cathéter pour déterminer la parasitémie et la réalisation des confettis à des intervalles réguliers. Tous les enfants inclus dans l'étude ont été suivi pendant 3 jours au cours desquels un prélèvement était fait pour déterminer la parasitémie et réaliser les confettis. Les microscopistes étaient aveugles aussi au traitement reçu par le patient pour éviter les biais, seuls les investigateurs cliniques n'étaient pas aveugles. Après la lecture de la lame de goutte épaisse, la fiche de lecture était remise au clinicien pour compléter le CRF.

4.9. Collecte des données

Les informations ont été collectées sur les formulaires de rapport de cas (CRF) contenant les données cliniques et de laboratoires. Un contrôle de qualité était effectué chaque jour pour corriger les incohérences avant la validation. Les données sociodémographiques étaient reportées dans le registre de consultation du centre.

4.10. Gestion et analyse statistiques des données

Les données ont été saisies sur Microsoft Excel 2007 et analysées avec les logiciels stata 14. Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de figures. Le test Khi2 de Pearson a été utilisé pour comparer les signes du paludisme entre les deux bras et le test de Student pour comparer la moyenne parasitaire entre différents groupes, la régression linéaire a été utilisée pour étudier la relation entre la parasitémie et les

variables explicatifs comme le sexe et la classe d'âge ; le seuil de signification a été fixé à 5%.

4.11. Considération éthique

Cette étude a été revue et approuvée par les comités d'éthique des facultés de Médecine et d'Odontomatologie, et de Pharmacie de Bamako et des instituts nationaux de santé des Etats-Unis d'Amérique. Sur le terrain, la communauté a été informée de tous les aspects de l'étude. La sécurité et la confidentialité ont été assurées par les investigateurs de terrain, seul le numéro d'étude était porté sur le CRF.

5. Résultats

Au total, nous avons recensé 71 enfants âgés de 2 à 10 ans dont 36 ont reçu l'AS en IV + CAO et 35 l'AS en IV seul.

5.1. Résultats descriptifs

Tableau II : caractéristiques sociodémographiques des participants de l'étude

Caractéristiques sociodémographiques	bras charbon(%)	Bras sans charbon(%)	Total n(%)
Classe âge			
1-5 ans	12(38,7)	19(61,3)	31(43,7)
6-10 ans	24(60)	16(40)	40(56,3)
Sexe			
Masculin	16(48,5)	17(51,5)	33(100,0)
Féminin	20(52,6)	18(47,4)	38(100,0)

Globalement, les enfants de la classe d'âge 6-10 ans étaient majoritaires par rapport à ceux de 1-5 ans, soit 56,3%. L'analyse par bras d'intervention montre que la classe d'âge 1-5 an était plus représentée dans le bras sans CAO (61,3%) et celle de 6-10 ans dans le bras avec CAO (60%).

Le sexe ratio était comparable dans les deux bras respectivement 1,25 et 1,05 dans le bras avec CAO et sans CAO en faveur du sexe féminin.

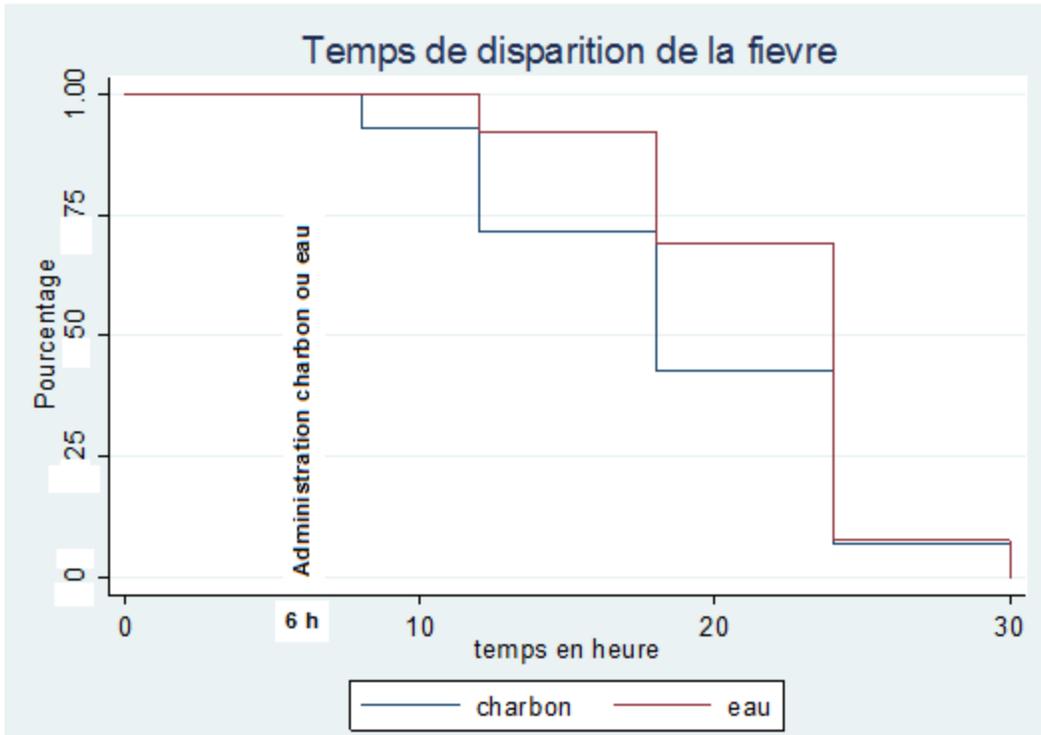
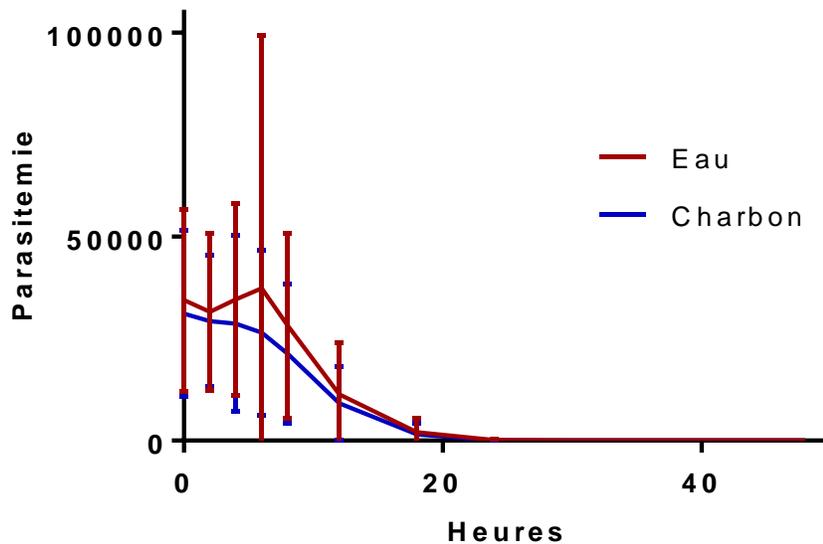


Figure 4 : proportion des sujets présentant la fièvre dans les 24 heures après administration de l'artésunate en fonction des deux bras d'intervention.

La disparition de la fièvre a été observée d'abord chez les enfants dans le bras charbon 2h de temps après la prise de charbon contrairement aux enfants dans le bras eau ou cette disparition a été constatée 6h de temps après. A 24h, le temps de disparition de la fièvre était presque le même entre les deux bras.

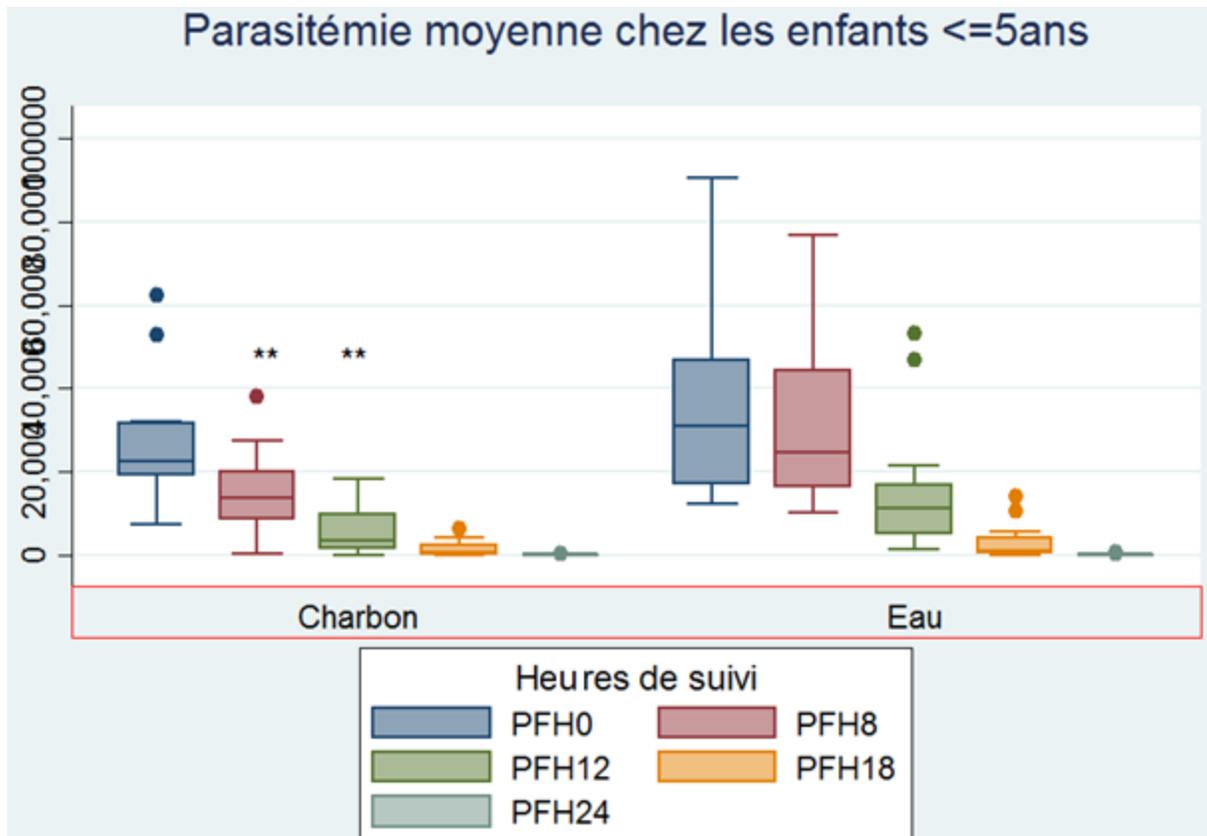
5.2. Résultats analytiques



1/2 temps de clairance Charbon=9,087 heures
1/2 temps de clairance Eau=10,94 heures

Figure 5 : Temps de clairance de la parasitémie moyenne chez les enfants en fonction des bras d'intervention.

De façon générale, nous avons observé une bonne clairance de la parasitémie dans les deux bras de traitement. Cependant, la clairance était beaucoup plus rapide dans le bras du charbon comparé au bras d'eau avec des demi-vie de clairance respective de 9,087 heures et 10,94 heures. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($P > 0,05$)



* : significative

Figure 6 : Clairance parasitaire chez les enfants de 1-5ans en fonction des bras d'intervention.

Nous avons constaté une diminution significative de la parasitémie moyenne chez les enfants de 1 à 5 ans du bras charbon dans les 12h qui ont suivi l'administration du charbon ($p < 0,05$).

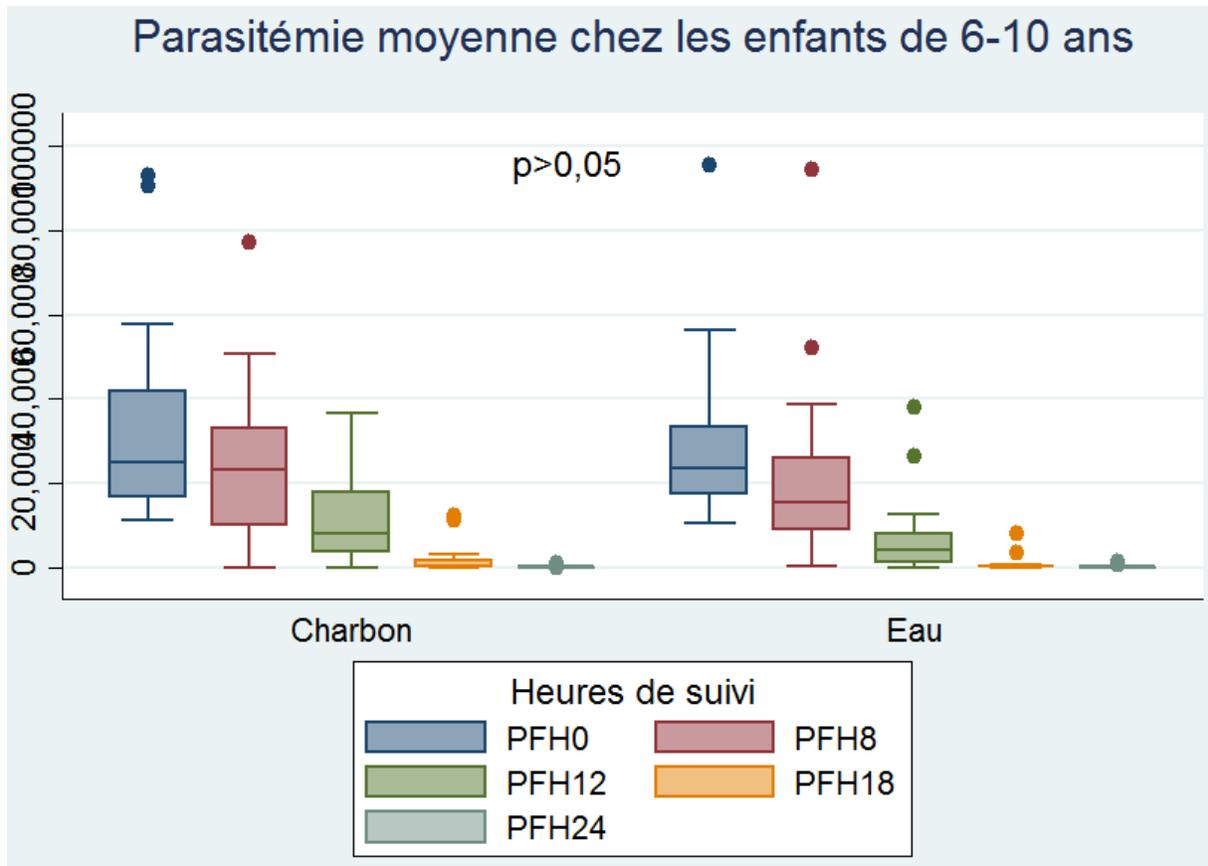


Figure 7 : Clairance parasitaire chez les enfants de 6-10 ans en fonction des bras d'intervention

Nous n'avons pas observé de différence significative de la parasitémie moyenne en fonction du bras d'intervention dans le temps ($p > 0,05$).

Tableau III : relation entre la parasitémie la classe d'âge, le sexe et le bras d'intervention

Variables	Ho	p	H8	p	H12	p	H18	p	H24	p
Sexe										
Masculin	0		0		0		0		0	
Féminin	797	0.8	-1367	0.7	939	0.7	224	0.7	-33	0.5
Classe d'âge										
1-5 ans	0		0		0		0		0	
6-10 ans	-1210	0.8	-156	0.9	-1249	0.6	-684	0.3	39	0.4
Bras du traitement										
Eau	0		0		0		0		0	
Charbon	-3050	0.5	-6800	0.1	-1959	0.4	-411	0.5	-68	0.2

Après ajustement en fonction de la classe d'âge et du sexe, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les clairances parasitaires moyennes dans les deux bras d'intervention. ($p > 0,05$).

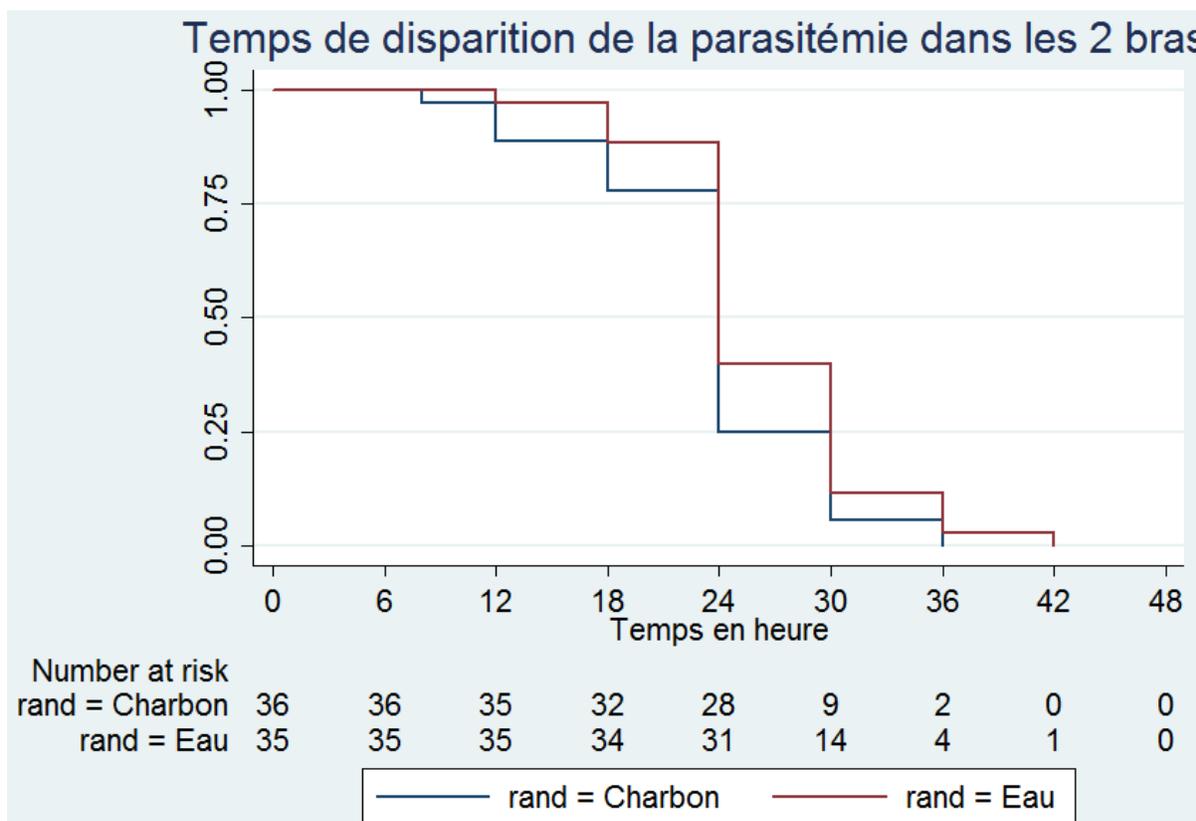


Figure 8 : Courbe de survie de la parasitémie chez les enfants en fonction des bras d'intervention.

De façon générale, la diminution de la parasitémie moyenne était observée dans les deux bras, mais les enfants du bras charbon ont éliminé leur parasite avant les 42h qui ont suivi l'administration de l'artésunate comparativement à ceux dans le bras d'eau dont la disparition complète a été observée à 48h. Les enfants du bras charbon étaient les premiers aussi à commencer la clairance parasitaire juste après son administration.

6. Commentaires et discussion

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un partenariat entre le MRTC/FMOS-FAPH/USTTB et les instituts nationaux de santé des Etats Unis d'Amérique (NIH /NIAID) sur un projet de recherche sur le paludisme à *Plasmodium falciparum*. L'étude s'est déroulée au centre de santé de Kéniéroba situé à seulement 20km de Bancoumana où le MRTC a une grande expérience de recherche clinique. La prévalence du paludisme dans cette zone est très élevée surtout chez les enfants de moins de 5 ans, d'où la justification du choix de ce site d'étude.

Notre étude avait pour but d'évaluer l'effet de l'administration concomitante du charbon activé et l'artésunate en IV sur la clairance de *Plasmodium falciparum*, et la disparition de la fièvre chez les enfants à Kéniéroba au cours de la saison de transmission palustre 2013 et 2014.

Au total, nous avons inclus 71 enfants de 2 à 10 ans dans cette étude. La classe d'âge 6-10 ans était majoritaire par rapport à celle de 1-5 ans. Cependant en fonction des bras d'intervention, la classe d'âge 1-5 ans était plus représentée dans le bras d'eau (61,3%) et celle de 6-10 ans dans le bras charbon (60%) mais cette variation n'était pas significative ($p>0,05$). Dans l'ensemble, le sexe ratio était en faveur du sexe féminin avec 1,2 (tableau II) [35].

Au cours de cette étude, nous avons observé une bonne efficacité clinique et biologique de l'artésunate comme témoignée par la disparition de la fièvre et la très rapide clairance de la parasitémie (Tableau II et figure 8). Nos résultats sont comparables à ceux observés dans d'autres études menées au Mali [36, 37]. Une clairance totale de la parasitémie a été observée chez tous les patients avant 48 heures après la première administration de l'artésunate. La disparition de la fièvre peut être assimilée à une efficacité clinique du traitement anti paludique même si presque tous les patients inclus dans cette étude avaient reçu un antipyrétique, en occurrence du paracétamol. La disparition de la fièvre a été observée d'abord chez les enfants dans le bras charbon 2h de temps après la prise de charbon contrairement aux enfants dans le

bras eau où cette disparition a été constatée 6h de temps après. A 24h, le temps de disparition de la fièvre était comparable entre les deux bras (figure 4).

La clairance de la parasitémie était globalement comparable dans les deux bras de l'étude (Figure 5). L'âge étant un facteur influençant la clairance poste artésunate [36], nous avons analysé la clairance parasitaire en fonction des classes d'âge. Nous avons observé une plus grande clairance de la parasitémie aux heures précoces (heure 8 et heure 12) après l'administration de l'artésunate dans le bras CAO $P < 0.05$ (figure 6), Cette observation pourrait être due à la faiblesse de la taille de notre échantillon.

De façon globale, la clairance parasitaire était plus rapide chez les enfants sous charbon avec des demi-vies de clairance respective de 9,087 heures et 10,94 heures (figure 5). Cette différence était observée dès la première heure après l'administration du charbon, soit 7h après celle de l'artésunate. A 24h, 75% des enfants du bras avec charbon avaient éliminé leurs parasites contre 60% pour les enfants du bras sans charbon. La clairance totale des parasites a été observée chez les enfants du bras charbon à 36 heures contre 42 chez les enfants du bras sans charbon (figure 8). Ces observations suggèrent un effet bénéfique de l'administration concomitante de charbon activé et l'artésunate sur la clairance parasitaire. Nous n'avons aucune explication biologique à ces observations, le Charbon activé n'ayant aucune action anti plasmodique connue à ce jour. Bien que l'effet du charbon actif sur la clairance parasitaire n'est pas encore bien documenté, son effet sur la réduction de la progression de la maladie et la survenue du paludisme cérébral a été rapporté dans les études expérimentales chez les souris, toutefois cette étude n'a pas observer son effet sur la parasitémie [6]. Les effets immuno-modulateurs du charbon dans le traitement du paludisme humain et les maladies inflammatoires aiguës ont été évoqué [6, 13].

Initialement, l'administration du charbon activé par voie orale était considérée comme un antidote en clinique, son rôle a été évoqué comme adjuvant lors de la prise en charge du paludisme grave à cause de son effet adsorbant sur les cytokines pro-inflammatoires notamment lors du neuropaludisme [38]. Cependant, son rôle dans la clairance parasitaire doit être bien investiguée pour mieux comprendre sa perspective.

Globalement, nous avons trouvé que la parasitémie diminuait chez les enfants du bras charbon que ceux sous eau et artésunate, mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

Les limites de l'étude

Notre étude avait pour but d'évaluer l'effet l'administration concomitante de l'artésunate en IV et charbon activé par voie orale sur la clairance parasitaire chez les enfants à Kéniéroba. La taille limitée de notre échantillon ne nous permet pas de tirer une conclusion qui puisse guider les autorités à prendre une décision. Il serait aussi important d'évaluer l'effet du charbon activé sur les concentrations plasmatiques des cytokines inflammatoires sur un grand nombre de patients.

7. Conclusion et recommandations

7.1. Conclusion

Au cours de cette étude nous avons observé que l'administration du charbon activé par voie orale ne retarde pas la clairance parasitaire chez les patients au cours du traitement en IV par l'artésunate.

7.2. Recommandations

Aux autorités

De continuer à promouvoir la recherche biomédicale afin que cela contribue à une meilleure prise en charge des pathologies dans les structures sanitaire du pays.

Aux chercheurs

D'investiguer d'avantage l'impact de l'administration du charbon sur l'efficacité des médicaments antipaludiques

D'investiguer l'effet sur les concentrations plasmatique des cytokines inflammatoires.

A la population

D'adhérer au protocole de recherche enfin de facilité la collecte des informations pouvant aider à l'amélioration de la prise en charge des pathologies courantes.

8. références

1. Marie-Pierre, BRENIER-PINCHART, and H. PELLOUX. *paludisme*. 2005; Available from: <http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE> (consulté le 16-04-2019).
2. OMS. *Rapport sur le paludisme dans le monde 2018*. 2018; Available from: <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/fr/> (consulté 11/02/2019).
3. MIS. *Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (EIPM) 2015*. 2015; Available from: <http://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS24/MIS24.pdf> (access 27/02/2017).
4. Carlos, F., *Une variabilité génétique permet au Plasmodium de tromper les défenses de l'organisme humain*. 2006.
5. Roetynck, S., et al. *Cellules natural killer et immunité innée contre le paludisme*. 2006; Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/5846> (consulté le 25/2/2019)
6. de Souza, J.B., et al., *Oral activated charcoal prevents experimental cerebral malaria in mice and in a randomized controlled clinical trial in man did not interfere with the pharmacokinetics of parenteral artesunate*. PLoS One, 2010. **5**(4): p. e9867.
7. Angulo, I. and M. Fresno, *Cytokines in the pathogenesis of and protection against malaria*. Clin Diagn Lab Immunol, 2002. **9**(6): p. 1145-52.
8. Dechavanne, c. *Construction de la réponse anticorps spécifique du paludisme chez le jeune enfant : étude combinée de l'hôte, du parasite et de leur environnement Célia Dechavanne*. 2012; Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00856581/document> (consulté le 25/2/2019).
9. Lansche, C., et al., *The sickle cell trait affects contact dynamics and endothelial cell activation in Plasmodium falciparum-infected erythrocytes*. Commun Biol, 2018. **1**: p. 211.
10. McGuire, W., et al., *Levels of tumour necrosis factor and soluble TNF receptors during malaria fever episodes in the community*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1998. **92**(1): p. 50-3.
11. Sherman, I.W., et al., *The sticky secrets of sequestration*. Parasitol Today, 1995. **11**(10): p. 378-84.
12. Hutchaleelaha, A. and M. Mayersohn, *Influence of activated charcoal on the disposition kinetics of methamphetamine enantiomers in the rat following intravenous dosing*. J Pharm Sci, 1996. **85**(5): p. 541-5.
13. Schulman, G., *A nexus of progression of chronic kidney disease: charcoal, tryptophan and profibrotic cytokines*. Blood Purif, 2006. **24**(1): p. 143-8.
14. Anophèle. *paludisme*. 2014; Available from: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf> (consulté 04/05/2019).
15. Pierre Aubry and Gaüzère Bernard-Alex. *Paludisme* 2018; Available from: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf> (consulté 11/2/2019).
16. Macdonald, G., *The Epidemiology and Control of Malaria*. Oxford University Press, London. 1957; 201 p.
17. PNLP. *Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2013-2017*. 2013; Available from: <http://mail.cnom.sante.gov.ml/docs/PStrag%202013-17PNLP.pdf> (consulté le 27/02/2019).
18. IRD. *Vaincre le paludisme (3) Les systèmes vectoriels*. Available from: http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/pdf/3-systemes_vectoriels.pdf (consulté le 04-05-2019).
19. jacobs, J. *Paludisme*. 2016; Available from: <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Paludisme.pdf> (consulté le 27/04/2019).
20. Lee, H.I., et al., *Malaria transmission potential by Anopheles sinensis in the Republic of Korea*. Korean J Parasitol, 2001. **39**(2): p. 185-92.
21. Beavogui, A.H., *Rôle de l'apoptose dans la transmission de Plasmodium falciparum*. 2013.

22. Eduardo Dei-Cas, Pierre Maurois, and A. Vernes, *Physiopathologie du paludisme m/s* n° 6, juin-juil/tt 86, 1986. **vol. 2.**,
23. Pages, F., E. Orlandi-Pradines, and V. Corbel, [*Vectors of malaria: biology, diversity, prevention, and individual protection*]. *Med Mal Infect*, 2007. **37**(3): p. 153-61.
24. Laurent, V., et al., *Pathophysiology of Plasmodium falciparum malaria: main pathways and recent progress*. *La Lettre de l'Infectiologue* 2012. **Tome XXVII (6)**.
25. Newton, C.R. and S. Krishna, *Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment*. *Pharmacol Ther*, 1998. **79**(1): p. 1-53.
26. Blaise Genton and V. D'Acremont. *Malaria sévère: multitude d'études mais peu de certitudes*. 2000; Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2301/20523> (consulté le 04/05/2019).
27. Dunst, J., F. Kamena, and K. Matuschewski, *Cytokines and Chemokines in Cerebral Malaria Pathogenesis*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017. **7**: p. 324.
28. Kabyemela, E., et al., *Cytokine profiles at birth predict malaria severity during infancy*. *PLoS One*. **8**(10): p. e77214.
29. Yombi, J.C., et al., *Imported malaria in a tertiary hospital in Belgium: epidemiological and clinical analysis*. *Acta Clin Belg*, 2013. **68**(2): p. 101-6.
30. kania, N. *charbons actifs dans des procédés d'adsorption de Composés Organiques Volatils et des procédés de catalyse dans l'eau*. 2010; Available from: <https://docplayer.fr/88870252-Charbons-actifs-dans-des-procedes-d-adsorption-de-composes-organiques-volatils-et-des-procedes-de-catalyse-dans-l-eau.html> (consulté le 26-04-2019).
31. Mahmoud, et al., *Préparation et caractérisation d'un charbon actif à partir de la coquille d'amande (Prunus amygdalus) amère*. 2014.
32. Laroui, A. *Place du charbon active dans les intoxications médicamenteuses volontaires*. 2000; Available from: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734453/document> (consulté le 04-05-2019).
33. Ibanez, E.F., *Etude de la carbonisation et de l'activation des précurseurs végétaux durs et mous*. 2002.
34. Loin, J.-B. *Le charbon végétal activé, un remède naturel ultra puissant aux multiples applications*. 2016; Available from: <http://ekladata.com/cmp2CXZeJfX46qv4csisRliPZVk/Le-charbon-vegetal-active-remede-naturel-ultra-puissant.pdf> (consulté le 06/05/2019).
35. Moyen, G., et al., *Le paludisme de l'enfant dans un service de pédiatrie à Brazzaville à propos de 1073 observations*. *Médecine d'Afrique Noire* : , 1993. **40 (3)**.
36. Lopera-Mesa, T.M., et al., *Plasmodium falciparum clearance rates in response to artesunate in Malian children with malaria: effect of acquired immunity*. *J Infect Dis*, 2013. **207**(11): p. 1655-63.
37. Maiga, A.W., et al., *No evidence of delayed parasite clearance after oral artesunate treatment of uncomplicated falciparum malaria in Mali*. *Am J Trop Med Hyg*, 2012. **87**(1): p. 23-8.
38. Rosauero Varo, et al. *Adjunctive therapy for severe malaria: a review and critical appraisal*. 2018; Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-018-2195-7>.

9. Annexe

9.1. Goutte épaisse

Procédures standard opératoires (SOP) de la goutte épaisse

9.1.1. Principe :

C'est une technique de concentration permettant un repérage rapide des parasites dans le sang et l'identification des différentes espèces (frottis sanguin).

9.1.2. Matériels

- Deux (2) lames porte-objet propres et bien dégraissées
- Vaccinostyle stérile
- Alcool 70°
- Colorant de Giemsa pur
- Coton hydrophile sec
- Eau tamponnée, PH=7,2
- Boite à lames ou couvercle pour protéger les frottis pendant le séchage
- Chiffon de coton propre et ne peluchant pas
- Crayon noir à mine grasse ou marqueur indélébile
- Stylo à bille
- Bacs de coloration
- Eprouvette graduées
- Râtelier, chronomètre
- Huile d'immersion
- Registre ou formulaire de notification
- Un compteur manuel
- Gant

9.1.3. Lieu du prélèvement

A l'extrémité d'un doigt gauche(en général 3^e doigt après le pouce), sur la face latérale du doigt sain.

Au lobe de l'oreille, après l'avoir réchauffé entre les doigts.

Au talon ou gros orteil chez le nourrisson, après l'avoir réchauffé.

9.1.4. Technique de la goutte épaisse

Après avoir noté les renseignements relatifs sur le formulaire ou le registre approprié, ainsi que l'identité du patient sur la lame, réaliser la goutte comme suite :

1. En tenant la main gauche du malade la paume tournée vers le haut, choisir le troisième doigt après le pouce (le gros orteil peut être utilisé chez les nourrissons. Le pouce ne doit jamais être utilisé chez les adultes ou les enfants).
2. Avec un tampon de coton légèrement imbibé d'alcool, nettoyer le doigt en appuyant fermement pour enlever la saleté et la graisse du bout du doigt.
3. Avec le chiffon de coton propre, essuyer le doigt en appuyant fermement pour stimuler la circulation du sang.
4. Avec un vaccinostyle stérile, piquer le bout du doigt d'un seul geste.
5. Essuyer la première goutte de sang avec du coton sec. S'assurer qu'il ne reste pas de fibres de coton sur le doigt, qui pourraient se mélanger au sang.
6. En procédant rapidement et en tenant les lames propres uniquement par les bords, recueillir le sang comme suit :
7. Appuyer doucement sur le doigt et recueillir une petite goutte de sang au milieu de la lame (cf. figure).
8. Essuyer le sang restant sur le bout du doigt avec un tampon de coton.
9. Tenir la lame supérieure par les bords.
10. Placer le coin de l'autre lame au centre de la goutte de sang
11. Étendre légèrement la surface de la goutte par des mouvements spiralés appuyés de la lame (cf. figure).
12. Assurer cette défibrination mécanique pendant quelques secondes et étendre la goutte sur environ 1 cm de diamètre.

13. Laisser la préparation à plat, à l'abri de la poussière, de la chaleur et des mouches pendant deux heures en zone sahélienne. Respecter ce long temps de séchage sinon il y a risque de décollement de la préparation lors de la coloration (cf. figure).

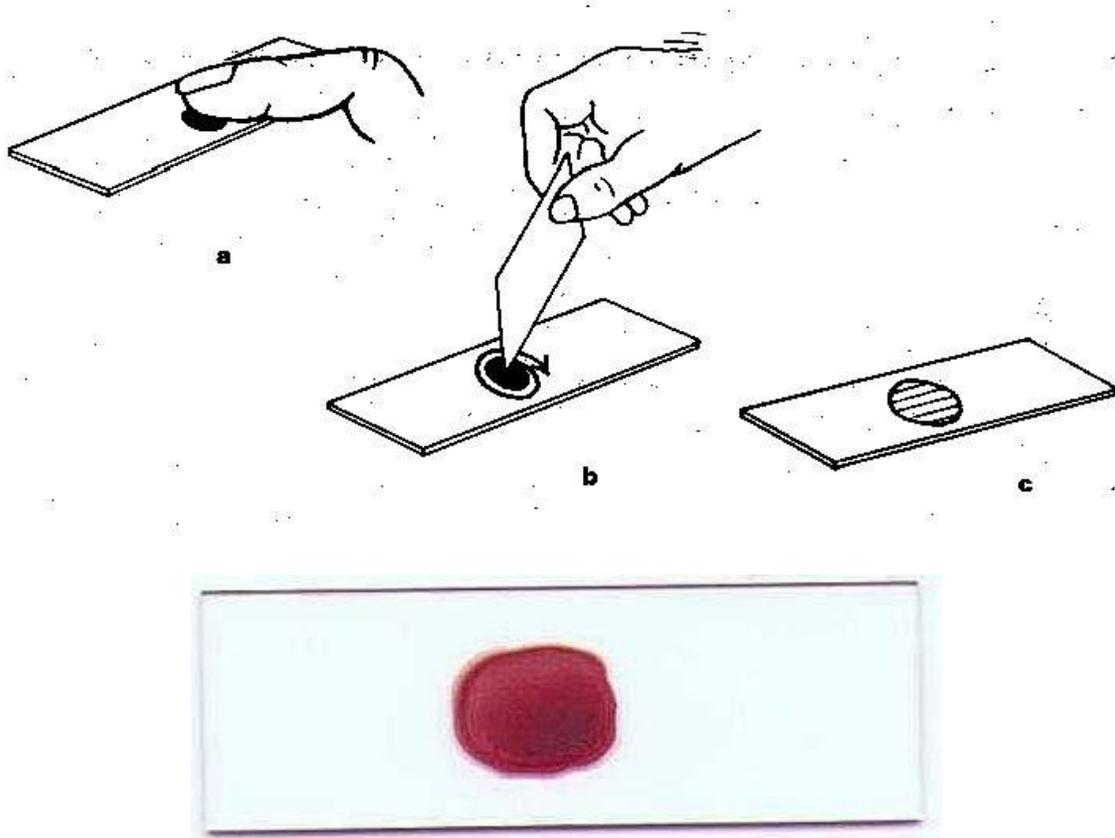


Figure 8: Technique de la goutte épaisse

9.1.5. Technique de coloration de Giemsa

C'est une méthode de coloration classique employée en routine pour la coloration des étalements sanguins et pour le diagnostic du paludisme.

Toujours maintenir la bouteille bien fermée dans un endroit frais, à l'abri de la lumière solaire directe. Les bouteilles en verre blanc peuvent être recouvertes d'une enveloppe de papier noir épais pour les protéger de la lumière.

Fixer le frottis mince en le tapotant doucement avec un tampon de coton imbibé de méthanol, ou en le trempant dans un récipient de méthanol pendant quelques secondes.

Préparer la solution de Giemsa à 3ou 5 dans l'eau tamponnée (PH 7,2) et bien mélanger le colorant.

Verser doucement le colorant dans la bague jusqu'à ce que la lame soit entièrement recouverte.

Laisser colorer pendant 30 à 45 mn pour 30 (15mn pour 10), à l'abri de la lumière solaire et de la poussière.

Les lames sont ensuite rincées et séchées sur un râtelier.

9.1.6. Aspects

La lecture se fait au microscope à l'objectif 100 à l'huile d'immersion

Le fond doit être propre, exempt de débris, coloré en bleu

Les noyaux des leucocytes sont en violet foncé.

Les parasites du paludisme sont bien définis, avec une chromatine rouge foncé et un cytoplasme d'un bleu pale. Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, on peut voir un semis de granulations de Schuffner dans le fantôme de l'érythrocyte hôte, en particulier sur les bords du frottis.

9.1.7. Méthodes de numération des parasites du paludisme dans les gouttes épaisses Parasites par μl (= mm^3)

On trouvera ci-dessous une méthode pratique de précision suffisante. Elle consiste à dénombrer les parasites par μl de sang dans un frottis épais, par rapport à un nombre prédéterminé de leucocytes. On prend comme norme une moyenne de 7 500 leucocytes par μl . Malgré l'imprécision due aux variations du nombre de leucocytes parmi des personnes en bonne santé et aux variations encore plus grandes observées chez les malades, cette valeur permet des comparaisons valables. Avant de commencer à compter, on examinera l'équivalent de 0,25 μl de sang (environ 100 champs, avec un oculaire 7X (ou 10X) et un objectif à immersion dans l'huile 100X) dans le frottis épais pour déterminer l'espèce de parasite et les stades présents. Ensuite, on appliquera la méthode suivante qui convient pour les frottis positifs :

1. Un compteur manuel à 4 chiffres nécessaire pour dénombrer séparément les parasites et les leucocytes.

2. a) Si, après avoir compté 300 leucocytes, on a identifié 10 parasites ou plus, noter les résultats sur le formulaire de notification, en indiquant le nombre de parasites par 300 leucocytes.

b) Si, après avoir compté 300 leucocytes, on a identifié neuf parasites ou moins, continuer de compter jusqu'à 500 leucocytes et noter le nombre de parasites par 500 leucocytes.

3. Dans chaque cas, le nombre de parasites par rapport au nombre de leucocytes peut être converti en nombre de parasites par μl par la simple formule mathématique suivante :

$$\frac{\text{Nombre de parasites} \times 7\,500}{\text{Nombre de leucocytes}} = \text{parasites par } \mu\text{l}$$

En d'autres termes, si 300 leucocytes sont comptés, le nombre de parasites est à multiplier par 25 et si 500 leucocytes sont comptés, le nombre de parasites est à multiplier par 15.

9.2. Frottis Mince

Le frottis sanguin consiste en la réalisation d'un étalement monocellulaire des éléments sanguins. Lames à tenir par les bords pour éviter les empreintes digitales grasses. Plus la lamelle utilisée pour faire le frottis est mince, plus fin le frottis sera.

9.2.1. Matériel

- 2 lames porte-objet dégraissées
- Vaccinostyle stérile
- Alcool 70°
- Colorant de Giemsa pur

- Coton hydrophile sec
- Eau tamponnée, pH= 7,2
- Méthanol absolu

9.2.2. Lieu du prélèvement

- a. A l'extrémité d'un doigt gauche (ni index, ni pouce), sur la face latérale du doigt qui ne doit être ni œdémateux, ni cyanosé, ni traumatisé, ni infecté.
- b. Au lobe de l'oreille, après l'avoir réchauffé entre les doigts
- c. Au talon ou au gros orteil chez le nourrisson, après l'avoir réchauffé.

9.2.3. Technique

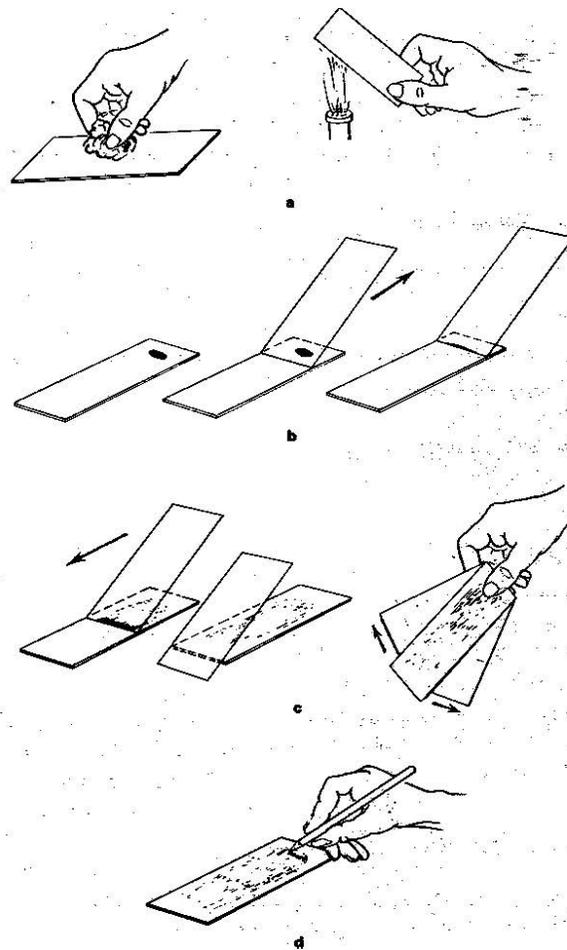
1. Dégraisser la lame à l'alcool (ou au toluène); faire sécher à l'air ou près d'une flamme ou avec un appareil-sèche cheveu (fig. 9a).
2. Désinfecter le bout du 3eme ou 4eme doigt avec de l'alcool 70°.
3. Piquer le doigt avec un vaccinostyle stérile, d'un seul geste.
4. Essuyer la première goutte de sang avec du coton sec.
5. Déposer une goutte de sang capillaire ou veineux à l'une des extrémités de la lame.
6. Poser le bord de la deuxième lame en avant de la goutte de sang, le faire glisser en arrière jusqu'au contact de la goutte de sang qui va se répandre sur toute la largeur du bord de la lame supérieure dans l'angle formé par les 2 lames (fig. 9b).
7. Incliner la lame supérieure de 45°.
8. Pousser fermement la deuxième lame le long de la lame de sang, en la tenant inclinée à 45°, d'un geste rapide et régulier, en avant, vers l'extrémité libre de la lame porte-objet. S'assurer que la deuxième lame reste bien en contact avec la surface de la lame de sang pendant qu'on procède à l'étalement.
9. Faire sécher le film mince de sang obtenu en agitant la lame à l'air. Le frottis doit présenter deux bords et une queue, zones électives de lecture (fig.9c).

10. Porter le nom du patient ou le numéro de l'examen sur la marge de la lame ou sur la partie large du frottis sanguin au crayon de papier (fig. 9d, 9e).

11. Placer la lame dans la boîte horizontale (type OMS), à l'abri des mouches, de la poussière et d'une trop forte chaleur si on ne peut la colorer immédiatement.

12. Fixer le frottis sanguin avec le méthanol

13. Appliquer la colorant de May-Grunwald-Giemsa, ou l'Hémacolor ou colorer avec le Giemsa 3% dans de l'eau tamponnée.



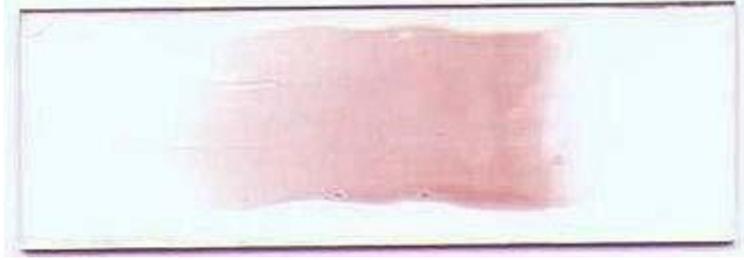


Figure 9: technique du frottis mince

9.2.4. Coloration avec l'Hemacolor®

- Fixer le frottis avec le méthanol en plongeant deux fois 3 secondes
- Laisser sécher la lame à l'air libre ou faire sécher avec une machine sèche-cheveux.
- Plonger la lame 3 à 5 fois une seconde dans la solution d'éosine, qui colore le noyau du parasite en rouge.
- Rincer à l'eau propre.
- Plonger la lame 3 à 5 fois une seconde dans la solution de bleu de Méthylène qui colore le cytoplasme du parasite en bleu.
- Rincer à l'eau propre.
- Laisser sécher.
- Lire la lame au microscope optique binoculaire avec l'objectif 100 en immersion

9.2.5. Méthodes de numération des parasites du paludisme dans les frottis minces

Une méthode simple pour dénombrer les parasites dans le frottis mince consiste à compter 1000 hématies sur la queue, zone élective de lecture du frottis mince. On dénombre les hématies parasitées sur 1000 hématies dans un frottis mince. Le résultat est exprimé en pourcentage d'hématies parasitées.

Cette méthode est surtout utilisée dans les essais cliniques de nouveaux médicaments antipaludiques. Elle semble être plus précise que le nombre de parasites par μl de sang. L'inconvénient majeur est qu'elle consomme suffisamment de temps.

9.3. Détermination du Taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine a été mesuré par l'appareil HemoCue Hb201+ microcuvette



Figure 10: Analyseur et Microcuvette HemoCue

Source : Photo prise à Kéniéroba

9.1. Principe de la méthode

La réaction dans la microcuvette repose sur une réaction modifiée de formation d'azoture de méthémoglobine. Les érythrocytes sont hémolysés pour libérer l'hémoglobine. L'hémoglobine est convertie en méthémoglobine, laquelle réagit avec de l'azoture pour donner de l'azoture de méthémoglobine dont l'absorbance est mesurée dans l'analyseur. Cette absorbance est directement proportionnelle à la concentration de l'Hb (ref).

9.2. Matériel et réactifs

-Appareil analyseur

-MicrocuvetteHemoCue

-Lancette

-Alcool 70°

-Coton

9.3. Technique

-cibler un doigt, bien désinfecté avec le tampon d'alcool à 70°;

-piquer en un coup sec avec une lancette ; nettoyer la première goutte de sang, presser le bout du doigt pour avoir une deuxième goutte ;

- Appliquer la microcuvette sur la goutte de sang. La quantité nécessaire est aspirée automatiquement dans la microcuvette par capillarité.

-Après avoir enlevé minutieusement toute trace de sang présente à la surface de la microcuvette, la mettre sur son support et l'insérer ensuite dans le photomètre



Figure 10: Mécanisme de mesure du taux d'Hb par l'appareil HemoCue 201+

Le résultat est exprimé en gramme d'hémoglobine par décilitre de sang (g/dl)

Source : www.Hemocue.com

FICHE SIGNALITIQUE

Nom: KONE

Prénom: NOUHOUM

Nationalité: Malienne

Date de Soutenance:

Ville de Soutenance: Bamako

TITRE Effet de l'administration du charbon activé par voie orale sur l'efficacité parasitologique du traitement intraveineux de l'artésunate chez les patients atteints du paludisme non compliqué à Kéniéroba, Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako

Secteur d'intérêt: Parasitologie, Pharmacologie

10. Résumé

Le charbon est un matériau constitué essentiellement de matière carbonée à structure poreuse ayant une très bonne capacité d'adsorption justifiant son utilisation dans le traitement oral des intoxications et empoisonnements. Son rôle dans l'amélioration des signes inflammatoires due aux cytokines inflammatoires au cours du paludisme animal a été décrit. Cependant son effet sur l'activité anti plasmodique de l'artésunate n'est pas bien connu. Nous avons mené une étude pour déterminer l'effet du charbon actif sur la clairance parasitaire post artésunate chez les enfants atteints du paludisme simple à Kéniéroba en 2013. Au total, 71 enfants âgés de 2-10 ans ont été enrôlés et repartis de façon aléatoire entre le bras d'intervention « artésunate + charbon » (N=36) et le bras placebo « artésunate + eau » (N=35). La clairance parasitaire a été étudiée dans les deux bras. De façon globale nous n'avons pas observé une différence statistiquement significative entre les deux bras d'intervention ni dans la disparition de la fièvre ni dans la clairance parasitaire. (demi-temps de clairance parasitaire = 9.087 heures pour le bras Artesunate+Charbon contre 10.94 pour le bras Artesunate + Eau). Le charbon semble améliorer la clairance parasitaire chez les enfants de 1-5ans ($P < 0.05$) Nos données n'ont pas révélé d'effet négatif du charbon sur la clairance post artésunate de *P. falciparum*.

Mots clés : *P. falciparum*, Artesunate, Clairance, Charbon activé

Summary

Charcoal is a material consisting essentially of carbonaceous material with a porous structure that have a very good adsorption capacity justifying its use in the oral treatment of poisoning. It's been proved to improve inflammation signs due to inflammatory cytokines during animal malaria. However, its effect on the anti-plasmodic activity of artesunate is not well known. We conducted a study to determine the effect of activated charcoal on post artesunate parasite clearance in Kenioroba children with uncomplicated malaria. A total of 71 children aged 2-10 years were enrolled and randomly divided between intervention arms "artesunate + charcoal" (N = 36) and "artesunate + water" (N = 35). The parasite clearance was studied in both arms. Overall, we did not observe a significant difference between the two intervention arms or in the disappearance of fever nor in parasite clearance (half-life clearance = 9.087 hours for Artesunate + Charcoal arm vs. 10.94 for the Artesunate + Water arm). The activated Charcoal appears to even improve parasite clearance in children aged 1-5 years old ($P < 0.05$). Our data did not reveal any negative effect of the activated charcoal on post-artesunate clearance of *P. falciparum*.

Key words: *P. falciparum*, Artesunate, Clearance, activated Charcoal.

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 des actes criminels ;

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*

Je le jure.