

a 63723



WHO/Ma.1/436
16 mars 1964

ORIGINAL : ANGLAIS

DYNAMIQUE DE L'ERADICATION DU PALUDISME¹

par le

Professeur Sh. D. Moshkovsky

Institut Martsinovsky de Parasitologie médicale et de
Médecine tropicale, Ministère de la Santé, Moscou, URSS

1. INTRODUCTION

Le meilleur moyen d'extirper une maladie infectieuse est de prendre des mesures qui en interrompent directement et complètement la transmission. Ce n'est toutefois pas toujours réalisable, ni très économique. Ainsi, pour éliminer le paludisme dans des zones étendues, il est le plus souvent impossible d'interrompre la transmission par une attaque frontale faisant appel à des méthodes radicales comme le dépistage et le traitement immédiat de chaque cas patent ou asymptomatique, la destruction totale des vecteurs, ou l'extermination de tous les moustiques infectés avant que les sporozoïtes n'arrivent à maturité. On doit donc recourir à des procédés moins directs. Ils peuvent aussi permettre de parvenir à l'éradication parce que la diffusion des maladies humaines se présente comme un processus en chaîne, qui ne persiste qu'autant que de nouveaux cas viennent remplacer ceux qui disparaissent. L'application de mesures dûment choisies, même n'exerçant qu'un effet partiel, dérègle ce mécanisme de compensation et amène une réduction de la transmission et, en fin de compte, son interruption.

¹ Communication présentée au septième Congrès international de Médecine tropicale et de Paludisme, à Rio de Janeiro (Brésil), en septembre 1963.

Lorsqu'un programme approprié est effectivement mis en oeuvre, la maladie continue à sévir, mais la transmission diminue progressivement et doit cesser complètement au bout d'un certain temps. La durée de la période requise et le rythme de baisse du niveau d'endémicité dépendent des conditions épidémiologiques ainsi que du type et de la portée des activités entreprises. L'étude des règles auxquelles obéit le phénomène relève de la dynamique de l'éradication, qui est l'une des branches les plus importantes de l'épidémiologie quantitative. Elle vise à évaluer exactement l'importance des mesures (ou, plus exactement, l'ampleur des modifications de la situation) que suppose l'éradication, à déterminer le temps nécessaire pour atteindre le but fixé, et à calculer la courbe de baisse de la fréquence dans diverses conditions.

2. BASE D'APPRECIATION QUANTITATIVE

On peut partir de la théorie du niveau d'endémicité élaborée par Ross. Il a notamment établi que le niveau d'endémicité (ou fréquence globale du paludisme dans une population), soit "M", est fonction de deux grandeurs prises comme paramètres épidémiologiques (Moshkovsky, 1943, 1950) et représentant les valeurs numériques de l'effet commun des facteurs qui influent sur la disparition ou l'apparition des cas. Le premier paramètre, celui de la transmissibilité (α), correspond à la "facilité de transmission" de la maladie. Dans le cas du paludisme, c'est le nombre moyen de piqûres infectantes infligées à une population au cours d'une unité de temps par des moustiques ayant absorbé le sang d'une personne infectée appartenant à ladite population. Le second paramètre, celui de l'épuisabilité (τ), indique la probabilité moyenne de disparition (par guérison ou autrement) d'un cas dans la population considérée, au cours de la même unité de temps. C'est l'inverse de la durée moyenne de présence dans la population d'une personne infectée (n'ayant subi qu'une seule infection). Cette durée est donc $\frac{1}{\tau}$. Par suite, le nombre moyen de piqûres infectantes de moustiques ayant absorbé le sang d'une personne infectée, pour toute la durée de la présence de cette personne (en état infectieux) dans la population, est égal à $\alpha \frac{1}{\tau}$. Il correspond à l'indice de propagation de base (z_0) de Macdonald (1952, 1957). Dans des conditions de stabilité, la valeur numérique du niveau théorique d'endémicité, (M), tel que Ross l'a défini, est donnée par l'équation :

$$\underline{M} = 1 - \frac{\tau}{\alpha} \quad (I)$$

\underline{M} représente la proportion de personnes dans l'organisme desquelles le parasite est présent au moment considéré.¹

En dépit du caractère extrêmement schématique des prémisses dont a été déduite l'équation (I), celle-ci aide à comprendre un certain nombre de caractéristiques importantes du processus épidémiologique, et en particulier de la dynamique de l'éradication du paludisme.

L'équation implique l'existence d'un mécanisme de compensation tel que le niveau d'endémicité se rétablit en cas d'écart fortuits dus à autre chose qu'à des modifications du rapport entre les paramètres α et τ .

Le niveau ne peut accuser de changements durables que sous l'effet de mouvements soutenus du rapport $\frac{\tau}{\alpha}$. Quand ce rapport baisse, \underline{M} augmente et vice versa. Lorsque $\frac{\tau}{\alpha}$ devient égal à 1, \underline{M} tend vers zéro, ce qui marque le début de la diminution de la fréquence globale aboutissant en fin de compte à la disparition de la maladie.²

3. AMPLIEUR DES MODIFICATIONS REQUISES POUR PARVENIR A L'ERADICATION DU PALUDISME

Il est évident que, pour réaliser des conditions permettant d'extirper le paludisme, le rapport $\frac{\tau}{\alpha}$ doit être accru autant de fois (\underline{v}) que ce rapport est inférieur à 1, soit $\frac{1}{1 - \underline{M}}$ fois (puisque $\frac{\tau}{\alpha} = 1 - \underline{M}$). L'équation de \underline{v} (indiquant l'ampleur minimum des modifications de la situation épidémiologique requises pour l'éradication du paludisme) s'établit donc comme suit :

$$\underline{v} = \frac{1}{1 - \underline{M}} \quad (II)$$

¹ La valeur de \underline{M} peut être très supérieure à celle de l'indice parasitaire, (\underline{P}), que permet d'estimer l'examen d'une coupe de la population. Le rapport entre \underline{M} et \underline{P} varie parfois sensiblement selon les foyers et selon les groupes de population dans une même région.

² Lorsque $\frac{\tau}{\alpha} = 1$, $\frac{\alpha}{\tau}$ a la même valeur et correspond dans le système de Macdonald au point critique au-dessous duquel le paludisme ne peut se perpétuer dans la population.

Cette équation indique de combien τ doit augmenter ou α diminuer pour réaliser les conditions voulues.¹

L'équation (II) est développée dans le tableau et dans la figure 1. On verra que l'ampleur des changements nécessaires (\underline{v}) s'accroît d'autant plus rapidement que le niveau d'endémicité est plus élevé. La courbe monte brusquement pour les régions où la quasi-totalité de la population est atteinte (régions holoendémiques). Par exemple, \underline{v} doit être 5 fois plus grand dans une zone où la fréquence globale est de 90 % que dans une zone où elle est de 50 %. Il double entre $\underline{M} = 90$ % et $\underline{M} = 95$ %. Pour $\underline{M} = 99$ %, \underline{v} est 10 fois plus grand que pour $\underline{M} = 95$ % et 50 fois plus grand que pour $\underline{M} = 50$ %.

Il ressort de ces calculs que l'éradication du paludisme demande beaucoup plus d'efforts dans les régions holoendémiques que dans les régions à endémicité moyenne ou faible. Mais il apparaît aussi qu'après les premiers progrès, toute intensification des activités amènera une baisse plus prononcée du niveau d'endémicité. La transformation d'une zone holoendémique en zone hyperendémique exige des modifications considérables de la situation épidémiologique; il est plus facile de passer du stade hyperendémique au stade mésoendémique, plus facile encore de parvenir par la suite au stade hypoendémique, et finalement à l'éradication totale.

4. VALEURS RELATIVES ET VALEURS ABSOLUES

Pour appliquer l'équation (II), il convient de tenir compte des observations suivantes.

Ce que représente \underline{v} , c'est l'ampleur relative des modifications requises. Or à une même valeur relative peuvent correspondre, suivant les circonstances, diverses modifications "absolues" des facteurs en cause. Plus un facteur épidémiologique est matériellement important, plus grand est le changement "absolu" à apporter pour atteindre la valeur relative recherchée. Par exemple, pour réduire de moitié un gîte larvaire anophélien d'une superficie de 100 hectares, il faut

¹ S'il y a à la fois augmentation de τ et diminution de α , l'accroissement du rapport $\frac{\tau}{\alpha}$ est égal au produit des valeurs numériques des deux modifications.

draîner 50 hectares, alors que si sa surface n'était que de 10 hectares, il suffirait de draîner 5 hectares. Pour rendre 4 fois moindre le réservoir de virus, il est nécessaire de traiter les trois quarts de la population dans une région holoendémique, mais un quart seulement dans une zone où la fréquence globale est de 33 %.

En outre, toutes conditions étant égales par ailleurs, à un niveau plus élevé d'endémicité correspondent des facteurs épidémiologiques plus considérables. Une même diminution relative de α (ou augmentation relative de $\frac{1}{\alpha}$) réclamera donc des modifications en valeur absolue plus notables dans une zone de forte endémicité que dans une autre.

Par suite, l'ampleur des efforts à déployer pour réaliser l'éradication variera généralement davantage selon le niveau d'endémicité que ne le laisserait supposer l'équation (II).

Cependant, il convient de noter que le volume des opérations et des dépenses requises n'évolue pas parallèlement à celui des modifications "absolues".

Le rapport entre les changements et les efforts à faire à cette fin accuse des fluctuations marquées suivant les zones et les stades des programmes de lutte ou d'éradication. Si, par exemple, les gîtes larvaires anophéliens hautement productifs sont concentrés dans un secteur restreint et aisément accessibles, on obtiendra à peu de frais une réduction sensible de la densité des vecteurs. En revanche, quand il y aura une multitude de petits gîtes éloignés des centres, dispersés et difficiles à découvrir, la lutte contre les formes aquatiques du moustique coûtera très cher. La même technique appliquée à la même échelle peut donner des résultats différents selon les circonstances. Ainsi, quand la température monte, l'effet épidémiologique des pulvérisations à action rémanente diminue. En effet, pour chaque cycle trophogonique, la période de repos sur les murs traités est moins longue et le nombre même de ces cycles par phase sporogonique est moindre; il y a donc moins de chance que des moustiques soient tués avant l'arrivée à maturité des sporozoïtes. Enfin, dans un seul et même emplacement, les insecticides à action rémanente exerceront plus lentement leurs effets épidémiologiques dans le cas de la fièvre quarte que dans ceux du paludisme à falciparum, ou surtout du paludisme à vivax (Moshkovsky, 1951, 1957).

Les méthodes qui conféreront au programme d'éradication le maximum d'efficacité pour un coût minimum ne seront pas les mêmes dans toutes les zones. De toute évidence, l'ampleur des efforts requis dépendra de la mesure dans laquelle on saura identifier les objectifs les plus susceptibles d'être atteints, choisir les techniques les plus appropriées, et les appliquer au mieux. Parfois le résultat souhaité pourra être obtenu par une attaque sur un seul point, mais quand la situation sera complexe et l'endémicité très forte, il faudra combiner des activités de divers types. En pareil cas jouera la règle de la multiplication des effets (Moshkovsky, 1950, p. 183, 192), selon laquelle l'effet d'un ensemble de mesures est égal au produit des effets de chacune prise séparément. Supposons que la densité des vecteurs soit réduite de 10 fois grâce à une première méthode, la durée moyenne de la période d'infectiosité d'une personne réduite de 8 fois grâce à une deuxième méthode, et l'accessibilité des hommes pour les moustiques réduite de 5 fois¹ grâce à une troisième méthode, la transmissibilité (α) diminuera au total de $10 \times 8 \times 5^2 = 2000$ fois.

5. DYNAMIQUE DE L'ERADICATION DU PALUDISME

5.1 Si les modifications apportées à la situation ne sont pas inférieures à ce que suppose l'équation (II), autrement dit si des activités pertinentes (pulvérisations systématiques d'insecticides à action rémanente et/ou dépistage continu et traitement des cas) sont menées assez longtemps pour assurer au moins l'égalisation des paramètres α et τ , la fréquence globale du paludisme se met à décroître et l'éradication finira par être réalisée. L'allure de la courbe de diminution progressive représente la dynamique propre de l'éradication.

¹ Le chiffre calculé à cet égard doit être mis au carré, parce que cette réduction fait baisser non seulement la proportion des moustiques qui contractent l'infection, mais encore celle des insectes hébergeant des sporozoïtes qui peuvent piquer des être humains.

L'équation générale de la dynamique de l'éradication est celle du mouvement qui rapproche la fréquence globale effective (\underline{m}) de la maladie dans une population du niveau liminaire d'endémicité (\underline{M}) correspondant à des valeurs déterminées des paramètres α et τ :

$$\underline{m} = \frac{\underline{M}}{1 + n_0 e^{-\alpha \underline{M} t}} \quad (\text{III})$$

L'équation générale (III) est déduite des mêmes prémisses que l'équation (I).

\underline{m} = fréquence globale effective du paludisme pour le temps \underline{t}

e = base des logarithmes naturels

\underline{t} = temps

α = premier paramètre épidémiologique

$n_0 = \frac{\underline{M}}{\underline{m}_0} - 1$; \underline{m}_0 étant la valeur initiale de \underline{m} .

Quand \underline{m} augmente ($\underline{M} > \underline{m}_0$), n_0 est positif; il est négatif quand \underline{m} diminue ($\underline{M} < \underline{m}_0$).

En conséquence, le temps nécessaire pour que la fréquence globale passe de \underline{m}_0 à \underline{m} est :

$$\underline{t} = \frac{\ln \frac{n_0}{n}}{\alpha \underline{M}} \quad (\text{IV})$$

équation dans laquelle $\underline{n} = \frac{\underline{M}}{\underline{m}} - 1$ (Moshkovsky, 1950, pp. 264-277).

Lorsqu'il y a égalisation des valeurs numériques de α et de τ et que \underline{M} tend vers zéro, l'équation (III) devient :

$$\underline{m} = \frac{1}{1 + \alpha \underline{t}} \quad (\text{V})$$

Cette équation permet de calculer la courbe de diminution de \underline{m} entre 1 (stade holoendémique) et 0 (éradication) (voir la figure 2). Si la fréquence globale initiale est inférieure à 1 (ou 100 %), la courbe est la même, mais, comme

il l'est indiqué sur la figure 2, elle commence au point correspondant à la première valeur notée pour \underline{m} . Le temps nécessaire pour parvenir à une valeur quelconque de \underline{m} est donné par l'équation

$$\underline{t} = \frac{1 - \underline{m}}{\alpha \underline{m}} \quad (\text{VI})$$

Dans le cas d'une région holoendémique, le temps (\underline{t}_{50}) requis pour passer de $m_0 = 1$ à $\underline{m} = 0,5$ est :

$$\underline{t}_{50} = \frac{1}{\alpha} = \frac{1}{\tau} \quad (\text{VII})$$

Cette période, qu'on peut appeler "de demi-disparition", est donc égale à la durée moyenne de la présence d'un cas infectieux dans une population (voir le paragraphe 2).

5.2 Si les méthodes appliquées amènent une modification du rapport des paramètres plus importante que le minimum prévu, autrement dit si τ devient supérieur à α , \underline{M} tend à prendre des valeurs négatives. Cela découle de l'équation (I) pour $\frac{\tau}{\alpha} > 1$.

Quand \underline{M} prend des valeurs négatives, c'est que, dans les nouvelles conditions créées, le taux de disparition des cas existants est supérieur à celui de l'apparition de nouveaux cas. Les valeurs négatives du niveau d'endémicité constituent une mesure de la "marge de sécurité" fixée après réalisation de l'éradication (voir Moshkovsky, 1950, pp. 235-236).

Pour \underline{M} négatif, la dynamique de l'éradication est régie par l'équation (III) et la fréquence globale décroît plus rapidement que lorsque l'ampleur des modifications correspond simplement au minimum ($M = 0$)¹ (fig. 3).

¹ Les équations (III) et (V) s'inscrivent dans le cadre dit "déterministe" (pour la définition de ce concept, voir Bailey, 1957, Bartlett, 1960) et reposent sur l'hypothèse d'une distribution uniforme de la population et de la maladie. En réalité, l'épidémiologie s'occupe non de courbes "lisses", mais de quantités discrètes et d'ensembles finis sans qu'il y ait en général distribution uniforme des sujets et des cas. Aussi l'interruption du processus en chaîne (autrement dit, l'éradication) intervient-elle non pas à l'infini mais à certains moments dont la répartition peut être déterminée par des courbes stochastiques (fig. 4). Pour d'autres correctifs, voir Moshkovsky, 1950, 299-309, Macdonald, 1957.

Si le rapport $\frac{\tau}{\alpha}$ ne se modifie pas dans les proportions minimales indiquées par l'équation (I), autrement dit si la valeur de τ demeure inférieure à celle de α l'éradication ne se réalisera pas. Tout en baissant, le niveau d'endémicité n'atteindra pas zéro, sa nouvelle valeur étant fonction de celle de $\frac{\tau}{\alpha}$ conformément à l'équation (I).

Par exemple, pour $\frac{\tau}{\alpha} = 0,2$, on aura $\underline{M} = 1 - \frac{\tau}{\alpha} = 0,8$ (fréquence globale : 80 %).

Pour rendre possible l'éradication, il faudra alors que $\frac{\tau}{\alpha}$ quintuple (voir le tableau). Si ce rapport ne fait que tripler, \underline{M} baissera jusqu'à la valeur $1 - (0,2 \times 3) = 0,4$ (fréquence globale : 40 %). S'il double simplement, \underline{M} vaudra $1 - (0,2 \times 2) = 0,6$ (fréquence globale : 60 %).

La courbe de \underline{M} aura pour limite 0,4 dans le premier cas, 0,6 dans le second. Elle sera régie par l'équation (III). L'absence de nouveaux progrès en de semblables occurrences, bien que les méthodes de lutte continuent à être appliquées (fig. 5), est souvent attribuée à une perte partielle ou totale d'efficacité des techniques employées. En réalité, le ralentissement puis l'arrêt de la diminution de \underline{M} tiennent à ce que ce niveau approche de la limite correspondant au nouveau rapport $\frac{\tau}{\alpha}$ et finit par l'atteindre. Si les procédés employés devenaient partiellement ou totalement inefficaces, la fréquence globale augmenterait et reviendrait au taux initial. Le simple fait qu'elle demeure inférieure à ce qu'elle était avant le début de la campagne indique que celle-ci est efficace.

Pour que le niveau d'endémicité recommence à baisser et qu'en fin de compte l'éradication soit réalisée, il conviendra d'analyser à nouveau la situation et de prendre des mesures supplémentaires ou d'intensifier les activités déjà en cours, afin de réaliser des modifications de l'ampleur indiquée par l'équation (II). Comme il l'a été souligné plus haut, tout dépassement de ce minimum accélérera l'éradication.

6. CONCLUSIONS

Les figures 2 à 5 montrent que la diminution de la fréquence globale se ralentit à mesure que le temps passe. A première vue, ce fait paraît en contradiction avec le passage du paragraphe 3 ci-dessus où il est dit qu'on arrive très difficilement à assurer une réduction quand le niveau d'endémicité est élevé, mais que par la suite ce résultat s'obtient à moindres frais. La comparaison des vitesses respectives du processus dans des zones d'endémicités diverses (figures 2 à 5) soulève la même difficulté.

Le paradoxe, toutefois, n'est qu'apparent. Les courbes des figures 2 à 4 correspondent à ce qui se passe après que l'accroissement voulu du rapport $\frac{\tau}{\alpha}$ a été réalisé. Les différences mentionnées au paragraphe 3 entre régions holoendémiques, hyperendémiques, mésoendémiques et hypoendémiques ont trait à l'ampleur des modifications, des efforts, des dépenses, etc., nécessaires pour égaliser les valeurs de τ et de α .

L'ampleur requise est beaucoup plus considérable dans les régions holoendémiques que dans les autres. Cependant, une fois prises les mesures voulues, la fréquence globale commence à baisser. La réduction est d'autant plus marquée que le niveau existant est plus éloigné du niveau liminaire (théorique), de même qu'un élastique se contracte d'autant plus rapidement qu'il a été plus étiré.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

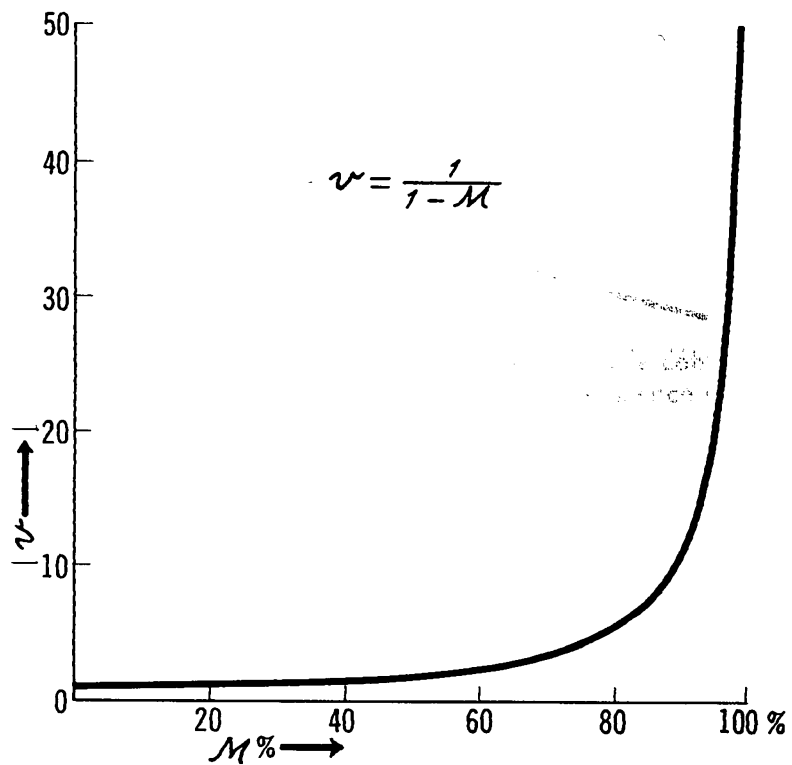
1. Bailey, M. T. J. (1957) Mathematical theory of epidemics, Londres
2. Bartlett, M. S. (1960) Stochastic population models in ecology and epidemiology, Londres
3. Macdonald, G. (1952) Trop. Dis. Bull., 49, 813
4. Macdonald, G. (1957) The epidemiology and control of malaria, O.U.P., Londres
5. Moshkovsky, Sh. D. (1943) Medical parasitology (Moscou) No 5, 3; No 6, 3
6. Moshkovsky, Sh. D. (1950) Lois fondamentales de l'épidémiologie du paludisme (en russe), Moscou
7. Moshkovsky, Sh. D. (1951) Dans Moshkovsky, Sh. D. & Rashina, M. D. eds. Epidemiology and medical parasitology for entomologists, Moscou, pp. 207-209
8. Moshkovsky, Sh. D. (1957) Dans : Problems of regional pathology, Moscou, pp. 114-116

TABLEAU. VALEURS DE \underline{v} (NOMBRE DE FOIS DONT DOIT AUGMENTER LE RAPPORT $\frac{v}{a}$
POUR CREER LES CONDITIONS NECESSAIRES A L'ERADICATION POUR
DIFFERENTES VALEURS THEORIQUES DU NIVEAU D'ENDEMICITE \underline{M}

M	V	M	V
1	1,01	60	2,5
2	1,02	65	2,86
3	1,03	70	3,33
5	1,05	75	4
10	1,11	80	5
15	1,18	85	6,67
20	1,25	90	10
25	1,33	95	20
30	1,43	97	33,3
35	1,54	98	50
40	1,67	99	100
45	1,82	99,9	1 000
50	2	99,9	10 000

FIG. 1

AMPLEUR DES MODIFICATIONS (de l'effet commun des facteurs épidémiologiques)
REQUISES POUR L'ÉRADICATION DU PALUDISME



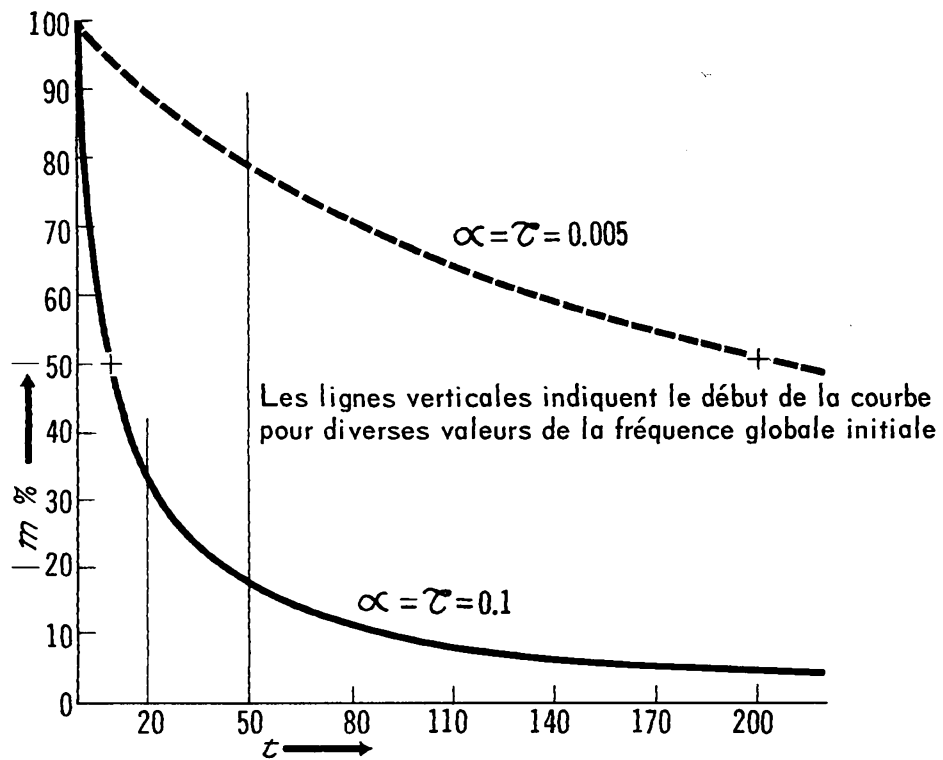
M = NIVEAU D'ENDÉMICITÉ (fréquence globale effective du paludisme - dans la population)

v = AMPLÉUR DES MODIFICATIONS (Nombre de fois dont l'indice de propagation de base doit diminuer)

WHO 4625

FIG. 2

DYNAMIQUE DE L'ÉRADICATION DU PALUDISME DANS UNE RÉGION HOLOENDÉMIQUE
 (à partir du moment où la modification voulue du rapport $\frac{\tau}{\alpha}$ a été réalisée.)

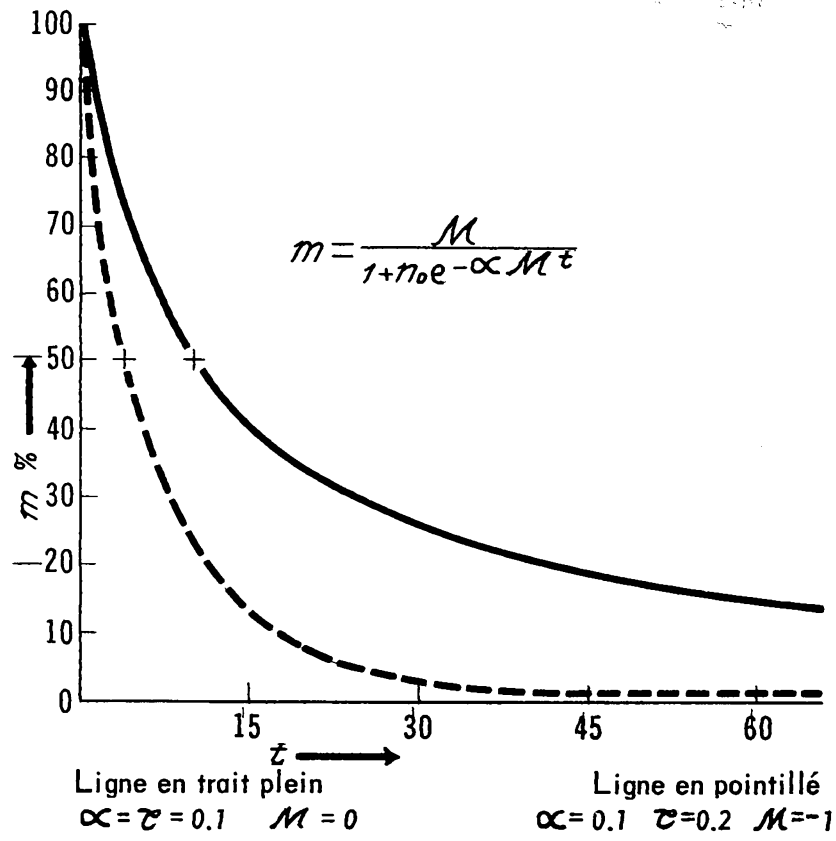


m = Fréquence globale du paludisme t = temps
 + = moment où m atteint 50%

α = premier paramètre épidémiologique TRANSMISSIBILITÉ
 τ = second paramètre épidémiologique ÉPUISABILITÉ

FIG. 3

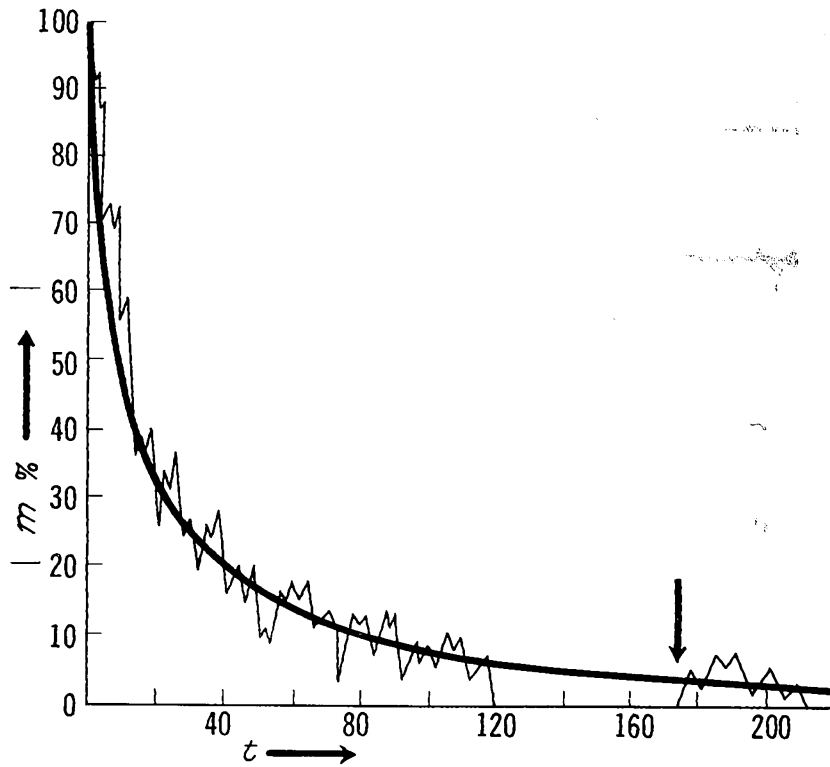
DIMINUTION DE LA FRÉQUENCE GLOBALE DU PALUDISME
A PARTIR D'UN NIVEAU INITIAL DE 100%



WHO 4627

FIG. 4

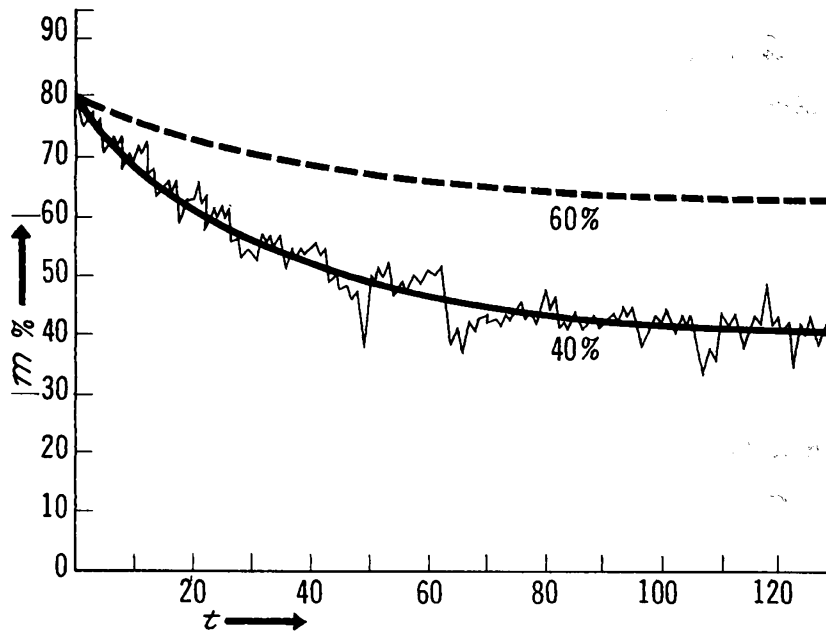
FLUCTUATIONS STOCHASTIQUES (LIGNE BRISÉE) DE LA FRÉQUENCE GLOBALE m AU COURS DE L'ÉRADICATION DU PALUDISME
L'interruption de la transmission se produit lorsque 0 est atteint pour la première fois.



↓ Réintroduction du paludisme, suivie d'une poussée épidémique qui se termine très rapidement si les modifications apportées à la situation épidémiologique sont maintenues

FIG. 5

BAISSE DU NIVEAU D'ENDÉMICITÉ LORSQUE SONT APPLIQUÉES
DES MESURES NE POUVANT RAMENER LA FRÉQUENCE GLOBALE
QU'A 40%: LIGNE EN TRAIT PLEIN QU'A 60%: LIGNE EN POINTILLÉ



Ligne brisée: fluctuations de la fréquence globale dans le cas d'une réduction à 40%. Bien que des écarts aléatoires amènent le chiffre à descendre fréquemment au-dessous de 40%, le processus se poursuit et la fréquence oscille autour de la limite.

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

- a) mettre le personnel de l'O.M.S., 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'O.M.S.;
- 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 parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'O.M.S., être publié dans un périodique de l'O.M.S. ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. 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.