

République du Mali  
Un Peuple - Un But - Une Foi

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1990

N. ....32.....

**Essais Comparatives<sup>fs</sup> de l'Effacité et la  
Tolérance de la Sumaquine R (UMPP)  
et du Quinimax R: 100 Dossiers cliniques**

**T H E S E**

Présentée et Soutenue publiquement le ..... devant  
l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

PAR  
ABOU DIARRA

pour obtenir le grade de Docteur en PHARMACIE  
(Diplôme d'Etat)

JURY		
Président :	Professeur	B CISSE
Directeur :	Professeur	A. DIALLO
Co - Directeur:	Docteur	Ogobara DOUMBO
Examineurs :	Professeur	A. N. DIALLO
	Docteur	A. KEITA

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI  
ANNEE UNIVERSITAIRE 1989-1990

\*\*\*\*\*

Professeur Sambou SOUMARE	Directeur Général
Professeur Moussa TRAORE	Directeur Général Adjoint
Docteur Hubert BALIQUE	Conseiller Technique
Monsieur Bakary M. CISSE	Secrétaire Général
Monsieur Hama B. TRAORE	Econome

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine TRAORE	Chef de D.E.R. Chirurgie
Professeur Aliou BA	Ophtalmologie
Professeur Bocar SALL	Orthop.Traumat.Sécourisme
Professeur Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Abdoul Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie.

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme. SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chir.Générale Soins Infir.
Docteur Salif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Massaoulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Docteur Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L.
Docteur Mme. Fanta Sambou DIABATE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Abdoulaye DIALLO	Anesthésie Réanimation
Docteur Sidi Yaya TOURE	Anesthésie Réanimation

.../...

### 1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE	Chef de D.E.R. Microbiologie
Professeur Sinè BAYO	Anatomie Pathologie Histologie-Embryologie
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Anatomie
Professeur Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique

### 2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur Amadou DIALLO	Biologie-Génétique

### 3. DOCTEURS 3ème CYCLE

Professeur Moussa HARAMA	Chimie Organique Minérale
Professeur Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Mme. THIAM Aïssata SOW	Biophysique
Professeur Yénimégué Alber DEMBELE	Chimie Organique
Professeur Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur Mamadou KONE	Anatomie Phys. Humaines

### 4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara FOUMBO	Parasitologie
Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA	Parasitologie

### 5. MAITRES-ASSISTANTS

Docteur Hama CISSE	Chimie Générale
Docteur Amadou TOURE	Histo-Embryologie

### D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

#### 1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE	Chef D.E.R. Pneumo- Phtisiologie
Professeur Abdoulaye Ag-RHALY	Médecine Interne
Professeur Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba KOUMARE	Psychiatrie

.../...

Professeur Moussa TRAORE	Neurologie
Professeur Issa TRAORE	Radiologie
Professeur Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Professeur Eric PICHARD	Médecine Interne

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Toumanie SIDIBE	Pédiatrie
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Ali DIALLO	Hématologie-Médecine
Docteur Somita M. KEITA	Dermato.Léprologie

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE	Chef de D.E.R. Toxicologie
---------------------------	-------------------------------

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boulkassoum HAIDARA	Législ.Gest.Pharm.
Docteur Elimane MARIKO	Pharmacodynamie
Docteur Arouna KEITA	Matière Médicale
Docteur Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. DOCTEUR 3ème CYCLE

Docteur Mme. CISSE Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
----------------------------------	---------------------

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Sidi Yaya SIMAGA	Chef de D.E.R. Santé Publique
Docteur Hubert BALIQUE	Maître de Conférence en Santé Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahima KABA	Epidémiologie
Docteur Sanoussi KONATE	Santé Publique
Docteur Moussa MAIGA	Santé Publique
Docteur SOULA	Santé Publique
Docteur Bocar Garba TOURE	Santé Publique

### DOCTEURS 3ème CYCLE

Professeur Bouba DIARRA	Microbiologie
Professeur Niamanto DIARRA	Mathématiques
Professeur N'Golo DIARRA	Botanique
Professeur Souleymane TRAORE	Physiologie Générale
Professeur Salikou SANOGO	Physique
Professeur Daouda DIALLO	Chimie Minérale
Professeur Bakary SACKO	Biochimie

### CHARGES DE COURS

Monsieur Modibo DIARRA	Diététique-Nutrition
Docteur Boubacar KANTE	Pharmacie Galénique
Docteur Alou KEITA	Pharmacie Galénique
Docteur Souleymane GUINDO	Gestion
Docteur Mme. CISSE Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
Monsieur Cheick Tidiani TANDIA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu
Madame MAIGA Fatoumata SOKONA (Ingénieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu

### ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne
Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Docteur Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Moussa I. MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Flabou TOUGODOGO	Microbiologie
Docteur Mamadou A. CISSE	Urologie
Madame COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. Soins Infirmiers
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Docteur Mme.KONARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Drissa DIALLO	Matière Médicale

### PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur Alain GERALT	Biochimie

Docteur Alain LAURENS  
Monsieur Sidiki DIABATE  
Professeur GENIAUX  
Professeur LAGOUTTE  
Professeur Philippe VERIN  
Professeur E.A. YAPPO  
Professeur Théophile SODOGANDJI  
Professeur Tchake LEOPOLD  
Professeur Ababacar FAYE

Chimie  
Bibliographie  
C.E.S. Dermatologie  
C.E.S. Ophtalmologie  
C.E.S. Ophtalmologie  
Biochimie  
Pharmacodynamie  
Pharmacie Chimique  
Pharmacodynamie.

\*\*\*

## DEDICACES

A mon père feu Moussa DIARRA

Votre sage conseil et votre éducation stricte a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Que votre âme repose en paix.

A ma mère Minata dite Dioba DOUMBIA

Vous qui m'avez mis au monde et dirigé mes premiers pas ; vous qui avez tant souffert pour moi ; nous vous devons ce travail.

A mon cousin Youssouf SAMAKE

Votre soutien moral et matériel fait de vous une personnalité inoubliable. Permettez-nous de vous adresser nos très vifs remerciements.

A mon beau frère Issa KONE

Vous vous êtes toujours soucié de moi ; cela montre combien de fois est grande votre affection pour ma personne. Vous n'avez reculé devant rien, pour me soutenir avant et pendant ce travail.

Vous avez ici l'expression de notre profonde gratitude.

Au Professeur Alou BA

Professeur agrégé en ophtalmologie chargé de cours d'ophtalmologie à l'E.N.M.P.

J'ai gardé en mémoire tout ce que vous avez fait pour moi. Je ne saurais vous remercier.

A tous les travailleurs de l'E.N.M.P.

A tous les étudiants de l'E.N.M.P.

A la famille MARIKO au Point G.

A tous les habitants du Point G

Pour votre participation morale. Nous vous adressons ici nos très vives reconnaissances.

.../...

## REMERCIEMENTS

Au Président du Jury,  
le Professeur Boubacar CISSE  
agrégé en toxicologie

Chef de D.E.R. des Sciences Pharmaceutique

Pour votre probité intellectuelle, votre sagesse  
et votre magnanimité.

Trouvez ici l'expression de toute notre gratitude.

Au Docteur Ogobara DOUMBO

Que ces lignes soient le témoignage de toute notre  
reconnaissance à vos immenses qualités d'homme et  
de scientifique.

Au Professeur Amadou DIALLO

Pour tous les efforts fournis dans le cadre de ce  
travail, pour vos grandes qualités humaines et  
pédagogiques notre reconnaissance éternelle.

Au Professeur Aly Nouhoum DIALLO

Professeur agrégé en médecine interne

Votre présence parmi les membres du jury de cette  
thèse nous honore.

Veillez trouver ici l'expression de notre très sin-  
cère remerciement.

.../...

## S O M M A I R E

	Pages
I. <u>INTRODUCTION</u> .....	1
II. <u>POLITIQUE DES MEDICAMENTS : "INITIATIVE DE BAMAKO" ..</u>	2
III. <u>L'U.M.P.P. (USINE MALIENNE DE PRODUITS PHARMACEU- TIQUES)</u> .....	7
- Historique .....	7
- Les Statuts de création .....	8
- Sa production et la commercialisation .....	9
IV. <u>LES ANTIPALUDEENS</u> .....	12
1. Les schizontocides .....	12
- Composition	
- Présentation	
- Effets secondaires	
- Les associations	
2. Les gametocytes <sup>toxiques</sup> .....	22
- Composition	
- Présentation	
- Effets secondaires	
V. <u>LA RESISTANCE DE P.falciparum AUX ANTIPALUDIQUES</u> ....	23
- Le mécanisme .....	23
- Les facteurs de diffusion .....	23
- La répartition épidémiologique (dans le monde, en Afrique, au Mali) .....	25
VI. <u>HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE</u> .....	26
1. Hypothèses	
2. Objectifs	
VII. <u>METHODOLOGIE</u> .....	27
1. Lieu	
2. Période d'études	
3. Technique de recherche et échantillonnage	

4. Critères d'inclusion
5. Critères d'exclusion
6. Variables mesurées
7. Protocole pratique
8. Critères de jugement
9. Technique d'analyse
10. Organisation pratique de l'étude

VIII.	<u>NOS RESULTATS</u> .....	43
IX.	<u>COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</u> .....	58
X.	<u>CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS</u> .....	61.

## I. INTRODUCTION

Hémosporidiose fébrile et hémolysante, le paludisme à Plasmodium falciparum (LAVÉLAN, 1880 in Ambroise THOMAS, 1984) est une érythrocytopathie parasitaire qui préoccupe quotidiennement les Autorités Médicales au Mali. Il constitue un problème majeur de santé publique dans les zones d'endémie. Cette protozoose est responsable de 63,31 pour cent de morbidité générale et de 20 à 45 pour cent de l'ensemble des décès au Mali (DIANI Fatoumata, 1985)(13). Elle serait responsable d'environ 14 à 20 pour cent de la mortalité infantile spécifique en Gambie (M. B. GREENWOOD in A. HAIDARA, 1989)(22).

L'accès pernicieux est l'une des urgences parasitaires dont la prise en charge médicale efficace relève de l'utilisation des sels de quinine (qui sont jusqu'alors importés).

Les souches maliennes de P.falciparum restent encore sensibles aux sels de quinine et aux amino-4-quinoléines (INRSP, 1987 ; A. HAIDARA, 1989 et A. TOURE, 1989). 30 pour cent de nos souches plasmodiales de P.falciparum ont une sensibilité diminuée à la mefloquine (INRSP-DEP-OCCGE, 1987)(22, 32).

Pour satisfaire les besoins en médicaments essentiels, le Gouvernement de la République du Mali avec l'aide du Gouvernement de la République Populaire de Chine a mis sur pieds depuis 1982 une structure de production locale : U.M.P.P. (Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques). Cette unité de production conditionne un certain nombre de produits pharmaceutiques parmi lesquels, la Sumaquine occupe une place de choix.

Il est donc souhaitable, voire indispensable de tester par des essais cliniques randomisés (contrôle d'efficacité et de tolérance) nos produits locaux avant leur diffusion sur le marché national.

## II . LA POLITIQUE DES MEDICAMENTS

La pharmacie populaire qui a connu un développement continu à travers un réseau dense de distribution dans le pays(31) s'est confrontée à de graves problèmes à savoir :

- Manque de coordination entre les structures pharmaceutiques du pays qui évoluaient à des niveaux d'autorités différents (importation, distribution, fabrication, recherche, formation, etc...).
- Le coût élevé du médicament par rapport aux revenus des consommateurs.
- Inadéquation entre la prescription et les médicaments disponibles d'une part et entre la prescription et les maladies à traiter d'autre part.
- L'absence d'une législation pharmaceutique conséquente.

C'est après une étude approfondie de ces différents points que le Gouvernement du Mali a procédé à une réorganisation du secteur pharmaceutique national en 1983. Cette réorganisation connue sous le vocable Réforme Pharmaceutique avait pour objectif principal de rendre le médicament accessible aux populations sur le double plan financier et géographique.

Pour satisfaire à cet objectif, les dispositions suivantes ont été prises afin de permettre à la pharmacie populaire de bien accomplir sa mission.

D'une part, il y a eu :

- La mise en place d'une liste de médicaments et réactifs essentiels par un décret Présidentiel dont l'article 2 exonère ces médicaments et réactifs de tous impôts et taxes.
- La mise en place d'une commission nationale d'approvisionnement en produits et matériels médico-pharmaceutiques chargée d'organiser la politique d'acquisition des produits pharmaceutiques.

.../...

L'exclusivité de l'importation des médicaments et réactifs essentiels accordée à la Pharmacie Populaire du Mali (P.P.M.) par l'article 3 dudit décret a été étendue à tous les produits pharmaceutiques par un protocole de cogestion sino-malienne de la P.P.M. signé en 1987 et renouvelé en 1989.

Cette réforme a été l'occasion pour le Mali d'élaborer sa politique de médicaments essentiels (SANOGO, 1988)(31).

## 1. L'INITIATIVE DE BAMAKO (39)

Dans le document intitulé "Plan de Relance des Soins de Santé Primaires", il a été question :

- du contexte dans lequel est né l'Initiative de Bamako,
- de ses objectifs,
- et de ses stratégies.

### 1.1. Le contexte

Il a été noté qu'en 1978 à ALMA ATA en U.R.S.S.(Union des Républiques Socialistes Soviétiques), l'adoption du concept des Soins de Santé Primaires (S.S.P.) par tous les Etats membres de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) devait permettre à ceux-ci de recentrer leurs politiques sanitaires en prenant en compte les stratégies préconisées par les SSP.

Ainsi, les responsables africains de la Santé réunis du 9 au 16 Septembre 1987 à Bamako à l'occasion du 37ème Comité Régional de l'O.M.S. pour l'Afrique ont décidé d'accorder une attention plus soutenue aux problèmes des médicaments dans les pays de la région. Cette décision fut prise à travers la résolution AFR/RC/37/R6 intitulée "Initiative de Bamako".

La résolution dans son préambule se réfère principalement à celle AFR/RC/35R1 sur l'accélération de l'instauration de la Santé pour Tous en l'An 2000. Elle se réfère également à la déclaration AHG / ST.1 (XXIII) du sommet des chefs d'Etats et de Gouvernement de l'O.U.A. en Juillet 1987 sur "La Santé, base du développement" ainsi que la résolution AHG / Res 63 (XXIII) qui proclame 1988 année de la protection de

la Survie et du Développement de l'Enfance Africaine.

"L'Initiative de Bamako" reconnaît la nécessité d'un mécanisme d'autofinancement des activités de Soins de Santé Primaires (S.S.P.) au niveau opérationnel (cercle) et invite les Etats à :

- "Encourager les Initiatives de Mobilisation Sociale pour la participation de la communauté dans les politiques de médicaments essentiels et de la Santé de la mère et de l'enfant au niveau du district ;
- "Assurer l'approvisionnement régulier en médicaments essentiels de bonne qualité au prix le plus bas, afin d'appuyer la mise en oeuvre des S.S.P. ;
- "Définir et mettre en oeuvre le mécanisme d'autofinancement des S.S.P. au niveau du district en utilisant notamment les dotations en médicaments essentiels comme fonds de roulement ".

Soutenant les Etats Africains en cela, le Directeur de l'UNICEF et le Directeur Général de l'O.M.S. se sont engagés à mobiliser les ressources nécessaires à la mise en oeuvre de cette Initiative.

Il faut rappeler que "l'Initiative de Bamako" s'inscrit dans le cadre de la recherche constante de solutions aux problèmes sanitaires des populations africaines.

Il s'agit en effet pour les pays africains d'améliorer et d'étendre les S.S.P. par le biais d'une disponibilité permanente et d'une plus grande accessibilité aux médicaments essentiels en noms génériques dans les structures sanitaires gérées avec la participation de la communauté. Ces structures sanitaires devant parvenir grâce à un système de recouvrement des coûts incluant le prix du médicament, à soutenir leur fonctionnement et à financer les actions en faveur des groupes cibles mère et enfant.

## 2. LES OBJECTIFS

Le but visé par "l'Initiative de Bamako" est de pouvoir

.../...

développer un système efficace de services assurant des prestations sanitaires fondées sur les S.S.P., accessible et acceptable pour tous.

Les objectifs visés d'ici la fin de la période des cinq ans sont les suivants :

- Organiser et assurer en permanence des soins globaux efficaces répondant aux besoins fondamentaux de la population.
- Mettre en place un système d'acquisition au niveau national et un réseau de distribution de médicaments essentiels au niveau le plus périphérique.
- Transférer aux communautés les pouvoirs de décision et de gestion relatifs à la résolution des problèmes locaux de santé.
- Développer un système de financement communautaire des dépenses de santé, complémentaire au financement public.

### 3. LES STRATEGIES

Pour atteindre ces objectifs, les stratégies suivantes seront développées :

- Renforcer les capacités de planification, de programmation et de gestion du personnel socio-sanitaire et des communautés au niveau local et intermédiaire en vue d'obtenir une meilleure définition, organisation et exécution des activités.
- Mobiliser les ressources humaines, matérielles et financières disponibles en vue d'obtenir à chaque niveau des services efficaces.
- Instituer un système de surveillance des progrès réalisés dans la fourniture des services.
- Renforcer la capacité de stockage et des moyens logistiques de la centrale d'achat.

- Mettre en place un système d'approvisionnement en M.E. permettant de les rendre disponibles au moindre coût.
- Développer un réseau de distribution des M.E. à tous les niveaux.
- Mettre en place un système de recouvrement de coûts dans les structures communautaires qui permettrait de renouveler les stocks de M.E. et de financer en partie ou en totalité les charges récurrentes des services de santé.
- Adapter la gamme de production de l'U.M.P.P. à la liste nationale de M.E.
- Mettre en place un système permanent de suivi au Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales (MSP-AS) avec la participation des différents partenaires à la mise en oeuvre de "l'Initiative de Bamako".

### III. USINE MALIENNE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES (U.M.P.P.)

#### 1. HISTORIQUE

Selon SANOGO (1988)(31), l'histoire du secteur pharmaceutique au Mali a débuté par la pharmacie d'approvisionnement. Cette structure fut créée au moment de la colonisation par l'arrêté N°4575/CM du 29-12-1941. Son but était de pouvoir satisfaire les besoins des troupes coloniales en matière de santé. Elle avait pour mission, la distribution aux formations sanitaires de l'époque, des médicaments, des produits chimiques, des réactifs de laboratoires, des matériels médico-chirurgicaux. Il faut signaler que cet établissement pharmaceutique bénéficiait d'une allocation budgétaire de l'Etat. Par la suite signale toujours SANOGO, elle a été supprimée et remplacée par une annexe de la pharmacie des troupes de Dakar à Kati par l'arrêté CM du 22-01-1945 dans le même décret. Plus tard, cette annexe fut supprimée le 24-07-1947 par l'arrêté N°2858/CM.

A la veille de l'indépendance, le Mali a opté pour une politique d'étatisation de ses structures économiques et cela après l'éclatement de la Fédération du Mali en Août 1960 nous signale HAIDARA (Conseillé Technique au Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales). Ainsi, le 05 Octobre 1960, la Pharmacie Populaire du Mali (P.P.M.) a vu le jour par l'ordonnance 1018/PG-RM avec pour tâche, l'importation, la cession aux particuliers, aux collectivités publiques ou privées à des prix modérés, compatibles avec sa rentabilité, les produits pharmaceutiques tels :

- médicaments,
- produits chimiques et de drogueries,
- produits de parfumerie d'hygiène,
- matériels médico-chirurgicaux, de radiologie et de laboratoire.

Par la suite, la pharmacie d'approvisionnement s'est vue confrontée à de graves crises financières. C'est alors que le problème de la gratuité des médicaments au Mali fut supprimé.

Les causes de ces problèmes sont multiples selon SANOGO (1988). Ainsi, a été créée l'Office Malien de Pharmacie (O.M.P.)

.../...

par la loi N°81-18/AN-RM du 16-02-1981.

C'est un organisme public dépendant du Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales doté d'une personnalité morale et d'une autonomie financière. Elle disposait en son sein :

- le laboratoire de soluté massif de Sotuba,
- l'Institut National de Recherche en Médecine et Pharmacopée Traditionnelle,
- l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutique (UMPP).

Cette structure de recherche et de production qu'est l'O.M.P. n'a pas pu fonctionner correctement car le décret N°13/PG-RM du 22 Janvier 1985 rattachait l'U.M.P.P. au Ministère des Tutelles des Sociétés et Entreprises d'Etat en laissant le seul volet recherche au Ministère de la Santé. Le Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales l'a ensuite transféré à l'Institut National de Recherche en Santé Publique (I.N.R.S.P.) en 1986.

Rappelons que l'U.M.P.P. est une structure industrielle créée en 1982 sur la route de Sotuba et s'étend sur une superficie de 2 ha 393 avec une surface bâtie de 7.607 m<sup>2</sup>. Elle est le fruit de la coopération sino-malienne et représente l'une des plus grandes usines pharmaceutiques de l'Ouest Africain.

De part sa capacité de production, elle ne se propose pas seulement de combler le vide dans le domaine de l'industrie pharmaceutique au Mali, mais elle a surtout la prétention de s'insérer d'une manière la plus parfaite possible dans la stratégie du Mali en assurant à l'Etat malien les moyens de mener sa politique dans ce domaine.

En outre, il faut noter qu'en 1984, les équipements du laboratoire de soluté massif, ont été transférés dans les locaux de l'UMPP.

## 2. STATUT DE CREATION (Voir Annexe).

## 3. MISSION

La mission principale de l'U.M.P.P. est la fabrication et la vente des produits pharmaceutiques, pour la satisfaction prioritaire des besoins nationaux (Art.2 du décret N°89-299/PG - RM).

.../...

#### 4. PRODUCTION

L'Usine dispose d'importants matériels de production permettant de réaliser les formes pharmaceutiques suivantes :

- les sirops,
- les comprimés,
- les pommades,
- les poudres d'antibiotiques injectables,
- les ampoules.

Au début, l'Usine produisait 30 formes et produits confondus en Dénomination Commune Internationale (D.C.I.). Présentement, elle est réduite à 17, les médicaments sociaux tels que les antituberculeux étant exclus.

D'après SANOGO, la capacité de production de l'usine était estimée à :

- \* 200.000.000 comprimés/an,
- \* 8.000.000 ampoules/an,
- \* 500.000 flacons de sérum/an,
- \* 7.000.000 flacons d'antibiotiques/an,
- \* 1.000.000 flacons de sirops/an,
- \* 1.500.000 tubes de pommades/an.

Présentement, l'usine ne fonctionnerait qu'à 54 % de ses capacités (SANOGO, 1988).

Notons qu'il existe un protocole d'accord relatif à la troisième cogestion sino-malienne de l'U.M.P.P. dont l'article 1 stipule que "la cogestion sino-malienne vise à développer et à consolider la production d'une part, et à augmenter la rentabilité économique de l'U.M.P.P. d'autre part!".

#### 5. LA COMMERCIALISATION

D'après les renseignements fournis par KANE (Directeur Commercial côté malien de l'U.M.P.P.), la P.P.M. était le principal distributeur des produits de l'U.M.P.P. Au début, les règlements de paiement étaient de 90 jours après livraison. Ce délai s'est étendu plus tard à 180 jours.

Dans ses rapports commerciaux avec la P.P.M., l'usine a eu des

problèmes d'écoulement de ses produits. Après s'être mis au compte du Département de la Tutelle des Sociétés et Entreprises d'Etat comme sus-signalé, l'usine a eu l'autorisation de pouvoir vendre à qui elle veut, ses produits. Ainsi, elle fournit actuellement en médicaments :

- les Services de Santé de l'Armée, l'Institut National de Prévoyance Sociale (I.N.P.S.) où elle-même procède à la livraison et le paiement est assuré par le Trésor Public après livraison,
- les dépositaires qui sont les pharmaciens privés,
- la Mission Catholique,
- les Organisations Non Gouvernementales (O.N.G.).

Ces trois catégories payent au comptant.

## 6. LES OBJECTIFS

Depuis sa création, l'usine s'est fixé des objectifs, à savoir :

- Assurer une auto-suffisance quantitative en production de l'usine.
- Fournir des médicaments à des coûts compatibles au pouvoir économique de la population, rentable pour l'usine.
- Garantir la qualité des médicaments de l'usine en vue de les faire accepter par les prescripteurs.
- Assurer à un moindre degré, un départ progressif vers l'indépendance du pays vis-à-vis de l'extérieur.

---

N.B. : Les modalités de paiement a affirmé KANE sont en fonction du pouvoir d'achat des clients.

- Adapter au maximum la production qualitative des médicaments de l'usine aux besoins sanitaires du pays, plus singulièrement à sa liste de médicaments essentiels.

Notons que cette dernière est incluse dans les stratégies de l'"Initiative de Bamako".

A ce titre, l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques a mis à jour un nouveau antipaludique : la Sumaquine. Il s'agit d'un produit qui a même composition chimique que le Quinimax mais dont les doses des constituants diffèrent légèrement. Notre étude porte sur l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance de ce produit comparé au Quinimax.

#### IV. LES ANTIPALUDEENS

##### 1. LES SCHIZONTOCIDES

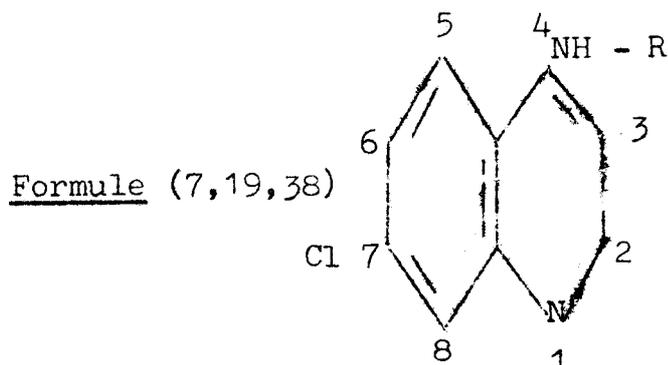
###### 1.1. Ceux à action rapide

A ce groupe appartiennent les amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine...), les arylméthanols (quinine et mefloquine) et les phenanthrènes méthanols dont l'halofantrine est le représentant le plus utilisé.

###### 1.1.1. Les amino-4-quinoléines

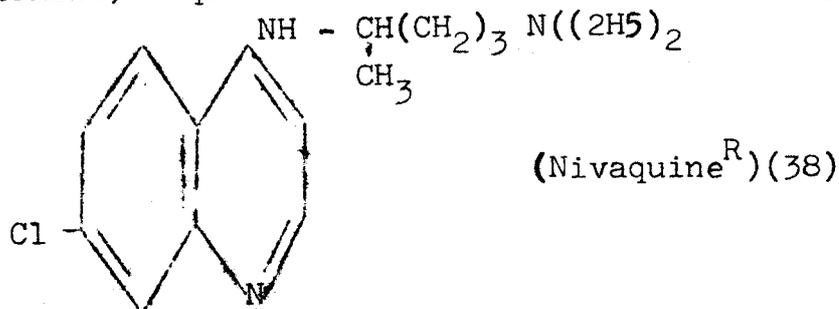
Ils sont ainsi dénommés car leur structure de base est un noyau amino-4-quinoléine.

Leur description a été faite en 1934 par ANDERSAG (in BRYSKIER et al, 1988)(7). La molécule porte un chlore en position 7. La fonction aminée N-terminale est de type amine tertiaire.



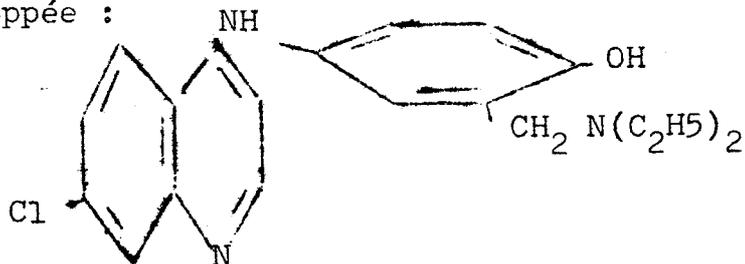
Les différents représentants sont obtenus suivants la nature du radical (R). Ainsi nous avons :

- La chloroquine ou chloro 7 (diétylamino-4' méthyl-1' butylamino)-4-quinoléine de formule semi-développée :



.../...

- L'amodiaquine (Flavoquine<sup>R</sup>) ou chloro 7 (diethyl-amino methyl 2' hydroxyphenyl)-4 quinoléine de formule semi-développée :



(19, 38)

Selon BRYSKIER et al (1988), le chloro<sup>e</sup> en position 7 confère à la molécule une meilleure activité antiplasmodiale.

#### 1.1.1.1. Mécanisme d'action

Dans la revue titrée Médecine d'Afrique Noire (1988, 35 (12)) , il est signalé que les amino-4-quinoléines, une fois aspirés par l'hématozoaire intra-érythrocytaire se fixe sur leur noyau et perturberaient ainsi le fonctionnement du matériel génétique du parasite.

#### 1.1.1.2. Indication

BERGAL et al (1987)(4) nous rapportent que les amino-4-quinoléines sont indiqués dans la prophylaxie du paludisme à P.falciparum dans les pays où aucun cas de résistance aux amino-4-quinoléines n'a été notifié ou s'il existe mais rare ou modéré. De même, ils sont utilisés dans le traitement des accès palustres simples à P.falciparum sans vomissement, les conditions sus-citées étant remplies. Aussi, on les utilise dans le traitement du paludisme dû aux autres espèces plasmodiales affirment les mêmes auteurs.

#### 1.1.1.3. Présentation

Au Mali, la chloroquine (Nivaquine<sup>R</sup>) est disponible en comprimé sous forme de phosphate à 100 mg, en suspension à 5mg/ml. En France notent BERGAL et al (1987), elle existe en comprimé dosé à 300 mg et en injectable à 100 mg. S'agissant de l'amodiaquine (Flavoquine<sup>R</sup>) signale toujours BERGAL, elle

.../...

est commercialisée sous forme de comprimé dosé à 150 mg d'amodiaquine base et en poudre aromatisée à 50 mg/cuillère-mesure.

#### 1.1.1.4. Effets secondaires

Ils sont en général mineurs : goût amère désagréable, nausées, anorexie (BERGAL et al, 1987). Cependant soulignent-ils, le prurit, probablement non allergique peut survenir le plus souvent au cours du traitement curatif et peut être gênant. Il peut en exister d'autres parmi lesquels on note : vertiges, atteinte oculaire surtout dans les connectivites. L'amodiaquine, responsable d'hépatite et d'agranulocytose grave note BERGAL est abandonnée, du moins en prophylaxie.

#### 1.1.2. Les arylméthanols

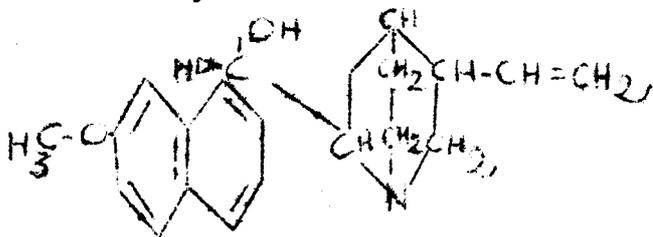
BRYSKIER et al (1988) ont signalé que cette classe d'antipaludéens regroupe des molécules naturelles et synthétiques. Sur le plan chimique, ils notent qu'elles se répartissent en fonction de leur noyau central en dérivés. Ainsi, nous distinguerons : les quinoléines, les phenanthrènes ou pyridines. En effet c'est de par leurs substituants que les molécules se différencient à l'intérieur de ces groupes.

##### 1.1.2.1. Les dérivés quinoléines

Les plus utilisés en thérapeutique sont la quinine et la mefloquine.

- La quinine (chlorydrate de quinine, quinine, quinimax, quinoforme<sup>A</sup>, paluget<sup>R</sup>)

Selon BRYSKIER et al (1988), la molécule renferme deux noyaux : quinoléine et quinuclidine liés par un pont hydroxyméthylène. Sur le noyau quinoléine est fixé en position 6, un méthoxy. Le noyau quinuclidine est substitué en position 3' par un radical vinyl. D'où la formule :



(+)-[hydroxy-(methoxy-6' quinolein - (4')-yl)-methyl]-6 vinyl-3 quiniclidine

Toujours BRYSKIER et al (1988) signalent que tous les dérivés de type quinine possèdent des fonctions basiques permettant l'obtention de sels dont les plus usuels sont les sulfates ou des chlorhydrates (mono et bichlorhydrates). Les mêmes auteurs ont montré qu'un groupement en position 9 est essentiel pour l'activité plasmodiale.

#### . Mécanisme d'action

Selon BERGAL et al (1987), la quinine agirait sur le trophozoïte par action préalable sur le mérozoïte par un mécanisme mal connu (proche de celui des amino-4-quinoléines ?). Cette action note-t-il serait rapide.

#### . Indication

C'est le traitement d'urgence du paludisme à P.falci-  
parum. Son indication essentielle est l'accès pernicieux signalent BERGAL et al (1987)(4).

#### . Présentation

Selon GENTILINI et DUFLO (1986)(17), la quinine se présente sous forme d'une base bivalente faible : elle donne des sels basiques qui ~~sont en fait~~ des sels neutres et des sels supposés neutres qui sont en fait acides. En thérapeutique on emploie les sels basiques, les moins nécosant soulignent-ils. La solubilité des sels de quinine est faible et variable ; on l'accroît par adjonction de phenacétine, d'urée, d'éthyl-uréthane, d'antipyrine. Les sels utilisés sont des chlorhydrates basiques et le formiate basique. Ils signalent que la pharmacie des Hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris dispose d'ampoules injectables par voie intramusculaire de 5 ml de quinine urée correspondant à 0,25 g de chlorhydrate de quinine, d'ampoules injectables par voie intra-veineuse, diluées dans un soluté isotonique, de 2 ml de quinine. Le formiate basique (quinoforme<sup>R</sup>) est commercialisé en ampoule injectable de 1 ml (0,10g), 1 ml (0,20g), 2 ml (0,50g) et 4 ml. Ainsi, il existe également un sel de quinine commercialisé sous le nom de quinimax : il procède à la combinaison des

.../...

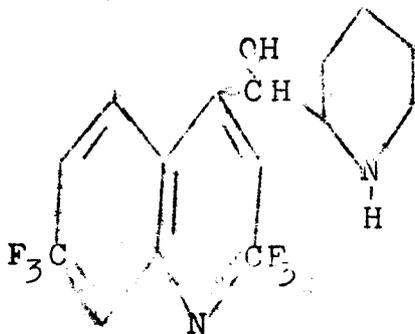
principaux alcaloïdes du quinquina (quinine, quinidine et cinchonine) auxquels on a ajouté un dérivé phenolique activé. Le quinimax est présenté en ampoule de 0,10 g (1 ml), 0,20 g (2ml), 0,40 g (4 ml), en comprimés dosés à 0,10 g et en suppositoires dosés à 0,15 g (enfant) ou 0,25 g (adulte). On dispose aussi des sulfates ou des chlorhydrates de quinine dosés à 0,25ml et 0,50 g (Labo-Lafran, Coopérative Pharmaceutique Française).

. Effets indésirables (4)

BERGAL et al (1987) ont signalé que la quinine est mal tolérée localement par voie sous-cutanée et intramusculaire. Par voie intraveineuse note-t-il, elle doit être administrée lentement, au mieux en perfusion continue. La possibilité d'hypoglycémie rend souhaitable sa dilution dans du serum glucosé à 10 pour cent. Toujours BERGAL signale que les administrations trop rapides (plus de 500 mg/6h) exposent aux risques de choc quininique peu grave (vasodilatation, troubles sensoriels, allongement de QT). Aussi, le surdosage se traduirait par des vertiges. La prise par voie orale au long cours ou les prises répétées exposent à la fièvre bilieuse hemoglobinurique (anémie hemolytique, immunoallergique avec collapsus et insuffisance rénale aigue).

- La mefloquine (Lariam<sup>R</sup>)

Cette molécule possède un noyau 2 alpha pipéridyle et un groupement trifloromethyle en position 2 et 8 du noyau quino- léine. Il semblerait note BRYSKIER (1988) que la présence de ces groupements trifluoromethyles soit nécessaire à l'activité antiplasmodiale d'où la formule :



D-L érythro-péperidyl-2-bis (trifluoro- methyl)-2,8 quinoleinyl-4-methanol

(7, 19, 38)

.../...

. Mécanisme d'action

Selon BERGAL et al (1987), le mode d'action serait probablement proche de celui des amino-4-quinoléines.

. Indication

La mefloquine doit être réservée à des rares indications afin de retarder l'émergence des souches résistantes. Elle est contre indiquée chez les femmes enceintes et l'enfant de moins de 15 kg.

Son utilisation principale est d'ordre prophylaxique et lorsqu'il y a suspicion de résistance, toujours selon BERGAL.

. Présentation

La mefloquine affirmer le même auteur est commercialisée en comprimés à 50 mg et à 250 mg.

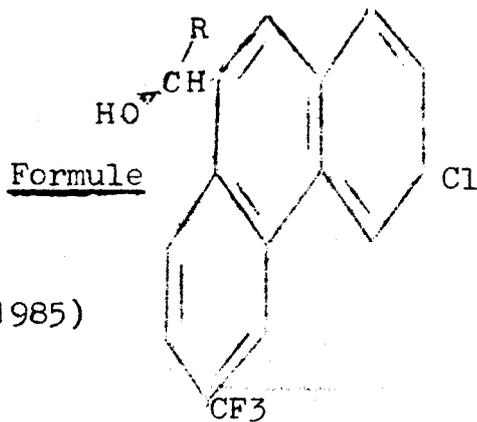
. Effets indésirables

D'après BERGAL et al (1987), il s'agit essentiellement de nausées, vertiges et vomissement. Ils notent par conséquent qu'il est nécessaire de fractionner les doses curatives en trois prises, afin d'assurer une meilleure tolérance.

1.1.2.2. Les phenanthrènes (7,12,15)

Le représentant le plus utilisé en thérapeutique est l'halofantrine. (*Halfan<sup>R</sup>*)

Selon BRYSKIER et al (1988)(7), il s'agit d'une molécule de type 6 triflorométhyle phenanthrenique. Ils signalent de plus que les chaînes possédant 3 carbones présentent la même activité que les chaînes à 2 carbones. Aussi la chaîne latérale en position 9 est un groupement alpha dibutyl-amine. Il a été signalé (BRYSKIER, 1988) que l'excellente activité antiplasmodiale repose sur la présence des atomes de fluor et sur les substituants méthyles en position 3 et 6.



(DAOU R., 1985)

(R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>)

1 - gamma (dibutylmino)  
1,3 dicloro-6(trifluoromethyl)  
- 9 - phenanthrène-  
propanol hydrochloride.

(12, 15)

. Mécanisme d'action

L'halofantrine est un schizontocide dont le mécanisme d'action serait voisin de celui des amino-4-quinoléines.

. Présentation

L'halofantrine se présente sous deux formes :

- \* Chlorhydrate d'halofantrine en comprimés non séquables de 250 mg et en suspension buvable dosée à 5 pour cent (A. DOLO, 1985)(15) dans un flacon coloré dosée à 5 pour cent.
- \* Le quinate d'halofantrine en gelules de 250 mg. La voie d'administration est orale et l'élimination est urinaire.

. Effets indésirables

Aucun effet indésirable notable n'a été attribué à ce produit (4).

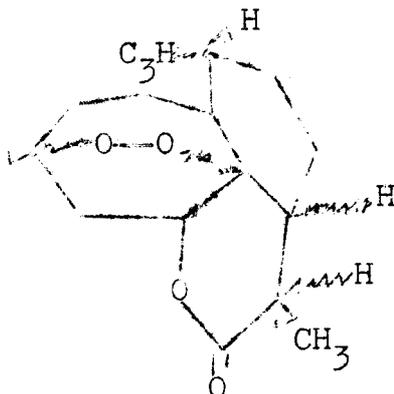
- Le qinghaosu<sup>R</sup> (artemisinine)

C'est une lactone sesquiterpène présentant une chaîne endopéroxyde, un lactone en position trans et une fonction cétone en position 12. L'étude de la relation "activité structure" du qinghaosu a mis en évidence que l'endoperoxyde est indispensable à l'activité antiplasmodiale (BRYSKIER et al, 1988)(7). Les mêmes auteurs signalent la présence d'un pont hydrogène de 2,9 Å entre l'oxygène de la lactone et l'éther de l'autre molécule. 3 P 18

.../...

Les mêmes auteurs signalent la présence d'un pont d'hydrogène de 2,9A entre l'oxygène de la lactone et l'éthère de l'autre molécule.

Formule



(7)

Notons que pour le moment, cette molécule est en cours d'étude. Cependant, il a été noté qu'il est actif sur les souches sensibles (BERGAL et al, 1987)(4).

### 1.2. Ceux à action lente ou plasmodistatique

A ce groupe appartiennent :

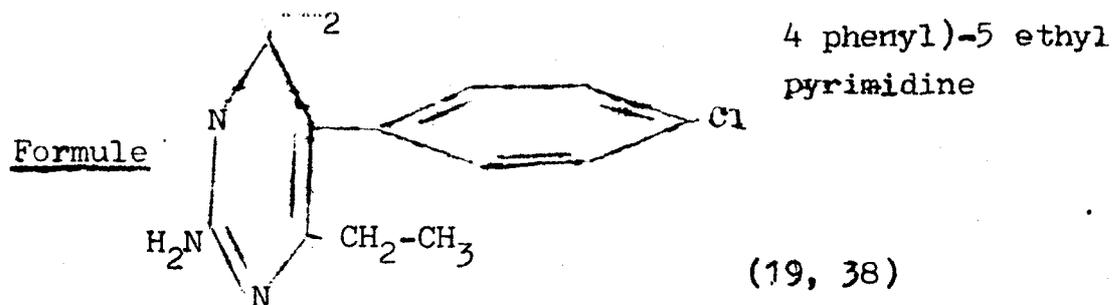
- |                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| la pyriméthamine | - malocide <sup>R</sup>  |
|                  | - daraprim <sup>R</sup>  |
| le proguanil     | - paludrine <sup>R</sup> |
|                  | - camclar <sup>R</sup>   |

la pyriméthamine associée à la sulfadoxine (fansidar<sup>R</sup>).

#### 1.2.1. La pyriméthamine

Selon BRYSKIER et al (1988), la pyriméthamine est sur le plan de l'activité, le meilleur inhibiteur de la D.H.F.R. (dihydrofolate reductase). De même en liaison avec la structure, il est apparu que pour obtenir une activité antiplasmodiale, le minimum structural suivant est requis : groupement aminé en position 2 et 4 du noyau pyrimidine et non substitués, un substituant en 6 et une absence de pont intercycle. Les substituants du noyau benzénique interfèrent également sur l'activité antiplasmodiale. Il y a également les substituants du noyau benzénique qui jouent un rôle quant à l'optimisation de l'activité antiplasmodiale.

.../...

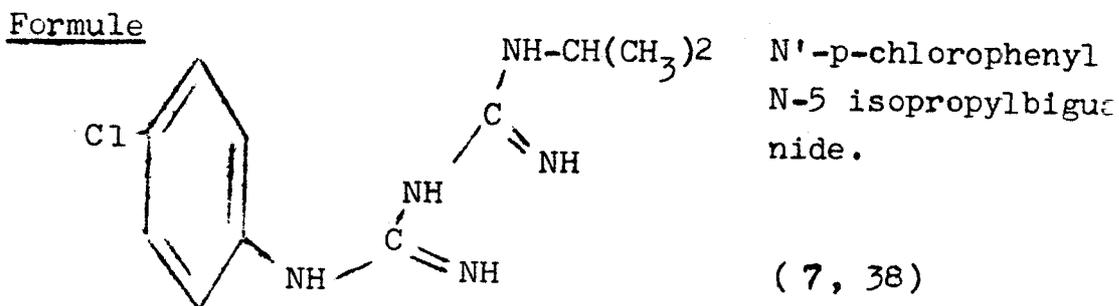


La pyrimidine appartient à la série des antifoliniques. Quant au mécanisme d'action, il agit lentement, en inhibant la dihydrofolate reductase qui transforme l'acide folique en acide folinique.

Présentée en comprimés à 50 mg, la pyrimidine est contre-indiquée chez la femme enceinte et peut être à l'origine d'anémie macrocytaire.

### 1.2.2. Le proguanil (paludrine<sup>R</sup>) ou chlorguanide

Il appartient à la série des antifoliniques tout comme la pyriméthamine (BERGAL, 1987). Du point de vue de la relation structurale, BRYSKIER et al, (1988) ont noté que quel que soit la structure de base proposée, la substitution de l'azote terminal N'5, par un groupement isopropyle donne naissance à une molécule dont l'activité antiplasmodiale est optimum. Egalement, ils signalent la présence d'un groupement diéthyle qui donne une molécule active.

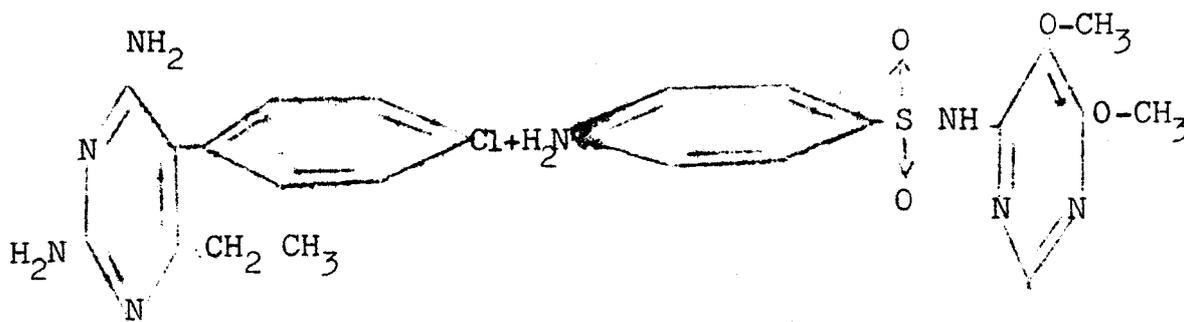


Son mécanisme d'action est similaire à celui de la pyriméthamine. Il est commercialisé sous forme de comprimés de

.../...

chlorhydrate dosé à 100 mg. Il faut cependant signaler que les cas de résistance à ce produit sont nombreux. Il est préconisé actuellement, comme alternative à la chloroquine dans les pays où la chloroquino-résistance est rare ou modérée (BERGAL et al, 1987).

### 1.2.3. Pyriméthamine + sulfadoxine (Fansidar<sup>R</sup>)(37)



diamino 2,4(chloro-4 phenyl)-5 + diméthoxy-4,5 sulfamido-6 pyrimidi-ethyl-6 pyrimidine

Un comprimé de fansidar<sup>R</sup> contient 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.

Le fansidar est utilisé dans le traitement curatif du paludisme, la dose indiquée devant être prise en une seule fois. Signalons que si le traitement nécessite de renouveler plusieurs fois la dose, un délai minimum de 8 jours doit être respecté entre chaque prise. En prophylaxie, il est administré tous les 15 jours pendant la durée du séjour pendant 6 semaines. La prise de ce médicament est déconseillée pendant les trois premiers mois de la grossesse.

Les effets secondaires notamment : troubles gastro-intestinaux, réactions allergiques cutanées ou hématologiques sont rares. La présentation est de 100 plaquettes thermoformées de 3 comprimés.

Il existe d'autres associations schizontocides telles que : cotrimoxazole + trimethoprime, la DDS + pyriméthamine dont le nom de marque est le maloprim<sup>R</sup> est commercialisé au Royaume-Uni.

Il faut signaler l'existence d'un anti-malarique traditionnel connu sous le nom de malarial 5 encore appelé Sumakala.

.../...

C'est un mélange de poudre de 3 plantes :

- Cassia occidentalis L.
- Lippia chevalieri Moldenke
- Spilanthes oleraceae Jack.

Concernant les deux premières, c'est la feuille qui est utilisée respectivement dans les proportions 64 pour cent et 32 pour cent.

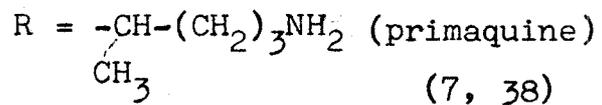
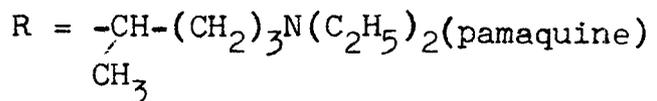
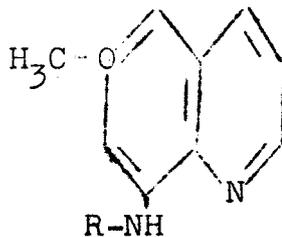
Pour la troisième, c'est la capitule floreuse dans la proportion de 4 pour cent.

Il semblerait que le malarial 5 possède une discrète action schizontocide mais non confirmée.

## 2. LES GAMETOCIDES (les amino-8-quinoléines)

Les représentants les plus utilisés sont la pamaquine et la primaquine. Toutes ces molécules présentent une structure de base identique : un noyau 6-méthoxyquinoléine sur lequel une chaîne aliphatique amino-alkylamine est fixée en position 8. En fonction de la nature de cette chaîne, il est possible de distinguer les dérivés présentant une fonction aminée terminale primaire (primaquine), secondaire ou tertiaire (pamaquine).

Formule



Il faut noter que ces médicaments agissent en inhibant la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes chez l'anophèle. Par conséquent, ils sont les seuls à pouvoir rompre le cycle de transmission du paludisme. Ils ont en outre sur les formes excérythrocytaires de P.vivax et P.ovale. Leur toxicité (méthémoglobinémie, hémolyse chez les déficitaires en G6PD) limite leur utilisation.

.../...

## V . LA RESISTANCE DE Plasmodium falciparum AUX ANTIPALUDEENS

### - Les mécanismes de survenue des résistances

Il s'agit d'une résistance de type chromosomique (37) résultant d'une mutation qui provoque une modification biochimique qui va perturber l'action du médicament. Ainsi observe-t-on une perte d'affinité des récepteurs, une modification du transport dudit produit et des modifications enzymatiques changeant l'activité métabolique. Ainsi :

- \* la résistance à la chloroquine provient surtout d'une perte d'affinité des récepteurs de membrane. A cela peut s'associer de façon cumulative mais indépendante, une modification du transport de l' amino-4-quinoléine ou de l'affinité de certaines enzymes, d'où la possibilité à plusieurs niveaux de résistance à la chloroquine ;
- \* la résistance à la quinine (ou au groupe quinine - mefloquine) se ferait par inhibition enzymatique au niveau des lysosomes ;
- \* pour le groupe des antimétaboliques (pyriméthamine, proguanil, sulfamides), Ambroise THOMAS et al (1984) (1) ont signalé que la résistance est due en général à la présence dans le plasmodium d'une iso-enzyme compétitive dans le métabolisme de l'acide para-amino-benzoïque au niveau des sites d'action.  
Toujours selon les mêmes auteurs, il n'y a pas normalement de résistance croisée entre les drogues du groupe amino-4-quinoléine-quinine et les antimétaboliques.

### - Les facteurs de diffusion

Dans la partie réservée à la chimiorésistance de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale (1984), il apparaît que les plasmodium sont génétiquement isolés chez l'homme et que les échanges de matériel génétique ne se font que durant le cycle

sporogonique chez l'anophèle où a lieu la méiose. Par ailleurs, dans l'émergence de la diffusion des mutants résistants, toute une série de facteurs différents intervient : pression médicale, niveau d'immunité de la population, facteurs humains non immunologiques, caractéristiques liées au vecteur.

. La pression médicamenteuse

C'est le facteur essentiel qui permet la sélection des mutants. Notons que la résistance à la chloroquine apparaît lentement et par degrés successifs en général tandis qu'au contraire, l'usage massive de la pyriméthamine entraîne rapidement, en quelques mois, la résistance à ce produit. Si la résistance à la chloroquine s'observe souvent dans les pays où le produit a été employé massivement à des fins de chimioprophylaxie, ce n'est pas toujours le cas (Amérique Latine) et il ne semble pas par ailleurs que son utilisation en milieu médical exerce une action sélective.

En somme, la pression médicamenteuse permet l'émergence de mutants préexistants et non pas l'adaptation progressive des parasites à des doses croissantes de produit.

. Le niveau d'immunité de la population réceptrice

Il peut intervenir en favorisant la sélection puis la rapidité de diffusion des souches résistantes. Dans les régions hyperendémiques, ou dans les zones où la transmission du paludisme est continue, le niveau immunitaire spécifique est élevé et le risque de sélection de souches résistantes est faible (Afrique intertropicale). A l'inverse la résistance peut apparaître et s'étendre plus rapidement dans les populations à immunité faible ou instable (Sud-Est Asiatique). C'est notamment le cas de sujets venant des zones non endémiques ou encore de jeunes enfants non encore immuns, chez lesquels une chimioprophylaxie extensive sélectionnée en priorité des souches résistantes favorise la dissémination.

. La capacité vectorielle

La capacité vectorielle d'une espèce anophélienne donnée joue un rôle considérable dans l'extension des souches résistantes.

Ainsi, en Asie du Sud-Est une relation directe a pu être évoquée entre la généralisation de souches de P.falciparum chloroquino - résistantes et la présence d'Anopheles balabacensis s.l., très bon vecteur, antropophile et exophile, par conséquent difficile à atteindre dans le cadre d'une lutte antivectorielle.

- La répartition épidémiologique

Ambroise THOMAS et al (in OUEDRAGO, 1989)(29) ont signalé qu'après la guerre du Vietnam, se sont manifestées les premières souches résistantes de P.falciparum aux antipaludéens de synthèse. Depuis lors, elles ne cessent de se multiplier. Ainsi, des cas ont été notifiés dans d'autres pays du Sud-Est Asiatique et dans diverses zones du sous-continent indien. Egalement, le phénomène s'est manifesté dans plusieurs pays d'Amérique du Sud. C'est à la lumière de cet état de fait que les Etats-Unis ont mis à jour de nouvelles molécules dont la mefloquine et l'halofantrine. Cependant des cas de résistance furent observés avant même la mise sur le marché de ces produits.

Pour l'Afrique, elle a connu ces premiers cas de résistance de P.falciparum à la chloquine dans sa partie Est en 1978. Présentement, elle reste une réalité dans toute cette zone (revue d'Afrique Noire, 1987)(36). OUEDRAGO(1989) a passé en revue la répartition géographique de la chimiorésistance du paludisme en Afrique. Ainsi, de 1982 à 1986, un total de 531 cas de chloroquino-résistance de P.falciparum sur 1621 sujets examinés et 61 cas sur 98 de 1987 à 1989 ont été notifiés en Afrique de l'Est. En Afrique Centrale, sur 788 tests effectués in vitro, il a été trouvé 239 cas de 1983 à 1986. Les études effectuées entre 1987 et 1988 ont pu déceler 238 cas de chloroquino-résistance. Signalons qu'aucun cas n'a été notifié en Afrique de l'Ouest jusqu'au dernier trimestre de l'année 1986. Cependant la prévalence s'est accrue d'emblée au Bénin 52,3%(OUEDRAGO, 1989) dans la ville de Cotonou, alors qu'elle est faible dans la province du Zou.

Toutes les études entamées dans les autres pays de l'OCCGE en 1987-1988 n'ont pas mis en évidence de résistance in vivo.

Entre 1986 et 1988, 43 cas de résistance sur 181 test furent effectués au Bénin et au Togo note toujours le même auteur.

En conclusion, 98,5% des cas de chloroquino-résistance de P.falciparum s'observent dans la population jeune selon OUEDRAGO (1989).

.../...

## VI. HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE

### 1. HYPOTHESES

1.1. Les sels de quinine conditionnés au Mali (Sumaquine) sont aussi efficaces et aussi bien tolérés que ceux importés (Quinimax) dans le traitement des formes de paludisme à P.falciparum (souches sensibles).

1.2. A efficacité égale, la Sumaquine serait-elle mieux tolérée que le Quinimax par voie intramusculaire et en perfusion dans du serum glucosé 5 pour cent ??

### 2. OBJECTIFS

- Evaluer la part des accès fébriles dûs à P.falciparum parmi les causes de fièvre dans nos services d'hospitalisation adulte et enfant pendant une durée de 12 mois.
- Tester par un essai clinique randomisé, l'efficacité schizontocide, la tolérance clinique et biologique de la Sumaquine (U.M.P.P.) et du Quinimax.

## VII. METHODOLOGIE

### 1. LIEU

Les malades ont été recensés et suivis à :

- l'Hôpital du Point-"G" : Service de Médecine Interne
- l'Hôpital Gabriel TOURE : Service de Pédiatrie.

Les dosages biologiques ont été effectués dans les laboratoires d'analyses médicales de la pédiatrie, du laboratoire B. DUFLO et du D.E.A.P. de l'E.N.M.P.

### 2. PERIODE D'ETUDES

Les études ont débuté en Janvier 1989 et ont pris fin en Février 1990.

### 3. TECHNIQUE DE RECHERCHE ET ECHANTILLONNAGE

Nous avons programmé dans le protocole initial un plan d'essai clinique randomisé. Il n'a pu être exécuté à cause de la difficulté d'obtention des conditionnements identiques pour les deux produits.

Nous avons pallié à cet handicap par un tirage au sort préalable à partir d'un logiciel "Epistat" des groupes. Le traitement a été administré par le responsable clinique en fonction de cette randomisation. Les techniciens chargés d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la parasitémie travaillaient sur des numéros (sans savoir de quel traitement il s'agit). Pour l'analyse des données nous avons utilisé que les indicateurs objectifs (température, parasitémie).

Deux groupes ont été tirés au sort sur "Epistat" :

- Groupe 1 : Sumaquine : 52 cas
- Groupe 2 : Quinimax : 48 témoins.

Le recrutement des malades s'est fait systématiquement à l'Hôpital du Point-"G" et à l'Hôpital Gabriel TOURE. Plus de 200 sujets ont été exclus sur les bases de la rigueur des critères d'inclusion et d'exclusion.

.../...

#### 4. CRITERES D'INCLUSION

- Clinique : Fièvre quantifiée en  $0^{\circ}\text{C} \geq 38^{\circ}\text{C}$  mesure axillaire (adulte) et rectale (enfant).
- Biologie : Parasitémie à la goutte épaisse  $\geq 5000\text{p/mm}^3$  de trophozoïtes de Plasmodium falciparum.

#### 5. CRITERES D'EXCLUSION

- Prise d'antipaludéens (quinine, amino-4-quinoléine, sulfadoxine-pyriméthamine, mefloquine, halofantrine, malarial 5 ou d'antibiotiques à activité schizonto-cide (cycline, macrolides) ;
- Infections intercurrentes (virales, bactériennes) diagnostiquées cliniquement, radiologiquement et biologiquement ;
- Refus du malade ou des parents du suivi clinique et biologique.

N.B. : En cas de sortie accidentelle du protocole (décès par accès pernicieux ou perdu de vue, le malade est systématiquement remplacé par un autre du même sexe, âge, lieu d'habitation et parasitémie voisine à la fin des 100 sujets à inclure.

#### 6. VARIABLES MESUREES (Voir fiche d'enquête : annexe )

#### 7. PROTOCOLE PRATIQUE

- Lieu de recrutement des malades :
  - . Tous les services de l'Hôpital du Point-"G" (malades déjà hospitalisés pour fièvre ou en post-opératoire).
  - . Nouveaux entrants (urgence).
  - . Malades externes dépistés lors de consultations ambulatoires (Bamako et environnants).
  - . Hôpital Gabriel TOURE : Service de Pédiatrie et les Urgences ou tout autre service hospitalisant des enfants pour fièvre.

- Chronogramme des activités :

- J0 . Température axillaire en °C.
- . Critères inclusions parasitologiques 2 frottis + 2 gouttes épaisses avec parasitémie périphérique estimée au frottis <sup>minute</sup> urine  $\geq 5.000$  GRP/mm<sup>3</sup>.
  - . Hospitalisation +++ (accord éclairé malade + famille).
  - . Inclusion dans l'un des groupes :
    - \* Cas : malades bénéficiant des sels de quinine U.M.P.P.
    - \* Contrôle : malades bénéficiant des sels standard (quinimax).

- N.B. : Lire attentivement la fiche de randomisation +++
- . Prise en charge thérapeutique et biologique (prélèvements biologiques à envoyer au Labo DUFLO/ENMP
    - \* Sels de quinine en perfusion IV dans du serum glucosé 5 %.

1ère perfusion : 10mg/kg dans 500 cc de serum glucosé 5 % ;  
durée de la perfusion 2 à 3 heures.

2ème perfusion : 10mg/kg dans 500 cc de serum glucosé 5 % à commencer 6 heures après la 1ère perfusion à passer en 2-3 heures;

3ème perfusion : 5mg/kg dans 500 cc de serum glucosé 5% à passer en 2 heures.

- \* Surveillance clinique rigoureuse (mais discrète par rapport au malade) :
- . Prise de la température matin, midi et soir.

J1

- . Surveillance clinique
- . Goutte épaisse de contrôle
- . Sels de quinine (posologie idem J0).

J2

- . Surveillance clinique
- . Goutte épaisse de contrôle
- . Sels de quinine : même dose mais en IM.

.../...

- J3 . Surveillance clinique  
 . Goutte épaisse de contrôle.
- J5 . Idem J3.
- J14 . Surveillance clinique }  
 . Parasitologique } fin de suivi.  
 . Biologique }

Important : En cas de réactions secondaires graves +++  
 . Arrêt de perfusion.  
 . Appeler les Professeurs A.N. DIALLO ou E. PICHARD ou les Docteurs H.A. TRAORE et ou O. DOUMBO pour l'Hôpital du Point-"G".  
 Pour l'Hôpital Gabriel TOURE, appeler un des Pédiatres disponibles (Pr.M.M. KEITA, Dr. B. COULIBALY, Dr. T. SIDIBE, Dr. B. TRAORE, etc...).

8. CRITERE DE JUGEMENT : La tolérance clinique et biologique *et l'efficacité relative*  
 L'analyse des données a été effectuée à l'E.N.M.P. sur logiciel Epidémio B. DUFLO sur IBM compatible. 2 3

9. TECHNIQUES D'ANALYSE (Voir annexe )

L'analyse des données a été effectuée à l'E.N.M.P. sur logiciel Epidémio B. DUFLO sur ordinateur IBM compatible.

10. ORGANISATION PRATIQUE DE L'ETUDE

Un système de garde a été mis en place dans les services de Médecine, de Pédiatrie et des laboratoires pour les dépistages et les suivis.

10.1. Dépistages et suivis cliniques

Les internes des services de médecine interne de l'Hôpital du Point-"G" (H.P.G.) et de la Pédiatrie de l'Hôpital Gabriel TOURE (H.G.T.) étaient chargés de dépister tous les cas fébriles rentrant dans les services de médecine, de chirurgie et de pédiatrie.

Tout cas fébrile était soumis à un prélèvement pour ponction capillaire et confection de trois lames : deux pour la G.E. et une pour le frottis.

Après prélèvement, les lames sont acheminées directement au Laboratoire d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'ENMP. Aussitôt la positivité prouvée, un autre prélèvement veineux est effectué pour la détermination des constantes biologiques.

A partir de ce moment, la mise en route du schéma thérapeutique est faite et le suivi est effectué tous les jours (évolution du volume de la rate, la mesure de température) et la réalisation de la G.E. est assurée pendant 7 jours.

### 10.2. Dépistage et suivi biologique

Le dépistage des porteurs de Plasmodium falciparum est effectué à partir de frottis. Comme sus-indiqué, tous les sujets ayant une parasitémie  $\geq 5.000$  trophozoïtes de P.falciparum par  $\text{mm}^3$  de sang sont inclus dans le protocole.

En plus du prélèvement parasitologique, un prélèvement sur tube sec et avec anticoagulant est effectué au laboratoire de Biologie de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.

Tous les résultats biologiques sont consignés dans un questionnaire de suivi biologique (cf. annexe ).

### 10.3. Techniques utilisées

#### 10.3.1. En clinique

- Palpation de la rate : L'hypertrophie de la rate est appréciée selon la classification de HACKETT (KCITA O., 1988)(25).
- Mesure de la température : Elle est axillaire et rectale.

#### 10.3.2. Au laboratoire

##### 1. Confection de la G.E. et frottis

.../...

a) Matériels

- Lames porte-objets préalablement dégraissées à l'acide-alcool (1/10) à tenir par les bords pour éviter des empreintes digitales graisseuses.
- Lames à bords rectilignes ou fragments de lames rodées, moins larges que les lames afin que les bords du frottis soient entièrement contenus dans la lame.
- Alcool
- Methanol
- Eau distillée tamponnée
- Coton
- Eprouvettes de 10 cc en polyéthylène
- Pipettes
- Bandelettes PH (indicateur de PH5-10 MERCK)
- Bac de coloration pour 3 lames.

b) Réactif

- Solution de May-Grünwald-Giemsa.

c) Prélèvement parasitologique

Il est effectué autant que possible au 3<sup>e</sup> doigt de la main gauche préalablement désinfecté à l'alcool ou faire directement une ponction capillaire à l'aide d'une lancette stérile. La première goutte de sang est éliminée avec du coton sec. La seconde est prélevée sur une lame destinée à la confection du frottis mince tandis qu'une autre goutte plus importante est destinée à l'une des extrémités de la lame de manière que la goutte soit à la base du frottis. Grâce à une autre lame faisant 45° avec la première, nous effectuerons un mouvement circulaire de façon à étaler le sang en un cercle d'environ 1 cm de diamètre, assurant ainsi la défibrination mécanique.

Les lames marquées au crayon indélébile sont mises à plat dans des boîtes de collection (type O.M.S.) à l'abri de la poussière et des mouches pour être séchées (KOITA O., 1988)(25).

d) Coloration des lames (21)

- Le frottis est d'abord fixé en étalant sur la lame un mince film de méthanol.  
Laisser sécher la lame pendant 3 mn.
- Diluer la solution-mère de Giemsa avec l'eau tamponnée PH 7,2 dans une éprouvette graduée préalablement rincée à l'eau tamponnée.
- Recouvrir entièrement les lames à colorer avec le Giemsa dilué pendant 25 mn.
- Laver soigneusement avec l'eau tamponnée.
- Sécher au ratelier.
- Procéder à la lecture.

e) Examen microscopique des G.E. et résultats

Les examens microscopiques effectués au laboratoire d'Epidémiologie des Affections Parasitaires ont porté sur les G.E. Les frottis ne sont observés que si une détermination de l'espèce plasmodiale s'imposait.

Chaque G.E. est examinée pendant 10 mn au microscope binoculaire au grossissement 1000 (objectif d'immersion 100X et oculaire 10X).

Pour évaluer la parasitémie, nous avons utilisé la méthode leucocytaire quantitative sur G.E. (KOITA O., 1988)(25).

Exemple de calcul

Soit 7500 leucocytes/mm<sup>3</sup> de sang humain considéré comme la moyenne du nombre de leucocytes.

Soit X le nombre de parasites comptés au microscope.

Soit Y le nombre de leucocytes correspondant comptés au microscope (dans cette étude, nous avons fixé Y = 300 leucocytes).

Soit N le nombre total de parasites/mm<sup>3</sup> de sang.

Il correspond au rapport X sur Y rapporté à 7500

---

N.B. : Contrôler toujours avant toute opération le PH de l'eau tamponnée.

$$N = \frac{X}{Y} \times 7500.$$

N.B. : Il faut noter que l'ensemble des G.E. de J0 à J7 de tous les sujets ont été collectées, colorées et lues par le même microscopiste en fin d'enquêtes.

#### f) Inconvénients et avantages de la G.E. et du frottis

La goutte épaisse et le frottis présentent des avantages et des inconvénients.

L'avantage de la G.E. réside dans le fait qu'elle permet la concentration des parasites et une lecture rapide. Aussi, elle est très utile dans les faibles infestations. Pour le cas des frottis, ils permettent une étude morphologique du plasmodium.

Du point de vue des inconvénients, notons qu'il est parfois difficile de faire l'identification du plasmodium avec la G.E.; pour le cas du frottis, son inconvénient réside dans le fait qu'il est difficile par cette technique de pouvoir déceler de faible infestation.

Pour ces diverses raisons, le frottis est surtout préféré en diagnostic clinique et la G.E. en enquête épidémiologique.

## 2. Aspects biochimiques

Les opérations effectuées sont les suivantes :

### 2.1. Dosage du taux d'hémoglobine (26)

#### 2.1.1. Principe

L'hémoglobine est dosée par photométrie à l'état de cyanmethémoglobine selon la méthode de GROSBY, MUNN et FINTH, comparativement à un étalon d'hémoglobine lyophilisée, selon la technique d'EMAR et SUDAKA.

Cette méthode dose l'hémoglobine, l'oxyhémoglobine, la carboxy hémoglobine et la methémoglobine à l'exception de la sulfhémoglobine.

.../...

### 2.1.2. Réactifs

- a) Solution de Drabkin composée de :
- Carbonate acide (bicarbonate) de Na — 1 g
  - Cyanure de potassium — 52 mg
  - Ferricyanure de potassium — 198 mg
  - Eau distillée q.s.p — 1000 ml.

b) Lyse S

C'est une solution de composition chimique très voisine de la solution de Drabkin commercialisée par le laboratoire Coultronics en France. Elle s'utilise dans les mêmes conditions que la solution de Drabkin.

L'étalon utilisé est un étalon importé qui grâce à une valeur en hémoglobine connue permet de doser photométriquement les autres hémoglobines.

### 2.1.3. Mode opératoire

- Faire la dilution de l'étalon et de l'échantillon à examiner au 1/200<sup>è</sup> en eau physiologique stérile (1 V pour 199 V ou 100 ul de sang pour 19900 ul d'eau physiologique).

	ETALON	DOSAGE
Echantillon	-	100 ul de sang
Etalon	100 ul	-
H2O physiologique	19900 ul	19900 ul
Dilution finale	1/200 <sup>è</sup>	1/200 è
Lyse S	600ul	600 ul

- Mélanger puis régler l'appareil à 540 nm.
- Faire le zéro avec H2O distillée.
- Lire l'étalon : exemple DO = 26.
- Calculer la valeur en hémoglobine de l'échantillon par rapport à la valeur connue en hémoglobine de l'étalon.

.../...

#### 2.1.4. Les calculs

E. DO = 26 pour 13,0g/dl

Ech. DO = 20 pour Xg/dl

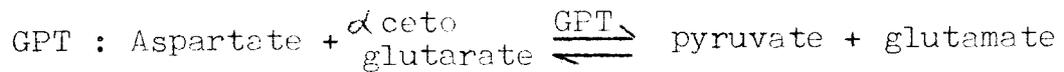
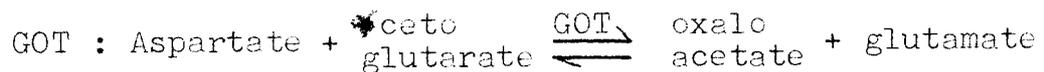
$$X = \frac{20 \times 13,0}{26} = \frac{260}{26} = 10\text{g/dl.}$$

Valeurs usuelles 11 à 15g/dl.

### 2.2. Les Transaminases-Kit (Méthode de Reitman Frankel, GOT et GPT)(26)

#### 2.2.1. Principe

Il est basé sur la détermination colorimétrique de l'activité GOT et GPT selon les réactions suivantes :



Le pyruvate ou l'oxaloacetate formé est dosé sous forme de ses dérivés 2,4 -dinitrophényl hydrazones.

#### 2.2.2. Matériels

- Tube à hémolyse de 5 cc
- Micropipette de 10 à 250 ul
- Pipettes de 10 cc
- Un bain marie à +37°C
- Un chronomètre
- Un agitateur mécanique (VORTEX-GENIE).

#### 2.2.3. Réactifs

- Réactif 1(substrat GOT)-	Tampon phosphate	85 mmol/l
	PH 7,5	
	aspartate	200 mmol/l
	$\alpha$ -cétoglutarate	2 mmol/l
- Réactif 2(substrat GPT)-	Tampon phosphate	95 mmol/l
	PH 7,5	
	alanine	200 mmol/l
	$\alpha$ -cetoglutarate	2 mmol/l

.../...

- Réactif 3 (réactif de coloration) - 2,4 dinitrophenylhydrazine 1 mmol/l

- Réactif 4 (étalon) - Pyruvate

- Soude 0,4 N.

#### 2.2.4. Mode opératoire

- Courbe d'étalonnage.

Dans des tubes à essai répartir (en ul) :

dans notre étude, nous avons effectué avec le 1/4 du volume exprimé en ul.

N° DES TUBES	1	2	3	4	5	6
Eau distillée	50 ul	50	50	50	50	50
Réactif 1	250	225	200	175	150	125
Réactif 4	-	25	50	75	100	125
Réactif 3	250	250	250	250	250	250

- Mélanger, laisser 20 mn à la température ambiante.

- Ajouter au contenu de chaque tube 10 ml de NaOH 0,4 N.

Mélanger, attendre 5 mn ensuite photométrer.

Pour cela, faire le zéro de l'appareil avec de l'eau distillée et avec le témoin.

- Ajouter respectivement des :

Unités TGO/ml 0 22 55 95 150

Unités TGP/ml 0 25 50 83 126.

Suivant la valeur de la DO, établir la courbe en mettant en abscisse le nombre d'unités/ml et en ordonnée la densité optique (papier millimétré).

#### 2.2.5. Dosage proprement dit :

Les deux réactions se poursuivent conjointement à la manière suivante :

.../...

	DOSAGE	GOT	DOSAGE	GPT
Substrat GOT	1	1	1	1
Substrat GPT	0	0	1	1

Maintenir 5-10 mns à l'étuve à +37°C, ensuite ajouter :

serum pur 0,2 0 0,2 0  
 serum dilué 1/5 0 0,2 0 0  
 serum dilué 1/10 0 0 0 0,2.

Agiter, maintenir à +37°C

60 mn pour les GOT

30 mn pour les GPT.

Ajouter ensuite de la dinitrophenylhydrazine 1 ml dans chaque tube (Réactif 3).

Laisser en contact 20 mn à la température du laboratoire.

Ajouter au contenu de chaque tube 10 ml de NaOH 0,4N.

Agiter, pratiquer la lecture au photomètre 505 nm après 10 mn et avant 1 heure (de préférence 30 mn).

### 2.3. Comptage leucocytaire (26)

#### 2.3.1. Principe

Les éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs, plaquettes sanguines sont comptés après dilution du sang à un taux connu dans une solution convenable, dans une chambre de volume connu et le taux ramené au  $\text{mm}^3$ . Le sang étalé sur lames et coloré permet de déterminer la formule leucocytaire ou proportion pour cent des différents éléments blancs. On apprécie en outre le taux d'hémoglobine pour cent.

Nous décrivons ici la méthode classique mais elle cède aujourd'hui fréquemment la place, dans les laboratoires importants, à la numération électronique.

#### 2.3.2. Matériel et réactifs

- Micropipettes
- Cellule de Malassez
- Agitateur mécanique
- Solution de Lazarus ou solution de Zap Oglobin commercialisé par le laboratoire Coultronics.

.../...

### 2.3.3. Mode opératoire

Elle consiste à :

- Faire une dilution au 1/20<sup>e</sup> de sang (1 V pour 19 V c'est-à-dire 50 ul de sang pour 450 ul de la solution de Lazarus).
- Charger cette dilution dans la cellule de Malassez. Attendre 10 mn et compter au microscope les leucocytes.

La cellule de Malassez est un rectangle composé de 10 bandes. Le volume de la cellule =  $1 \text{ mm}^3$  pour une bande, nous avons un volume correspondant à  $1/10^{\text{e}} \text{ mm}^3$ .

Pour la numération, compter les leucocytes dans 5 bandes à diviser par 5 pour obtenir la moyenne par bande. Multiplier ce chiffre par 10 et par 20 qui représente la dilution. Comme valeurs usuelles, elles vont de 3000 à 10000/mm<sup>3</sup> selon les âges.

### 2.4. Formule leucocytaire (26)

C'est le même principe que le comptage leucocytaire.

#### 2.4.1. Matériels et réactifs

- 4 bacs de coloration
- Panier
- Solution de May-Grünwald
  - May-Grünwald poudre 2,5 g
  - Methanol q.s.p. 1000 ml
- Solution de Giemsa
  - Giemsa rapide en poudre 0,75g
  - Alcool méthylique 75 ml
  - Glycerine 25 ml
- Eau distillée tamponnée PH 6,8.

Elle s'obtient en préparant une solution mère avec 11,876 g/l de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4(\text{B})$  et 9,078 g/l de  $\text{KH}_2\text{PO}_4(\text{A})$  dans un premier temps.

Ensuite prendre 50,4 ml de A à additionner à 49,6 ml de B plus 5 ml d'eau distillée.

.../...

#### 2.4.2. Mode opératoire

- Préparer les frottis (voir confection de la G.E. et frottis dans le sous-titre prélèvement parasitologique).
- Plonger les frottis dans la solution du May-Grünwald (1er bac) pendant 3 mns.
- Transférer ensuite les frottis dans de l'eau distillée tamponnée PH 6,8 (2è bac). Attendre 3 mns, rincer bien.
- Les introduire dans du Giemsa dilué à 10 % en eau distillée tamponnée PH 6,8 (3è bac). Attendre 15mns.
- Les rincer à l'eau distillée tamponnée PH 6,8 (4è bac) pendant 3 à 5 mns.
- Sécher les lames en position inclinée au ratelier loin de toute source de chaleur.
- Procéder à la lecture.

#### 2.4.3. Résultats

- Neutrophiles = 1 à 7 x 10<sup>9</sup>/l
- Eosinophiles = 0,01 à 0,5 x 10<sup>9</sup>/l
- Basophiles = 0,01 à 1,1 x 10<sup>9</sup>/l
- Lymphocytes = 1 à 6 x 10<sup>9</sup>/l
- Monocytes = 0,1 à 1 x 10<sup>9</sup>/l.

.../...

Dans ce sous-chapitre, il serait important de faire une comparaison entre la Sumaquine et le Quinimax du point de vue forme, présentation et composition.

### LE QUINIMAX

Il faut noter que 100 mg de quinimax correspondent à :

- Quinine-résorcine bichlorhydrate (soit 59,3 mg de quinine base)..... 96,10 mg.
- Quinidine-résorcine bichlorhydrate (soit 1,6 mg de quinine base)..... 2,55 mg.
- Cinchonine-résorcine bichlorhydrate (soit 0,4 mg de cinchonine base)... 0,68 mg.
- Cinchonidine-résorcine bichlorhydrate (soit 0,4 mg de cinchonidine base).... 0,67 mg.
- Excipient : chlorure de sodium et eau pour préparation injectable.

Concernant la forme et la présentation, voir le chapitre sur les antipaludéens (page ).

### LA SUMAQUINE

#### - Formes et présentations :

Solutés injectables en ampoules de 2 ml, 4 ml dosés à 0,10g/ml dans des boîtes de 6 à 100 ampoules.

#### - Composition par millilitre :

. Quinine Dihydrochlorhydrate .....	72,65 mg.
. Quinidine chlorhydrate .....	2,25 mg.
. Cinchonine chlorhydrate .....	0,54 mg.
. Cinchonidine chlorhydrate .....	0,52 mg.
. Résorcine .....	20,99 mg.
. Chlorure de sodium .....	7,00 mg.
. Eau distillée q.s.p.....	1 ml.

- Propriétés : La Sumaquine est un complexe obtenu par combinaison des principaux alcaloïdes du quinquina avec un dérivé phénolique : le résorcinal de même que le quinimax.

La quinine étant l'alcaloïde le plus important se fixe sur les hématies puis se localise dans le foie, la rate, les reins. Son élimination est assez rapide dans l'urine (30 mn environ après son ingestion). Propriétés sédatives, antithermiques, analgésiques, et antipaludéennes.

- Indications :

Paludisme aigu et chronique

Etats fébriles

Etats grippaux

Fièvres malariques

Fièvres intermittentes.

- Contre indication :

Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Insuffisance hépatique ou rénale grave.

- Précaution : Bien veiller sur l'aseptie du matériel d'injection. Il est souhaité de surveiller la formule sanguine d'où la nécessité de faire des analyses hématologique et biologique avant et après traitement.

- Effets indésirables : Rarement des troubles digestifs, visuels, auditifs et sanguins.

- Posologie :

. Adultes : 1 à 2 amp/4ml/j

. Enfants : 0,50ml/j par année d'âge.

Le délai de conservation est de 5 ans.

Rappelons que les matières premières proviennent de l'Allemagne Fédérale (R.F.A.).

## VIII. NOS RESULTATS

### 1. Résultats globaux

Nous avons inclus dans notre protocole 100 malades se répartissant comme suit :

40 malades provenant de l'Hôpital du Point-"G"

60 malades provenant de l'Hôpital Gabriel TOURE.

En fonction des résultats de la randomisation, 52 malades ont reçu la Sumaquine<sup>R</sup> et 48 le Quinimax<sup>R</sup>. Ces schizontocides ont été utilisés à la dose de 25 mg/kg/jour pendant 3 jours. Le suivi clinique et biologique a pu être réalisé jusqu'à J14.

La voie d'administration a été soit IV ou IM surtout en Pédiatrie. Nous en avons profité pour évaluer les effets secondaires de ces deux voies d'administration.

Les résultats concernant le 1er objectif spécifique ont fait l'objet de 2 thèses de Médecine : A. HAIDARA, 1989 et A. TOURE, 1990. Ils ne seront donc pas présentés dans ce rapport.

### 2. Comparabilité des deux groupes

Tableau 1 : Distribution de la moyenne arithmétique des âges en année

Traitement	Moyenne	Effectif	Intervalle de confiance
Sumaquine	14,45	52	9,90 18,90
Quinimax	12,6	48	9,06 14,12
Total	-	100	-

L'analyse de variance montre qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les moyennes des âges pour les deux groupes de traitement reçu.  $F = 1,10$   $P = 0,29$ .

.../...

Tableau 2 : Distribution de la moyenne arithmétique de la température à J0

Traitement	Moyenne arithmétique	Effectif	Intervalle de confiance
Sumaquine	39,14	52	38,93 39,35
Quinimax	39,22	48	39,22 39,76
Total	-	100	-

L'analyse de la variance de la température, à J0, montre qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux moyennes de température à J0 pour les différentes classes de traitement reçu ;  $F = 2,84$   $P = 0,094$ .

Tableau 3 : Distribution de la moyenne de William de la parasitémie à J0 selon le traitement reçu (en parasites/mm<sup>3</sup>)

Traitement	Moyenne	Effectif	Intervalle de confiance
Sumaquine	35779,38	52	25489,6 50223,03
Quinimax	28844,16	48	18962,48 3800,8
Total	-	100	-

L'analyse de variance montre qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement reçu ;  $F = 1,34$   $P = 0,24$ .

Tableau 4 : Répartition du signe ictère (signe d'une remittente bilieuse) entre les deux groupes de traitement à J0

Traitement \ Ictère	Sumaquine	Quinimax	Total
Non	49	46	95
Oui	3	2	5
Total	52	48	100

L'analyse par le test de  $\chi^2$  (avec correction de YATES) montre que les deux groupes sont comparables quant à leur fréquence d'ictère à J0.  $\chi^2 = 0,00843$  ;  $P = 0,92$ .

Tableau 5 : Répartition des convulsions à J0 en fonction des groupes de traitement

Traitement \ Convulsions	Sumaquine	Quinimax	Total
Non	34	30	64
1-2 crises/jour	15	15	30
Supérieur à 2 Crises/jour	3	3	6
Total	52	48	100

$\chi^2 = 0,09$  ;  $P = 0,95$ . Les deux groupes sont comparables quant au nombre de crises convulsives à J0 (signe de gravité).

Tableau 6 : Distribution de la fréquence des vomissements en fonction des traitements reçus

Traitement \ Vomissements	Sumaquine	Quinimax	Total
Non	32	31	63
Oui	20	17	37
Total	52	48	100

$$X^2 = 0,0116 ; P = 0,91.$$

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Tableau 7 : Répartition de la splénomégalie à J0 en fonction des traitements reçus

Traitement \ Splénomégalie	Sumaquine	Quinimax	Total
Non	47	42	89
Oui	5	6	11
Total	52	48	100

$$X^2 = 0,02 ; P = 0,88.$$

La fréquence des splénomégalies avant traitement ne diffère pas statistiquement entre les deux groupes.

Tableau 8 : Répartition des malades en fonction du lieu de recrutement et du traitement reçu

Traitement \ Lieu	Sumaquine	Quinimax	Total
H.P.G.	23	22	45
H.G.T.	29	26	55
Total	52	48	100

Il n'existe pas de différence dans la répartition de nos malades en fonction des traitements reçus et le lieu de recrutement.  $X^2 = 0,00161 ; P = 0,96.$

Tableau 9 : Répartition de la moyenne des leucocytes à J0 en fonction des traitements

Traitement	Moyenne	Effectif	Intervalle de confiance
Sumaquine	7235,39	52	6341,56 - 8255,2
Quinimax	6519,35	48	3703,22 - 7372,8
Total	-	100	-

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les moyennes des deux groupes de traitement à J0.  
 $F = 1,18$  ;  $P = 0,22$ .

Tableau 10 : Distribution de la moyenne du taux d'hémoglobine à J0 entre les groupes de traitement

Traitement	Moyenne	Effectif	Intervalle de confiance	
Sumaquine	10,73	52	9,92	11,53
Quinimax	10,58	42 48	9,86	11,31
Total	-	100	-	

Il n'existe pas de différence statistique ( $F=0,0075$  ;  $P=0,78$ ) à J0 dans la répartition des groupes de traitement quant à leur taux d'hémoglobine.

Tableau 11 : Comparabilité des deux groupes en fonction de la moyenne arithmétique de S.G.O.T. à J0

S.G.O.T.	Moyenne	Effectif	Intervalle de confiance	
Traitement				
Sumaquine	53,14	52	28,57	77,72
Quinimax	60,5	48	34,64	74,30

Il n'existe pas de différence statistiquement significative.  $F = 0,16$  ;  $P = 0,68$ .

Tableau 12 : Comparabilité des deux groupes de traitement en fonction de la moyenne arithmétique de S.G.P.T. à J0

S.G.P.T.	Moyenne	Effectif	Intervalle de confiance	
Traitement				
Sumaquine	37,56	52	22,36	52,75
Quinimax	37,17	48	20,92	53,41
Total	37,38	100	26,34	48,41

Là encore la différence n'est pas significative.  $F=0,001$   
 $P = 0,97$ .

Tableau 13 : Moyenne des éosinophiles à J0 en fonction des traitements

Eosinophile	Moyenne	Effectif	Intervalle de confiance	
Traitement				
Sumaguine	1,32	52	1,12	1,52
Quinimax	1,30	48	1,13	1,50
Total	1,31	100	1,18	1,45

Le taux des éosinophiles est comparable dans les deux groupes à J0.

Remarque :

Les autres variables cliniques (rash cutanés, diarrhées, voies d'administration) et biologiques (espèces plasmodiales, stades parasitaires, lymphocytoses, monocytoses, neutrophilies et basophilies) restent comparables à J0 dans les deux groupes.

Nous avons programmé les dosages des anticorps anti circumsporozoïte protéine et anti mérozoïte de P.falciparum qui n'ont pas pu être réalisés à cause de la non disponibilité des réactifs à temps.

Conclusion du chapitre comparabilité

Avant traitement, les deux groupes sont comparables sur le plan clinique et biologique, le seul facteur les différenciant étant le traitement : 25 mg/kg/jour de Quinimax<sup>R</sup> ou de Sumaguine<sup>R</sup> en perfusion ou en I.M.

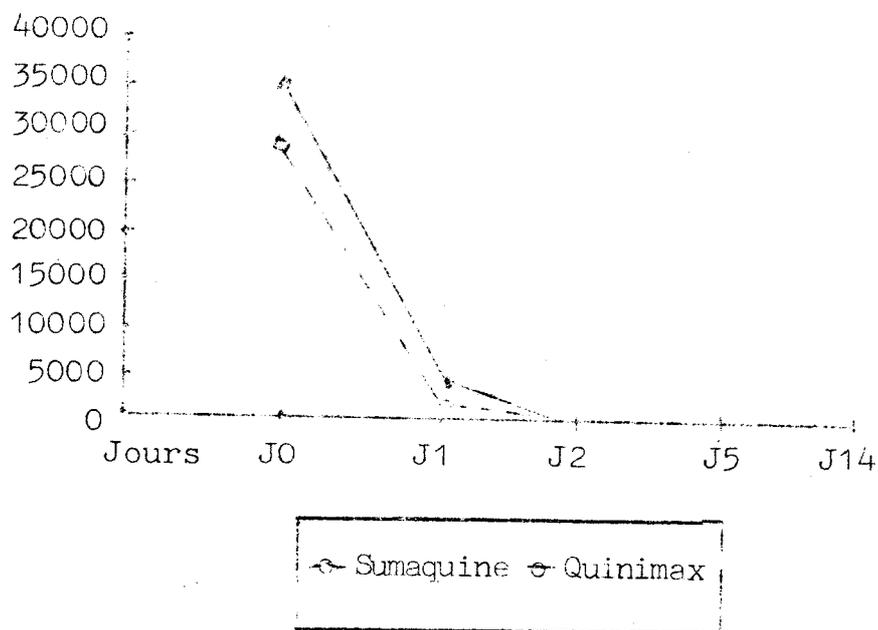
3. Evolution des différents paramètres d'efficacité et de tolérance

3.1. Paramètres d'efficacité thérapeutique

Tableau 14 : Evolution de la parasitémie moyenne de J0 à J14 des deux groupes de traitement

Parasitémie	Sumaguine		Quinimax		Différence
	Moyenne	Effectif	Moyenne	Effectif	
J0	35779,38	52	28844,14	48	NS
J1	4800,64	52	1709,02	48	NS
J2	8,13	52	8,85	48	NS
J5	0,00	52	0,00	48	NS
J14	0,00	48	0,00	44	NS

Figure 1 : Courbe d'évolution de la parasitémie après traitements à la Sumaquiné et au Quinimax.



(Source : Tableau 14)

Tableau 15 : Evolution des vomissements entre les deux groupes de traitement de J0 à J2

Traitement	Sumaquine		Quinimax		Effectif		Différence
	Vomis+	Vomis-	Vomis+	Vomis-	Su-maq.	Qui-ni.	
Jours							
J0	20	32	17	31	52	48	NS
J1	3	49	5	43	52	48	NS
J2	0	52	0	48	52	48	NS

Nous remarquons que les vomissements s'arrêtent dès J2 pour les 2 traitements.

.../...

Tableau 16 : Evolution de la température moyenne entre les deux groupes de traitement de J0 à J14.

	Moyenne géométrique		Effectif		Diffé - rence
	Sumaquine	Quinimax	Sumaquine	Quinimax	
J0	39,11	39,49	52	48	NS
J1	37,73	37,72	52	48	NS
J2	37,41	37,41	52	48	NS
J3	37,15	37,08	52	48	NS
J5	37,5	37,5	48	46	NS
J14	37,5	37,5	48	44	NS

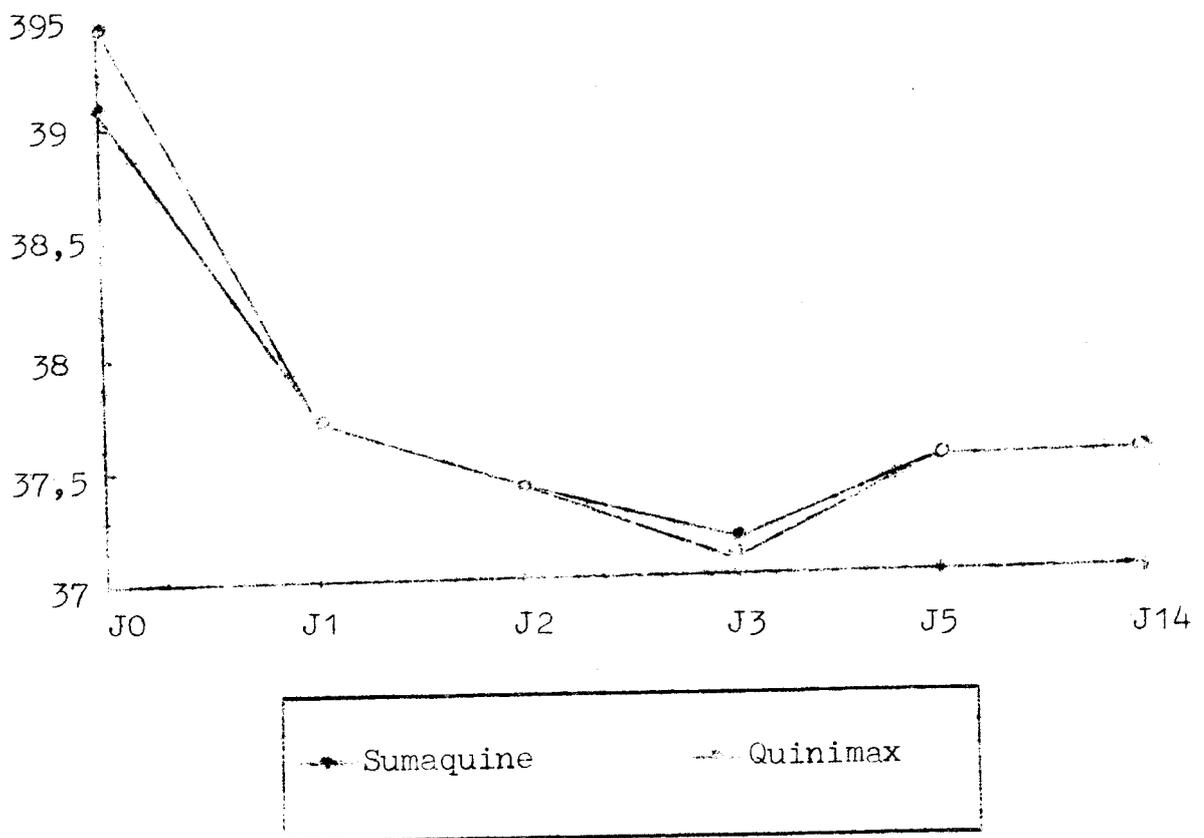
Tableau 17 : Evolution de la fréquence des fièvres (sujets fébriles 38°) dans les deux groupes de traitement

	Sumaquine		Quinimax	
	Fréquence	%	Fréquence	%
J0	52	100	48	100
J1	20	38,46	18	37,5
J2	13	25	10	20,8
J3	5	9,6	4	8,33
J5	0	0	0	0
J14	0	0	0	0

Nous remarquons qu'à partir de J5 aucun malade n'est fébrile dans les deux groupes de traitement.

.../...

Figure 2 : Evolution de la température moyenne dans les 2 groupes de traitement



( Source Tableau n°16 )

Tableau 18 : Evolution de la fréquence des vomissements dans les deux groupes de traitement

Traitement	Sumaquine		Quinimax		Effectif		Différence
	Vomis+	Vomis-	Vomis+	Vomis-	Sumaq.	Quinim.	
J0	20	32	17	31	52	48	NS
J1	3	49	5	43	52	48	NS
J2	0	52	0	48	52	48	NS

Dès J2 aucun malade ne souffre de vomissements dans les deux groupes de traitement.

Tableau 19 : Evolution de l'indice splénique dans les deux groupes de traitement

Traitement	Sumaquine		Quinimax		Effectif		Différence
	Rate+	Rate-	Rate+	Rate-	Sumaq.	Quinim.	
J0	5	47	3	45	52	48	NS
J5	1	47	2	42	48	44	NS

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à l'évolution de l'indice splénique ( $P = 0,01$ ).

#### Conclusion sur l'efficacité

Nous remarquons que l'évolution des paramètres d'efficacité est identique dans les deux groupes. Il y a une amélioration nette des signes cliniques dans les deux groupes et une négativation de la parasitémie à J5.

#### 11.3.2. Evolution des paramètres de tolérance

Nous avons systématiquement recherché des effets secondaires locaux et généraux aux deux préparations. Jusqu'à leur sortie de l'hôpital aucun malade n'a présenté de rash cutané ni de

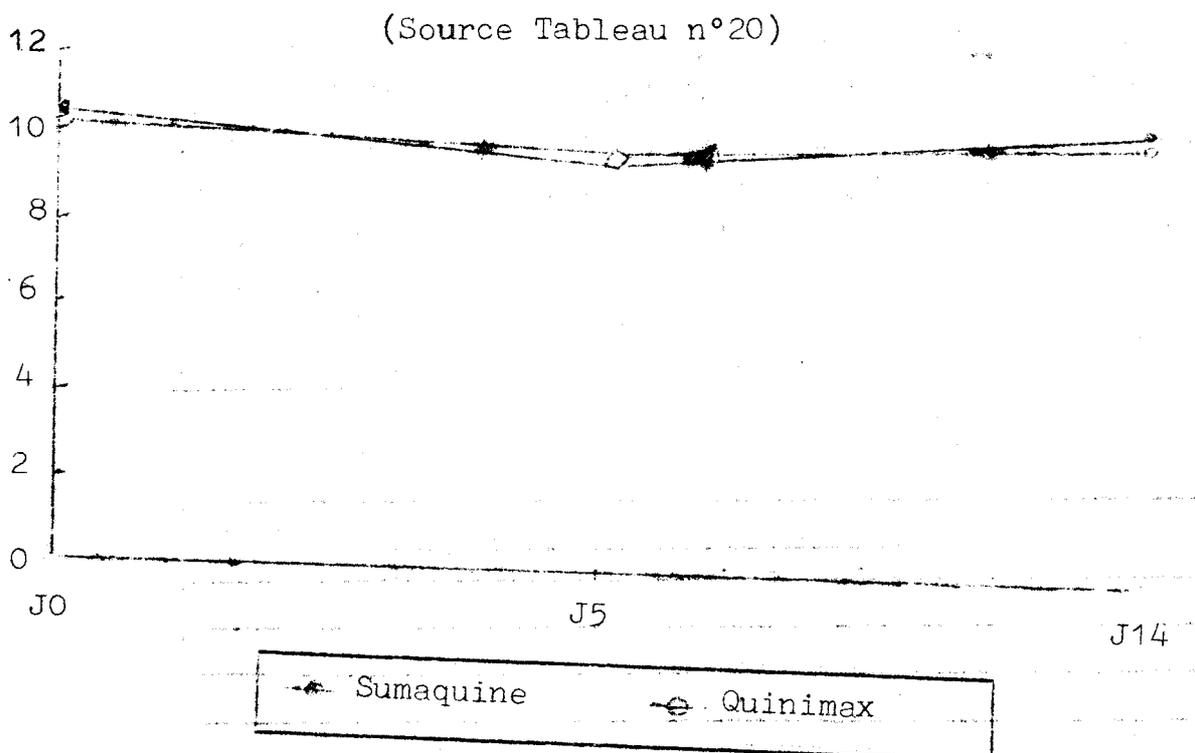
choc à la quinine. Nous n'avons pas noté de complications aux points d'injection : abcès, atteinte du sciatique, thrombophlébite veineuse, etc... Les troubles cochléo-vestibulaires : vertiges, accuphènes, surdité transitoires ont été difficiles à identifier chez les enfants, raison pour laquelle ils n'ont pas fait l'objet d'analyse statistique.

Par contre ils ont été systématiquement recherchés chez les adultes de l'Hôpital du Point-"G". Aucun malade n'a décrit ces signes. On observe cependant un endolorissement avec douleur à la palpation des points d'I.M. pendant au moins cinq jours pour les deux sels. Ces algies focalisées n'ont jamais nécessité l'arrêt du traitement.

Tableau 20 : Evolution du taux d'hémoglobine dans les deux groupes

Traitement	Sumaquine		Quinimax		Différence
	Moy.	Eff.	Moy.	Eff.	
J0	10,73	52	10,58	48	NS
J5	9,70	50	9,88	46	NS
J14	10,82	48	10,53	44	NS

Figure 3 : Evolution du taux d'hémoglobine



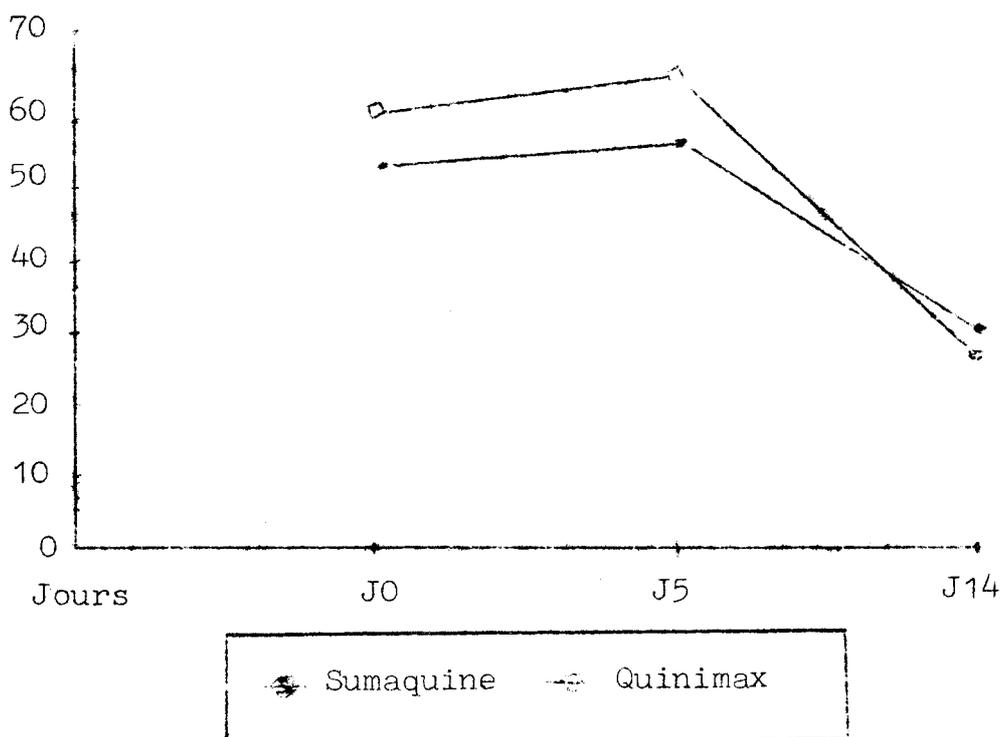
Les deux groupes restent comparables de J0 à J14 quant à la moyenne arithmétique du taux d'hémoglobine avec un pourcentage correct de suivi supérieur à 80 %.

Nous constatons une légère baisse du taux d'hémoglobine à J5 pour les deux groupes. A J14 le taux d'hémoglobine remonte à un niveau comparable à celui de J0.

Tableau 21 : Evolution de la moyenne arithmétique des S.G.O.T. dans les groupes de traitement J0, J5, J14

Traitement	Sumaquine		Quinimax		Différence
	S.G.O.T. Moy.	Eff.	S.G.O.T. Moy.	Eff.	
J0	53,14	52	60,5	48	NS
J5	56,42	52	65,3	48	NS
J14	29,17	48	26,44	44	NS

Figure 4 : Courbe d'évolution des S.G.O.T.



(Source Tableau n°21)

Tableau 22 : Evolution de la moyenne arithmétique de S.G.P.T. dans les deux groupes

Traitement	Sumaquine		Quinimax		Différence
	S.G.P.T. Moy.	Eff.	S.G.P.T. Moy.	Eff.	
Jours					
J0	37,56	52	37,17	48	NS
J5	38,69	52	43,65	48	NS
J14	18,70	48	19,25	44	NS

Figure 5 : Courbe d'évolution de S.G.P.T.

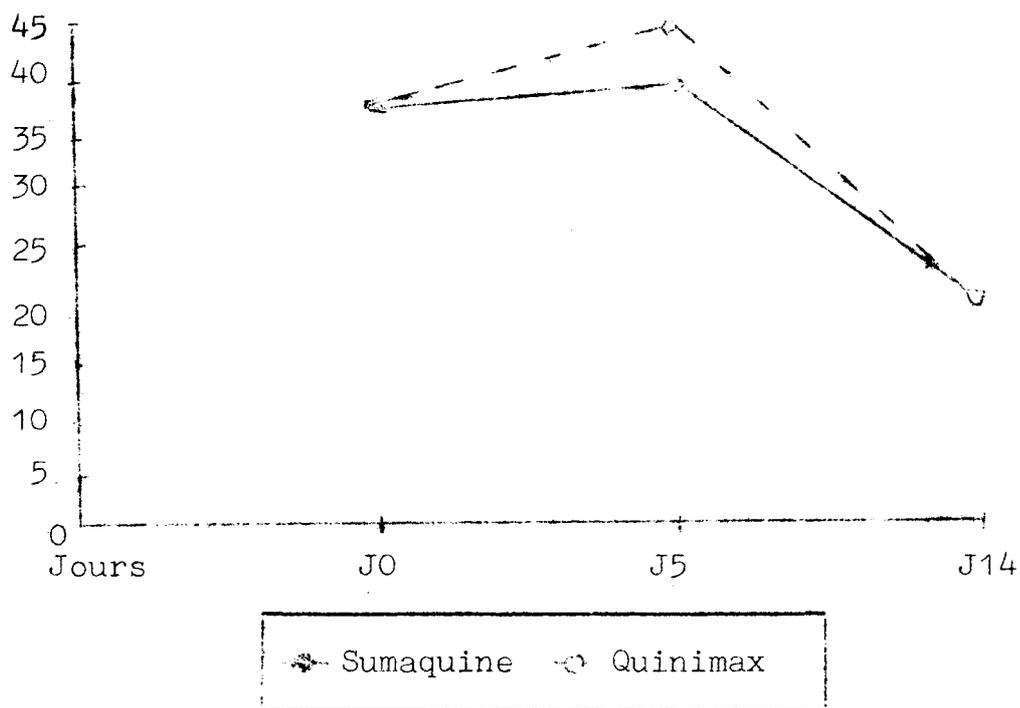


Tableau 23 : Evolution de la moyenne géométrique de la leucocytose dans les deux groupes

Traitement	Sumaquine		Quinimax		Différence
	Leucocytes Moy.	Eff.	Leucocytes Moy.	Eff.	
Jours					
J0	7235,39	52	6519,35	48	NS
J14	6657,01	48	3957,38	44	NS

Figure 6 : Courbe d'évolution de la moyenne géométrique de la leucocytose sous les traitements (Sumaquine<sup>R</sup> et Quinimax<sup>R</sup>)

(Source Tableau n°24)

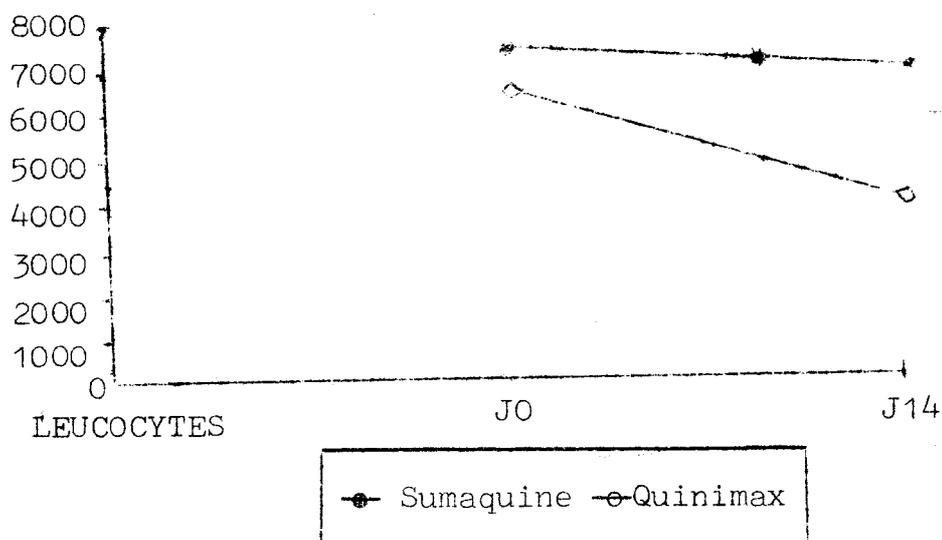
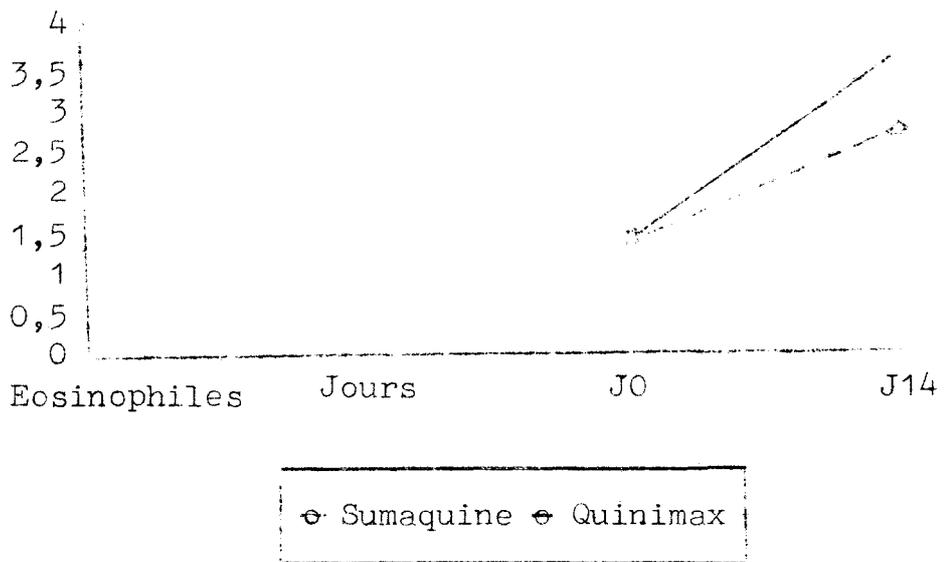


Tableau 24 : Evolution de la moyenne de William de l'éosinophilie

Traitement	Sumaquine		Quinimax		Différence
	Moy.	Eff.	Moy.	Eff.	
Eosinophiles					
Jours					
J0	1,32	52	1,30	48	NS
J14	3,53	48	2,61	44	NS

Figure 7 : Courbe d'évolution de la moyenne de William de l'éosinophile au cours des deux traitements



(Source Tableau n°24)

IX . COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Sur le plan méthodologique la randomisation a été efficace, mais nous n'avons pas pu réaliser un vrai double aveugle à cause des présentations différentes des deux produits. L'U.M.P.F. pourrait faire un gros effort afin que toutes les conditions du double aveugle soient réunies pour d'autres essais.

Nous avons tout de même pu contourner cet inconvénient par la mesure des critères objectifs d'efficacité et de tolérance en faisant travailler les laboratoires sur des numéros codés.

Sur le plan coordination cette étude multicentrique a été difficile à ménager. Elle a nécessité dans les différents services un système astreignant de garde pour une prise de décision d'inclusion rapide. La comparabilité des groupes par différents indicateurs a été satisfaisante dès J0.

Pour les paramètres à distribution non gaussienne (testés sur un histogramme et le polygone de fréquence), nous avons utilisé soit la moyenne géométrique soit la moyenne de William (pour des séries contenant des valeurs nulles). La lecture des tableaux doit en tenir compte.

Le taux de suivi a été satisfaisant de J0 à J14 pour l'ensemble des variables mesurées car dépassant les 80 %. Ce qui garantit le maintien de la comparabilité pendant toute la durée de l'étude.

Sur le plan de l'efficacité :

- la Sumaquine<sup>R</sup> a une activité schizontocide comparable à celle du Quinimax<sup>R</sup>. Nous obtenons une négativation complète de la parasitémie à J5 pour les deux groupes. La baisse de la moyenne de la parasitémie est significative dès J1 et très significative à J2 ;
- à J1 les températures se normalisent chez les malades sous Sumaquine<sup>R</sup> et Quinimax<sup>R</sup>. Elles restent stables à un seuil de 37°5 jusqu'à J14 dans les deux groupes ;

.../...

- l'évolution des convulsions et des vomissements est comparable dans les deux groupes. A J2 aucun malade ne présente ces signes dans les deux groupes ;
- Bien qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les groupes Sumaquine<sup>R</sup> et Quinimax<sup>R</sup> la regression de la splénomégalie semble plus marquée dans le groupe Sumaquine<sup>R</sup>. Le nombre de porteurs de splénomégalie passe de 5 à 1 dans le premier groupe et de 3 à 2 dans le groupe Quinimax<sup>R</sup>. Il faut noter cependant la faible prévalence de l'indice splénique dans les deux groupes à J0.

La tolérance clinique et biologique de la Sumaquine<sup>R</sup> est très bonne, comparable à celle du Quinimax<sup>R</sup>. Aucun cas de choc quininique et de rashes cutanés n'a été identifié dans les deux groupes.

Le respect strict des conditions d'aseptie et des points d'injection empêche les complications locales (abcès, irritation du sciatique, etc...). Aux doses utilisées (25 mg/kg/jour), les troubles cochléo-vestibulaires n'ont pas été observés chez les adultes ayant reçu les deux préparations.

La voie I.M. et les perfusions dans le glucosé 5 % ont été utilisées avec succès dans les groupes Sumaquine<sup>R</sup> et Quinimax<sup>R</sup>.

Les transaminases (S.G.O.T. et S.G.P.T.), la leucocytose subissent une légère baisse (non significative) dans les deux groupes. Mais ils restent à un niveau physiologique. Seul le taux d'éosinophiles a subi une légère augmentation dans les deux groupes de J0 à J14 (sans jamais dépasser les 10 %), (sans que nous puissions proposer une quelconque explication). Nous n'avons malheureusement pas pu suivre l'évolution de la glycémie dans les 2 groupes à cause du nombre élevé de prélèvement par jour que nécessite cet examen (au moins 3 par jour si on veut bien l'apprécier). L'ensemble de ces résultats confirme ceux des sels de quinine en général dans le traitement du paludisme grave (2, 1, 6).

Il faut tout de même noter que nos résultats ne reflètent que ceux du lot de Sumaquine<sup>R</sup> qui a été testé. Toute modification dans sa composition ou présentation devrait faire l'objet d'un test systématique avant la commercialisation.

X. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Au terme de cet essai clinique randomisé, multicentrique, il ressort que :

- la collaboration interservice pour l'exécution d'un projet de recherche clinique est possible ;
- la Sumaquine de l'U.M.P.P. a une efficacité clinique (température, convulsions, vomissements) comparable à celle du Quinimax<sup>R</sup> aux mêmes doses (25 mg/kg/jour) ;
- son activité schizontocide est précoce dès J1 et la négativation de la parasitémie est obtenue à J5 ;
- aucun effet secondaire clinique (rashes, choc quininique, troubles cochlo-vestibulaires) et ou biologique n'a été identifié dans les deux groupes thérapeutiques (Sumaquine et Quinimax) ;
- les effets secondaires locaux (abcès, nécrose sciatique) sont inexistants dans les conditions rigoureuses d'injection.

En conclusion la Sumaquine<sup>R</sup> et le Quinimax<sup>R</sup> ont la même qualité thérapeutique dans le paludisme. Nous recommandons donc l'usage de ce sel de quinine U.M.P.P. dans le traitement des accès palustres graves nécessitant une voie parentérale.

A N N E X E S

---

VARIABLE	1	=	NO INDIVIDU
VARIABLE	2	=	LIEU RECRUTEMENT
VARIABLE	3	=	AGE
VARIABLE	4	=	SEXE
VARIABLE	5	=	TEMPERATURE JO
VARIABLE	6	=	TEMPERATURE J1
VARIABLE	7	=	TEMPERATURE J2
VARIABLE	8	=	TEMPERATURE J3
VARIABLE	9	=	SPLENOMEGALIE JO
VARIABLE	10	=	SPLENOMEGALIE J5
VARIABLE	11	=	VOMISSEMENTS JO
VARIABLE	12	=	VOMISSEMENTS J1
VARIABLE	13	=	VOMISSEMENTS J2
VARIABLE	14	=	DIARRHEE JO
VARIABLE	15	=	DIARRHEE J1
VARIABLE	16	=	DIARRHEE J2
VARIABLE	17	=	CONVULSIONS JO
VARIABLE	18	=	CONVULSIONS J1
VARIABLE	19	=	CONVULSIONS J2
VARIABLE	20	=	VERTIGES JO
VARIABLE	21	=	VERTIGES J1
VARIABLE	22	=	VERTIGES J2
VARIABLE	23	=	ACOUPHENES JO
VARIABLE	24	=	ACOUPHENE J1
VARIABLE	25	=	ACOUPHENE J2
VARIABLE	26	=	CHOC QUININIQUE JO
VARIABLE	27	=	CHOC QUININIQUE J1
VARIABLE	28	=	CHOC QUININIQUE J2
VARIABLE	29	=	RASH CUTANE JO
VARIABLE	30	=	RASH CUTANE J1
VARIABLE	31	=	RASH CUTANE J2
VARIABLE	32	=	ICTERE JO
VARIABLE	33	=	ICTERE J1
VARIABLE	34	=	ICTERE J2
VARIABLE	35	=	PARASITEMIE JO
VARIABLE	36	=	PARASITEMIE J1
VARIABLE	37	=	PARASITEMIE J2

.../...

VARIABLE 38 = PARASITEMIE J3  
VARIABLE 39 = PARASITEMIE J5  
VARIABLE 40 = STADE PARASITES J0  
VARIABLE 41 = STADE PARASITES J3  
VARIABLE 42 = ESPECE PLASMO  
VARIABLE 43 = ESPECE PLASMO J3  
VARIABLE 44 = AC ANTI SPZ J0  
VARIABLE 45 = TEMPERATURE J5  
VARIABLE 46 = AC ANTI MZT J0  
VARIABLE 47 = TEMPERATURE J14  
VARIABLE 48 = SGOT J0  
VARIABLE 49 = SGOT J5  
VARIABLE 50 = SGPT J0  
VARIABLE 51 = SGPT J5  
VARIABLE 52 = HR J0  
VARIABLE 53 = HB J5  
VARIABLE 54 = HB J14.

ENQUETE HGT/HPG/DEAP : QUESTIONNAIRE 1 ENQUETE/SUMAQUINE

DATE : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_: DOSSIER NUMERO : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:

NOM : PRENOM : ENQUETEUR :

N° INDIVIDU ..... :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 1 MAXIMUM = 100 NON PRECISE = 999LIEU RECRUTEMENT ..... :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
1 = HPG 2 = HGT 9 = ?AGE (ANNEE) ..... :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 95 NON PRECISE = 99SEXE ..... :\_\_\_:  
1 = MASCULIN 2 = FEMININ 9 = ?TEMPERATURE JO (°C) ..... :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 35 MAXIMUM = 45 NON PRECISE = 99TEMPERATURE J1 (°C) ..... :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 35 MAXIMUM = 45 NON PRECISE = 99TEMPERATURE J2 (°C) ..... :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 35 MAXIMUM = 45 NON PRECISE = 99TEMPERATURE J3 (°C) ..... :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 35 MAXIMUM = 45 NON PRECISE = 99SPLENOMEGALIE JO ..... :\_\_\_:  
0 = ABST 1 = I 2 = II 3 = III  
4 = IV 5 = V 9 = ?SPLENOMEGALIE J5 ..... :\_\_\_:  
0 = ABST 1 = I 2 = II 3 = III  
4 = IV 5 = V 9 = ?VOMISSEMENTS JO ..... :\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?VOMISSEMENTS J1 ..... :\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?VOMISSEMENTS J2 ..... :\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

DATE :\_\_ :\_\_ :\_\_ :

DOSSIER NUMERO :\_\_ :\_\_ :\_\_ :

NOM :

PRENOM

ENQUETEUR :

DIARRHEE JO .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

DIARRHEE J1 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

DIARRHEE J2 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

CONVULSIONS JO .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = 1-2CRISE 2 = 2CRISES 9 = ?

CONVULSIONS J1 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = 1-2CRISE 2 = 2CRISES 9 = ?

CONVULSIONS J2 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = 1-2CRISE 2 = 2CRISES 9 = ?

VERTIGES JO .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = DISCRET 2 = MODERE 3 = SEVERE 9 = ?

VERTIGES J1 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = DISCRET 2 = MODERE 3 = SEVERE 9 = ?

VERTIGES J2 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = DISCRET 2 = MODERE 3 = SEVERE 9 = ?

ACCUPHENES JO .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

ACOUPHENE J1 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

ACOUPHENE J2 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

CHOC QUININIQUE JO .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = DISCRET 2 = MODERE 3 = SEVERE 9 = ?

-----  
DATE : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_: DOSSIER NUMERO : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
NOM : PRENOM : ENQUETEUR :  
-----

CHOC QUININIQUE J1 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = DISCRET 2 = MODERE 3 = SEVERE

CHOC QUININIQUE J2 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = DISCRET 2 = MODERE 3 = SEVERE 9 = ?

RASH CUTANE JO .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = DISCRET 2 = MODERE 3 = SEVERE 9 = ?

RASH CUTANE J1 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = DISCRET 2 = MODERE 3 = SEVERE 9 = ?

RASH CUTANE J2 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = DISCRET 2 = MODERE 3 = SEVERE 9 = ?

ICTERE JO .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

ICTERE J1 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

ICTERE J2 .....:\_\_\_:  
0 = NON 1 = OUI 9 = ?

PARASITEMIE JO (P/mm<sup>3</sup>) :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 900000 NON PRECISE = -1

PARASITEMIE J1 (PF/mm<sup>3</sup>) :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 900000 NON PRECISE = -1

PARASITEMIE J2 (P/mm<sup>3</sup>) :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 60000 NON PRECISE = -1

PARASITEMIE J3 (P/mm<sup>3</sup>) :\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 60000 NON PRECISE = -1

DATE : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_: DOSSIER NUMERO : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
NOM : PRENOM : ENQUETEUR :

PARASITEMIE J5 (P/mm<sup>3</sup>) .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 60000 NON PRECISE = -1

STADE PARASITES JO .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
1 = TF 2 = SCHIZT 3 = GAMETE 4 = 1+2  
5 = 1+3 6 = 2+3 7 = 1+2+3 9 = ?

STADE PARASITE J3 .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
1 = TF 2 = SCHIZT 3 = GAMETE 4 = 1+2  
5 = 1+3 6 = 2+3 7 = 1+2+3 9 = ?

ESPECE PLASMO .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
1 = PF 2 = PM 3 = PO 4 = PF+PM  
5 = PF+PO 6 = PO+PM 7 = PF+PO+PM 9 = ?

ESPECE PLASMO J3 .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
1 = PF 2 = PM 3 = PO 4 = PF+PM  
5 = PF+PO 6 = FO+PM 7 = PF+PO+PM 9 = ?

AC ANTI SPZ JO (DO) .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 900 NON PRECISE = -1

TEMPERATURE/J5 (°C) .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 35 MAXIMUM = 45 NON PRECISE = 99

AC ANTI MZT JO (DO) .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 900 NON PRECISE = -1

TEMPERATURE/J14 (°C) .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 35 MAXIMUM = 45 NON PRECISE = 99

SGOT JO (UI/L) .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 2 MAXIMUM = 5000 NON PRECISE = -1

SGOT J5 (UI/L) .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 2 MAXIMUM = 5000 NON PRECISE = -1

SGPT JO (UI/L) .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 5000 NON PRECISE = -1

SGPT J5 (UI/L) .....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 5000 NON PRECISE = -1

DATE : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:

DOSSIER NUMERO : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:

NOM : PRENOM

ENQUETEUR :

HB JO (G/100ml ).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 2 MAXIMUM = 20 NON PRECISE = 99

HB J5 (G/100ml ).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 2 MAXIMUM = 20 NON PRECISE = 99

HB J14 (G/100ml ).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 2 MAXIMUM = 20 NON PRECISE = 99

LEUCO JO ( /mm<sup>3</sup> ).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 500 MAXIMUM = 30000 NON PRECISE = 9

LEUCO J14 ( /mm<sup>3</sup> ).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 500 MAXIMUM = 30000 NON PRECISE = 9

NEUTRO JO (%).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 100 NON PRECISE = -1

NEUTRO J14 (%).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MACIMUM = 100 NON PRECISE = -1

EOSINO JO (%).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 90 NON PRECISE = -1

EOSINO J14 (%).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 90 NON PRECISE = -1

BASO JO (%).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 50 NON PRECISE = -1

SABO J14 (%).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 50 NON PRECISE = -1

LYMPHO JO (%).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 100 NON PRECISE = -1

LYMPHO J14 (%).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 100 NON PRECISE = -1

MONO JO (%).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 50 NON PRECISE = -1

DATE : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_: DOSSIER NUMERO : \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:

NOM : PRENOM : ENQUETEUR :

MONO J14 (% ).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 50 NON PRECISE = -1

LEUCO/J5 (LEUCO/mm<sup>3</sup>).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 30000 NON PRECISE = -1

NEUTRO/J5 (NEUTRO/mm<sup>3</sup>).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 100 NON PRECISE = -1

ECSINO/J5 (EOSINO/mm<sup>3</sup>).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 100 NON PRECISE = -1

BASO/J5 (BASO/mm<sup>3</sup>).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 100 NON PRECISE = -1

LYMPHO/J5 (LYMPHO/mm<sup>3</sup>).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 100 NON PRECISE = -1

MONO/J5 (MONO/mm<sup>3</sup>).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 100 NON PRECISE = -1

SGOT/J14 (UI/L ).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 5000 NON PRECISE = -1

SGPT/J14 (UI/L ).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 5000 NON PRECISE = -1

PARASIT/J14 (PARASITE/m).....:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:\_\_\_:  
 CODE : MINIMUM = 0 MAXIMUM = 900000 NON PRECISE = -1

STADES/PARAS/J14 .....:\_\_\_:\_\_\_:  
 1 = TF 2 = SCHIZ 3 = GAMETE 4 = 1+2  
 5 = 1+3 6 = 2+3 7 = 1+2+3 9 = ?

ESPECES/PLASMO/J14 .....:\_\_\_:\_\_\_:  
 1 = PF 2 = PM 3 = PO 4 = 1+2  
 5 = 1+3 6 = 2+3 7 = 1+2+3 9 = ?

TT REÇU .....:\_\_\_:\_\_\_:  
 1 = SUMAQUINE 2 = QUINIMAX 9 = ?

ENQUETE DE QUININE U.M.P.P.  
LES TECHNIQUES BIOLOGIQUES UTILISEES

I. TRANSAMINASES - KIT (méthode de Reitman et Frankel,  
GOT et GPT

Valeurs normales :  
GOT < 40 unités/ml  
GPT < 45 unités/ml.

II. DOSAGE DU TAUX D'HEMOGLOBINE

Dosage photométrique après hémolyse des globules  
rouges avec cyanure.

Valeurs usuelles : 11 à 15 g/dl.

III. COMPTAGE DES LEUCOCYTES

Dilution au 1/20 avec une solution contenant de la  
cyanure.

Valeurs usuelles : 3000 à 10.000/mm<sup>3</sup>.

IV. FORMULE LEUCOCYTAIRE :

Coloration selon May-Grunwald  
Giemsa et de l'eau tamponnée à pH 6,8

- neutro = 1 à 7 x 10<sup>9</sup>/l  
- éosino = 0,01 à 0,5 x 10<sup>9</sup>/l  
- baso = 0,01 à 0,1 x 10<sup>9</sup>/l  
- lympho = 1 à 6 x 10<sup>9</sup>/l  
- mono = 0,1 à 1 x 10<sup>9</sup>/l.

Article 33 : Les règles de la comptabilité de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques sont celles de la comptabilité industrielle et commerciale.

Article 34 : L'exercice commence le 1er Janvier de chaque année et se termine le 31 Décembre. Le bilan de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques doit être arrêté au plus tard trois (3) mois après la clôture de l'exercice.

Article 35 : Le bilan, le compte d'exploitation et le compte des pertes et profits sont publiés sous forme synthétique du Journal Officiel.

#### TITRE VI. DISPOSITIONS FINALES

Article 36 : Le Ministre de la Santé Publique et des Affaires Sociales est chargé de l'exécution du présent décret qui sera enregistré, publié au Journal Officiel.

Koulouba, le 30 Septembre 1989

LE MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE  
ET DES AFFAIRES SOCIALES

LE PRESIDENT DE LA  
REPUBLIQUE

Dr Abdoulaye DIALLO

GENERAL MOUSSA TRAORE

LE MINISTRE DES FINANCES  
ET DU COMMERCE

Mr Tiéna COULIBALY

Le Commissaire du Gouvernement est désigné par le Ministre chargé des attributions de tutelle et nommé par décret pris en Conseil des Ministres.

Article 29 : Le Commissaire du Gouvernement représente le Ministre chargé des attributions de tutelle au niveau du Conseil d'Administration.

Il veille au nom du Ministre au respect de l'intérêt général, des lois et règlements, des statuts, conventions ou contrats en cours.

Il ne peut s'immiscer dans la gestion, et veille à ne pas porter entrave au bon fonctionnement de la société.

Il peut demander au nom du Ministre la réunion du Conseil d'Administration sur toute question jugée importante.

Il dispose d'un droit de recours contre toute décision qu'il estime contraire à l'intérêt général, lois et règlements, des statuts, conventions ou contrats en cours. Ce recours est suspensif et le Ministre chargé des attributions de tutelle est tenu de prendre les décisions dans les 15 jours qui suivent la tenue du Conseil d'Administration.

#### TITRE IV. DU CONTROLE

Article 30 : Le contrôle de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques est exercé par :

- le commissaire aux comptes ;
- la section des comptes de la Cour Suprême ;
- le contrôle général d'Etat ;
- les inspections ministérielles ;
- la commission de suivi du contrat de performance.

#### TITRE V. DISPOSITIONS FINANCIERES ET COMPTABLES

Article 31 : L'U.M.P.P. est gérée selon les principes de la rentabilité économique et financière. Toutes les dépenses d'exploitation sont à sa charge.

Article 32 : L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP) est tenue de verser à l'Etat une partie des bénéfices nets dont la quotité sera fixée annuellement par le Gouvernement sur proposition du Conseil d'Administration.

En outre il est chargé des tâches suivantes :

- l'établissement de son règlement intérieur ;
- l'information de l'ensemble des travailleurs sur la marche de l'Entreprise.

Les avis et recommandations sont communiqués par le Président du Comité de gestion au Conseil d'Administration et au Ministre chargé des attributions de tutelle.

Article 24 : Le Comité de gestion se réunit périodiquement sur convocation du Président Directeur Général ou du Directeur Général au moins une fois tous les trois (3) mois.

Il peut également réunir en session extraordinaire à la demande des représentants des travailleurs, du Président Directeur Général ou du Directeur Général, du Conseil d'Administration ou du Ministre chargé des attributions de tutelle.

Le Comité de gestion établit un procès verbal de ses délibérations qui sont consignées dans un registre spécial.

#### SECTION IV. DU FONDS SOCIAL

Article 25 : Il est créé un fonds social alimenté par prélèvement sur les bénéfices de l'usine et les recettes provenant des dons et legs, il est géré conformément à la réglementation en vigueur.

#### TITRE III. DE LA TUTELLE

Article 26 : Le Ministre chargé des attributions de tutelle veille à la réalisation de l'objet social de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques.

Il veille à l'application des décisions du Conseil d'Administration.

Article 27 : Le Ministre chargé des attributions de tutelle est garant :

- du fonctionnement régulier des organes d'administration et de gestion ;
- du respect par la société des textes organiques, des statuts, des accords, contrats et conventions.

Article 28 : Le Ministre chargé des attributions de tutelle est assisté d'un Commissaire du Gouvernement dans l'exercice de ses fonctions.

- il représente la société en justice ;
- il dresse les inventaires et les comptes qui doivent être soumis au Conseil d'Administration ;
- il est l'ordonnateur du budget ;
- il signe tous les actes concernant la société et doit notamment signer toutes les pièces de recettes et de dépenses établies par l'Agent Comptable. Toutefois il peut à cet effet donner toutes délégations nécessaires et cela sous sa seule responsabilité.

Article 20 : Le Directeur Général est assisté d'un Directeur Général Adjoint nommé par le Conseil d'Administration après consultation du Ministre chargé des attributions de tutelle.

Le Directeur Général définit les attributions spécifiques du Directeur Général Adjoint. En cas d'absence ou d'empêchement du Directeur Général, ses fonctions sont exercées de plein droit par le Directeur Général Adjoint.

### SECTION III. DU COMITE DE GESTION

Article 21 : Il est institué à l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques un comité de gestion dont le rôle consiste à associer les travailleurs à la gestion de l'Entreprise.

Article 22 : Le Comité de Gestion est composé du Directeur Général, du Directeur Général Adjoint, des chefs de services et de deux à quatre représentants désignés par les travailleurs.

Article 23 : Le Comité de gestion peut évoquer toute question touchant à l'organisation, la gestion et la marche générale de la société.

Il est obligatoirement consulté sur :

- toute mesure de nature à modifier le volume de la production, la structure des effectifs, la durée du travail ou des conditions d'emploi ;
- toute introduction de nouvelles technologies ;
- toute initiative visant à l'amélioration des rendements de la productivité et la vie sociale de la société ;
- toutes questions touchant la discipline générale du travail ;
- le plan annuel de formation et de perfectionnement.

Article 15 : Le Conseil d'Administration se réunit une fois tous les trois (3) mois en session ordinaire et peut se réunir en session extraordinaire en cas de besoin.

Article 16 : Le Conseil d'Administration ne peut se réunir valablement que si la majorité simple de ses membres sont présents ou mandatés.

Les décisions sont prises à la majorité simple.

Les délibérations du Conseil d'Administration sont constatées par des procès-verbaux consignés sur un registre spécial et signé par le Président, le Vice Président et le Commissaire du Gouvernement.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux n'ont force probante que certifiées sincères et véritables par le Président ou deux administrateurs.

Article 17 : Le Président du Conseil d'Administration convoque les sessions ordinaires. Les sessions extraordinaires sont convoquées soit par le Président, soit par le Commissaire du Gouvernement chaque fois que les circonstances l'exigent.

## SECTION II. DE LA DIRECTION GENERALE :

Article 18 : L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques est dirigée par un Président Directeur Général ou Directeur Général désigné par le Conseil d'Administration et nommé par décret pris en Conseil des Ministres sur rapport du Ministre chargé des attributions de tutelle. Il est révoqué dans les mêmes conditions.

Article 19 : Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus larges pour engager et représenter la société auprès des tiers.

Le Conseil d'Administration peut en outre lui déléguer une partie de ses pouvoirs.

Il a notamment les pouvoirs suivants :

- il nomme et révoque tous les agents et employés, conformément à la réglementation en vigueur ;
- il fixe les salaires, émoluments, remises, gratifications, secours et indemnités de tous genres, conformément aux textes en vigueur ;
- il représente la société vis à vis des tiers et de toute administration, participe à toutes adjudications, dépose tout cautionnement ;

.../...

Article 10 : Les fonctions d'administrateur sont rémunérées conformément aux textes en vigueur.

Article 11 : Les administrateurs sont tenus au versement d'un cautionnement individuel réparti en parts égales sur la durée du mandat et au plus égal au tiers de la rémunération. Les commissaires aux comptes veillent au respect de cette disposition.

Article 12 : Le Conseil d'Administration exerce ses pouvoirs collégialement.

- Il est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la société.
- Ces pouvoirs sont exercés dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux attribués expressément par la loi au Ministre chargé des attributions de tutelle.

Article 13 : Le Président du Conseil d'Administration agit au nom et pour le compte du Conseil d'Administration dans les limites fixées par celui-ci, notamment :

- il représente et engage la société vis à vis des tiers ;
- il prépare les séances du Conseil d'Administration et suit l'exécution des décisions prises par ce dernier ;
- il est chargé de notifier les décisions du Conseil d'Administration au Ministre chargé des attributions de tutelle ;
- il prépare le rapport que le Conseil d'Administration doit présenter chaque année au Ministre chargé des attributions de tutelle.

Article 14 : Les séances du Conseil d'Administration ne sont pas publiques.

Seuls y assistent :

- 1° les Administrateurs ;
- 2° le Commissaire du Gouvernement ;
- 3° le Commissaire aux comptes ;
- 4° le Directeur Général.

Le Commissaire du Gouvernement, le Commissaire aux comptes et le Directeur Général y assistent avec voix consultative.

Le Conseil d'Administration peut s'adjoindre à titre consultatif toute personne physique ou morale pour ses compétences particulières.

Article 5 : Le capital de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques est fixé à 2.551.129.437 F CFA. Il peut être modifié par le Gouvernement sur proposition du Conseil d'Administration.

## TITRE II. ADMINISTRATION ET GESTION

### SECTION I. DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Article 6 : L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques est administrée par un Conseil d'Administration composé de neuf (9) membres.

Les membres du Conseil d'Administration sont désignés ainsi qu'il suit :

- Présidence ..... 1
- Ministère du Plan ..... 2
- Ministère des Finances et du Commerce ..... 2
- Ministère de l'Emploi et de la Fonction Publique ..... 1
- Ministère de l'Hydraulique et de l'Energie ..... 1
- Ministère des Ressources Naturelles et de l'Elevage... 1
- Ministère des Sports, des Arts et de la Culture..... 1

Article 7 : Le Conseil d'Administration est présidé par un Président assisté d'un vice président élus en son sein.

Le Président peut chaque fois que les conditions l'exigent, être nommé Président Directeur Général.

Article 8 : Les membres du Conseil d'Administration sont nommés pour une durée de trois (3) ans renouvelables par décret pris en Conseil des Ministres sur rapport du Ministre chargé des attributions de tutelle. Il est mis fin à leur mandat dans les mêmes conditions, dans les cas suivants :

- l'expiration de la période de leur nomination ;
- la démission ;
- la révocation ;
- la perte de la qualité qui a permis la nomination de l'Administrateur ;
- l'absence prolongé dépassant quatre (4) sessions ordinaires consécutifs ;
- le décès.

Article 9 : L'Administrateur n'a pas de suppléant. Un même administrateur ne peut représenter au cours d'une même session du Conseil plus d'un administrateur absent ou empêché.

PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE

SECRETARIAT GENERAL  
DU GOUVERNEMENT

REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple - Un But - Une Foi

D E C R E T N°89-299/P-RM

FIXANT LES STATUTS DE L'USINE MALIENNE DE  
PRODUITS PHARMACEUTIQUES (U.M.P.P.)

LE PRESIDENT DE LA REPUBLIQUE

Vu la Constitution ;

Vu la loi n°87-51/AN-RM du 10 Août 1987 fixant les principes fondamentaux du fonctionnement des Etablissements publics à caractère industriel et commercial et des sociétés d'Etat ;

Vu la loi n°89-11/AN-RM portant création de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques ;

Vu le décret n°89-253/P-RM du 12 Septembre 1989 portant nomination des membres du Gouvernement ;

STATUANT EN CONSEIL DES MINISTRES

D E C R E T E :

TITRE I. DISPOSITIONS GENERALES

Article 1er : L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques en abrégé U.M.P.P. est une société dotée de la personnalité juridique et de l'autonomie financière.

Elle est placée sous la tutelle du Ministre chargé de la Santé Publique et des Affaires Sociales ;

Article 2 : L'U.M.P.P. a pour objet, la fabrication et la vente des produits pharmaceutiques, pour la satisfaction prioritaire des besoins nationaux.

Article 3 : L'U.M.P.P. est tenue de se conformer aux normes de la législation pharmaceutique en vigueur.

Article 4 : Le siège social de la société est fixé à Bamako et peut être transféré en toute autre localité de la République du Mali sur décision du Gouvernement.

.../...

## BIBLIOGRAPHIE

1. AMBROISE THOMAS (P.), CARNEVALE (P.), FELIX (H.) et MOUCHET - 1984  
Le paludisme - Encycl. Méd. Chir. (Paris, France)  
Maladies infectieuses, 8089 A<sup>-10</sup> et A<sup>20</sup>, 9.
2. BARY (A.R.), OUEDRAGO (J.B.), GUIGUEMDE (T.R.), ROSSIN (A.)  
1988.  
Le traitement des accès palustres : enquête sur l'approvisionnement en antipaludéen.  
Méd. d'Af. Noire, 35(12).
3. BEAUSOLEIL (E.G.) - 1986  
Le paludisme et la résistance aux médicaments  
Santé du Monde, pp : 7 - 9.
4. BERGAL (S.) et NORES (J.M.), ROSENHEI (M.M.), PARAF (F.), PEIGNOT (J.F.) - 1987.  
Le paludisme (14), pp. 31 - 37.  
Edit SPECIA.
5. BERTRAND (E.) - 1973.  
Urgences Médicales en Afrique.  
pp. 9 - 13 DOIN Editeurs.
6. BOUREE (P.) - 1983.  
Aide mémoire de parasitologie et de pathologie tropicale.  
pp : 105 - 108. Flammarion Médecine Sciences.
7. BRYSKIER (A.), LEBRO (M.T.) - 1988.  
Paludisme et médicament. pp. 3 - 5  
Edition arnette.
8. CHARMOT (G.) - 1988.  
Les antipaludiques en 1987.  
Publi. Méd. Af. N° Spécial, 91 bis - Août. pp : 48 - 54.
9. COLL (E.) - 1988.  
Proposition de stratégie thérapeutique aujourd'hui en Afrique.  
Publi. Méd. Af. N° Spécial, 91 bis - Août. pp : 73 - 78.

.../...

10. COULAUD (J.P.) - 1988.  
Résistances en Afrique, aspects généraux.  
Publi. Méd. Af. N° Spécial, 91 bis - Août. pp : 18 - 24.
11. DANIS (M.) - 1988.  
Généralités sur les résistances dans le monde.  
Publi. Méd. Af. N° Spécial, 91 bis - Août. pp : 13 - 17.
12. DAOU (R.) - 1985.  
Etude de la tolérance et de l'efficacité gamétocytocide d'un  
nouvel antipaludique : le chlorhydrate d'Alofantrine.  
Thèse Pharmacie (E.N.M.P. - Bamako).
13. DIANI (F.) - 1985.  
Evaluation de la situation sanitaire au Mali.  
Thèse Pharmacie (E.N.M.P. - Bamako).
14. DIAWARA (F.) - 1988.  
Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant  
et du nourrisson à l'Hôpital Gabriel Touré de Bamako.  
Thèse Méd. (E.N.M.P. - Bamako).
15. DOLO (A.) - 1985.  
Efficacité schizontocide d'un nouvel antipaludique : le  
chlorhydrate d'Halofantrine.  
Thèse Pharmacie (E.N.M.P. - Bamako).
16. DOUMBIA (O.) - 1977.  
Paludisme au Mali : passé, présent, avenir.  
Thèse Médecine (E.N.M.P. - Bamako).
17. GENTILINI (M.), DUFLO (B.) - 1986.  
Médecine tropicale.  
Flammarion médecine sciences.  
4è édit. pp : 99 - 110.
18. GENTILINI (M.), DANIS (M.), RICHARD (D.), LENOBLE - 1981.  
Bibliothèque de l'étudiant en médecine.  
Ed. J-Baillière. pp : 139 - 167.

19. GIROUD (G.), MATH (G.), MEYNIEL - 1978.  
Pharmacologie clinique  
base de la thérapeutique  
Tome 1. pp : 1095 - 1110.
20. GOLVAN (Y.J.) - 1983.  
Elément de parasitologie. pp : 275 - 319.  
Flammarion Médecine Sciences Paris.
21. GOLVAN (Y.J.), ABROISE-THOMAS (P.) - 1984.  
Parasitologie : nouvelles techniques. pp : 132 - 133.  
Flammarion Médecine Sciences Paris.
22. HAIDARA (Y.A.) - 1989.  
Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne à l'Hôpital du Point G.  
Thèse Méd. (E.N.M.P. - Bamako).
23. JACQUEMIN (P.), JACQUEMIN (J.L.) - 1974.  
Abrégé de parasitologie clinique.  
Masson et Cie. pp : 45 - 55.
24. JACQUEMIN (P.), JACQUEMIN (J.L.) - 1986.  
Parasitologie clinique.  
Masson 3è édit. Paris. pp : 66 - 69.
25. KOITA (O.) - 1988.  
Etude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la route transaharienne du Mali - Août.  
Thèse Pharmacie (E.N.M.P. - Bamako).
26. LAGARDERE (B.), CHEVALLIE (B.), BIDAT (E.) - 1988.  
Traitement du paludisme : Médecine infantile.  
N°1 H. ROUECHE : in Memoriam.
27. LARIVIERE (M.), BEAUVAIS (B.), DEROUIN (F.), TRAORE (F.)-1987.  
Parasitologie médicale. pp : 30 - 35.  
Edit. Marketing.
28. LECOQ (R.) - 1972.  
Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique.  
Tome II pp : 1356 - 385 ; pp : 1863 - 873  
Tome III pp : 2642 - 652.

.../...

29. OUEDRAGO (J.B.) - 1988.  
Paludisme chloroquinorésistant.  
Autochtone en Afrique intertropicale  
(Tests in vivo rapportés de 1982 - 1989).  
Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme d'université  
de 3<sup>e</sup> cycle de Médecine et de Santé Tropicales. pp : 12-21.
30. FENE (P.) et BERTRAND (E.) - 1972.  
Médecine tropicale : pathologie médicale générale en Afrique.  
pp : 7 - 18.  
Doin Editeurs.
31. SANOGO (M.) - 1988.  
Contribution à la définition d'une politique de médicaments  
essentiels au Mali.  
Thèse Pharmacie (E.N.M.P. - Bamako). pp : 60 - 64.
32. TOURE (A.O.) - 1990.  
Paludisme et Drépanocytose :  
Résultats d'une Enquête Longitudinale de Janvier 1989 à  
Décembre 1989 dans les Services de Pédiatrie de l'Hôpital  
Gabriel Touré - Bamako.  
Thèse Méd. (E.N.M.P. - Bamako).
33. VERDIER (F.), DUSSARD (E.), BLAYO (M.C.) - 1986.  
Pharmacocinétique des antipaludéens : quinine et mefloquine,  
l'halofantrine, quinghaousu, amino-4-quinoléine.  
Mémoire et travaux originaux (46) N°4.
34. WHITE (N.J.), CHANTHAVANICH (P.), KRISHNA (S.), BUNCH (G.)  
et STLAMUS (T.S.) - 1983.  
Quinine disposition kinetics.  
Br.J-Clin Pharmac. 16. pp : 399 - 403.
35. WHITE (N.J.) - 1987.  
The pharmacokinetics of quinine and quinidine in malaria Acta  
Leidensia 55, 65 - 76.
36. Aspects actuels de la lutte antipaludique en Afrique Sud -  
Saharienne - 1987.  
Méd. D'af. Noire 10 (35), pp : 801 - 807.

37. FANSIDAR<sup>(R)</sup> ROCHE - 1984  
(Sulfadoxine-pyrimethamine)  
Annonces et publicité pour les produits "ROCHE" - 36 pages.
38. INDEX NOMINIUM - 1987.  
Répertoire des substances médicamenteuses  
Arzneistoff.Synoverzeichnis.  
International Drug Directory  
Centre scientifique de la société Suisse et pharmacie Zurich.
39. MSP-AS - 1989  
Plan de Relance des Soins de Santé Primaires.  
"Initiative de Bamako"  
Cadre conceptuel.
40. OMS - 1977.  
Sommaire de la situation du paludisme dans le monde.  
WKLY Epidem. Rec. - Relevé épidém. hebd.  
54, 229 - 236.
41. OMS - 1979.  
Situation du paludisme dans le monde  
WKLY Epidem. Rec. - Relevé épidém. hebd.  
14, 105 - 112.
42. OMS - 1985.  
Magazine Santé du Monde - P : 12.
43. OMS - 1989.  
Situation du paludisme dans le monde  
WKLY Epidem. Rec. - Relevé épidém. hebd.  
64, 241 - 256.

## 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 seu-  
lement la législation en vigueur mais aussi les  
règles de l'honneur, de la probité et du désintéresse-  
ment.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs  
envers le malade et sa dignité humaine, en aucun cas,  
je ne consentirai à utiliser ma connaissance et mon  
état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes  
criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes con-  
frères si j'y manque.