

Chimiorésistance du paludisme : problèmes de la définition et de l'approche technique

Léonardo Basco, Pascal Ringwald

La chimiorésistance est un des obstacles majeurs qui entravent les programmes nationaux de lutte contre le paludisme depuis des décennies. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la « chimiorésistance » comme « l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet » [1]. Cette définition a été formulée en 1973, à l'époque où ni la technique de mise en culture *in vitro* de *Plasmodium falciparum* ni la chromatographie liquide de haute performance n'étaient au point et que la biologie moléculaire était encore un domaine naissant réservé à quelques généticiens initiés. Il n'est donc pas étonnant que la définition de la chimiorésistance citée ci-dessus, toujours considérée comme officielle, soit entièrement fondée sur une observation clinique. Étant donné l'évolution technologique, tant en pharmacologie qu'en génétique, devrions-nous nous contenter de cette définition aujourd'hui ? Afin de mieux comprendre les notions de la chimiorésistance avancées par différents auteurs, nous présentons les tech-

niques qui sont actuellement utilisées pour détecter la résistance : le test *in vivo*, le test *in vitro*, le test dit moléculaire et le dosage de médicaments. Chacune de ces méthodes aborde le phénomène de la chimiorésistance sous un angle différent.

Tests *in vivo*

Le test *in vivo* a été, et est toujours, la technique de base pour déceler la résistance. Cependant, le test *in vivo* n'est pas standardisé pour plusieurs raisons et il faut plutôt parler des tests *in vivo*. Les tests *in vivo* les plus connus ont été développés par l'OMS [1]. La méthode appelée le « test standard de 28 jours (ou l'épreuve prolongée) » est fondée sur un suivi parasitologique journalier durant la première semaine, puis un suivi parasitologique hebdomadaire jusqu'au 28^e jour. Il est fortement préconisé de réaliser ce test dans une région indemne du paludisme de manière à empêcher une réinfection durant la période du suivi. Il va de soi qu'une telle méthode entraîne une mobilisation des ressources de santé rares et/ou précaires dans la plupart des pays affectés par le paludisme. Un test alternatif, appelé le « test de 7 jours », se limite à des suivis parasitologiques quotidiens durant la première semaine. Ces deux tests, mis au point en 1973 par l'OMS, permettent l'inclusion des porteurs asymptomatiques, c'est-à-dire le plus souvent les écoliers africains. Les résultats des gouttes épaisses sont interprétés par le système de classification S-RI-RII-RIII. Cette classification exclut

toute notion de l'état des malades, car la fièvre et d'autres signes cliniques et symptômes ne sont pas pris en compte.

Ces limites ont poussé l'OMS à mettre au point d'autres tests *in vivo*. Le test simplifié de 1994 est effectué sur 14 jours, avec des suivis à J3, J7 et J14 des malades (à l'exclusion des porteurs asymptomatiques), et introduit des critères cliniques (essentiellement la fièvre) et parasitologiques [2]. D'après notre expérience, la double classification de chaque malade (réponses parasitologiques A, B et C et réponses cliniques) n'est pas totalement satisfaisante. Le test *in vivo* de 1994 a été modifié en 1996 [3]. Ce dernier se veut le test simplifié standard de 14 jours, particulièrement adapté pour les études en Afrique. Comme son prédécesseur, les réponses parasitologiques et cliniques sur 14 jours sont prises en compte mais la classification des réponses a été simplifiée (réponse clinique adéquate – échec thérapeutique tardif – échec thérapeutique précoce). Outre ces tests développés par l'OMS, il existe le test *in vivo* simplifié de Rieckmann (suivis parasitologiques à J3 et J7 ; classification S-RI-RII-RIII) et le test *in vivo* simplifié appliqué sur le terrain autrefois par l'OCEAC (un seul suivi parasitologique à J7) [4-6]. Bien que certaines équipes sur le terrain appliquent encore ces deux tests, ils peuvent être considérés comme désuets.

Les avantages des tests *in vivo* comportent :

- la facilité relative de leur mise en œuvre, y compris dans des villages lointains, avec un minimum d'équipements et de formation des personnels sanitaires ;

L. Basco, P. Ringwald : Laboratoire de recherche sur le paludisme, Laboratoire associé francophone 302, Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique centrale (OCEAC) et Institut de recherche pour le développement (IRD ; ex-ORSTOM), BP 288, Yaoundé, Cameroun.

Tirés à part : L. Basco

Cahiers Santé 2000 ; 10 : 47-50

47

Fonds Documentaire IRD



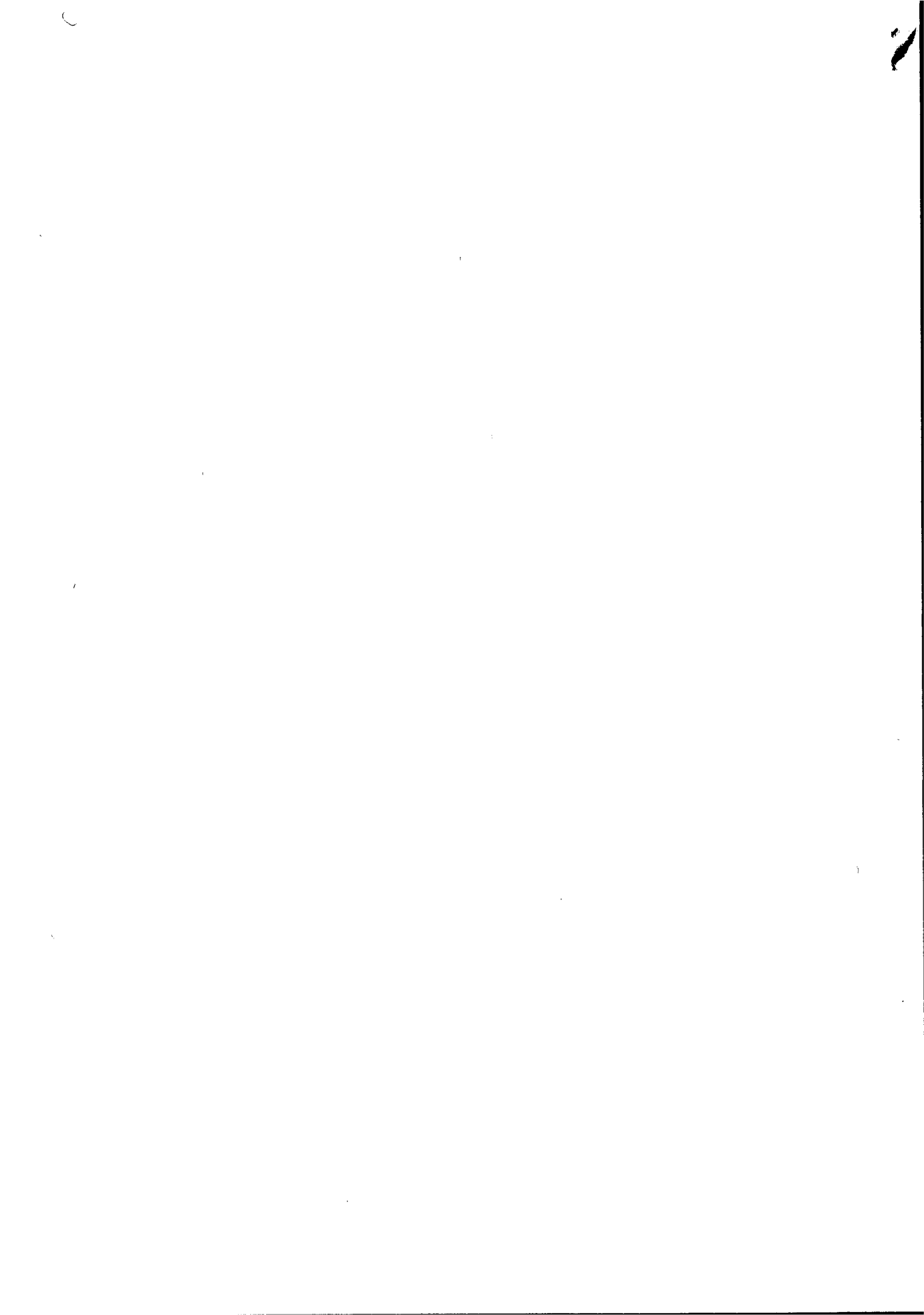
010022250

Fonds Documentaire IRD

Cote : B* 22250

Ex : 1

B* 22250



– le suivi des malades, permettant d'intervenir rapidement en cas d'aggravation clinique par soit un changement de médicament, soit l'hospitalisation ;
– le recueil des données cliniques et épidémiologiques sur le terrain. Tous ces facteurs sont importants pour guider la

politique nationale de la lutte contre le paludisme.

Dans quelles mesures les tests *in vivo* sont-ils fiables pour déceler la chimiorésistance ? Mis à part les désaccords sur la technique qui devrait servir de référence, les tests *in vivo* ont plusieurs inconvé-

nients pour détecter les cas de résistance. Un échec thérapeutique (tardif ou précoce) n'est pas un synonyme de résistance, car plusieurs facteurs qui ne sont pas liés à la résistance des parasites peuvent être à l'origine d'une rechute clinique et/ou parasitologique. On peut citer les pro-

Summary

Drug-resistant malaria: problems with its definition and technical approaches

L. Basco, P. Ringwald

In antimalarial chemotherapy, drug resistance is defined as "the ability of a parasite strain to survive and/or multiply despite the administration and absorption of a drug in doses equal to or higher than those usually recommended but within the limits of tolerance of the subject". This official World Health Organization definition, based on clinical and parasitological observations, was established in 1973, when genetics, pharmacology and in vitro culture techniques were still in the early stages of development. Several techniques are currently used to detect drug-resistant Plasmodium falciparum.

Several in vivo tests, the traditional gold standard for the detection of drug resistance, have been developed. Classical tests include the 28-day extended test and the 7-day test, interpreted using the S-RI-RII-RIII classification system (S for susceptible and R for resistant, with three degrees of resistance, I to III, depending on parasitological response). These tests cannot be applied in practice, in field situations, and the results do not take into account the clinical condition of the patient, largely because they were designed for use with asymptomatic carriers. These limitations led to the development in 1994 (modified in 1996) of the more practical and simplified 14-day test of therapeutic efficacy. This test classifies the patient's clinical and parasitological response as "adequate clinical response", "late treatment failure" or "early treatment failure". This in vivo test of therapeutic efficacy can be applied in the field with a minimum of health facilities, personnel and other resources. However, true cases of drug resistance may not always be detected by in vivo tests due to pharmacokinetic variations, reinfection, multiple infections, noncompliance or interference with the acquired immune response.

The most commonly used reliable in vitro assay, the isotopic microtest, determines the drug concentration at which 50% of parasite growth is inhibited (50% inhibitory concentration IC₅₀). The in vitro assay not only yields quantitative results, it also determines the phenotype of the parasite independently of the immune and physiopathological conditions of the host. However, this in vitro assay requires highly skilled personnel and laboratory equipment. In addition, parasites isolated from patients who have taken medication on their own initiative a few days before consultation usually do not grow in vitro and the interpretation of assay results for patients with multiple infections may be equivocal. One of the major problems with in vitro tests is the determination of the threshold IC₅₀ values that distinguish susceptible from resistant parasites. There are currently no fully validated cut-off points for assessing in vitro resistance. Despite these shortcomings, in vitro tests are of value, particularly if performed in parallel with the in vivo test.

Molecular biology has made a major contribution to our understanding of the mechanisms of drug resistance. Discrete point mutations in the genes encoding dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase are strongly associated with resistance in vitro to pyrimethamine and sulfadoxine, respectively. Preliminary results have also suggested that these mutations are responsible for the failure of sulfadoxine-pyrimethamine combination treatment. No causal relationship between discrete polymorphisms in the candidate genes and in vitro chloroquine resistance has yet been established.

High-performance liquid chromatography is being increasingly used to determine the plasma concentrations of antimalarial drugs in patients with prophylactic or therapeutic failure, to check that the failure of the treatment is not due to inadequate levels of the drug in the patient.

Taking into account all these aspects of resistance to antimalarial drugs we think that the WHO definition of drug resistance is now inadequate. We propose the follow criteria for drug resistance: treatment failure, high IC₅₀ value, parasite populations identical before treatment and during regrowth, presence of mutations associated with in vitro drug resistance, and adequate plasma concentrations of the drug. Standardized methods and collaboration between laboratories are required in the study of drug resistance, to increase our understanding of this phenomenon. The ultimate goals should be to enhance international cooperation, to produce epidemiological descriptions of drug resistance based on solid evidence and to guide national programs for malaria control.

Cahiers Santé 2000; 10: 47-50.

blèmes pharmacocinétiques (faible absorption, faible taux de biotransformation pour certaines pro-drogues, élimination rapide, vomissements), la dégradation des médicaments avant même la prise, la réinfection (durant ou après le traitement) ou la multi-infection par des populations parasitaires possédant des caractères biologiques distincts (avant le traitement) et la non-observance des traitements prescrits. En revanche, une réponse clinique adéquate n'est pas toujours l'équivalent d'une sensibilité des parasites au médicament. La prémunition et la prise, non rapportée, d'autres médicaments et/ou de remèdes dits traditionnels sur la base des extraits de plante, avant ou durant le traitement, peuvent éventuellement fausser l'interprétation du test *in vivo*.

Tests *in vitro*

Le test *in vitro* est-il plus fiable que le test *in vivo* pour détecter la chimiorésistance ? Comme pour les tests *in vivo*, il existe plusieurs tests *in vitro*. Parmi les tests mis au point, le plus fiable, le plus reproductible et le plus utilisé est le microtest isotopique, réalisé par l'incubation des parasites dans un milieu de culture standardisé réparti dans des puits contenant une gamme de concentrations des médicaments [7]. L'inhibition de la croissance parasitaire est tracée en fonction de la concentration des médicaments et la concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) est calculée par régression linéaire ou non linéaire. Les variantes du microtest, appelées le semi-microtest et le macrotest de l'OMS, ne sont plus utilisées. L'OMS a développé un microtest standard à lecture microscopique pour l'application sur le terrain. Les spécialistes de l'OMS admettent que ce test est moins fiable que le test isotopique [8]. Les résultats du test optique sont exprimés en concentration minimale inhibitrice. Les résultats du microtest isotopique et du microtest optique de l'OMS ne sont pas comparables.

Par rapport aux difficultés de l'interprétation des tests *in vivo*, le test de chimiosensibilité *in vitro* apporte un résultat quantitatif. De fait, comme les parasites sont cultivés *in vitro*, en dehors des contextes pathologiques et immunologiques, le phénotype déterminé par le test *in vitro* semble objectif et reproductible. Toutefois, la technique du test *in*

vitro n'est pas facile à maîtriser et elle nécessite des réactifs stériles et des équipements lourds (hotte, compteur à scintillation pour les tests isotopiques, centrifugeuse, microscope). En pratique, la plupart des parasites isolés des malades qui ont pratiqué l'automédication avant consultation médicale ne se multiplient pas *in vitro*. Cette contrainte technique élimine beaucoup d'échantillons des isolats en Afrique où l'automédication fait partie des pratiques courantes. En outre, la correspondance entre le résultat quantitatif *in vitro* et la sensibilité (ou la résistance) n'est pas toujours univoque, en particulier lors d'une infection multiple. Il est tout à fait possible qu'une population dominante ou majoritaire masque le phénotype des autres populations de parasites présentes dans un isolat. À l'heure actuelle, nous ne pouvons pas, en routine, séparer les différentes populations d'un isolat et effectuer le test *in vitro* sur chacune de ces populations.

Le problème central des tests *in vitro* est la relation entre la CI₅₀ et la résistance. Les seuils de résistance *in vitro* ont été, le plus souvent, déterminés arbitrairement sur la base du paludisme importé. Ces seuils n'ont aucun fondement en clinique ou sur le terrain. Le calcul du seuil en prenant la moyenne des CI₅₀ + deux écarts types est souvent proposé comme solution mais cette approche n'a jamais été validée. De même, le taux plasmatique de médicament ne semble pas être un bon critère de la résistance *in vitro*, car la méthode de la culture *in vitro* ne reproduit pas les conditions *in vivo* (hématocrite, proportion du sérum dans le milieu de culture, composition du milieu de culture, temps d'incubation). Certaines équipes ont fixé le seuil de résistance en comparant les CI₅₀ d'un médicament donné pour un clone de référence sensible et pour un clone de référence résistant. Les clones de référence ont souvent dérivé de l'état originel, suite à de longues années de culture dans les milieux artificiels, et leur niveau de sensibilité ne reflète pas forcément celui des isolats frais. Aujourd'hui, nous pouvons dire qu'il existe peu de seuils de résistance *in vitro* validés car les études recherchant une concordance entre les tests *in vivo* et les tests *in vitro* et incluant un nombre suffisant de patients sont longues, rares et limitées à quelques médicaments [9]. Malgré ces inconvénients, le test *in vitro* peut apporter des données complémentaires sur la chimiorésistance s'il est effectué en parallèle avec le test *in vivo* car ces deux tests ne mesurent pas le même phénomène.

Test dit moléculaire

Comme toute nouveauté, l'essor des nouvelles technologies dérivées de la biologie moléculaire séduit notre esprit. La réaction en chaîne par la polymérase (*polymerase chain reaction*, PCR), l'hybridation par sondes et le séquençage d'ADN apportent-ils une meilleure définition de la chimiorésistance du paludisme ? Pour que la biologie moléculaire porte ses fruits, il faut d'abord identifier le gène de résistance. En ce qui concerne les gènes supposés de résistance à la chloroquine (et à la méfloquine), à savoir *pfmdr 1* et *cg2*, les études n'ont pas encore confirmé le lien direct et causal entre le phénotype (chimiorésistance) et le génotype (séquences d'ADN). En revanche, les gènes de résistance à la pyriméthamine (et au cycloguanil, le métabolite actif du proguanil) et à la sulfadoxine sont établis, clonés et séquencés chez *P. falciparum*. Il s'agit, respectivement, des gènes codant pour la dihydrofolate réductase (DHFR) et pour la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Dans les deux cas, la résistance *in vitro* est fortement associée à la présence d'une mutation ponctuelle clé (l'acide aminé 108 pour la DHFR et l'acide aminé 437 pour la DHPS). Le niveau de résistance *in vitro* à la pyriméthamine et à la sulfadoxine augmente en fonction du nombre de mutations ponctuelles (jusqu'à quatre chez *P. falciparum*) présentes en plus de celle de l'acide aminé clé. Ces mêmes mutations ponctuelles semblent être à l'origine d'échec thérapeutique à l'association sulfadoxine-pyriméthamine [10].

Dosage de médicaments

La quatrième technique qui est utilisée pour apporter des arguments pour la chimiorésistance est le dosage sanguin de médicaments. Cette technique a été couplée avec des tests *in vivo* pour l'analyse des cas d'échec afin d'établir que la posologie administrée au malade est corrélée à une concentration adéquate d'antipaludique dans le plasma ou le sang total. À l'heure actuelle, la chromatographie liquide de haute performance (CLHP) est admise comme la technique de référence la plus sensible et la plus fiable parmi les différentes méthodes de dosage. Comme pour les autres techniques, il existe une multitude de protocoles de CLHP pour un même

médicament. En outre, en raison des importantes variations intra- et inter-individuelles bien connues de la pharmacocinétique, il n'existe pas de valeur seuil qui reflète la bonne absorption du médicament.

Pour revenir à notre question de départ, à savoir si nous devons garder la définition de la chimiorésistance telle qu'elle a été formulée en 1973, nous pensons que la réponse est non. Compte tenu des divers facteurs que nous avons évoqués ci-dessus, plusieurs conditions devraient, d'après nous, être requises pour documenter, à l'heure actuelle, la vraie résistance de *P. falciparum* :

- l'échec thérapeutique (selon un test *in vivo* standardisé) ;
- la concentration inhibitrice à 50 % élevée (selon un test *in vitro* standardisé) ;
- la mise en évidence des profils génétiques identiques des populations parasitaires avant traitement et lors d'une rechute afin d'exclure la réinfection ;
- la présence des mutations associées à la résistance *in vitro* (s'il s'agit d'un médicament dont la cible moléculaire est bien caractérisée) ;
- le taux plasmatique compatible avec une bonne absorption du médicament.

D'un point de vue opérationnel ou clinique, une telle exigence est difficile à remplir et il existe peu d'équipes capables d'examiner tous ces aspects de la chimiorésistance. Un réseau de collaboration Nord-Sud des instituts de recherche est sans aucun doute indispensable pour mener les études approfondies de la chimiorésistance. Il est enfin indispensable de standardiser les techniques (test *in vivo*, test *in vitro*, protocole de PCR et de séquençage, CLHP) afin de favoriser les échanges entre les équipes et de pouvoir apporter de meilleurs outils pour établir la chimiorésistance, ce qui serait une des premières étapes pour obtenir des données fiables sur l'épidémiologie de la chimiorésistance du paludisme et pour guider des programmes nationaux de lutte contre le paludisme ■

Références

1. Organisation mondiale de la santé. *Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques*. Série de Rapports techniques, n° 529, Genève : Organisation mondiale de la santé, 1973 ; 128 p.
2. Organisation mondiale de la santé. *Stratégies d'utilisation des antipaludiques : besoins de données, traitement du paludisme non compliqué et prise en charge du paludisme pendant la grossesse*. WHO/MAL/94.1070, 1994 ; 72 p.

3. Organisation mondiale de la santé. *Évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à Plasmodium falciparum non compliqué dans les régions à transmission élevée*. WHO/MAL/96.1077, 1996 ; 33 p.

4. Rieckmann KH. Monitoring the response of malaria infections to treatment. *Bull WHO* 1990 ; 68 : 759-60.

5. Chambon R, Lemardeley P, Boudin C, Ringwald P, Chandener J. Surveillance de la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques : résultat des premiers tests du réseau paludisme OCEAC. *Med Trop* 1997 ; 57 : 357-60.

6. Jambou R, Gazin P, Ghogomu NA, Mfonfu D, Trebucq A, Hengy C. Proposition de protocole - test *in vivo* simplifié sur 7 jours. *Bull Liais Doc OCEAC* 1988 ; 86 : 41-2.

7. Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD. Quantitative assessment of antimalarial activity *in vitro* by a semi-automated microdilution technique. *Antimicrob Agents Chemother* 1979 ; 16 : 710-8.

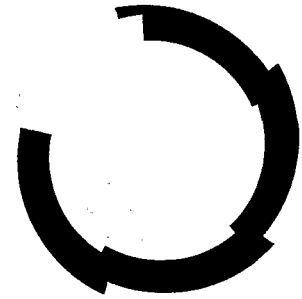
8. Wernsdorfer WH, Payne D. Drug sensitivity tests in malaria parasites. In : Wernsdorfer WH, McGregor IA, eds. *Malaria : principles and practice of malariaology*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1988 : 1765-800.

9. Ringwald P, Basco LK. Comparison of *in vivo* and *in vitro* tests of resistance in patients treated with chloroquine in Yaoundé, Cameroon. *Bull WHO* 1999 ; 77 : 34-43.

10. Cowman AF. The mechanism of drug action and resistance in malaria. In : Hayes JD, Wolf CR, eds. *Molecular genetics of drug resistance*. Amsterdam : Harwood Academic Publishers, 1997 : 221-46.

Résumé

En 1973, l'Organisation mondiale de la santé a défini la chimiorésistance des parasites du paludisme comme « l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet ». Les avancées techniques acquises dans divers domaines de la biologie humaine et parasitaire ont révélé l'insuffisance de cette définition, fondée exclusivement sur l'observation clinique et l'examen parasitologique. Aujourd'hui, quatre approches méthodologiques sont couramment utilisées afin d'analyser le phénomène de la chimiorésistance du paludisme. Tout d'abord, bien que le test *in vivo* ne soit pas standardisé, il représentait jusqu'en 1996 la méthode de base pour déceler la résistance. Le test *in vivo* est relativement facile à mettre en œuvre sur le terrain et permet de suivre les malades et de recueillir des données cliniques. Cependant, un échec thérapeutique n'est pas nécessairement dû à la chimiorésistance, étant donné que des problèmes pharmacocinétiques, la réinfection ou la multi-infection peuvent être à l'origine de l'échec clinique. De même, la sensibilité des parasites au médicament ainsi que l'automédication et la réponse immunitaire acquise peuvent conduire à une réponse clinique adéquate. La deuxième méthode, le test *in vitro*, contourne certains de ces inconvénients mais sa mise en œuvre nécessite une formation spécialisée des personnels, des réactifs stériles et des équipements lourds, peu compatibles avec son application généralisée sur le terrain. Les parasites des malades ayant pratiqué l'automédication ne sont pas utilisables. L'interprétation des résultats est parfois équivoque lorsqu'il s'agit d'une infection multiple et le rapport direct entre le niveau de sensibilité *in vitro*, exprimé en concentration inhibitrice 50 %, et la résistance n'est pas clairement défini. La biologie moléculaire représente une autre approche technique qui s'est avérée très utile pour analyser les gènes de résistance à la pyriméthamine et à la sulfadoxine. Cependant, le gène de résistance à la chloroquine (et aux amino-alcools) n'est pas encore identifié avec certitude. Enfin, le dosage de médicament permet de juger si un échec thérapeutique ou prophylactique a eu lieu en présence d'un taux plasmatique adéquat de médicament(s) antipaludique(s). Des variations inter-individuelles importantes de la pharmacocinétique des antipaludiques rendent souvent l'interprétation des résultats difficile. À la suite des progrès techniques, nous proposons que les conditions suivantes soient requises pour définir la chimiorésistance : l'échec thérapeutique, la concentration inhibitrice 50 % élevée, l'identité des populations parasitaires avant traitement et lors d'une rechute, la présence de mutations sur le gène de résistance et le taux plasmatique témoignant d'une bonne absorption du médicament. Il est enfin indispensable de standardiser les techniques et de favoriser les échanges entre les équipes, ce qui serait une des premières étapes pour obtenir des données fiables sur l'épidémiologie de la chimiorésistance du paludisme et pour guider les programmes nationaux de lutte contre le paludisme.



Études originales

Les agents de santé mettent-ils en pratique ce qu'ils enseignent ? Étude sur les connaissances, les opinions et les pratiques concernant leur propre santé auprès de professionnels de la santé à Madagascar
T. Comolet, R. Rakotomalala, C.A. Tsimaniry

Troubles alimentaires ressentis par des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine à Abidjan (Côte d'Ivoire)
K. Castetbon, A. Attia, X. Anglaret, T. N'Dri-Yoman, F. Sylla-Koko, D. Malvy, F. Dabis

Hygiène, conditions de travail et risques professionnels dans les bains maures « hammams » à Marrakech
C.H. Laraqui, A. Caubet, A. Benghalem, O. Laraqui, A. Zahrahdadi, J.-P. Curtes, C. Verger

Aspects radiographiques et tomodensitométriques de la nécrose de la tête fémorale chez le drépanocytaire
K. N'Dri, A. Messan Ahoure, E. Zunon-Kipre, A. Konan, P. Kouassi N'Zi, E. Etti, G. Burdin-Mensah, C. Blaguet Abby

Infection à *Helicobacter pylori* au Liban Nord
W. K. Kalajieh, A. Chbani-Rima, T. F. Kassab, F. M. Baghdadi

Synthèse

Les grands brûlés : épidémiologie et traitement (à propos de 104 cas gabonais)
P. Nzoghe Nguema, P. B. Matsiegui, D. Ngaka Nsafa

Note de recherche

Carcinomes de l'endomètre au Gabon. Étude de 34 cas sur 11 ans : 1988-1998
J.F. Meye, B. Mabicka Mabicka, E. Belembaogo, D.I.N. Minko-Mi-Etoua, T. Engongah-Beka, D. Minko-Mi-Etoua

Notes méthodologiques

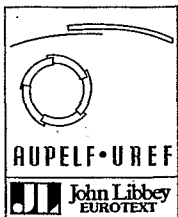
Chimiorésistance du paludisme : problèmes de la définition et de l'approche technique
L. Basco, P. Ringwald

Les bases de données bibliographiques internationales étrangères : Medline® et PubMed®, présentation et mode d'emploi
E. Bloch-Mouillet

Une méthode d'appréciation rapide du trachome, l'« Art ». Comparaison avec une enquête épidémiologique exhaustive dans une zone d'endémie du Mali
J.F. Schémann, A. Banou, D. Sacko

Cas clinique

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate à Dakar : efficacité, tolérance et coût
M. M. Ka, S. Diallo, E. F. Ka, B. M. Diop, A. Pouye, M. Mbengue, A. Leye, B. Diouf, T. Moreira Diop



PM 203

31 MAI 2000
LNT

Prix au numéro :
120 FF pays du Nord
60 FF pays du Sud

Volume 10 Numéro 1 Pages 1 à 76 Janvier-Février 2000

