



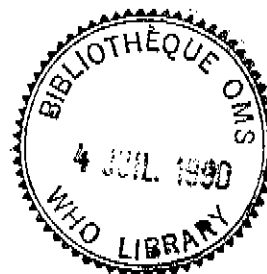
PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LES INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUES

SIGNES CLINIQUES ET AGENTS ETIOLOGIQUES
DES PNEUMONIES, INFECTIONS GENERALISEES ET MENINGITES CHEZ LE NOURRISSON

Rapport d'une réunion
(Genève, 21-24 novembre 1989)

Table des matières

| | <u>Pages</u> |
|---|--------------|
| 1. INTRODUCTION | 3 |
| 2. GENERALITES | 4 |
| 3. ELABORATION DE REGLES PREDICTIVES : CONSIDERATIONS METHODOLOGIQUES | 4 |
| 4. OBJECTIFS DE L'ETUDE | 5 |
| 5. PLAN DE L'ETUDE | 6 |
| 5.1 Population étudiée | 6 |
| 5.2 Sélection des sujets et taille des échantillons | 6 |
| 5.3 Signes cliniques, symptômes et antécédents..... | 7 |
| 5.4 Examens de laboratoire | 7 |
| 5.5 Analyse | 8 |
| 6. ETUDES AUXILIAIRES | 8 |
| 7. ACTIVITES PREPARATOIRES | 8 |



This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced and translated, in part or in whole, but not for sale nor for use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, il ne saurait cependant l'être pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

LISTE DES PARTICIPANTS

Dr C. V. Broome, Meningitis and Special Pathogens Branch, Division of Bacterial Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, Géorgie, Etats-Unis d'Amérique (Président)

Dr H. F. Eichenwald, Department of Paediatrics, The University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Etats-Unis d'Amérique

Dr S. Gatchalian, Research Institute for Tropical Medicine, Alabang, Muntinlupa, Metro Manila, Philippines

Dr M. Kalin, Département des Maladies infectieuses, Institut Karolinska, Hôpital de Danderyd, Suède

Dr D. Lehmann, Institute of Medical Research, Goroka, Papouasie-Nouvelle-Guinée

Dr G. Lerebours, Institut de la Santé infantile, Port-au-Prince, Haïti

Dr P. Margolis, Department of Community Paediatrics, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique

Dr L. Muhe, Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, Université d'Addis-Abeba, Addis-Abeba, Ethiopie

Dr K. Mulholland, Medical Research Council, Fajara, Banjul, Gambie

Dr C. Robertson, Department of Paediatrics, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Royaume-Uni

Dr B. Schwartz, Respiratory Diseases Branch, Division of Bacterial Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, Géorgie, Etats-Unis d'Amérique

Dr H. Tschäppeler, Centre de Radiodiagnostic, Hôpital universitaire, Berne, Suisse

Secrétariat :

Mme M. Anker, Statisticienne, Méthodologie épidémiologique et statistique, Division de la Surveillance épidémiologique et Appréciation de la situation sanitaire et de ses tendances

Dr H. Campbell, Médecin, Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës

Dr S. Gove, Coordonnateur de recherches, Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës (Secrétaire)

Mme C. Mullen, Secrétaire administrative, Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës

Dr A. Pio, Administrateur du programme, Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës

1. INTRODUCTION

Parmi les enfants des pays en développement, c'est chez les nourrissons que la fréquence, la sévérité et le taux de mortalité des pneumonies sont les plus élevés. Dans la plupart de ces pays, 20 à 30 % des décès attribués aux infections respiratoires aiguës (IRA) chez les enfants de moins de 5 ans surviennent au cours des deux premiers mois de la vie. Pourtant, l'étiologie des pneumonies, des méningites et des infections généralisées,¹ la valeur diagnostique des symptômes et l'évolution clinique de ces infections sont encore mal connues pour cette tranche d'âge. Il faudrait entreprendre dans plusieurs pays en développement des études méticuleuses concernant les nourrissons gravement malades, à l'aide notamment d'examen de laboratoire et d'épreuves cliniques normalisées (radiographie thoracique, "pulse oximetry", hémocultures, ponctions lombaires et autres méthodes d'évaluation diagnostique), de façon à améliorer les recommandations actuelles relatives à la prise en charge et à la prévention de ces maladies. Le Programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës (IRA) a donc organisé une réunion destinée à établir le protocole d'une étude multicentrique des signes cliniques et des agents étiologiques des pneumonies, méningites et infections généralisées chez le nourrisson. A cette réunion ont participé des conseillers et des chercheurs venus de cinq centres d'étude qui ont été jugés techniquement capables de mener à bien une étude complexe sur des nourrissons âgés de moins de trois mois et qui ont manifesté un intérêt pour ce projet.

La prise en charge des IRA occupe une place centrale dans la stratégie visant à réduire la mortalité due à ces maladies. Le protocole OMS de prise en charge des IRA chez les nourrissons âgés de moins de trois mois diffère de celui établi pour les enfants plus âgés, et ce pour plusieurs raisons. La plus importante est qu'une pneumonie peut ne se manifester que par des signes cliniques non spécifiques difficiles à distinguer de ceux d'une méningite ou d'une infection généralisée. Il faut donc orienter la détection des cas et le traitement antibiotique précoce vers cette catégorie plus large d'infections bactériennes graves. D'autre part, l'efficacité des traitements antibiotiques à domicile n'a pas été établie dans les pneumonies et autres infections bactériennes graves du nourrisson. L'OMS recommande donc l'hospitalisation de ces malades et l'administration de benzylpénicilline et de gentamicine par voie parentérale. Le Programme IRA a pris en considération les opinions de spécialistes et les données fournies par un petit nombre d'études cliniques pour dresser une liste des symptômes permettant de reconnaître les cas de pneumonie, d'infection généralisée ou de méningite chez le nourrisson.²

L'étude dont les plans ont été établis à la présente réunion déterminera si le protocole OMS actuel est suffisamment sensible et spécifique pour détecter correctement les cas d'infection bactérienne grave chez le nourrisson dès la première visite au centre de consultation. Selon les résultats, on saura si la liste des signes d'alerte peut être réduite, ou bien si l'élimination d'un seul signe (par exemple "ne s'alimente plus correctement") risque de réduire globalement la spécificité du protocole. L'étude aidera aussi à déterminer si l'examen clinique permet de distinguer une pneumonie d'une infection généralisée, d'une méningite, ou d'une autre maladie respiratoire, et s'il est justifié de modifier les critères de diagnostic et les recommandations thérapeutiques à partir de l'âge de deux mois. Il est donc indispensable d'inclure des nourrissons âgés de deux mois dans cette étude.³

¹ Le terme "infection généralisée" désigne ici tout état résultant d'une invasion du système sanguin par des bactéries ou leurs toxines. Il recouvre donc la septicémie, le choc septique et les bactériémies accompagnées de signes pathologiques, mais pas nécessairement les manifestations cardio-vasculaires ou pulmonaires habituellement liées au choc septique. Il exclut les pneumonies, les cellulites et les omphalites sans bactériémie ou signes systémiques suggérant un choc septique.

² Tableau de prise en charge des cas d'IRA : prise en charge de l'enfant qui tousse ou qui présente une gêne respiratoire.

³ Cette étude portera par conséquent sur des nourrissons de moins de trois mois, alors que la stratégie actuelle du Programme WHO/ARI établit une distinction entre la prise en charge des nourrissons de moins de deux mois et celle des enfants âgés de deux mois à cinq ans.

Les renseignements d'ordre étiologique ainsi obtenus devraient permettre de juger de l'à-propos d'une hospitalisation systématique des nouveau-nés et des nourrissons âgés de moins d'un mois, ainsi que de l'administration parentérale de benzylpénicilline et de gentamicine comme traitement antibiotique de première intention. Ces informations faciliteront également l'évaluation des avantages que l'on peut attendre de la vaccination de la mère contre les infections à pneumocoques et à Haemophilus influenzae type b.

2. GENERALITES

Les participants à la réunion ont examiné les résultats de 18 études étiologiques concernant les infections néonatales. Ces études ont montré qu'il peut exister de grandes différences dans le spectre étiologique des infections bactériennes graves entre pays en développement et pays développés. C'est ainsi que le streptocoque groupe B n'a été isolé que dans un petit nombre de pays en développement, un résultat à l'opposé de ceux obtenus dans les pays développés.

Cependant, des difficultés méthodologiques majeures sont apparues. Dans de nombreuses études, la distinction entre les infections d'origine nosocomiale et celles d'origine communautaire n'était pas claire. En outre, les informations sur un éventuel traitement récent par des antibiotiques étaient insuffisantes. Bien souvent, des techniques de culture inappropriées ou inadéquates ont été utilisées pour certains germes particulièrement exigeants. L'absence d'isolements de H. influenzae, même chez les enfants les plus âgés, a été notée, ce qui peut être dû à l'utilisation de sang humain dans la préparation des milieux de culture. Aucune distinction n'a été établie entre les différentes souches de staphylocoques, notamment entre Staphylococcus aureus et Staphylococcus epidermidis; enfin, aucune tentative n'a été faite pour déterminer si les cultures positives étaient dues à des germes colonisateurs ou contaminants, ou si elles reflétaient une infection réelle.

Ainsi, en dépit de ces nombreuses études, les participants à la réunion ont conclu que l'étiologie des pneumonies, infections et méningites d'origine communautaire chez les nourrissons des pays en développement restait largement inconnue. On soupçonne cependant H. influenzae et Streptococcus pneumoniae de jouer un rôle important, contrairement à ce qui se passe dans les pays développés. Ces deux germes sont relativement difficiles à isoler et risquent de passer inaperçus si des méthodes correctes ne sont pas utilisées, d'où la nécessité d'entreprendre une étude multicentrique pour assurer l'application de normes bactériologiques adéquates et de mesures de contrôle de qualité rigoureuses.

3. ELABORATION DE REGLES PREDICTIVES : CONSIDERATIONS METHODOLOGIQUES

Dans beaucoup d'établissements de santé des pays en développement, la reconnaissance des signes cliniques est le seul moyen de détecter les cas de pneumonie et autres infections bactériennes graves. Les études visant à déterminer les signes cliniques les plus fiables pour reconnaître une maladie donnée se heurtent à des difficultés méthodologiques et comportent des sources d'erreurs systématiques qui doivent être éliminées si l'on veut obtenir des résultats valables.

Les participants ont passé en revue les différentes approches susceptibles d'assurer la validité des études portant sur les épreuves diagnostiques (y compris les signes cliniques annonciateurs). Ces approches comprennent la définition précise d'un "critère de référence" pour le diagnostic; la définition précise des signes annonciateurs; la description du contexte clinique, de la prévalence de la maladie et des caractéristiques des patients examinés dans chaque centre d'étude; l'application du "critère de référence" dans les mêmes conditions à tous les patients, qu'ils aient été déclarés positifs ou négatifs; enfin, une estimation du rôle joué par le hasard.

Il n'existe pas de "critère de référence" unique et universel en ce qui concerne la pneumonie chez le nourrisson, dans la mesure où la biopsie pulmonaire et la bronchoscopie sont rarement indiqués, et où les infiltrats radiologiques ne sont pas toujours dus à une pneumonie. Le diagnostic d'infection généralisée est également difficile à porter, surtout chez le nouveau-né, car les cas de maladie bactérienne avérée sont relativement rares, et de

nombreux nourrissons peuvent sembler infectés d'après les symptômes cliniques, sans qu'aucune preuve radiologique ou de laboratoire ne permette d'établir le diagnostic. Aussi l'étude multicentrique devrait-elle considérer différentes possibilités : infection bactérienne grave certaine (cultures sur liquide céphalo-rachidien ou hémocultures positives, ou bien signes radiographiques de pneumonie avec hémoculture positive ou épanchement pleural), infection bactérienne grave probable, pneumonie radiographique, pneumonie clinique ou hypoxémie.⁴

Une définition claire des signes cliniques et une mesure précise de la fiabilité des observations réalisées par un même observateur ou des observateurs différents devraient permettre de mieux évaluer la valeur prédictive de ces signes et de montrer ensuite aux agents de santé comment les utiliser à des fins de diagnostic. A cet effet, des définitions normatives des signes cliniques ont été adoptées par la réunion.

Dans toute population, la sensibilité et la spécificité d'une épreuve dépendent des particularités des patients faisant l'objet de l'étude. Même si l'on dit souvent que la sensibilité et la spécificité sont indépendantes de la prévalence de la maladie considérée, les caractéristiques des patients - telles que le stade et le degré de gravité de la maladie - sont liées aussi bien à la sensibilité et à la spécificité qu'à la prévalence, car les patients que l'on rencontre dans des situations de forte prévalence et de faible prévalence sont différents. Ainsi, dans l'étude proposée, la prévalence de l'infection sera plus élevée chez les nourrissons qui seront amenés en consultation aux établissements de santé que chez ceux qui seront vus lors de visites à domicile. Les premiers risquent aussi d'être à un stade plus avancé et plus grave de la maladie. Il faudra donc être prudent dans l'extrapolation des conclusions de l'étude à l'échelle de la communauté.

L'application du "critère de référence" de façon différente chez les patients considérés comme positifs (ceux qui présentent un signe clinique évoquant une infection bactérienne grave) et chez les autres est une source potentielle d'erreur. Si la présence du "critère de référence" n'est pas recherchée chez les patients "négatifs", il en résultera une augmentation de la sensibilité et une diminution de la spécificité aussi artificielles l'une que l'autre. De même, on néglige de vérifier la situation de tous les patients vis-à-vis de la maladie lorsqu'on compare un nombre égal de "cas" (patients positifs) et de "témoins" (patients négatifs). Ce biais de vérification existe dans la plupart des études réalisées jusqu'à présent sur les signes cliniques de la pneumonie. Pour l'éviter, il faudra pratiquer des examens de laboratoire chez tous les nourrissons répondant aux critères d'inclusion dans l'étude, qu'ils présentent ou non des signes cliniques d'infection bactérienne grave. Afin de réduire le nombre de ces examens chez les patients ne présentant aucun signe clinique d'infection, un échantillon de ces derniers sera sélectionné de manière aléatoire.

4. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les participants sont convenus de former un groupe d'étude international pour organiser et entreprendre une étude multicentrique en vue de répondre aux priorités de recherche du Programme (voir section 1). Les objectifs suivants ont été adoptés :

Chez les nourrissons de moins de trois mois présentés à un centre de consultation pour cause de maladie, l'étude devra :

Objectifs primaires :

- a) Evaluer la sensibilité et la spécificité des signes initiaux, des symptômes et des antécédents (considérés isolément ou globalement) pour le diagnostic des infections bactériennes graves (pneumonie, infection généralisée ou méningite), afin de définir des caractéristiques (ou des ensembles de caractéristiques) cliniques spécifiques susceptibles de faciliter la reconnaissance précoce de ces infections par les agents de santé;

⁴ Des définitions détaillées de ces différentes manifestations figurent dans le protocole de l'étude.

- b) déterminer la prévalence relative des cas de pneumonie, infection généralisée ou méningite chez les malades de ce groupe d'âge;
- c) évaluer la prévalence des cultures positives de H. influenzae, S. pneumoniae, germes Gram-négatifs, streptocoques du groupe B et S. aureus à l'aide de techniques normalisées de culture sur liquide céphalo-rachidien ou d'hémoculture, caractériser les bactéries isolées et établir leur antibiogramme;
- d) évaluer la prévalence des hypoxémies significatives.

Objectifs secondaires :

- e) établir l'étiologie et les caractéristiques cliniques d'autres causes potentiellement importantes de pneumopathies chez le nourrisson (virus respiratoires, Chlamydia trachomatis, Pneumocystis carinii, Bordetella pertussis, etc.);
- f) déterminer la relation existant entre certains facteurs de risque (pouvant être définis au cours de la visite clinique) et l'évolution de la maladie chez les nourrissons présentant une pneumonie ou une autre pneumopathie, une infection généralisée ou une méningite;
- g) évaluer les possibilités d'identification des infections bactériennes par la recherche des antigènes ou par d'autres méthodes de laboratoire;
- h) comparer l'efficacité des différentes antibiothérapies proposées pour le traitement des pneumonies, des infections généralisées et des méningites.

5. PLAN DE L'ETUDE

5.1 Population étudiée

L'étude doit être menée dans des communautés présentant un taux de mortalité néonatale élevé (> 40 décès/1000 naissances vivantes), mais où les nouveau-nés malades peuvent être amenés dans un centre de soins capable d'évaluer correctement leur état (c'est-à-dire un hôpital ou un dispensaire possédant l'équipement et le personnel voulus). Elle devra s'étaler sur une assez longue période (au moins un an), de manière à minimiser les effets éventuels des variations saisonnières sur les agents étiologiques. Ces derniers pouvant modifier la sensibilité et la spécificité des signes cliniques de la pneumonie radiographique, il faudra enregistrer toute information concernant les flambées de maladies épidémiques telles que rougeole, coqueluche ou bronchiolite. Si de nombreux décès de nourrissons surviennent à domicile, il serait bon de donner une formation aux accoucheuses traditionnelles et à certains agents de santé et d'éduquer les familles pour les encourager à faire hospitaliser les nourrissons malades.

5.2 Sélection des sujets et taille des échantillons

L'étude portera sur des nourrissons de moins de trois mois présentés pour maladie à l'hôpital ou au dispensaire. Parmi ces nourrissons, ne seront retenus que ceux qui répondront à certains "critères d'inclusion" (toux; gêne respiratoire, polypnée, ou respiration bruyante; fièvre ou hypothermie; alimentation difficile; somnolence anormale ou réveil difficile; convulsions; sujets très malades, y compris les nourrissons difficiles à calmer ou très irritables; épisodes d'apnée; infection osseuse ou articulaire manifeste).

Seront exclus les nourrissons dont la maladie se sera déclarée à l'hôpital (à moins qu'ils ne soient nés à l'hôpital); ceux qui auront été admis pour blessures, brûlures, ou pour un traitement de routine (vaccination, etc.); ceux dont le poids était inférieur à 1500 g au cours des 48 heures suivant la naissance; ceux ayant déjà présenté un épisode de pneumonie confirmée au cours des trois semaines précédentes; ceux souffrant d'une malformation congénitale majeure.

Les échantillons seront stratifiés en fonction de l'âge, afin de s'assurer d'un nombre adéquat de sujets dans les tranches d'âge 0-6 jours, 7-30 jours, 1 mois et 2 mois. Pour estimer la taille des échantillons, il faudra obtenir des informations complémentaires sur les bactéries pathogènes révélées par les hémocultures ou les cultures sur LCR, ainsi que sur la prévalence des pneumonies radiographiques chez les nourrissons présentés au dispensaire de chaque centre d'étude. Selon les estimations initiales, fondées sur des données préliminaires provenant des centres d'étude envisagés et sur une sensibilité théorique de 80 % (avec un intervalle de confiance à 95 % de ± 10 %) pour l'ensemble de signes cliniques d'infection bactérienne grave, il faudrait disposer d'environ 640 nourrissons dans chaque tranche d'âge, de façon à identifier 60 cas d'infection bactérienne. Des échantillons de cette importance ne pourront être réunis qu'avec la collaboration de plusieurs centres d'étude si l'on veut obtenir des résultats au bout d'un ou deux ans, d'où la nécessité d'une étude multicentrique.

5.3 Signes cliniques, symptômes et antécédents

Un questionnaire détaillé a été mis au point. Les questions concernant les antécédents porteront sur les mesures déjà prises pour traiter la maladie en cours, la perception des symptômes par la mère et son évaluation de la gravité de l'état de l'enfant; enfin, quelques renseignements seront demandés sur le déroulement de l'accouchement. Si le nourrisson est né à l'hôpital, des informations plus détaillées pourront être obtenues sur l'accouchement et le poids de naissance.

L'examen physique recherchera les signes suivants : tirage respiratoire, battement des ailes du nez, grognements, stridor, crépitations et sifflements à l'auscultation, cyanose centrale; il permettra aussi d'observer le comportement du nourrisson et les rapports entre celui-ci et la personne qui s'en occupe (état de vigilance, facilité d'éveil, type et durée des pleurs, attention, niveau d'activité, capacité à s'alimenter). La fréquence respiratoire sera mesurée avec soin à plusieurs reprises.

5.4 Examens de laboratoire

Le médecin chargé de l'étude procédera à l'anamnèse et à l'examen physique de tous les nourrissons retenus et fera mesurer le taux de saturation en oxygène (pulse oximetry). Tout enfant présentant un signe clinique positif évoquant une pneumonie, une infection généralisée ou une méningite sera hospitalisé (si possible) et subira une série d'examens de laboratoire comprenant : radiographie thoracique, hémoculture, culture de sécrétions rhino-pharyngiennes, numération leucocytaire différentielle (pour le calcul du rapport polynucléaires immatures /polynucléaires totaux) et titrage de la protéine C-réactive. Un échantillon de nourrissons ne présentant pas de signes cliniques positifs sera soumis aux mêmes examens. Une ponction lombaire sera effectuée si le nourrisson est fébrile ou présente certains signes cliniques.

L'évaluation de la prévalence des bactéries pathogènes est d'une importance capitale dans les études étiologiques. Des techniques normalisées et identiques seront employées dans tous les centres participant à l'étude pour isoler H. influenzae, S. pneumoniae, les germes Gram-négatifs, les streptocoques du groupe B et S. aureus. Tous les isolements de S. pneumoniae ou de H. influenzae seront envoyés aux centres de référence désignés par le Programme, qui détermineront leur sérotype et établiront un antibiogramme. Des échantillons de sérum et d'urine seront prélevés chez tous les sujets et conservés à l'état congelé pour être analysés ultérieurement, lorsqu'on disposera de techniques suffisamment sensibles et spécifiques.

Bien que l'évaluation de la prévalence de ces bactéries soit prioritaire, tous les centres pratiqueront des épreuves d'immunofluorescence pour rechercher le virus respiratoire syncytial et C. trachomatis; en outre, un ou deux centres entreprendront des études virologiques plus complètes et des cultures pour isoler Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis et Ureaplasma urealyticum. Dans la mesure du possible, des biopsies pulmonaires réalisées après le décès seront soumises à un examen histologique et colorées pour rechercher P. carinii.

Toutes les radiographies thoraciques seront effectuées conformément aux normes techniques établies par le groupe de travail Radiologie WHO/ARI et devront être interprétées

par les membres de ce groupe.⁵ Tous les centres devront utiliser le même modèle d'oxymètre pour mesurer le taux de saturation en oxygène.

5.5 Analyse

Les données fournies par tous les centres d'étude seront combinées et analysées en vue de définir un ensemble simple de signes cliniques possédant une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive élevées pour les pneumonies et autres infections bactériennes graves.

6. ETUDES AUXILIAIRES

Dans plusieurs centres, les nourrissons hospitalisés feront également l'objet d'une étude visant à comparer l'administration de chloramphénicol par voie intramusculaire ou de co-trimoxazole par voie orale au traitement classique par la benzylpénicilline et la gentamicine. Une évaluation initiale de la pharmacocinétique de ces traitements chez le nourrisson devra cependant précéder l'étude en question.

7. ACTIVITES PREPARATOIRES

Le protocole d'étude, les méthodes de collecte des données et les définitions des signes cliniques devront être révisés à la lumière des débats qui ont eu lieu lors de la réunion. Un système uniforme de saisie et de gestion des données, ainsi que diverses méthodes destinées à assurer la comparabilité des résultats cliniques et de laboratoire obtenus dans les différents centres sont en cours de mise au point. Des études pilotes devraient être menées à bien d'ici avril 1990 par un ou deux centres. Leurs résultats seront minutieusement contrôlés par les chercheurs concernés ainsi que par le Programme IRA et seront utilisés pour déterminer si les estimations concernant la taille des échantillons sont correctes et serviront de guide pour la mise au point de nouvelles études chez le nourrisson.

⁵ Rapport d'une réunion du groupe de travail Radiologie. Document WHO/ARI/90.13.