

Parasitologie

ESTIMATION DES TAUX D'INCIDENCE ET DE GUÉRISON PARASITOLOGIQUES DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*, *P. MALARIAE* ET *P. OVALE* CHEZ DES ENFANTS VIVANT EN ZONE D'HOLOENDÉMICITÉ PALUSTRE AU CONGO

Par J. F. TRAPE (*) (**)

Estimation of the parasitological incidence and recovery rates of *falciparum*,
malariae and *ovale Plasmodium* among schoolchildren living in an area of malarial holoendemicity.

Summary: The incidence and recovery rates of *P. falciparum*, *P. malariae* and *P. ovale* parasitaemia among schoolchildren from a Congolese village where malaria transmission is intense and perennial were studied from longitudinal data. Time intervals between sampling were two days, eight days, two weeks, two months and four months for the different surveys. Values derived from the model of BEKESSY et al. (1976) showed a great range of variation for *P. falciparum* (daily incidence rate h : 0.0119-0.0529; daily recovery rate r : 0.0043-0.0198) and for *P. malariae* (h : 0.0053-0.0103; r : 0.0115-0.0428). For *P. ovale* this model only fitted samples collected with a maximum time interval of eight days (h : 0.0048-0.0058; r : 0.1400-0.1540). Although discrepancies between estimates may be explained in part by differences in malaria transmission, the results indicate that only short time intervals of sampling gave correct estimates of incidence and recovery rates in the population studied. The importance of this parameter has probably been insufficiently considered until now.

Résumé : Les taux d'incidence et de guérison parasitologiques de *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* chez les écoliers d'un village congolais où la transmission du paludisme est intense et pérenne ont été étudiés à partir de prélèvements successifs, l'intervalle entre les prélèvements étant de 2 jours, 8 jours, 2 semaines, 2 mois et 4 mois selon les enquêtes. Les valeurs du taux d'incidence journalier (h) et du taux de guérison journalier (r) obtenues à partir du modèle de BEKESSY et al. (1976) ont présenté des variations importantes pour *P. falciparum* (h : 0,0119-0,0529; r : 0,0043-0,0198) et *P. malariae* (h : 0,0053-0,0103; r : 0,0115-0,0428) tandis que pour *P. ovale* ce modèle n'a pu s'appliquer qu'aux enquêtes avec un intervalle maximum de huit jours entre les prélèvements (h : 0,0048-0,0058; r : 0,1400-0,1540). Bien que les différences observées puissent être expliquées en partie par des variations de niveau de transmission entre les périodes d'enquête, ces résultats montrent clairement que seul un court intervalle de temps entre les prélèvements permet une estimation correcte des taux d'incidence et de guérison parasitologiques dans la population étudiée. L'importance de ce paramètre semble avoir été insuffisamment prise en compte lors des études précédentes sur ce thème en Afrique.

INTRODUCTION

Les taux d'incidence et de guérison parasitologiques sont deux paramètres essentiels pour l'étude quantitative de l'épidémiologie du paludisme et des relations entre la transmission, la parasitémie et la morbidité. Un modèle intéressant, permettant la détermination simultanée des taux d'incidence et de guérison parasitologiques à partir de deux séries de prélèvements successifs, a été proposé par BEKESSY et

al. (1976). Ce modèle a été largement utilisé ces dernières années, notamment pour analyser les données du Projet Garki au Nigeria (BEKESSY et al., 1976; SINGER et COHEN, 1980; MOLINEAUX et GRAMICCIA, 1980), ainsi que pour diverses autres études en Afrique (KRAFSUR et ARMSTRONG, 1978; CARNEVALE et al., 1982; VERCRUYSE et al., 1983; COOSEMANS, 1985; GAZIN et al., 1988).

Dans cette étude, ce modèle est appliqué aux résultats de plusieurs séries d'enquêtes effectuées chez les écoliers d'un village des environs de Brazzaville où le paludisme est holoendémique avec de faibles variations saisonnières de transmission. Les différentes

(*) ORSTOM, Laboratoire de Paludologie, BP 1386, Dakar, Sénégal.
(**) Manuscrit n° 1336. Accepté le 18 mai 1993.

valeurs des taux d'incidence et de guérison parasitologiques obtenues selon les enquêtes et l'intervalle de temps entre deux prélèvements consécutifs (8 jours, 2 semaines, 2 mois et 4 mois) sont comparées. Pour le taux d'incidence parasitologique, ces valeurs sont également comparées à celle obtenue directement à partir du suivi à 2 jours d'intervalle d'un groupe d'enfants dont la goutte épaisse était initialement négative. Nos observations suggèrent que le risque d'une mauvaise estimation des taux d'incidence et de guérison parasitologiques, du fait d'un intervalle trop important entre les prélèvements, a probablement été insuffisamment pris en compte jusqu'à présent.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Zone d'étude

Le village de Linzolo est situé à 25 km au sud-ouest de Brazzaville (Congo). Il compte approximativement un millier d'habitants dont l'activité principale est l'agriculture traditionnelle. Une étude longitudinale comprenant de nombreuses investigations entomologiques, cliniques et biologiques a été entreprise dans ce village de 1980 à 1984. La transmission du paludisme était pérenne avec de faibles variations saisonnières (TRAPE et ZOULANI, 1987). Entre octobre et juin, le nombre moyen de piqûres infectées par personne était de six par semaine. De la mi-juin à septembre, la transmission diminuait, avec en moyenne une piqûre infectée par personne par semaine. La prévalence moyenne du paludisme atteignait un maximum de 83 % chez les enfants de 10-14 ans et un minimum de 39 % chez les adultes de plus de 40 ans (TRAPE, 1987). Les indices plasmodiques moyens de *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* étaient respectivement de 80,0 %, 18,6 % et 4,5 % chez les enfants de 5-14 ans. Ils n'ont pas présenté de fluctuation saisonnière, sauf dans le cas *P. malariae* dont la prévalence a atteint 30,9 % en février-mars 1983. L'incidence clinique du paludisme était en moyenne de 4 accès palustres par an chez les enfants de 5-6 ans et diminuait jusqu'à un accès palustre par an chez les enfants de 11-13 ans (TRAPE *et al.*, 1987).

Modèles

On trouvera dans BAILEY (1982) une discussion des modèles utilisés, notamment les concepts sur lesquels ils reposent, ainsi que leur place dans le développement de la modélisation du paludisme.

Estimation des taux d'incidence et de guérison parasitologiques à partir des fréquences de transition (BEKESY *et al.*, 1976)

Si on admet que, dans une population donnée et un intervalle de temps donné, les personnes dont la

goutte épaisse est négative deviennent positives à un taux constant h et que les positifs deviennent négatifs à un taux constant r , le taux d'incidence parasitologique h et le taux de guérison parasitologique r peuvent être estimés à partir des fréquences de transition de positif à négatif et de négatif à positif lors de deux prélèvements successifs chez un même groupe de personnes selon les formules suivantes :

$$h = - \frac{\alpha}{(\alpha + \beta) t} \log (1 - \alpha - \beta)$$

$$r = - \frac{\beta}{(\alpha + \beta) t} \log (1 - \alpha - \beta)$$

où α est la proportion de positifs, à la deuxième enquête, dans les négatifs à la première enquête ($\alpha = N_{-+}/N_{-+} + N_{--}$), β est la proportion de négatifs, à la deuxième enquête, dans les positifs à la première enquête ($\beta = N_{+-}/N_{++} + N_{+-}$) et t est l'intervalle de temps, exprimé en jours, entre les enquêtes.

Estimation des taux d'incidence et de guérison parasitologiques à partir de prélèvements séquentiels chez des sujets initialement négatifs

L'acquisition de l'infection chez des individus négatifs peut être décrite par l'équation suivante (MUENCH, 1959) :

$$y(t) = 1 - e^{-ht}$$

où y est la proportion infectée, h le taux d'inoculation, et t la durée du temps d'observation.

Réarrangée, cette équation donne la valeur suivante du taux d'inoculation :

$$h = - \log (1 - y)/t$$

qui peut être calculée par régression des valeurs successives de $y(t)$ dans une cohorte de n individus négatifs suivis longitudinalement. La variance de h est donnée par la formule :

$$\text{var}(h) = y/(n - ny) t^2$$

Si on admet que lors de l'enquête initiale visant à identifier les sujets négatifs, la proportion p de sujets positifs représente l'indice plasmodique à l'équilibre, le taux de guérison parasitologique r peut être obtenu à partir des valeurs de h et p :

$$r = (h - ph)/p.$$

Données parasitologiques utilisées

Les données parasitologiques utilisées proviennent de quatre séries d'enquêtes chez les écoliers de 6 à 14 ans de Linzolo. Les gouttes épaisses ont été lues par l'auteur selon une méthode précédemment décrite (TRAPE, 1985), comprenant notamment l'examen

systématique de 200 champs microscopiques pour chaque lame (environ 0,5 µl de sang examiné).

Enquêtes à deux et quatre mois d'intervalle

Effectuées le 27 novembre 1980, le 28 janvier 1981 et le 2 avril 1981, elles ont permis d'obtenir 140 paires de gouttes épaisses espacées de 62 jours, 150 paires espacées de 64 jours et 153 paires espacées de 126 jours.

Enquêtes à deux semaines d'intervalle

Effectuées le 23 février et le 9 mars 1983, elles ont permis d'obtenir 126 paires de prélèvements espacés de 14 jours.

Enquêtes à une semaine d'intervalle

Effectuées entre le 12 mai et le 24 juin 1981, elles ont comporté six prélèvements successifs chez une cohorte de 40 enfants. Elles ont permis d'obtenir 175 paires de prélèvements espacés en moyenne de 8,4 jours.

Enquêtes à deux jours d'intervalle

Entre le 23 février et le 11 mars 1983, 27 enfants (sur les 29 négatifs parmi 176 enfants étudiés) dont la goutte épaisse était négative à J0 ont été re-prélevés à J7, J9, J12, J14 et J16.

RÉSULTATS

Taux d'incidence et de guérison parasitologiques de *P. falciparum*

Sur le tableau I sont indiqués, selon les enquêtes et l'intervalle de temps entre les prélèvements, les différentes valeurs des taux d'incidence et de guérison parasitologiques calculées à partir du modèle de BEKESSY *et al.* (1976). Sont également calculés : la

durée moyenne des épisodes parasitémiques (1/r), la durée moyenne des périodes négatives (1/h) et l'indice plasmodique à l'équilibre (h/h + r). On observe que les estimats du taux journalier d'incidence parasitologique varient de 0,0529 à 0,0119, soit une durée moyenne des périodes négatives variant de 19 à 84 jours. Pour le taux journalier de guérison parasitologique, les estimats ont varié de 0,0198 à 0,0043, soit une durée moyenne des épisodes de parasitémie patente variant de 51 à 233 jours.

Sur la figure 1 est indiquée, pour la cohorte de 27 enfants initialement négatifs, l'incidence cumulée de *P. falciparum* durant 16 jours de suivi. A partir de ces données, on obtient un taux journalier d'inci-

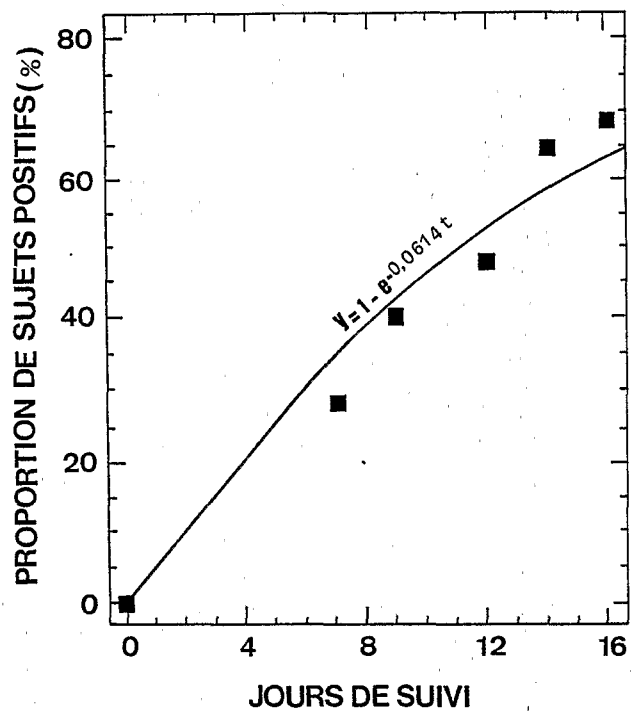


Fig. 1. — Incidence de *P. falciparum* sur une période de 16 jours dans une cohorte de 27 enfants négatifs en début de suivi. Linzolo (Congo), 23 février-11 mars 1983.

Tab. I. — *P. falciparum* : fréquences de transition et estimats parasitologiques en fonction de l'intervalle de temps entre les prélèvements.

Intervalle entre les enquêtes (jours)	Fréquence de transition		Taux d'incidence h ± sh	Taux de guérison r ± sr	Durée périodes négatives (1/h)	Durée périodes positives (1/r)	Indice plasmodique à l'équilibre h / (h + r)	Indice plasmodique moyen
	N- + /N-	N+ -/N+						
8,4	13 / 39	18 / 148	0,0529 ± 0,0148	0,0198 ± 0,0050	18,9 (14,7-26,2)	50,5 (40,3-67,6)	0,728	0,773
14	12 / 24	13 / 104	0,0560 ± 0,0180	0,0140 ± 0,0044	17,9 (13,5-26,3)	71,4 (54,3-104,2)	0,800	0,809
63	39 / 58	43 / 232	0,0243 ± 0,0061	0,0067 ± 0,0017	41,2 (32,9-54,9)	149,3 (119 - 200)	0,784	0,793
126	23 / 36	27 / 117	0,0119 ± 0,0042	0,0043 ± 0,0015	84 (62,1-129,9)	232,6 (172,4-357,1)	0,735	0,752

Tab. II. — *P. malariae* : fréquences de transition et estimats parasitologiques en fonction de l'intervalle de temps entre les prélèvements.

Intervalle entre les enquêtes (jours)	Fréquence de transition		Taux d'incidence $h \pm sh$	Taux de guérison $r \pm sr$	Durée périodes négatives (1/h)	Durée périodes positives (1/r)	Indice plasmodique à l'équilibre $h / (h + r)$	Indice plasmodique moyen
	N- / N-	N+ / N+						
8,4	7 / 153	10 / 34	0,0067 $\pm 0,0026$	0,0428 $\pm 0,0137$	149,3 (107,6-243,9)	23,4 (17,7 - 34,4)	0,135	0,174
14	10 / 88	11 / 40	0,0103 $\pm 0,0034$	0,0249 $\pm 0,0077$	97,1 (73,0 - 144,9)	40,2 (30,7 - 58,1)	0,293	0,309
63	36 / 248	30 / 42	0,0053 $\pm 0,0014$	0,0259 $\pm 0,0071$	188,7 (149,2-256,4)	38,6 (30,3 - 53,2)	0,167	0,155
126	18 / 136	15 / 17	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	0,121

dence parasitologique de $0,0614 \pm 0,0035$, soit une durée moyenne de 16,3 jours pour les périodes négatives. Si on considère que 82,6 % (le pourcentage d'individus dont la goutte épaisse était positive à J0) représente une bonne approximation de l'indice plasmodique à l'équilibre, on calcule que le taux de guérison parasitologique était de 0,0129, soit une durée moyenne de 77,5 jours pour les épisodes de parasitémie patente.

Taux d'incidence et de guérison parasitologiques de *P. malariae*

Pour les enquêtes à intervalle de 8 jours, 2 semaines et 2 mois (tableau II), les différents estimats du taux

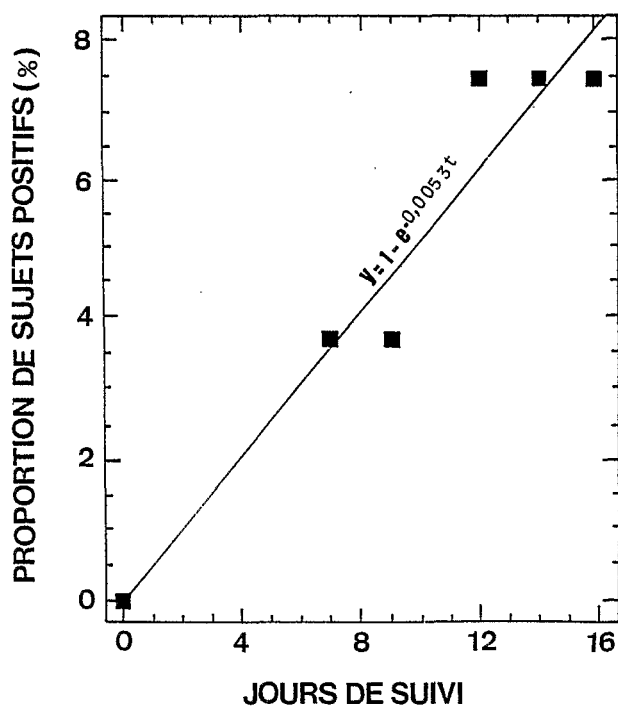


Fig. 2. — Incidence de *P. malariae* sur une période de 16 jours dans une cohorte de 27 enfants négatifs en début de suivi. Linzolo (Congo), 23 février-11 mars 1983.

journalier d'incidence parasitologique ont varié de 0,0053 à 0,0103, soit une durée moyenne des périodes négatives variant de 97 à 189 jours. Ceux du taux de guérison parasitologique ont varié de 0,0428 à 0,0249, soit une durée moyenne des périodes de parasitémie patente variant de 23 à 40 jours. Pour les prélèvements à quatre mois d'intervalle, le modèle était inapplicable car la somme des fréquences de transition α et β était supérieure à 1.

Le suivi de la cohorte d'enfants négatifs (fig. 2) a indiqué un taux journalier d'incidence parasitologique de $0,0053 \pm 0,0003$, soit une durée moyenne des périodes négatives de 189 jours. Si on admet que 31,6 % (le pourcentage d'enfants trouvés positifs pour *P. malariae* dans la population de référence) représentait une bonne approximation de la prévalence à l'équilibre de cette espèce, le taux de guérison parasitologique était de 0,0115 et la durée moyenne des épisodes de parasitémie patente était de 87 jours.

Taux d'incidence et de guérison parasitologiques de *P. ovale*

Le calcul des taux d'incidence et de guérison parasitologiques par le modèle de BEKESY *et al.* (1976) n'a été possible que pour les enquêtes à 8 jours d'intervalle (tableau III). Pour les autres enquêtes, la somme des fréquences de transition α et β était supérieure à 1. Les valeurs obtenues ont été 0,0048 pour le taux journalier d'incidence parasitologique et 0,1540 pour le taux journalier de guérison parasitologique. La durée moyenne des épisodes de parasitémie était de 6,5 jours et la durée moyenne des périodes négatives était de 208 jours.

Le suivi de la cohorte de 27 enfants a indiqué un taux journalier d'incidence parasitologique de $0,0058 \pm 0,0005$ (fig. 3), soit une durée moyenne des périodes négatives de 172 jours. Si on admet que 4,0 % (le pourcentage d'enfants trouvés positifs pour *P. ovale* dans la population de référence) représentait une bonne approximation de la prévalence à l'équilibre de cette espèce, le taux de gué-

Tab. III. — *P. ovale* : fréquences de transition et estimats parasitologiques en fonction de l'intervalle de temps entre les prélèvements.

Intervalle entre les enquêtes (jours)	Fréquence de transition		Taux d'incidence $h \pm sh$	Taux de guérison $r \pm sr$	Durée périodes négatives (1/h)	Durée périodes positives (1/r)	Indice plasmodique à l'équilibre $h / (h + r)$	Indice plasmodique moyen
	N- + /N-	N+ -/N+						
8,4	4 / 178	5 / 7	0,0048 $\pm 0,0028$	0,1540 $\pm 0,0760$	208,3 (131,6 - 500)	6,5 (4,3 - 12,8)	0,030	0,035
14	4 / 121	7 / 7	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	0,043
63	11 / 280	10 / 10	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	0,036
126	5 / 146	7 / 7	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	0,039

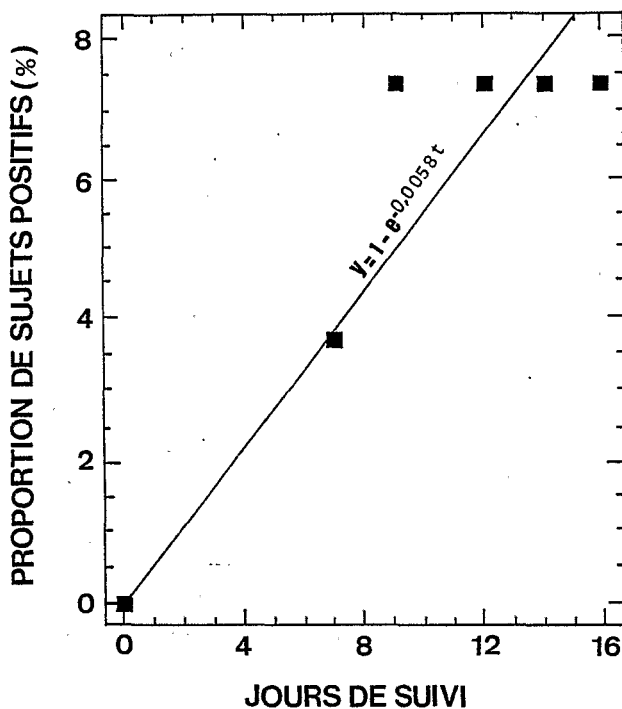


Fig. 3. — Incidence de *P. ovale* sur une période de 16 jours dans une cohorte de 27 enfants négatifs en début de suivi. Linzolo (Congo), 23 février-11 mars 1983.

rison parasitologique était de 0,1400 et la durée moyenne des épisodes de parasitémie patente était de 7,1 jours.

DISCUSSION

Les taux d'incidence et de guérison parasitologiques des différentes espèces plasmodiales peuvent varier considérablement en fonction de plusieurs facteurs, essentiellement le niveau de la transmission avant et pendant la période d'étude, l'âge des sujets, leur statut immunitaire et l'utilisation d'antipaludi-

ques. Pour une population donnée vivant en zone d'endémie stable, ce sont surtout les fluctuations de la transmission qui sont susceptibles de faire varier les taux d'incidence et de guérison parasitologiques lors d'enquêtes successives.

Nos données montrent un grand éventail de variation chez les écoliers de Linzolo. Elles suggèrent que ces variations ne reflètent que pour une faible part celles de la transmission — les données entomologiques recueillies parallèlement (TRAPE et ZOULANI, 1987) ne montrent que peu de différences entre les périodes d'études —, mais essentiellement l'adéquation plus ou moins bonne des données parasitologiques recueillies à leur analyse par le modèle de BEKESSY *et al.* (1976). Ainsi, pour *P. falciparum*, la discordance a été considérable entre les estimats utilisant les données recueillies à 62-64 jours et 126 jours d'intervalle, bien qu'il s'agisse de la même période de quatre mois, alors que ceux utilisant les données à deux jours, huit jours et deux semaines d'intervalle ont été très proches, malgré des périodes d'enquête différentes. Surtout, il apparaît clairement que le risque d'erreur en utilisant le modèle de BEKESSY *et al.* (1976) augmente rapidement avec l'intervalle de temps entre les prélèvements, cela en raison des vitesses élevées de transition de négatif à positif et de positif à négatif dans la population étudiée. Pour de longs intervalles entre les prélèvements, une des conditions d'application du modèle disparaît : le processus mesuré n'est plus Markovien, l'état d'un individu à une enquête ne dépendant plus de son état à l'enquête précédente mais de la prévalence parasitaire (p). Les taux apparents mesurés tendent respectivement vers p/t pour le taux d'incidence parasitologique et vers $(1 - p)/t$ pour le taux de guérison parasitologique.

La courte durée des épisodes de parasitémie patente chez des écoliers de Linzolo peut être expliquée en partie par une forte utilisation d'antipaludiques (TRAPE *et al.*, 1987). Toutefois, le développement de l'immunité est probablement le facteur essentiel dans ce groupe d'âge.

Pour *P. ovale*, le calcul des taux d'incidence et de guérison parasitologiques n'a été possible que pour les enquêtes à 2 et 8 jours d'intervalle. En fait, la durée des épisodes de parasitémie excédait rarement 10 jours et cela explique probablement pourquoi le modèle s'est révélé inutilisable pour les autres enquêtes. L'immunité est certainement le seul facteur responsable de la brièveté des infections.

L'analyse des résultats de *P. malariae* montre également qu'un court intervalle de temps entre les prélèvements est essentiel pour éviter des estimations erronées. Toutefois, la prévalence de *P. malariae* a sensiblement varié entre les enquêtes, ce qui limite l'interprétation des résultats. La prévalence élevée de *P. malariae* en février-mars 1983 a été associée à une brève pullulation inexplicée de *A. funestus* le mois précédent.

A notre connaissance, tous les calculs de taux d'incidence et de guérison parasitologiques du paludisme dans des populations africaines ont jusqu'à présent été effectués à partir de données collectées à des intervalles variant entre quatre et dix semaines (BEKESSY *et al.*, 1976; KRAFSUR et ARMSTRONG, 1978; MOLINEAUX et GRAMICCIA, 1980; CARNEVALE *et al.*, 1982; VERCRUYSE *et al.*, 1983; COOSEMANS, 1985; GAZIN *et al.*, 1988). Comme il est impossible de connaître *a priori* la limite supérieure de l'intervalle de temps entre les prélèvements permettant une estimation correcte, il apparaît essentiel de prévoir un recueil de données le plus étroit possible afin de limiter les problèmes d'interprétation des résultats. A Linzolo, un intervalle d'une semaine entre les prélèvements apparaît comme la limite maximum acceptable pour l'estimation simultanée des taux d'incidence et de guérison parasitologiques des trois espèces plasmodiales. Pour *P. falciparum* étudié seul, le risque d'erreur augmente rapidement quand l'intervalle entre les prélèvements dépasse trois semaines.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAILEY (N. T. J.). — *The biomathematics of Malaria*. London, Griffin, 1982.
2. BEKESSY (A.), MOLINEAUX (L.) & STOREY (Y.). — The estimation of incidence and recovery rates of *Plasmodium falciparum* parasitaemia from longitudinal data. *Bull. O. M. S.*, 1976, 54, 685-693.
3. CARNEVALE (P.), LALLEMANT (M.), MOLINIER (M.), MOUCHET (J.) & COZ (J.). — L'évaluation des seuils critiques de transmission du paludisme en zone d'endémie stable. *Rev. Epidém. Santé Publ.*, 1982, 30, 49-70.
4. COOSEMANS (M. H.). — Comparaison de l'endémie malarienne dans une zone de riziculture et dans une zone de culture de coton dans la plaine de la Ruzizi, Burundi. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1985, 65, (suppl. 2), 187-200.
5. GAZIN (P.), ROBERT (V.), COT (M.) & CARNEVALE (P.). — *Plasmodium falciparum* incidence and patency in a high seasonal transmission area of Burkina Faso. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1988, 82, 50-55.
6. KRAFSUR (E. S.) & ARMSTRONG (J. L.). — An integrated view of entomological and parasitological observations on falciparum malaria in Gambela, Western Ethiopia lowlands. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1978, 72, 348-355.
7. MOLINEAUX (L.) & GRAMICCIA (G.). — *The Garki project*. Geneva, World Health Organization, 1980.
8. MUENCH (H.). — *Catalytic models in epidemiology*. Cambridge: Harvard University Press, 1959.
9. SINGER (B.) & COHEN (J. E.). — Estimating malaria incidence and recovery rates from panel surveys. *Math. Biosci.*, 1980, 49, 273-305.
10. TRAPE (J. F.). — Rapide evaluation of malaria parasite density and standardization of thick smear examination for epidemiological investigations. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1985, 79, 181-184.
11. TRAPE (J. F.). — Études sur le paludisme dans une zone de mosaïque forêt-savane d'Afrique centrale, la région de Brazzaville. II — Densités parasitaires. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1987, 80, 520-531.
12. TRAPE (J. F.) & ZOULANI (A.). — Études sur le paludisme dans une zone de mosaïque forêt-savane d'Afrique centrale, la région de Brazzaville. I — Résultats des enquêtes entomologiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1987, 80, 84-99.
13. TRAPE (J. F.), ZOULANI (A.) & QUINET (M. C.). — Assessment of the incidence and prevalence of clinical malaria in semi-immune children exposed to intense and perennial transmission. *Am. J. Epidem.*, 1987, 126, 193-201.
14. VERCRUYSE (J.), JANCLOES (M.) & VAN DE VELDEN (L.). — Epidemiology of falciparum malaria in an urban area of Senegal. *Bull. O. M. S.*, 1983, 61, 821-831.