

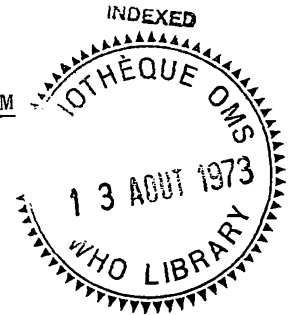


a 66173

ETUDE SUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME A PLASMODIUM FALCIPARUM  
DANS LA REGION DE BOBO-DIOULASSO, HAUTE-VOLTA<sup>1</sup>

par

D. Richard-Lenoble,<sup>2</sup> J. H. Ricossé<sup>3</sup> et J. J. Picq<sup>4</sup>



1. INTRODUCTION

Alors que l'éradication du paludisme s'est avérée possible dans de nombreuses régions du monde, il n'en est pas de même en Afrique, au sud du Sahara. Des problèmes d'ordre financier et administratif, le manque de personnel qualifié, les difficultés d'accès et d'autres obstacles encore empêchent que l'éradication du paludisme ne gagne du terrain. Les mesures d'attaque reposant essentiellement sur les pulvérisations d'insecticides à effet rémanent ne suffisent pas à interrompre la transmission de la maladie. C'est pourquoi la chimiothérapie sera certainement une arme supplémentaire importante et souvent indispensable.

Bien qu'il soit encore trop tôt pour mettre en oeuvre un programme d'éradication du paludisme en Afrique au sud du Sahara, la lutte contre la maladie gagne en extension et vise comme objectif principal à réduire la mortalité. Au cours de la conférence interrégionale de l'OMS sur le paludisme tenue à Brazzaville en 1972, on a souligné l'importance du traitement médicamenteux qui pour l'instant constitue à cette fin le moyen de lutte le plus efficace.

L'apparition de la résistance aux amino-4 quinoléines en Colombie dans une souche de P. falciparum en 1960 (Moore et Lanier, 1961; Young et Moore, 1961), en Thaïlande et en Malaisie et son extension ultérieure a amené de sérieuses difficultés dans certaines régions puisqu'elle a rendu inutilisable l'agent thérapeutique le plus efficace pour lequel aucun produit de remplacement n'a encore été découvert. A la fin de 1972, on signalait la même résistance au Brésil, en Bolivie, en Colombie, en Guyane, au Panama, au Surinam et au Venezuela ainsi qu'en Birmanie, en République Khmère, en Malaisie, aux Philippines et en Thaïlande.

Des rapports en provenance du Ghana (Schwendler, 1965), de Haute-Volta (Lasch et Nguyen, 1965) et de Zambie (Himpoo et MacCallum, 1967; Motala, 1967) ont amené à penser que ce phénomène pouvait également exister sur le continent africain. Des enquêtes systématiques

<sup>1</sup> Ce travail a bénéficié d'une aide financière de l'Organisation mondiale de la Santé.

<sup>2</sup> Médecin adjoint, Section Parasitologie, Centre Muraz, OCCGE.

<sup>3</sup> Médecin, Directeur du Centre Muraz, OCCGE, Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.

<sup>4</sup> Médecin, Chef de la Section Parasitologie, Centre Muraz, OCCGE.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

menées au Cameroun (Mbomo et Ochrymowicz, 1970), au Libéria et en Haute-Volta (Jeffery et Gibson, 1966), en Ouganda (Onori et Bentheim, 1969) et en Zambie (Wolfe et Hudleston, 1969) basées sur une méthode à deux étapes ont montré que toutes les infections à P. falciparum étaient parfaitement sensibles au traitement à la chloroquine.

En Afrique, P. falciparum a montré une résistance au proguanil et à la pyriméthamine aussitôt après l'introduction de ces médicaments (Ricossé et al., 1959 et 1967). Cependant, la résistance n'est pas généralisée et dans de vastes zones P. falciparum réagit encore au proguanil ou à la pyriméthamine ou à leur association. Encore que la résistance à la pyriméthamine tende à apparaître avant la résistance au proguanil, sa répartition est sporadique et imprévisible.

Bien que toutes les informations soulignent le fait que les amino-4 quinoléines sont encore efficaces contre le paludisme à falciparum sur le continent africain, il devient urgent d'assurer un contrôle permanent de la sensibilité de P. falciparum. Ceci pourrait être fait en clinique, en utilisant la technique et le système de classification recommandés par l'OMS en 1968 ou en utilisant des tests in vitro, par exemple ceux qui ont été mis au point par Rieckmann et ses collaborateurs (1968 et 1971). Cependant, les tests in vitro exigent des techniciens hautement qualifiés et de bons équipements de laboratoire. Pendant quelque temps encore, il faudra recourir aux études cliniques qui sont, d'une manière générale, d'application plus aisée. En outre, leurs résultats peuvent être immédiatement traduits en termes de réaction parasitologique. C'est conscients de ces faits que nous avons entrepris cette enquête sur l'efficacité du traitement à la chloroquine chez des malades souffrant de paludisme à falciparum.

## 2. ETUDES EN HAUTE-VOLTA

### 2.1 But

Ce travail a été entrepris dans le but d'étudier la réaction des infections à P. falciparum dans la région de Bobo-Dioulasso et ses alentours immédiats à une dose uniforme de 25 mg de chloroquine par kg de poids corporel administrée pendant trois jours.

### 2.2 Méthodes

Cent malades, tous souffrant de paludisme à falciparum, ont été sélectionnés à Bobo-Dioulasso et dans ses environs immédiats. Tous les cas nous étaient adressés par le Dispensaire du Centre Muraz. Un grand nombre d'entre eux faisaient partie du personnel du dispensaire ou étaient des membres de leurs familles. Il va de soi que les malades sérieusement atteints étaient exclus de ce groupe qui était composé de sujets semi-immuns dont la plupart avaient déjà eu des contacts répétés avec le parasite. Les malades étaient examinés et traités à la Section de Parasitologie du Centre Muraz, principalement pendant la saison des pluies, d'août à décembre 1970 :

- a) Des examens cliniques quotidiens ont permis d'étudier les variations de température et le volume de la rate, de noter l'existence de céphalées et de troubles digestifs et de déceler les ictères ou subictères éventuels.
- b) Des examens parasitologiques quotidiens en goutte épaisse et en étalement mince sur la même lame ont permis de procéder à la numération des formes sexuées et asexuées du parasite. Les lames ont été toutes examinées par le même infirmier et contrôlées périodiquement par le médecin responsable. Dans la majorité des cas, la numération a été faite par rapport à 400 leucocytes (OMS, 1967).
- c) D'autres examens de laboratoire ont été effectués, tels que : la numération des globules rouges et des globules blancs, la numération différentielle de ces derniers et la mesure du taux d'hémoglobine dont les variations ont été suivies chez presque tous les malades.

- d) La chloroquine a été administrée par voie orale à raison d'une prise par jour pendant trois jours à la dose de 25 mg par kg de poids corporel. Le médicament a été pris chaque fois en présence du médecin responsable.
- e) La tolérance au médicament a été contrôlée pendant et après le traitement.
- f) Afin de déterminer une résistance possible de type R III et R II ou R I à P. falciparum, un groupe de malades a été suivi pendant sept jours et un autre groupe pendant 28 jours après le début du traitement.
- g) La plupart des malades ont été suivis pendant plus de 28 jours, ce qui a permis de déceler quelques cas de réinfection qui n'étaient certainement pas des rechutes dues à une résistance du type R I.

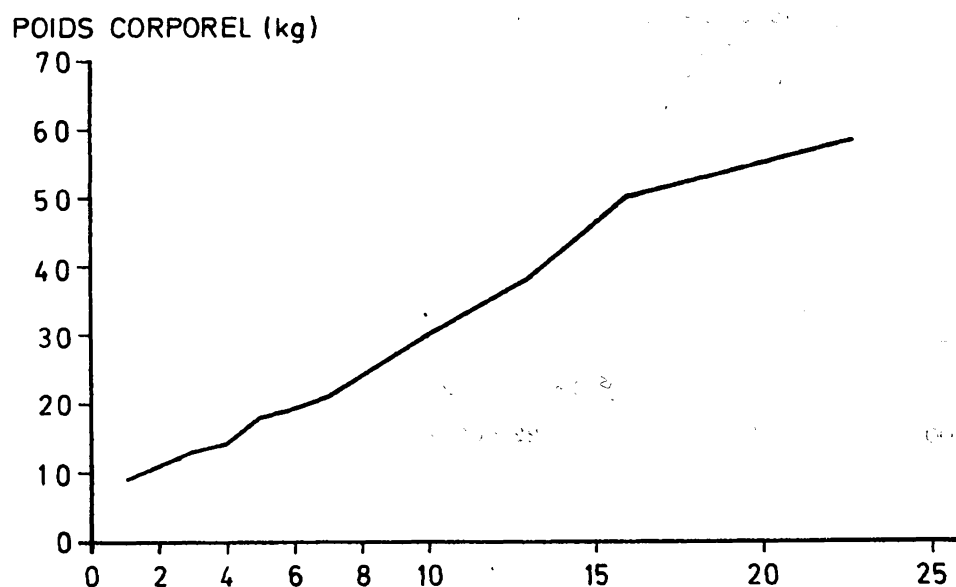
Quatre-vingt-six seulement des cent malades choisis et traités ont pu faire l'objet d'une évaluation à partir des résultats cliniques, parasitologiques et de laboratoire. Quatorze personnes ont dû être éliminées de l'enquête pour des raisons diverses : traitement incomplet, disparition du malade avant le septième jour, fréquentation irrégulière, doutes quant à l'éventuelle absorption d'autres médicaments pendant l'enquête et empêchant l'évaluation des effets de la chloroquine seule.

Les 86 malades ayant fait l'objet de l'étude venaient de la région de Bobo-Dioulasso et y habitaient depuis plus d'un an. Trente pour cent étaient originaires de la tribu des Bobos, 21 % des Mossis, 33 % des Peuhls, des Boussangas et des Gourounsis, les 16 % restant provenaient de divers autres groupes ethniques. La répartition par groupe d'âge et par sexe figure dans le tableau ci-dessous.

<u>Groupe d'âge</u>	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>	<u>Total</u>	<u>%</u>
0 à 1 an	6	3	9	10
2 à 4 ans	14	11	25	29
5 à 9 ans	17	11	28	33
10 à 14 ans	6	7	13	15
Plus de 15 ans	5	6	11	13
Total	<u>48</u>	<u>38</u>	<u>86</u>	-

Le malade le plus âgé était une femme de 35 ans.

Le poids moyen en fonction du groupe d'âge pour les deux sexes est représenté dans le graphique ci-dessous :



## 2.3 Résultats

### 2.3.1 Généraux

Dans 81 cas sur 86, la guérison est intervenue sans réapparition des parasites au cours de la période d'observation de deux mois. On a décelé des formes asexuées chez cinq malades, respectivement 27, 27, 28, 36 et 45 jours après le début du traitement. Il y a lieu de considérer ces cas comme des réinfections puisque, pendant la durée de cette étude qui s'est déroulée pendant la saison des pluies, aucun de ces malades n'a été tenu à l'écart du milieu infectant. Etant donné que le temps nécessaire pour qu'apparaissent des formes asexuées provenant d'une nouvelle infection était dans tous les cas bien inférieur à celui qui s'était écoulé entre le traitement et leur découverte, ces cas ont été classés comme des réinfections.

### 2.3.2 Cliniques

La plupart des malades - 36 d'une part et 31 de l'autre - se sont présentés 24 heures et au maximum 48 heures après les premiers symptômes (frissons, fièvre, sueurs, céphalées, nausées). Dix-huit se sont présentés trois ou quatre jours après le début des symptômes et un seul malade est venu plus tard.

Presque tous présentaient un état fébrile. Vingt-six avaient des températures de plus de 40°C, 17 entre 39 et 39,9°C, 17 entre 38 et 38,9°C tandis que les 26 autres avaient moins de 38°C.

Sous l'effet du traitement, la température s'est généralement normalisée au bout de trois jours. Les céphalées qui avaient affligé la majorité des patients ont également disparu dans le même laps de temps. Cinquante-deux malades avaient des nausées avant le traitement. L'état des patients s'est amélioré avec l'amélioration de l'état général.

On peut donc conclure que les symptômes généraux tels que la fièvre, les vomissements, et les céphalées disparaissent en trois ou quatre jours, ce qui correspond à la durée du traitement.

La palpation de la rate a montré que 32 malades, soit 37 %, en majorité des sujets jeunes, étaient splénomégaliques. Selon la classification de Hackett, 16 d'entre eux avaient une rate hypertrophiée de catégorie I, 13 de catégorie II et trois de catégorie III. Aucun changement significatif dans le volume de la rate n'a été observé pendant les trois semaines qui ont suivi le début du traitement. Le volume de la rate a varié en raison inverse de l'âge moyen.

### 2.3.3 Parasitologiques

Des numérations parasitaires ont été effectuées sur 79 malades avant et pendant le traitement. Le nombre de parasites pour 400 leucocytes a été déterminé pour chaque sujet examiné, ce qui a permis d'obtenir le nombre de parasites par mm<sup>3</sup> en le multipliant par le chiffre 22, obtenu à partir du nombre moyen de leucocytes qui était de 8800. Ces observations ont permis de suivre les variations quantitatives des formes parasitaires sexuées et asexuées.

Nombre de parasites pour 400 leucocytes	Nombre de parasites/ mm <sup>3</sup> de sang	Nombre de patients
< 100	< 2 200	21
100 - 499	2 200 - 10 978	30
500 - 999	11 000 - 21 978	25
1 000 +	22 000 +	3

Il ne semble pas qu'il y ait une relation entre l'âge du sujet et la numération parasitaire. Dans les trois premiers groupes, l'âge moyen se situait entre 6 et 9 ans; le groupe ayant les numérations les plus élevées est trop restreint pour que la comparaison soit valable. Ces résultats cependant ne tiennent pas compte du temps qui s'est écoulé entre les premiers symptômes cliniques et le jour où le malade est venu consulter.

Les variations quantitatives des numérations parasitaires au cours du traitement étaient généralement uniformes. La disparition totale des formes asexuées a pu être observée le troisième jour; en fait, dans 73 cas, avant l'administration de la troisième dose, tandis que dans les autres cas, elle s'est produite au plus tard le quatrième jour, c'est-à-dire dans les 24 heures qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Lorsqu'on prend les observations quotidiennes faites sur 68 patients et qu'on calcule la moyenne géométrique des formes asexuées, on remarque les valeurs décroissantes qui suivent :

	Jour 1 (Avant traitement)	Jour 2	Jour 3	Jour 4 (1 jour après l'arrêt du traitement)
Nombre moyen de formes asexuées/mm <sup>3</sup>	9 700	3 750	110	0

Ces résultats correspondent à ceux obtenus dans des études similaires.

Pendant les trois premiers jours, des formes sexuées ont été décelées chez neuf malades (11 %). Le tableau ci-dessous indique les taux de gamétocytes trouvés chez chacun des neuf malades pendant les trois jours du traitement comparés aux taux de trophozoïtes trouvés chez ces mêmes patients.

N° dossier	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	Troph./mm <sup>3</sup>	Gamet./mm <sup>3</sup>	Troph./mm <sup>3</sup>	Gamet./mm <sup>3</sup>	Troph./mm <sup>3</sup>	Gamet./mm <sup>3</sup>
8	15 488	154	0	308	0	208
8	9 790	22	0	0	0	0
15	12 870	0	0	66	0	88
20	74 536	0	?	?	0	22
30	12 694	0	0	0	0	44
32	1 110	0	3 410	22	0	0
55	6 128	0	?	?	0	44
62	11 000	?	6 204	208	0	110
87	7 282	0	?	?	0	242
Moyenne géométrique	12 940	3	17	21	0	23

Le traitement à la chloroquine n'a eu aucun effet sur les formes sexuées. Le pourcentage et le taux moyen de gamétocytémie se trouvent même en augmentation.

A l'occasion de ces examens systématiques, on a découvert que trois malades étaient infectés à P. malariae, tandis que P. ovale n'a jamais été rencontré bien qu'on le trouve dans la région de Bobo-Dioulasso.

Sept jours après le début du traitement, des examens de sang ont été pratiqués sur 57 patients. Tous étaient négatifs pour P. falciparum.

#### 2.3.4 Hématologiques

Les examens hématologiques effectués avant, pendant et après le traitement n'ont pas fait apparaître de changements importants. Ni le nombre d'hématies, ni le taux d'hémoglobine n'ont augmenté de façon significative. Il est à noter que la plupart des malades étaient des enfants habitant la ville qui étaient probablement mieux nourris et moins contaminés par d'autres parasites que ceux de la campagne. En outre, leur milieu d'origine permet de penser qu'ils vivaient à un niveau sanitaire supérieur à la normale.

#### 2.3.5 Tolérance du traitement

D'une façon générale, le traitement a été bien toléré. Sept malades ont présenté des vomissements qui ont rapidement disparu avec l'amélioration de leur condition clinique et sans nécessiter d'autre thérapeutique.

Dix-sept patients se sont spontanément plaints de prurit. Deux d'entre eux ont abandonné le traitement pour cette raison. Chez les autres, le prurit a débuté plusieurs heures après l'administration de la première dose de chloroquine et a persisté jusqu'à la fin du traitement. La recherche de microfilaires n'a donné aucun résultat. Il a été surprenant de constater par ailleurs qu'il n'y avait aucun lien entre l'apparition de prurit et l'augmentation de l'éosinophilie observée chez d'autres malades.

L'apparition du prurit au cours du traitement à la chloroquine a été confirmée par les médecins de l'Hôpital de Bobo-Dioulasso qui l'ont remarquée dans un nombre de cas proche de celui que nous avons étudié (Escalier et Escalier, communication personnelle, 1971).

### 3. DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS

Les observations faites au cours de l'étude sur 86 malades souffrant de paludisme à falciparum qui ont été traités pendant trois jours à des doses de 25 mg de chloroquine par kg de poids corporel n'ont donné aucune indication de résistance aux amino-4 quinoléines dans la(es) souche(s) locale(s) de P. falciparum. L'évolution clinique et parasitologique indique qu'il y a eu un succès du traitement dans les trois à quatre jours après son début.

En 1961, au cours de leurs observations dans le village de Kari, Haute-Volta, Schneider et ses collaborateurs (1962) n'ont rencontré aucune résistance de P. falciparum aux amino-4 quinoléines. Ces auteurs confirment les résultats favorables obtenus à partir de doses hebdomadaires de chloroquine seule ou de l'association de chloroquine ou d'amodiaquine prise avec de la primaquine. Contrairement à ce qui s'était passé avec la pyriméthamine trois ans auparavant dans la même région, cette administration en masse n'a pas fait apparaître de souches résistantes.

Des études sur la réponse de P. falciparum à la chloroquine, à la pyriméthamine et à l'association pyriméthamine-sulfones ont été entreprises en 1967-1969 dans le village de Boni avec l'appui du Centre Muraz de l'OCCGE (Ricossé et al., 1968; Picq et al., 1969). Les observations ont amené à conclure à l'absence totale de résistance aux amino-4 quinoléines dans la(es) souche(s) locale(s) de P. falciparum contrôlées selon la méthode recommandée par l'OMS (1967). L'étude portant sur la chloroquine seule s'est étalée sur plus de deux ans et a porté sur 100 patients de deux à neuf ans. A l'opposé, l'administration prolongée de pyriméthamine a provoqué une résistance de P. falciparum.

Ces résultats concordent avec ceux de la présente étude.

Contrairement aux doutes manifestés dans plusieurs pays africains, les enquêtes systématiques menées dans de nombreuses régions, en utilisant les méthodes recommandées par le groupe d'études sur la chimiothérapie du paludisme (OMS, 1967), n'ont pas réussi à prouver l'existence d'une résistance de P. falciparum aux amino-4 quinoléines en Afrique. Devant les conséquences sérieuses qui résulteraient de la résistance au médicament le plus utilisé en Afrique, il importe de rester vigilant. Les tests cliniques et parasitologiques doivent être multipliés en vue de fournir des données de base comparables et également pour faciliter la détection rapide de toute résistance ainsi que sa distribution géographique ce qui doit permettre de prendre en connaissance de cause et à temps des solutions de rechange efficaces.

#### RESUME

Les doutes que l'on avait au sujet de l'existence de la résistance aux amino-4 quinoléines chez Plasmodium falciparum sur le continent africain n'ont pas, jusqu'à présent, trouvé confirmation.

En vue d'évaluer la réponse des infections locales à P. falciparum dans la région de Bobo-Dioulasso, Haute-Volta, 100 malades ont été traités à des doses totales de 25 mg de chloroquine par kg de poids corporel, administrées pendant trois jours consécutifs. Les symptômes cliniques ont habituellement disparu dans le délai de deux ou trois jours. La parasitémie a rapidement baissé et tous les cas étaient négatifs au plus tard le quatrième jour après le début du traitement. Le traitement a été généralement bien toléré, mais on a observé fréquemment du prurit. L'examen suivi des patients n'a révélé aucune indication de résistance à la chloroquine dans les infections locales à P. falciparum.

#### SUMMARY

Earlier suspicions of resistance to 4-aminoquinolines in Plasmodium falciparum on the African Continent have so far not been substantiated.

In order to evaluate the response of local P. falciparum infections in the area of Bobo-Dioulasso, Upper Volta, 100 cases were treated using a total dose of 25 mg chloroquine/kg body weight, distributed over three consecutive days. The clinical symptoms usually disappeared within two to three days. Parasitaemia dropped rapidly, all cases became negative latest on the fourth day after the onset of treatment. The medication was generally well tolerated, but pruritus was frequently observed. The follow-up of the patients did not show any evidence of chloroquine-resistance in locally acquired infections due to P. falciparum.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Himpo, B. & MacCallum, J. B. (1967) Possible chloroquine resistant malaria in Zambia, Med. J. Zambia, 1, 31
- Jeffery, G. M. & Gibson, F. D. (1966) Studies on chloroquine resistance of Plasmodium falciparum in Upper Volta and Liberia, West Africa, Bull. Wld Hlth Org., 35, 441
- Lasch, E. E. & Nguyen, T. L. (1965) Observations on an apparent chloroquine resistant strain of Plasmodium falciparum in West Africa, Brit. Med. J., 1965, Nov. 20, 1219
- Mbomo, S. A. & Ochrymowicz, J. (1970) Enquête effectuée au Cameroun sur la présence possible de souches de Plasmodium falciparum résistantes à la chloroquine, Bull. Wld Hlth Org., 42, 168
- Moore, D. V. & Lanier, J. E. (1961) Observations on two Plasmodium falciparum infections with an abnormal response to chloroquine, Amer. J. trop. Med. Hyg., 10, 5
- Motala, I. (1967) Possible chloroquine-resistant malaria in Zambia, Med. J. Zambia, 1, 93
- Onori, E. & Bentheim, F. (1969) Investigation of alleged chloroquine resistance of malaria parasites in West Nile district of Uganda, Parasitologia, 11, 225
- Organisation mondiale de la Santé (1967) Chimiothérapie du paludisme, Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS, Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn. N° 375
- Organisation mondiale de la Santé (1968) Comité OMS d'experts du Paludisme, Quatorzième rapport, Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn. N° 382
- Picq, J. J. et al. (1969) Rapports techniques OCCGE
- Ricossé, J. H., Bailly-Choumara, H., Adam, J. P. & Hamon, J. (1959) Résultats d'une expérimentation de chimioprophylaxie par la pyriméthamine dans la zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso, Bull. Soc. path. exot., 52, 516
- Ricossé, J. H., Coz, J. & Barbié, Y. (1967) La résistance des hématozoaires aux antipaludiques, Méd. Afr. noire, 6, 305
- Ricossé, J. H., Lamontellerie, M., Coz, J. & Albert, J. P. (1968) Chimiothérapie du paludisme par la pyriméthamine, l'association pyriméthamine-sulfone et la chloroquine. Etude comparée réalisée en Haute-Volta, Région de Bobo-Dioulasso, Abstracts, Eighth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria, Teheran, 1968, p. 1483
- Rieckmann, K. H. (1971) Determination of the drug sensitivity of Plasmodium falciparum, J. Amer. Med. Ass., 217, 573
- Rieckmann, K. H. & López Antuñano, F. J. (1971) Chloroquine resistance of Plasmodium falciparum in Brazil detected by a simple in vitro method, Bull. Wld Hlth Org., 45, 157
- Rieckmann, K. H., McNamara, J. V., Frischer, H., Stockert, Th. A., Carson, P. E. & Powell, R. D. (1968) Effects of chloroquine, quinine, and cycloguanil upon the maturation of asexual erythrocytic forms of two strains of Plasmodium falciparum in vitro, Amer. J. trop. Med. Hyg., 17, 661

- Schneider, J., Escudié, A., Ouedraogo, A. & Sales, P. (1962) Chimio prophylaxie du paludisme par distributions hebdomadaires de chloroquine ou d'une association chloroquine-primaquine-pyriméthamine, Bull. Soc. path. exot., 55, 280
- Schwendler, H. P. (1965) Chloroquine resistant strains of Plasmodium falciparum in Ghana (Memoranda), Ghana Med. J., 4, 20
- Wolfe, H. L. & Hudleston, J. A. (1969) Investigation of suspected resistance of P. falciparum to chloroquine in Zambia, Med. J. Zambia, 2, 173
- Young, M. D. & Moore, D. V. (1961) Chloroquine resistance in Plasmodium falciparum, Amer. J. trop. Med. Hyg., 10, 317

Le but des documents de la série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

On notera que les résumés de travaux non publiés représentent souvent des rapports préliminaires d'investigations; les conclusions de ces travaux peuvent donc être sujettes à des révisions ultérieures.

La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.