

Infection du placenta par *Plasmodium falciparum* en zone urbaine au Sénégal.

C. T. Ndao* (1), J. L. Ndiaye (1), A. Gaye (2) & J. Y. Le Hesran (1)

(1) IRD, UR 10, Santé de la mère et de l'enfant, BP 1386, Dakar, Sénégal. Tél: 221 849 35 32, Fax : 221 832 43 07. *E-mail: ndaoct@ird.sn
(2) Centre de santé Roi Baudouin de Guédiawaye, Dpt de Pikine, Dakar, Sénégal.

Manuscrit n° DK/112. 6ème congrès international francophone de médecine tropicale "Santé et urbanisation en Afrique" (Dakar, octobre 2001). Communication affichée. Accepté le 4 février 2003.

Summary: Placental infection by *Plasmodium falciparum* in urban area in Senegal.

Objectives: This study aimed at describing the burden of malaria at delivery in a urban maternity in Senegal. We measured the prevalence of placental malaria infection. We described the association between placental malaria and low birth weight and the impact of chemoprophylaxis.

Study area: Guediawaye is the most important suburb of the city of Dakar, Senegal, surrounded by a permanent marsh (niayes). Malaria in this area is hypo endemic transmission: 1 infective bite/person/year. *An. arabiensis* is the principal vector and *P. falciparum* (98%) the most frequent species. The Maternité Roi Baudouin in Guediawaye is the gynecologic and obstetrical reference centre of this area with more than 6000 deliveries/year.

Methods: We carried out an exhaustive survey from August 98 to December 99 at the maternité Roi Baudouin in Guediawaye. The socio-demographic data, the clinical data and information about prophylaxis were collected by questionnaire. For each woman at delivery, one placental apposition was carried out. Presence of trophozoites or schizontes indicated malaria placental infection.

Results: 8310 women were included in the study. They were from 13 to 49 years old with an average age of 26.1; 28% were primigravidae.

The prevalence of placental malaria infection was 8.1% (674/8310) [Ic95: 7.4-8.8%]. Schizontes were present in 80.5% of infected placenta. The prevalence was 8.8% within primigravidae group and 7.4% in the other parity groups, $p = 0.28$ (NS). Placental infection was present all the year long. However, there were important seasonal variations. The risk of placental infection increased during seasonal transmission (> 10%) compared to the period of low transmission (3%). The prevalence of placental malaria was lower in the group of women who declares regular chloroquine intake compared with those who declared taking no prophylaxis or irregular prophylaxis (RR = 0.78 [0.62-0.98]).

The risk of low birth weight was of 1.9 [1.6-2.1] when the placenta was infected compared with non infected placenta.

Conclusion: This study indicates that placental malaria infection is frequent in this low transmission area where more than 70% of women declared taking regular chloroquine. This observation could be explained by a resistance of *P. falciparum* to chloroquine or a poor observance of chemoprophylaxis.

Résumé

Cette étude avait pour objectif de décrire la prévalence du paludisme à l'accouchement en zone urbaine au Sénégal. Nous avons mené une enquête exhaustive d'août 1998 à décembre 1999 à la maternité du Centre de santé Roi Baudouin de Guédiawaye située dans le département de Pikine, banlieue de Dakar. Le paludisme y est hypo-endémique et saisonnier.

Les données socio-démographiques, les données cliniques et les informations sur la prise de chimioprophylaxie anti-palustre ont été recueillies par questionnaire auprès des femmes. La présence de trophozoïtes et/ou de schizontes à l'apposition placentaire a été notre marqueur d'infection palustre à l'accouchement.

Nous avons inclus 8310 femmes dans l'étude. Elles étaient âgées de 13 à 49 ans avec une moyenne d'âge de 26,1 ans. 28% d'entre elles étaient des primigestes. La prévalence globale de l'infection palustre placentaire a été de 8,1 % (674/8310) [7,4-8,8]. Elle a été de 8,8 % chez les primigestes, 7,9 % chez les multigestes (2-6 gestes) et de 7,5 % chez les grandes multigestes (plus de 7 gestes), $p = 0,28$. Des placentas infectés ont été retrouvés toute l'année avec d'importantes variations saisonnières: le risque d'infection placentaire était multiplié par 3 en saison de transmission.

Les femmes qui ont déclaré avoir pris régulièrement la chloroquine durant leur grossesse présentaient un risque moindre d'infection placentaire par rapport aux femmes qui ne prenaient pas de prophylaxie (RR = 0,78 [0,62-0,98]). Nous avons retrouvé la relation entre placenta infecté par *P. falciparum* et petit poids de naissance (< 2500g) RR = 1,9 [1,6-2,1].

Il ressort de notre travail que l'infection placentaire reste fréquente en milieu urbain malgré le faible niveau de transmission et la chimioprophylaxie recommandée. Cette observation peut s'expliquer par une résistance des souches plasmodiales à la chloroquine ou par un défaut d'observance.

Introduction

Au cours de la grossesse, il existe une immunodépression qui rend la femme plus susceptible aux maladies infectieuses. Ainsi, les femmes enceintes, particulièrement les pri-

migestes, sont une population à haut risque pour le paludisme (2, 13).

Chez une femme infectée par *Plasmodium falciparum*, les parasites sont séquestrés dans le placenta du fait de la cytoadhérence des hématies parasitées au niveau du tissu placentaire. Il s'agit

malaria
pregnancy
placenta
urban
Guediawaye
hospital
Senegal
Sub-Saharan Africa

paludisme
grossesse
placenta
zone urbaine
Guédiawaye
hôpital
Sénégal
Afrique intertropicale

de phénomènes complexes faisant intervenir des molécules d'adhésion et des récepteurs dont le plus connu est la Chondroïtine Sulfate A (CSA). La sensibilité des femmes enceintes au paludisme s'expliquerait par la présence de souches de parasite qui se fixeraient spécifiquement au CSA présent dans le tissu placentaire (11).

Le paludisme retentit sur la santé de la mère (anémie), sur celle du fœtus (avortement, retard de croissance) et sur celle du nouveau-né (prématurité, petit poids de naissance) (5, 12, 13, 14). Une étude menée au Sénégal en 1995 par SARTELET et coll. suggère qu'il existe une association entre l'infection palustre et la survenue de pré-éclampsie (16).

Pour lutter contre les effets du paludisme chez la femme enceinte, il est recommandé une chimioprophylaxie anti-palustre. Au Sénégal, le médicament préconisé est la chloroquine, à raison de 600 mg en 2 prises hebdomadaires, associée à la prévention de la carence en fer et en acide folique.

Certains travaux ont été menés au Sénégal sur le paludisme chez la femme enceinte tant en milieu rural (6, 7) qu'en milieu urbain (4, 8, 9, 10, 16). Ils ont confirmé la plus grande susceptibilité des femmes au paludisme au cours de leur grossesse et dans le post partum immédiat (6). Cependant, du fait de la progression rapide de la résistance des souches plasmodiales à la chloroquine, il était important de faire un point sur la situation actuelle afin de disposer de données pouvant être utiles aux décideurs dans l'évaluation des programmes de prévention.

Matériels et méthode

La zone de Pikine-Guédiawaye est une banlieue située à 15 km au nord-est de Dakar.

Sa population est estimée à plus d'1 million d'habitants. Elle comporte les départements de Pikine, Guédiawaye et Mbo. Cette zone est bordée par des collections d'eaux permanentes (niayes, céanes) qui constituent des gîtes larvaires pour les moustiques. Il existe un lien fort entre la proximité de ces collections d'eau, la densité anophélienne et la présence de *Plasmodium* à l'examen des gouttes épaisses (15). La transmission du paludisme est assurée par *Anopheles arabiensis*. *Plasmodium falciparum* est retrouvé dans près de 98 % des cas (20). En 1995, DIALLO et coll. (9) avaient trouvé, dans la région de Dakar, un indice plasmodique global de 2,6 % sur un échantillon de 1819 femmes dont 950 étaient enceintes, ce qui confirmait le caractère hypo-endémique de la zone déjà décrite par des études parasitologiques et immunologiques (20).

La chloroquinorésistance parasitologique a été estimée à Dakar entre 25 et 50 % d'après les enquêtes réalisées de 1991 à 1996 (17). La fréquence des échecs thérapeutiques par la chloroquine a été estimée respectivement à 13 et 20 % en 1999 et 2000 (données non publiées).

L'étude a été menée du mois d'août 1998 au mois de décembre 1999 à la Maternité Roi Baudouin de Guédiawaye qui est le centre de référence gynécologique et obstétrical de la zone. Elle accueille plus de 6000 accouchements par an.

Nous avons inclus toutes les femmes venues accoucher au centre de santé durant la période de l'étude. Nous avons recueilli les données socio-démographiques, cliniques et les informations sur la prophylaxie à partir d'un questionnaire.

Pour chaque accouchement, une apposition placentaire a été réalisée. Il s'agissait de l'apposition d'un morceau de placenta (partie centrale de la face maternelle) sur une lame. Cette lame a été

ensuite colorée au Giemsa et lue au microscope à l'objectif 100 à immersion. La lecture a été faite par le décompte du nombre de trophozoïtes et de schizontes sur 200 champs microscopiques. Nous avons considéré qu'il y avait infection palustre placentaire lorsque nous avons trouvé des trophozoïtes ou des schizontes.

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Epi info version 6. Nous avons utilisé le test du χ^2 pour comparer les prévalences et l'analyse de variance pour comparer les moyennes de poids de naissance dans les groupes placenta infecté et placenta non infecté. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

Résultats

Nous avons inclus 8310 femmes. Leur moyenne d'âge était de 26,1 ans (13-49 ans). Le nombre moyen de grossesses par femme a été de 3,4 (maximum : 16).

Près de 75 % des sujets habitaient le département de Pikine-Guédiawaye (6154/8310) et moins de 2 % (147/8310) habitaient en dehors de la région de Dakar (tableau II). Les femmes qui n'habitaient pas la région de Dakar avaient été pour la plupart (80/147) évacuées ou référées vers la Maternité de Guédiawaye.

Infection palustre placentaire

Plasmodium falciparum a été la seule espèce retrouvée.

La prévalence globale de l'infection palustre placentaire a été de 8,1 % (674/8310) ; 80,5 % (543/674) des placentas infectés comportaient des schizontes et 93,7 % (632/674) des trophozoïtes.

Variation de prévalence suivant la saison

La courbe de la distribution mensuelle des prévalences montre que le paludisme est présent toute l'année avec d'importantes variations saisonnières. On peut distinguer trois phases (fig 1) : - une phase allant du mois d'août au mois de décembre, marquée par une augmentation rapide des prévalences de l'infection palustre placentaire qui atteignent les maxima de 11 % et 12 % en novembre et décembre ;

- une deuxième phase allant du mois de janvier au mois de mars marquée par une baisse importante des prévalences (environ 5 %) ;

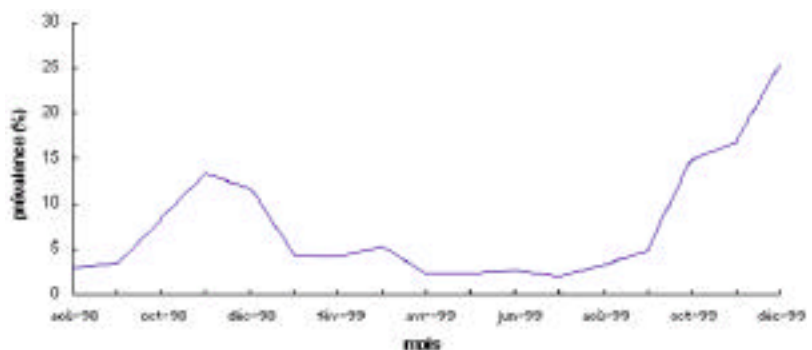
- une troisième phase à partir du mois d'avril jusqu'au mois de juillet où l'on note les plus faibles prévalences (2 à 3 %).

Les variations inter-annuelles peuvent également être importantes. En 1998, le maximum de prévalence a été de 13 % en décembre 1998 contre 26 % en décembre 1999. Cette forte variation de prévalence pourrait s'expliquer par la forte pluviométrie notée en 1999.

Figure 1.

Distribution de la prévalence mensuelle du paludisme à l'accouchement, Guédiawaye (août 1998 - décembre 1999).

Distribution of monthly prevalence of malaria during delivery, Guédiawaye (august 1998 - december 1999).



Variation de prévalence suivant le rang de gestation

La prévalence de l'infection placentaire a diminué lorsque le rang de gestation a augmenté. Mais le test du χ^2 de tendance est non significatif, $p = 0,138$ (tableau I).

Tableau I.

Prévalences de l'infection palustre placentaire suivant le rang de gestation, Guédiawaye, août 1998-décembre 1999.			
<i>Prevalences of placental malaria infection according to gestation row, Guédiawaye august 1998 - december 1999.</i>			
gestité	effectif	positifs	prévalence (%)
primigestes	2318	203	8,8
2 à 6 gestes	4850	385	7,9
7 gestes	1126	84	7,5
non précisé	16	2	
total	8310	674	8,1

Variation de prévalence suivant l'origine géographique

Les prévalences ont été plus faibles chez les femmes provenant du centre-ville et de sa périphérie proche (moins de 5%). Il semble exister un gradient de prévalence du centre de Dakar vers l'extérieur (tableau II).

Tableau II.

Prévalences de l'infection palustre placentaire suivant l'origine géographique des patientes, Guédiawaye, août 1998-décembre 1999.			
<i>Prevalences of placental malaria infection according to geographic origin of patients.</i>			
localité	effectif	positifs	prévalence (%)
Dakar-Centre	170	8	4,7
périphérie proche (Patte d'Oie, parcelles assainies, Hann)	362	15	4,1
Pikine-Guédiawaye (banlieue)	6154	501	8,1
Mbao, Yeumbeul, Thiaroye	1477	132	8,9
hors Dakar	147	18	12,2
total	8310	674	8,1

Infection placentaire et chimioprophylaxie

Près de 86% (6842/7918) des femmes de l'étude ont déclaré avoir suivi une chimioprophylaxie antipalustre. Toutefois, seulement 72% (5698/7918) de ces femmes ont déclaré avoir suivi leur prévention de façon régulière. Pour 392 femmes, l'information sur la prophylaxie n'a pas pu être recueillie. La prévalence de l'infection palustre placentaire a été statistiquement plus faible chez les femmes ayant déclaré régulièrement leur chimioprophylaxie, (RR = 0,68 [0,62 - 0,98], (tableau II).

Paludisme placentaire et poids de naissance

L'analyse du poids de naissance ne porte que sur les femmes ayant accouché d'un enfant viable (Apgar 5 > 6 et poids de naissance > 800 grammes).

Le pourcentage de petits poids de naissance (< 2500 g) a été de 30,3% (174/574) chez les femmes ayant présenté un placenta infecté contre 16,4% (1021/6215) en cas de placenta non infecté, RR = 1,9 [1,6-2,1]. Le poids de naissance moyen des nouveau-nés ayant un placenta parasité a été de 2693 g (écart-type: 566 g) contre 2883 g (écart-type: 537 g) pour les nouveau-nés ayant un placenta non parasité. La différence de 190 grammes constatée entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 10^{-4}$).

Discussion

Le paludisme au cours de la grossesse a fait l'objet de nombreuses études. Au Sénégal, les travaux antérieurs ont montré la plus grande susceptibilité des femmes au paludisme

Tableau III.

Chimioprophylaxie anti-palustre déclarée et prévalence de l'infection palustre placentaire, Guédiawaye, août 98-décembre 99.
Confirmed chemoprophylaxis against malaria and prevalence of placental malaria infection, Guédiawaye, august 98 - december 99.

prophylaxie déclarée	effectif	placentas infectés	prévalence (%)
pas de prophylaxie	1076	101	9,4
prophylaxie irrégulière	1144	125	10,9
prophylaxie régulière	5698	426	7,5
pas d'informations	392	22	5,6
total	8310	674	8,1

durant leur grossesse (1, 4, 8, 9, 10, 16) et dans les 60 à 90 jours qui suivent l'accouchement (6, 7). Dans la région de Dakar, l'indice plasmodique chez les femmes enceintes a varié dans ces études entre 4,5 et 9,5% (9, 16). En zone rurale, à Dielmo où la transmission du paludisme est pérenne avec des paroxysmes saisonniers, DIAGNE *et al.* (6, 7) ont obtenu à partir de gouttes épaisses périphériques un indice plasmodique de 56% chez les femmes enceintes.

Nous avons choisi l'apposition placentaire comme indicateur du paludisme à l'accouchement en raison de sa réalisation facile et de sa plus grande sensibilité par rapport à la goutte épaisse sur sang périphérique (18). Ceci nous a permis de noter les infections actives sur la base de la présence de trophozoïtes ou de schizontes. Toutefois, cette technique ne permet pas de dépister les infections anciennes, ni de préciser s'il s'agit d'infections récentes ou chroniques (3). Cette approche aurait nécessité une analyse anatomopathologique plus complexe et plus chère dans sa réalisation, difficilement réalisable sur un aussi grand nombre de sujets. Nos résultats décrivent donc l'infection active au moment de l'accouchement et sous-estiment la prévalence de l'infection placentaire pendant la grossesse. SARTELET *et al.* ont retrouvé une prévalence de 27% de placentas infectés en réalisant des examens anatomopathologiques (16).

Nous avons retrouvé des placentas infectés durant toute l'année avec une recrudescence de l'infection palustre à l'accouchement, à partir du mois d'août, et un pic en novembre et en décembre. Ce caractère saisonnier a été déjà décrit en population générale par TRAPE *et coll.* (20).

Contrairement à la plupart des études réalisées en zone de paludisme stable (5, 12, 14), nous n'avons pas retrouvé un risque d'infection placentaire significativement plus élevé chez les primigestes. Ceci peut s'expliquer par le faible niveau de transmission dans les zones urbaines. Les femmes peuvent ne pas entrer en contact avec le parasite durant les premières gestations et donc n'ont pas forcément acquis une immunité antipalustre spécifique de la grossesse. D'autre part, DIALLO *et coll.* (8) n'avaient retrouvé que 26% de séroprévalence anti-malarique dans une population de femmes enceintes vivant à Dakar depuis plus de 2 ans, témoignant ainsi que: soit la plupart des femmes n'ont jamais été en contact avec le parasite, soit elles ont perdu l'immunité acquise auparavant. L'effet de l'âge sur l'acquisition d'une immunité antipalustre est impossible à distinguer de l'effet de la gestité. Toutefois, selon certains auteurs il existerait des souches plasmodiales spécifiques de la grossesse. Sous cette hypothèse, il est licite de penser que la parité joue un rôle déterminant sur l'acquisition d'une immunité antipalustre spécifique.

Nous avons noté une augmentation de la prévalence de l'infection palustre placentaire d'autant plus importante que la femme habitait loin du centre-ville. Ceci pourrait témoigner de l'effet de l'urbanisation sur le paludisme déjà décrit par certains auteurs (15).

Notre étude a confirmé la relation entre paludisme et petit-poids de naissance qui peut être lié à une hypotrophie ou une prématurité. Toutes les études réalisées en zone d'endémie palustre ont retrouvé le même niveau de risque de petit poids de naissance lorsque le placenta est infecté (2, 5, 12, 14).

Notre étude montre que les femmes qui ont déclaré avoir bien suivi la prophylaxie par la chloroquine présentaient moins souvent que les autres femmes un placenta infecté. Toutefois, la notion de prise régulière est une donnée d'interrogatoire ne prenant en compte ni la date de début de la prophylaxie ni la date de dernière prise. De plus, il est probable qu'un certain nombre de femmes ayant déclaré suivre leur prophylaxie régulièrement la suivaient en réalité de façon irrégulière. Dans un travail mené par FAYE dans le district Centre de Dakar, il apparaissait que seules 52,6% des femmes ayant déclaré observer une chimioprophylaxie avaient de la chloroquine dans les urines (10). Il semble donc que, malgré les réserves que l'on peut faire sur le suivi régulier de la chimioprophylaxie et malgré l'existence d'un fort niveau de chimiorésistance dans la zone, la chimioprophylaxie par la chloroquine puisse présenter encore un intérêt. Par ailleurs, la prévalence de l'infection placentaire n'est pas le seul indicateur à retenir dans la mesure de l'efficacité de la prophylaxie; l'effet de la prophylaxie sur l'anémie maternelle et l'effet sur le poids de naissance seraient d'autres critères à prendre en compte; ainsi certains d'auteurs (5, 14) ont retrouvé un effet bénéfique de la chimioprophylaxie par la chloroquine sur l'anémie et le poids de naissance, même en cas de chloroquino-résistance. Des études complémentaires axées sur l'observance, la chimiorésistance et les conséquences en terme d'anémie et de petit poids de naissance seraient nécessaires.

Conclusion

Notre étude montre que, malgré le faible niveau de transmission du paludisme et les recommandations de chimioprophylaxie bi-hebdomadaire, l'infection placentaire reste relativement fréquente dans la zone péri-urbaine de Dakar. Ceci peut relever d'une résistance des souches plasmodiales à la chloroquine et d'une observance insuffisante de la prophylaxie. Toutefois, nous avons noté qu'une prise régulière de chloroquine permet de diminuer significativement le risque d'infection palustre à l'accouchement. Ces constats posent le problème de la redynamisation des stratégies de prophylaxie mises en place, afin de sensibiliser les femmes enceintes lors des consultations prénatales. L'évaluation de ces stratégies doit comprendre des études sur l'observance du traitement pendant la grossesse et des études sur la sensibilité des souches plasmodiales à la chloroquine.

Remerciements

À tout le personnel du Centre de santé Roi Baudouin de Guédiawaye, notamment les sage-femmes et nos enquêtrices: Awa, Bineta, Khady. Au personnel de l'UR 10, notamment Mrs Jean AKIANA, Pape NDIAYE, Ibrahima NGOM, Robert SENGHOR, Adama SARR.

Références bibliographiques

1. BAH MD, DIALLO S, CORREA P & VICTORIUS A - Prevalence of the association of malaria and pregnancy and its variations in the Dakar urban environment. *Dakar Méd*, 1982, **27**, 142-153.
2. BRABIN BJ - An analysis of malaria pregnancy in Africa. *Bull Org Mond Santé*, 1983, **61**, 1005-1016.
3. BULMER JN, RASHEED FN, FRANCIS N, MORRISSON L & GREENWOOD BM - Placental malaria. I. Pathological classification. *Histopathology*, 1993, **22**, 211-218.
4. CORREA P, BAH MD, DIALLO S, FALL M, SOW A *et al.* - Paludisme et grossesse. *J Gyn Obst*, 1982, **11**, 4-42.
5. COT M, LE HESRAN JY, MIALHES P, ESVELD M, ETAYA'ALE D & BREART G - Increase of birth weight following chloroquine chemoprophylaxis during the first pregnancy: results of a randomized trial in Cameroon. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 581-585.
6. DIAGNE N, ROGIER C, Cisse B & TRAPE JF - Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **91**, 166-170.
7. DIAGNE N, ROGIER C, SOKHNA CS, TALL A, FONTENILLE D *et al.* - Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 598-603.
8. DIALLO S, BAH IB, DIENG Y, NDIR O, BA FD *et al.* - Prevalence of malaria in Dakar, Senegal. Results of serological survey of pregnant and non pregnant women. *Dakar Méd*, 1997, **42**, 63-67.
9. DIALLO S, NDIR O, DIENG Y, BAH F, DIOP B *et al.* - Prévalence du paludisme à Dakar (Sénégal): Etude comparative des indices plasmodiques chez des femmes enceintes et non enceintes. *Dakar Méd*, 1995, **40**, 123-127.
10. FAYE O, MAR M, DIOP M, GAYE O, BAH IB *et al.* - Evaluation of malaria chemoprevention among 359 pregnant women attending a health center in Dakar. *Dakar Méd*, 1997, **42**, 87-90.
11. MAUBERT B, GUILBERT LJ & DELORON P - Cytoadherence of *Plasmodium falciparum* to intercellular adhesion molecule 1 and chondroitin-4-sulfate expressed by the syncytiotrophoblast in the human placenta. *Infect Immun*, 1997, **65**, 1251-1257.
12. Mc GREGOR IA - Malaria infection of placenta in the Gambia, West Africa: its incidence and relationship to stillbirth, birth-weight and placental weight. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1983, **77**, 232-244.
13. MENENDEZ C - Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitology Today*, 1995, **11**, 178-183.
14. MENENDEZ C, TODD J, ALONSO PL, FRANCIS N, LULAT S & GREENWOOD BM - Malaria chemoprophylaxis, infection of the placenta and birth weight in Gambian primigravidae. *J Trop Med Hyg*, 1994, **97**, 244-248.
15. SALEM G, LEGROS F, LEFEBVRE-ZANTE E, NDIAYE G, BOUGANALI H *et al.* - Espace urbain et risque anophélien à Pikine (Sénégal). *Cahiers Santé*, 1994, **4**, 34-57.
16. SARTELETH, ROGIER C, MILKO-SARTELET I, ANGEL G & MICHEL G - Malaria associated pre-eclampsia in Senegal. *Lancet*, 1996, **347**, 1121.
17. SOKHNA C, MOLEZ JF, NDIAYE P, SANE B & TRAPE JF - Tests *in vivo* de chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine au Sénégal: évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique. *Bull Soc Pathol Exot*, 1997, **90**, 83-89.
18. TESTA J, AWODABON J, LAGARDE N, OLIVIER T & DELMONT J - Intérêt de l'apposition placentaire comme marqueur épidémiologique du paludisme. *Bull Soc Pathol Exot*, 1991, **84**, 473-479.
19. TRAPE JF - The public health impact of chloroquine resistance in Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, **64**, 12-17.
20. TRAPE JF, ZANTE-LEFEBVRE E, LEGROS F, NDIAYE G, BOUGANALI H *et al.* - Vector density gradients and the epidemiology of urban malaria in Dakar, Sénégal. *Am J Trop Med Hyg*, 1992, **47**, 181-189.