

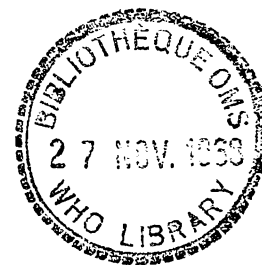


a 65125

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'IMMUNITE RESIDUELLE
AU PALUDISME EN ROUMANIE

par les

Docteurs Ana Dranga, Rodica Marinov & M. Mihai¹
Institut d'Hygiène, Jassy, Roumanie



1. Introduction et généralités

La Moldavie, région située au nord-est de la Roumanie, est connue depuis longtemps comme zone d'endémie palustre. La répartition du paludisme dans la population de cette région est inégale à cause des facteurs orohydrographiques et climatiques : il est largement répandu le long des vallées de la région des plaines et des plateaux situés vers l'est, sporadique dans la région des collines subcarpathiques, inconnu dans la zone montagneuse située à l'ouest (fig. 1).

La mise en application du programme de lutte antipaludique, à partir de 1948, amène l'interruption de la transmission naturelle et change rapidement l'aspect de l'endémie. Après 1952, on signale en Moldavie seulement des cas sporadiques de paludisme transfusionnel à Plasmodium malariae.

Les recherches présentes se proposent d'aborder un nouvel aspect dans l'étude du paludisme en Moldavie en essayant d'apprécier le niveau de l'immunité résiduelle dans la population de l'ancienne zone endémique d'où le paludisme a disparu depuis des années. L'étude est d'abord limitée à deux localités : l'une est située dans la zone du sud de Jassy, où le paludisme était hyperendémique, l'autre (localité témoin) se trouve dans la zone de montagne, indemne de paludisme.

2. Matériel et méthode

On a effectué l'enquête de masse par la réaction d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur toute la population de la localité de l'ancienne zone endémique (216 habitants) et sur un échantillon comparable (254 habitants) de la localité de montagne.

Le prélèvement du sang a été pratiqué pendant la saison interépidémique (novembre et décembre) de l'année 1967 par ponction veineuse chez les deux tiers des sujets examinés (en majorité des adultes) et par rondelles en papier-filtre chez un tiers des sujets (surtout des enfants). Les deux procédés de prélèvement ont été préalablement homologués.

Pour le test d'immunofluorescence indirecte, on a utilisé : deux antigènes à plasmodiums humains P. vivax (V) et P. malariae (M), le conjugué antiglobuline humaine "Wellcome" et des sérums témoins positifs et négatifs connus.

¹ Ce travail a été effectué avec l'assistance financière de l'OMS.

Les antigènes ont été préparés d'après la méthode utilisée par Voller (1964) et Garin et al (1965) à partir du sang prélevé chez des malades soumis à l'impaludation thérapeutique à P. vivax et P. malariae au cours des premiers dix jours de parasitémie.

La dilution des sérums à étudier a été réalisée au moyen d'une solution saline tamponnée : chaque échantillon a été testé à partir de deux dilutions initiales 1:10 et 1:20, et avec les deux antigènes. Le titre minimum pris en considération a été de 1:20.

La lecture de la réaction a été pratiquée à l'aide d'un microscope Reichert Zetopan muni d'un condensateur UV, lampe HBO 200, filtres d'émission E3 et d'arrêt Sp. 3 avec objectifs 40 et 100 et oculaires 8 X.

Toutes les informations concernant les sujets à l'examen et comprenant les antécédents paludiques et les résultats sont portées sur une fiche individuelle. L'étude est complétée par la description de la localité et de son cadre naturel, des informations sur l'aspect de l'endémie palustre et sur les mesures de lutte appliquées.

3. Caractères physiographiques et endémie de la localité "S"

La localité d'étude "S", qui se trouve dans l'ancienne zone de paludisme endémique, est un petit hameau situé sur la partie déclive d'une colline, dans le voisinage d'une plaine inondable traversée par une rivière lente et sinueuse. Une collection d'eau stagnante, qui tend à se dessécher vers la fin de l'été, mais qui est chaque année alimentée par les inondations de printemps et les averses, sépare le hameau de la rivière.

Le climat de cette localité est du type continental à hivers très froids et étés torrides. Les températures moyennes sont de -3°C pour l'hiver et de 21°C pour l'été, avec des minima de -30°C et des maxima de 40°C . Les précipitations sont en moyenne de 30 mm, presque égales pour tous les mois de l'année.

Les habitations du village sont presque des habitations types, à deux chambres, un vestibule et une cuisine. Les abris pour le bétail sont proches des habitations. Des jardins plantés de vigne, d'arbres fruitiers et de légumes entourent les habitations qui sont, de ce fait, assez dispersées. L'agriculture et l'élevage sont les principales occupations des habitants.

L'existence du paludisme dans cette zone a été signalée depuis longtemps, mais la première étude systématique menée grâce à l'activité d'une station pilote de l'Institut d'Hygiène de Jassy date de 1930-1935. En 1930, le taux de morbidité du paludisme est évalué à 30 %. En 1931, la distribution des cas par espèces de plasmodiums est la suivante : 55 % à P. falciparum, 30 % à P. vivax et 15 % à P. malariae. Vers 1933-1934, on assiste à l'inversion du rapport falciparum-vivax. Le paludisme est de caractère endémo-épidémique et l'on enregistre le sommet de la courbe de morbidité vers la fin d'août et le commencement de septembre. Pendant la saison chaude, de mai à septembre, il existe des conditions optima de transmission active. L'étude sur l'anophélisme effectuée par la station pilote relève des densités anophéliennes très élevées. Trois espèces d'anophèles sont identifiées comme vectrices : A. m. typicus, A. messeae et A. atroparvus, les deux premières espèces étant prédominantes (Ciucá et al., 1961, Slătineau & Alexa, 1932, Slătineau et al., 1936).

Durant les années 1935 à 1946, on estime que toute la population a souffert au moins d'une attaque de paludisme d'une des trois espèces de plasmodiums; les données exactes manquent, une grande partie des informations sur le paludisme ayant été égarée pendant la guerre.

A partir de 1947, la station pilote reprend l'étude du paludisme en vue de connaître la situation réelle afin d'établir un programme de lutte. On pratique alors le diagnostic

FIG. 1

DISTRIBUTION DU PALUDISME EN MOLDAVIE: TAUX DE MORBIDITÉ, 1948. (D'APRÈS CIUCĂ M, ET COLL 1961)

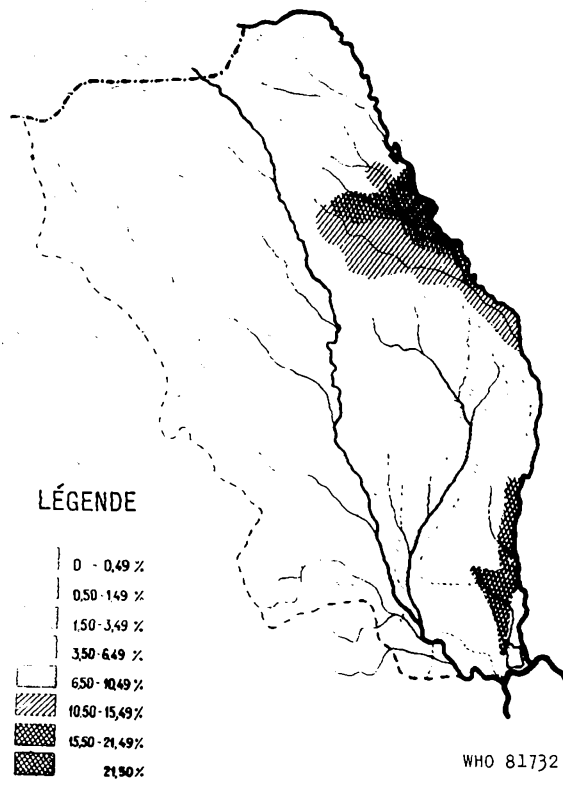
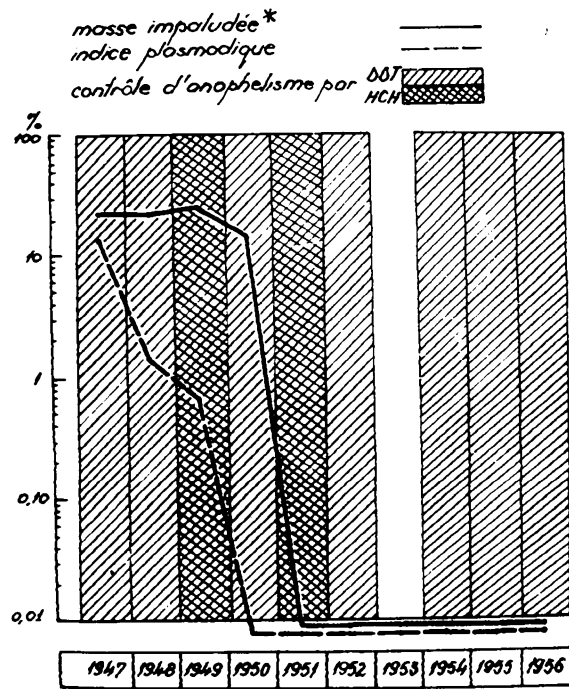


FIG. 2

ÉVOLUTION DE L'ENDÉMIE PALUSTRE ET LUTTE
CONTRE LES ANOPHÈLES DE 1947 A 1956



WHO 81733

* masse impaludée = nombre de cas de paludisme suivis pendant
trois ans après leur enregistrement

FIG. 3

TAUX INDIVIDUELS D'ANTICORPS POUR
LES 19 SUJETS À IFI POSITIVE

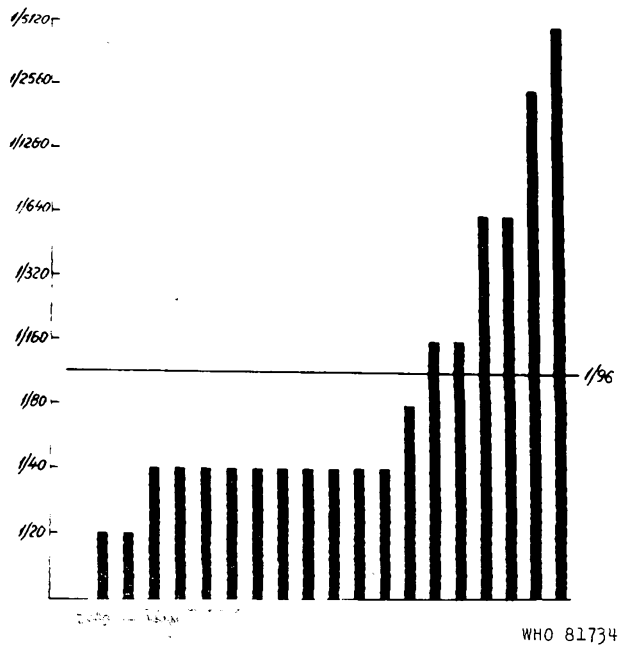
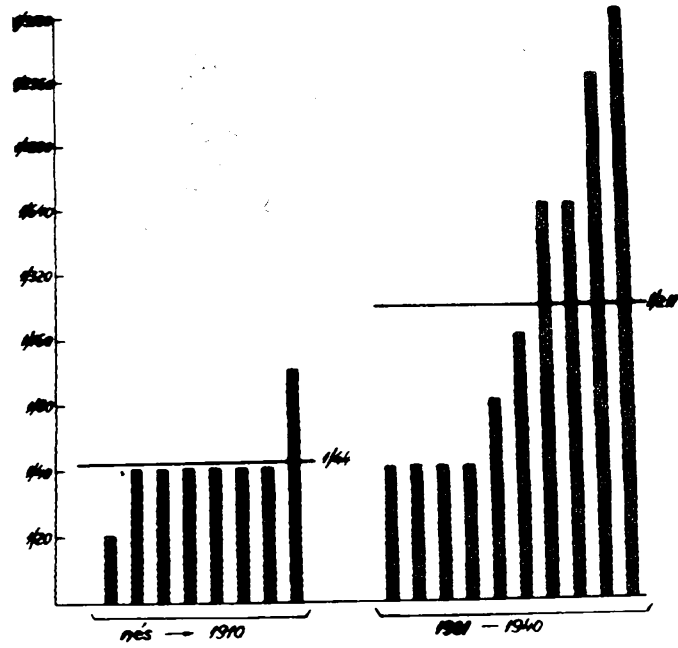


FIG. 4

TAUX INDIVIDUELS D'ANTICORPS POUR LES SUJETS
À IFI POSITIVE, PAR GROUPES D'ÂGES



WHO 81735

hématologique des malades, les enquêtes de masse, la chimiothérapie des malades et des porteurs de parasites, l'étude de l'anophélisme et la lutte contre les vecteurs par l'application des insecticides à action rémanente, en particulier par les pulvérisations de DDT (Ciucá et al., 1961). De 1949 jusqu'à l'éradication, le contrôle du paludisme est poursuivi par le service spécial du paludisme.

L'évolution de l'endémie palustre dans la localité "S" peut être appréciée par deux indices : la prévalence annuelle du paludisme et l'indice plasmodique. Les valeurs des deux indices (fig. 2, tableau 1) démontrent qu'il y a une chute rapide de la courbe de morbidité sous l'effet des mesures de lutte appliquées. A partir de 1949, on ne signale plus de cas nouveaux de paludisme dans la localité "S". Pourtant, la lutte contre les vecteurs par les insecticides à action rémanente continue, sauf en 1953, jusqu'en 1956.

TABLEAU 1. EVOLUTION DE L'ENDEMIIE PALUSTRE DANS LA LOCALITE "S", 1947-1956

	Année				
	1947	1948	1949	1950	1951-56
a) <u>Prévalence (masse impaludée)</u>					
Nombre de sujets	37	37	44	28	0
Proportion (%) sur 176 habitants	21	21	25	15	0
b) <u>Indice plasmodique et espèces d'hématozoaires</u>					
Nombre d'examens hématologiques effectués	56	70	133	34	
Nombre de porteurs de parasites décelés	8	1	1	0	
Indice plasmodique	14	1,4	0,7	0	
Espèce d'hématozoaire	V = 1	M = 1	F = 6	V = 1	V = 1

V = P. vivax; F = P. falciparum; M = P. malariae.

En 1967, la population de la localité "S" est de 220 habitants qui constituent 63 familles de deux à six membres logées en habitations individuelles.

4. Résultats

a) Enquête dans une localité de l'ancienne zone impaludée

L'enquête sérologique effectuée en 1967 par la méthode d'IFI avec deux antigènes, respectivement à P. vivax (V) et à P. malariae (M) comprend 216 habitants, dont 130 nés avant 1950, soit avant le début de l'éradication du paludisme et 86 après.

Les résultats révèlent 19 examens positifs à titre significatif (1:20 et plus) à l'antigène M, ce qui représente 8,8 % de la population. Dans deux cas, la réaction est également positive à l'antigène V; c'est une réponse immunitaire faible à l'antigène hétérologue.

Les sujets à IFI positive appartiennent exclusivement au groupe d'âge né avant 1950 et le taux de positivité pour ce groupe est de 14,6 % (tableau 2).

TABLEAU 2. RESULTAT GLOBAL DES REACTIONS D'IFI

Année de naissance des sujets	Nombre de sujets examinés	Réactions d'IFI positives		
		Antigène	Nombre	Pourcentage
1888-1950	130	M	19	14,6
		V	2	1,5
1951 et suiv.	86	M	0	-
		V	0	-
Total	216	M	19	8,8
		V	2	0,1

L'anamnèse a montré que chaque individu né avant l'éradication avait souffert au moins d'une attaque attribuée au paludisme, mais on ignore quelle était l'espèce de plasmodium infectant, surtout pour la décade 1935-1945.

Par ailleurs, les examens hématologiques effectués pendant les années 1941 et 1947 à 1950 ne peuvent pas donner une image réelle de la situation. Il s'agit des enquêtes de masse ou des examens effectués en vue d'établir un diagnostic et qui ne comprennent pas toute la population; on y rencontre des individus examinés presque systématiquement deux à trois fois chaque année et des individus qui n'ont jamais fait l'objet d'un examen hématologique durant des années. Ainsi, parmi les 19 sujets qui présentent une réaction d'IFI positive (tableau 3), trois seulement avaient fait l'objet d'un diagnostic de paludisme hématologiquement confirmé (soit 1 *P. vivax*, 1 *P. falciparum* et 1 *P. malariae*). Chez d'autres individus ayant présenté un examen hématologique positif au cours de la même période de temps, la réaction d'IFI est maintenant négative.

Si l'on analyse les 19 réactions d'IFI positives en relation avec le taux des anticorps, on observe que la valeur moyenne des taux est de 1:96, avec des variations individuelles extrêmes allant de 1:20 à 1:5120 (fig. 3, tableau 3).

L'analyse des résultats de cette enquête suivant les groupes d'âge relève que la plupart des réactions positives concernent surtout deux groupes de population : des vieillards (nés avant 1910) et la génération née de 1931 à 1940.

Les taux moyens d'anticorps sont faibles (1:44) chez les sujets âgés et plus élevés parmi la génération plus jeune (1930 à 1940) (fig. 4, tableau 4).

TABLEAU 4. RESULTATS DES REACTIONS D'IMMUNOFLUORESCENCE
PAR GROUPES D'AGE

Année de naissance	Nombre de sujets examinés	Anti-gène	Réactions d'IFI positives			
			Nombre	Pourcentage	Taux individuels d'anticorps	Taux moyens
1910	24	M V	8 0	33 0	1:20=1; 1:40=6; 1:160=1	1:44
1911-1920	16	M V	1 0	6 0	1:20=1	
1921-1930	18	M V	0 0	0 0		
1931-1940	43	M V	10 2 ^a	23 5	1:40=4; 1:80=1 1:160=1; 1:640=2 1:2560=1; 1:5120=1 1:20=1; 1:40=1	1:211
1941-1950	29	M V	0 0	0 0		
1951 +	86	M V	0 0	0 0		
Total général	216	M V	19 2 ^a	8,8		1:96

^a Deux cas ont également donné des réactions à l'antigène à P. vivax.

Cette constatation pourrait suggérer qu'il s'agit d'infections plus récentes ou d'une réaction immunitaire plus forte chez les sujets jeunes. L'IFI étant positive seulement avec l'antigène à P. malariae, on est fondé à considérer ce parasite comme cause de l'infection. Il reste à vérifier pourtant, du moins pour les sujets qui présentent des taux élevés, s'il ne s'agit pas d'une infection latente, clinique, asymptomatique et à parasitémie faible et passagère, inapte à assurer la transmission naturelle du paludisme, mais pouvant engendrer le paludisme transfusionnel.

La localisation des cas avec réaction d'IFI positive sur la carte de la localité montre qu'ils sont dispersés partout. Les 19 sujets habitent 18 habitations, la moitié desquelles ont été bâties au cours des dix à quinze dernières années et abritent des ménages relativement jeunes. Auparavant, ces sujets ont habité la maison paternelle, dans le même village. On observe que la plupart des cas - soit 14 sur 19 - ont été engendrés par deux principaux foyers constitués par d'anciennes maisons "impaludées" : l'un de ces foyers comprend cinq habitations, est situé tout près des mares et a engendré dix cas, l'autre, qui comprend deux habitations, est situé dans la partie haute du hameau et a engendré encore quatre cas (fig. 5).

Parmi les 19 sujets avec réaction d'IFI positive décelés à "S", 13 sont apparentés et appartiennent à six familles. Ainsi, trois sujets (Nos 11, 17 et 19 du tableau 3) sont frères et ils ont vécu pendant l'enfance dans la même habitation; les autres dix, groupés deux par deux, sont parents et fils. Le paludisme familial était la règle dans cette zone.

b) Enquête dans un village de montagne en dehors de la zone impaludée

Il s'agit de la localité "N" qui se trouve dans la zone de montagne indemne de paludisme. C'est un village typique de nos montagnes : agglomération humaine isolée, située à haute altitude le long d'un cours d'eau tumultueux, entourée de forêts de sapins et de prairies alpines. Le climat y est plus égal que dans la plaine, à hivers plus doux et à étés plus frais. Les précipitations atmosphériques sont plus abondantes. Les principales occupations des habitants sont l'exploitation forestière et l'élevage. Le paludisme autochtone y est inconnu. Il n'y a pas de vecteur et la transmission naturelle n'y est pas possible.

Nous avons examiné un échantillon de 254 habitants, soit 202 adultes et 52 enfants de cette localité.

L'anamnèse des individus soumis à l'enquête sérologique révèle que 9 % des habitants ont souffert de paludisme pendant leur séjour temporaire dans des zones endémiques (voyages, service militaire, guerre, etc.). On ne possède pas d'autres informations plus exactes car il n'y a pas eu d'enquêtes hématologiques dans cette zone.

L'enquête sérologique effectuée à "N" par la réaction d'IFI à deux antigènes (V (*P. vivax*) et M (*P. malariae*)) a donné deux résultats positifs à l'antigène M : l'un avec un taux d'anticorps à 1:160 chez un sujet âgé de 57 ans dont les antécédents révèlent une infection présumée de paludisme pendant la guerre, contractée dans la zone endémique de Moldavie, au voisinage de Jassy, en 1943; l'autre, avec un taux d'anticorps moins significatif, à 1:20, chez un sujet âgé de 38 ans qui a vécu dans la zone endémique du sud du pays durant les années 1951 et 1952 et dont les antécédents ne révèlent pas de paludisme confirmé ou présumé.

Discussion et conclusions

L'analyse des résultats de l'enquête sérologique effectuée par la réaction d'IFI dans les deux localités étudiées met en évidence les faits suivants :

Le taux de réaction positive diffère nettement d'une localité à l'autre : 0,7 % dans la localité située dans la zone indemne de paludisme, 8,8 % dans la localité située dans l'ancienne zone endémique. L'antigène qui donne des réactions positives est toujours *P. malariae*.

Les antécédents des sujets à l'IFI positive de la localité située dans la zone indemne révèlent un paludisme présumé 15 à 20 ans auparavant au cours d'un séjour temporaire dans la zone endémique. Le paludisme d'importation était souvent signalé ici auparavant.

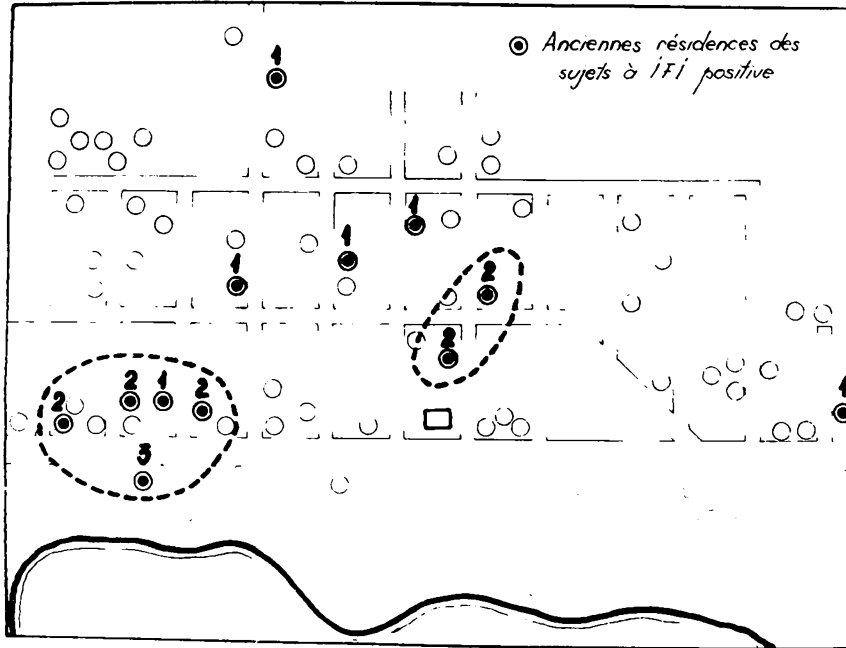
Dans la localité de l'ancienne zone endémique, vingt ans après l'éradication du paludisme, on signale un important pourcentage de sujets avec réaction d'IFI positive. Tous ces sujets appartiennent à la population née à l'époque où le paludisme était endémique.

La population née après l'éradication donne des résultats négatifs à l'IFI.

Les taux individuels d'anticorps fluorescents présentent des variations extrêmes allant de 1:20 à 1:5120 et sont significativement plus élevés pour la génération plus jeune que pour celle d'âge plus avancé, fait qui peut être attribué soit à une infection plus récente soit à une réaction immunitaire plus forte chez les jeunes gens.

FIG. 5

EMPLACEMENT DES HABITATIONS OÙ ONT VÉCU AVANT
L'ÉRADICATION DU PALUDISME LES SUJETS À IFI POSITIVE
(LES CHIFFRES 1, 2, 3 REPRÉSENTENT LE NOMBRE DES SUJETS
AVEC IFI POSITIVE, ENGENDRÉS PAR CHAQUE HABITATION)



WHO 81736

Deux aspects du problème - insuffisamment élucidés - doivent être discutés dans cette situation : la signification de la réaction positive et la signification des titres des anticorps fluorescents.

1) En ce qui concerne la signification de la réaction, il est bien difficile de se prononcer. Traduit-elle une infection paludéenne traînante, oligo-symptomatique et à parasitémie subpatente, ou bien une immunité résiduelle durant depuis vingt ans ou davantage ? Nous avons signalé la positivité des réactions uniquement à l'antigène P. malariae. Or, si l'on considère la longue durée des infections déterminées par cette espèce d'hématozoaire, il est plausible que la réaction positive traduise une infection latente. De plus, notre zone a engendré la plupart des cas de paludisme transfusionnel du pays après l'éradication et Lupascu et coll. (1966 et 1968) ont déjà identifié par isodiagnostic des porteurs de parasites parmi les donneurs de sang à IFI positive.

Pourtant, si l'on tient compte de l'observation de Coudert et al. (1965) et Garin (1965) qui soulignent que la durée de la réponse immunitaire dépasse sensiblement la limite admise pour la survie des plasmodiums dans le paludisme à P. vivax et si cette constatation s'applique aussi aux infections à P. malariae, l'IFI positive chez nos sujets peut aussi traduire un état d'immunité du moins pour une partie d'entre eux.

2) Quant à la signification des titres des anticorps fluorescents, on sait que même durant le paludisme aigu, les valeurs varient dans des limites très larges. Notre expérience confirme une fois de plus cette observation. Lupascu et coll. (1966) supposent que dans les infections subpatentes à P. malariae, la stimulation antigénique étant faible, la réponse immunitaire est également faible; ainsi, les titres supérieurs à 1:500 chez les individus apparemment sains de l'ancienne zone endémique peuvent être considérés comme pathognomoniques pour le paludisme asymptomatique, fait confirmé d'ailleurs par l'épreuve d'isodiagnostic.

En considérant nos résultats par rapport à ces observations, il est possible - au moins pour les sujets à taux d'anticorps élevés - qu'il s'agisse de porteurs asymptomatiques de P. malariae responsables de cas de paludisme transfusionnel de cette espèce de plasmodium pendant des années après l'éradication. Il reste à vérifier cette supposition par la tentative d'isolement de la souche. Une souche de P. malariae provenant d'un de ces porteurs a déjà été récemment identifiée.

La plupart des sujets présentant une réaction d'IFI positive (13 cas sur 19) proviennent de six familles; on peut supposer qu'il s'agit d'infections familiales à P. malariae contractées simultanément ou au cours des années. La plupart des cas se groupent en deux foyers bien distincts.

Le pourcentage de réactions d'IFI positives est plus élevé que ne l'indiquerait le taux originel de cas d'infections à P. malariae dépistés microscopiquement. Ceci met en doute la validité du dépistage microscopique de cette infection.

Résumé

En vue d'apprécier le niveau de l'immunité résiduelle dans la population des anciennes zones à paludisme endémique où la transmission naturelle a cessé depuis 18 à 20 ans, on a effectué une enquête sérologique par la réaction d'IFI sur un échantillon de quelque 470 sujets résidant dans deux localités à potentiel paludogène différent. Pour la réaction d'IFI, on a utilisé deux antigènes à plasmodiums humains, P. vivax et P. malariae.

Les résultats démontrent qu'il existe un étroit parallélisme entre l'incidence des réactions positives à taux d'anticorps significatifs (1:20 à 1:5120) et les antécédents palustres de la population examinée. Dans une localité située dans la zone de haute endémicité, on

obtient 8,8 % de réactions d'IFI positives avec un titre moyen de 1:96. C'est l'antigène à P. malariae qui donne les réactions positives; l'antigène à P. vivax donne des réactions faibles, peu significatives. Pour la population née après l'éradication du paludisme, les résultats du test d'IFI sont toujours négatifs. Dans l'autre localité, située dans la zone indemne de paludisme, deux des 254 sujets examinés, soit 0,7 %, présentent un test d'IFI positif avec un titre de 1:20 et 1:160 respectivement. Il s'agit de sujets qui ont contracté le paludisme pendant un séjour temporaire dans la zone endémique avant l'éradication.

Remerciements

Les auteurs expriment leurs remerciements à tous ceux dont l'aide leur a permis de mener à bien ce travail : au Professeur Dr P. Brinzei, Directeur de l'Hôpital de Neuropsychiatrie de Jassy, à Mme Marilena Tudose et au Dr C. Romanescu du Service de Paludothérapie, au Dr D. Petrea et au Dr C. Onciu, Chefs des Services du Paludisme de Jassy et de Suceava et au personnel de la circonscription sanitaire d'Osoi-Jassy.

Ils expriment également leur gratitude au Dr L. J. Bruce-Chwatt, au Dr G. Gramiccia et au Professeur E. Ungureanu, de l'Organisation mondiale de la Santé, pour l'attention qu'ils ont accordée à ces recherches et pour leurs précieuses suggestions.

SUMMARY

Parts of Moldavia, in north-east Romania, were previously malarious. Following an eradication campaign only sporadic cases of Plasmodium malariae were reported after 1952.

The paper reports on an investigation into the level of residual immunity as demonstrated by the indirect fluorescent antibody test (FAT) in two villages. The first village of 216 inhabitants was situated in a previously endemic area with a relative species prevalence in 1931 of 55% P. falciparum, 30% P. vivax and 15% P. malariae, the second of 254 inhabitants was in a mountainous non-malarious area.

The tests were made using vivax and malariae antigens.

In the endemic locality 19 of the 216 inhabitants (8.8%) showed positive titres to P. malariae of between 1/20 to 1/5120 with a mean of 1/96. Two of these cases also showed a feeble reaction to P. vivax antigen. Subsequent parasitological investigations were made and in one of the 19 cases, parasites of P. malariae were found. All the positive reactions were obtained in people born before 1941. Of the 115 tested who were born after this date none gave a positive reaction. In the non-malarious area only two of the 254 subjects examined were found to have positive reactions to P. malariae antigen. These, aged 57 and 38, had both previously lived in endemic areas. The results demonstrated the apparent relation between the incidence of significant positive reactions in the indirect fluorescent antibody test and the previous malaria endemicity of the areas.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ciucă, M., Cornelson, D. A., Ungureanu, E. et al. (1961) Studiul endemo-epidemicității malariei în Moldova. Com. Acad. R.P.R. Buc. Sect. St. Med.
- Coudert, J., Garin, J. P., Ambroise-Thomas, P., Saliou, P., Lu Huynh Thanh. (1965) L'immuno-fluorescence dans le séro-diagnostic des paludismes humains expérimentaux et spontanés. Bull. Soc. Path. exot., 58, 188
- Garin, J. P., Ambroise-Thomas, P. & Saliou, P. (1965) Diagnostic sérologique du paludisme par la méthode des anticorps fluorescents. Presse méd., 73, 1847
- Lupașcu, Gh., Bona, C., Ciplea, Gh. Al., Iancu, L., Ioanid, L., Baliff Negulici, E. & Constantinescu, P. (1966) The fluorescent antibody technique in the estimation of immunity in patients infected with Plasmodium malariae. Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 60, 208
- Lupașcu, Gh., Bossie-Agavriiloaei, A., Bona, C., Ioanid, L., Smolinski, M., Negulici, E. & Floresco, C. (1968) Evolution sérologique de l'infection à Plasmodium malariae. Variations du titre des anticorps fluorescents après traitement radical, document ronéographié WHO/Mal/652 (Bulletin OMS, sous presse)
- Slătineanu, Al. & Alexa, I. (1932) Plasa sanitară Tomești : doi ani de activitate, Ed. Brawo, Jassy
- Slătineanu, Al., Bălțeanu, I. & Alexa, I. (1936) Plasa sanitară rurală de demonstrație Tomești; cinci ani de activitate. Ed. Brawo, Jassy
- Voller, A. (1964) Fluorescent Antibody Methods and their use in Malaria Research. Bulletin OMS, 30, 343
- Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale (1966) L'éradication du paludisme en Roumanie. Ed. médicales, Bucarest
- Société de Pathologie exotique (1966) Réunions d'information sur le paludisme. Paris, 7-8 juin 1966. Bull. Soc. Path. exot., 59, 439

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.