

ARTICLE ORIGINAL

ETUDE DE L'ACQUISITION DE LA PREMUNITION EN ZONES D'HOLO- ET DE MESO-ENDEMIIE PALUSTRE A DIELMO ET A NDIOP (SENEGAL) : RESULTATS PRELIMINAIRES, 1990-1994

C. ROGIER, J.-F. TRAPE

En zone de forte endémie palustre, l'acquisition au cours des premières années de vie d'une immunité contre les formes graves du paludisme et la diminution avec l'âge de l'incidence des accès palustres et de la densité parasitaire ont été décrites depuis longtemps. Les mécanismes de cette immunité de prémunition contre *Plasmodium falciparum* restent cependant mal connus. Leur compréhension pourrait être décisive pour la mise au point d'un vaccin antipaludique.

Une approche possible pour l'étude de l'immunité dans le paludisme est le suivi longitudinal de personnes vivant en zone d'endémie et naturellement exposées à des infections répétées. Dans ce but, les populations de deux villages sénégalais, l'un en zone holo-endémique (Dielmo, transmission continue) et l'autre en zone méso-endémique (Ndiop, transmission saisonnière), sont suivies depuis respectivement 1990 et 1993 dans le cadre d'un programme de recherche associant les Instituts Pasteur de Dakar et de Paris, l'ORSTOM, et l'Université de Dakar, programme auquel collaborent plusieurs laboratoires d'autres pays européens. Deux populations stables de faible effectif ont été choisies pour être très étroitement suivies pendant plusieurs années. Notre objectif était de permettre l'analyse intégrée de données recueillies chez des personnes de tous âges dont les histoires individuelles seraient clairement définies sur les plans épidémiologique, clinique, biologique et immunologique.

Dans cet article nous présentons les premiers résultats de l'étude de l'acquisition de la prémunition à Dielmo et à Ndiop. Nous montrons également que les données recueillies sur les relations entre la transmission et la morbidité palustre dans ces deux populations ont des implications majeures pour l'ensemble des stratégies de lutte antipaludique en Afrique tropicale basées sur une réduction de la transmission, par exemple celles qui font appel aux moustiquaires imprégnées d'insecticide rémanent.

— Travail du Laboratoire d'Epidémiologie, Institut Pasteur, Dakar, Sénégal (C.R., médecin des armées) et du Laboratoire de Paludologie, ORSTOM, Dakar, Sénégal (J.F.T., MD PhD).

— Correspondance : Christophe ROGIER, Laboratoire d'Epidémiologie, Institut Pasteur, BP 1386, Dakar, Sénégal.

(Med. Trop. 1995 ; 55 : 71S-76S)

MATERIEL ET METHODES

Le tableau I rassemble les caractères des villages de Dielmo et de Ndiop. Le village de Dielmo et la méthodologie utilisée ont déjà été décrits (1,2). Le village de Ndiop en est distant de 5 kilomètres. Les critères de choix des deux villages ont été l'endémicité palustre, la faible médicalisation et la proximité des laboratoires de Dakar (fig. 1).

Tableau I - Présentation des deux villages d'étude.

	Dielmo holo-endémie	Ndiop méso-endémie
Population (< 15 ans)	250 (47%)	350 (48%)
Transmission Vecteurs	pérenne <i>A. gambiae</i> s.s.	saisonnière stricte <i>A. arabiensis</i> <i>A. funestus</i>
Nombre de piqûres infestantes/personne/ an	100 à 300	10 à 30
Indices plasmodiques (%) :		
— <i>Plasmodium falciparum</i>	72	27
— <i>Plasmodium malariae</i>	21	3
— <i>Plasmodium ovale</i>	6	0,3
Indice splénique (2 - 9 ans) (%)	85	18

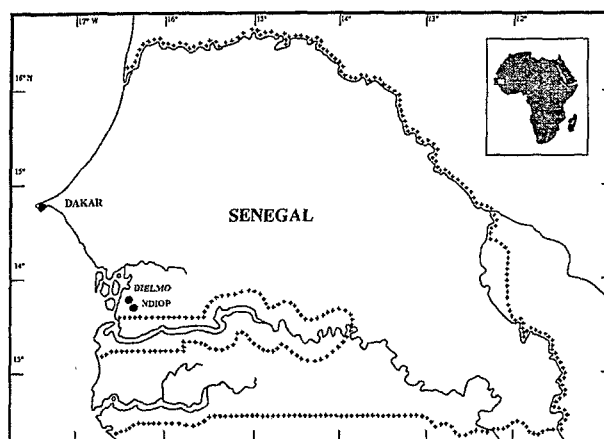


Figure 1 - Carte du Sénégal.

L'intensité de la transmission du paludisme est environ 10 fois plus forte à Dielmo qu'à Ndiop (1,2,3). Ceci est dû à la présence d'une petite rivière à Dielmo. Ses rives marécageuses servent de gîtes larvaires permanents.

Des stations de terrain ont été construites dans chaque village pour le projet : elles comprennent un laboratoire, un dispensaire et des cases d'habitation.

Le consentement éclairé des participants a été obtenu avant le début de l'étude. Il a été renouvelé une à deux fois par an au cours d'assemblées où les objectifs et les protocoles d'étude sont exposés en détail et au cours d'entretiens organisés dans chaque maisonnée. Les protocoles utilisés sont comparables dans les deux villages.

Le suivi comprend l'évaluation de la transmission par capture de moustiques sur homme (12 à 18 hommes-nuit par mois) et l'estimation de l'indice sporozoïtique par dissection et par méthode immuno-enzymatique (ELISA CSP, spécifique d'espèce plasmodiale), une surveillance parasitologique de toute la population par gouttes épaisses (GE) systématiques effectuées avec une fréquence variant de deux par semaine à une par mois, une enquête démographique et un bilan clinique et biologique (groupes sanguins ABO Rhésus, groupes HLA, électrophorèse de l'hémoglobine, numération formule sanguine, activité de la G6PD, parasitologie des urines et des selles, biochimie des urines par bandelette réactive Multistix®) à l'inclusion de chaque habitant, une surveillance clinique par la présence permanente (24h/24h) d'une équipe médicale dans le village et par la recherche active des cas par examen ou interrogatoire quotidien de tous les villageois, l'enregistrement régulier de paramètres nutritionnels, de l'utilisation de moustiquaires, des caractéristiques de l'habitat et la recherche de prises occultes d'antipaludiques (test colorimétrique urinaire systématique). Des prélèvements systématiques de sang capillaire sont effectués mensuellement chez tous les villageois et lors des épisodes pathologiques. Des prélèvements de sang veineux sont effectués une à deux fois par an. Ces prélèvements sont destinés aux études immunologiques (4

à 12) et de biologie moléculaire. Pour chaque épisode pathologique pouvant faire évoquer un accès palustre, des gouttes épaisses supplémentaires et un examen clinique standardisé sont effectués. Le diagnostic des accès palustres est basé sur la densité parasitaire (13,14,15). Les accès simples sont traités par Quinimax® en cure de 3 jours par voie orale. Nous avons comparé l'efficacité des traitements oraux de 3 jours et de 7 jours. Les questionnaires cliniques en langues vernaculaires ont été mis au point et validés par une étude ethno-linguistique (16).

RÉSULTATS

Les études parasitologiques et cliniques ont montré que personne n'est jamais complètement protégé contre les infections plasmodiales et que des accès palustres sont observés dans tous les groupes d'âge.

Immunité anti-parasite

L'acquisition de l'immunité anti-parasite se traduit à Dielmo par une diminution de la prévalence parasitaire après l'adolescence (fig. 2A). Les méthodes d'amplification génique (PCR), par leur plus grande sensibilité, ont montré qu'en réalité l'indice plasmodique est comparable chez les adultes et chez les enfants. Il est supérieur à 90% dans toutes les classes d'âge à Dielmo (17). Ainsi, la prévalence parasitaire ne semble pas être un indicateur pratique de l'immunité anti-parasite.

La densité parasitaire diminue avec l'âge (fig. 2B). Chez une personne donnée, la densité parasitaire dépend à la fois de l'âge et du nombre de souches plasmodiales différentes distinguables par PCR, indépendamment l'un de l'autre. L'effet de l'âge reflète probablement l'acquisition de l'immunité. La complexité de l'infection augmente avec le niveau d'exposition à la transmission (18,19) et diminue avec l'âge de la personne (20). L'immunité anti-parasite se manifeste à la fois en diminuant la complexité de l'infection et la quantité de parasites, toutes

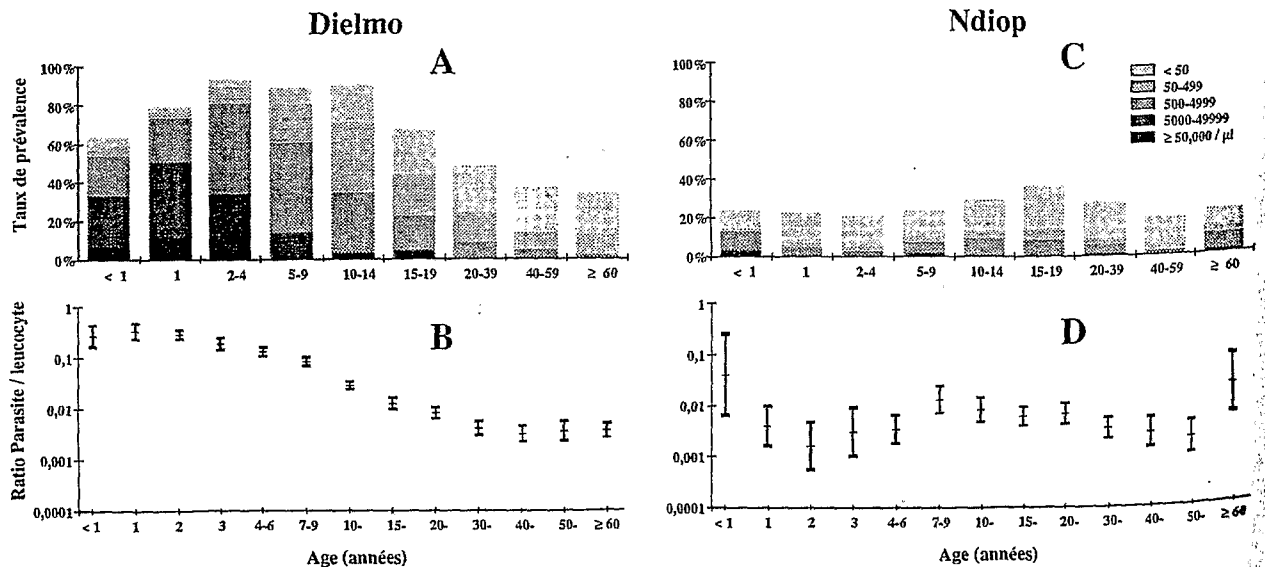


Figure 2 - Densité parasitaire des trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* par groupes d'âge. Prévalence des classes de densité parasitaire (A) et densité parasitaire moyenne (moyenne géométrique, intervalle de confiance à 95%)(B) à Dielmo et à Ndiop (C et D).

souches confondues (O. PUIJALON et al., en préparation). La densité parasitaire n'est cependant pas un indicateur pratique du niveau de cette immunité. Elle est soumise à des variations importantes chez une même personne et elle dépend du niveau d'exposition récent à la transmission. Cela limite son utilisation dans la comparaison du niveau de protection de populations soumises récemment à des niveaux de transmission différents. Ainsi, les habitants de Ndiop ont des prévalences parasitaires et des parasitémies moyennes inférieures à celles des habitants de Dielmo alors que leur immunité anti-parasite est probablement plus faible (Fig. 2C et 2D).

Le délai de réinfection après un traitement radical est un autre indicateur de l'immunité anti-parasite. La mise en évidence de la réinfection est soumise à des fluctuations moindres que la détermination de la densité parasitaire. En janvier et en août 1992, 152 habitants de Dielmo ont été traités pendant 7 jours par quinine (Quinimax®) puis suivis par une goutte épaisse hebdomadaire pendant 14 semaines (21). Le délai de réinfection était plus long chez les personnes les plus âgées (fig. 3A), chez les utilisateurs de moustiquaire (figure 3B) et chez les porteurs de l'hémoglobine AS (figure 3C).

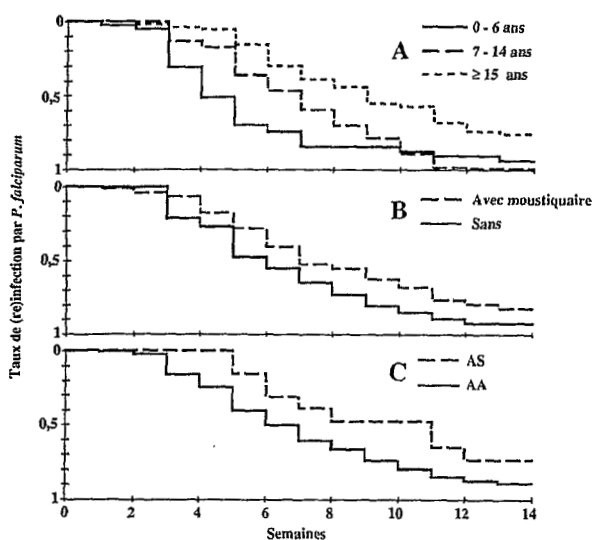


Figure 3 - Taux de réinfection par *Plasmodium falciparum* en fonction du temps, en semaines, après la fin du traitement radical. Seuil de détection de la réinfection : 2 parasites/ μ l. Travail effectué à Dielmo en janvier-avril et août-novembre 1992, en fonction des groupes d'âge (A), de l'utilisation d'une moustiquaire (B) et du type d'hémoglobine, AA et AS (C).

Les moustiquaires utilisées à Dielmo ne sont pas imprégnées d'insecticide et sont souvent trouées. Un modèle de Cox stratifié sur l'âge permet d'estimer le risque de repositivation en fonction des paramètres présentés dans le tableau II.

Indépendamment de l'âge et des autres facteurs, l'hémoglobine AS et l'utilisation d'une moustiquaire divisent respectivement par 2,2 (IC 95% : 1,2-4,5) et 1,6 (1,1-2,3) le risque hebdomadaire de réinfection. Ce risque est d'autant plus élevé que la densité parasitaire avant

Tableau II - Estimation des ratio de risque hebdomadaire de réinfection par *Plasmodium falciparum* après une cure radicale (Quinimax® comprimés, 7 jours). Modèle de COX stratifié sur l'âge. Suivi de 14 semaines, Dielmo, janvier-avril et août-novembre 1992.

Facteurs	RR	IC 95%	p
Hémoglobine AS	0,45	0,22-0,88	0,02
Utilisation d'une moustiquaire	0,62	0,43-0,88	0,01
Densité parasitaire avant traitement	2,30	1,70-3,10	0,01

RR : ratio de risque ; IC : intervalle de confiance ; p : degré de signification.

le traitement est élevée. Une densité parasitaire avant traitement plus élevée de 8.000 trophozoïtes/microlitre correspond à une multiplication du risque par 2,3 (1,7-3,1). Ainsi, le délai de réinfection permet d'évaluer l'immunité anti-parasite tant contre les formes pré-érythrocytaires comme le suggère l'effet des moustiquaires que contre les formes érythrocytaires comme le montre l'effet de l'hémoglobine AS. L'introduction des résultats qualitatifs ou quantitatifs de tests immunologiques dans le modèle de COX permet d'évaluer leur liaison avec le niveau de protection anti-parasite en tenant compte des autres facteurs. Ainsi, cette méthode est utilisable pour l'identification des mécanismes de l'immunité anti-parasite et leurs cibles antigéniques.

Immunité anti-maladie

L'immunité anti-maladie se traduit par une diminution progressive avec l'âge du risque d'accès palustre (22). Pour évaluer ce risque, il faut préalablement définir l'accès palustre. En zone de forte endémie où la majorité de la population est infectée sans présenter de symptôme, la simple présence de trophozoïtes sur une goutte épaisse ne suffit pas à attribuer un épisode pathologique au paludisme. Au cours des quatre premiers mois de suivi de la population de Dielmo, nous avons étudié la relation entre les variations de la parasitémie et la survenue de signes cliniques au niveau individuel. Pour cela, nous avons effectué deux gouttes épaisses systématiques par semaine chez chaque villageois. Nous avons démontré l'existence d'un effet seuil de la densité parasitaire à *Plasmodium falciparum* sur la survenue de fièvre chez des personnes continuellement exposées à une transmission intense et pérenne (14,15). Le niveau de ce seuil diminue avec l'âge (Fig.4).

Son dépassement multiplie par 44 (IC95% :14-145) le risque individuel d'hyperthermie (Fig.5). Sur 4963 GE effectuées en période asymptomatique, plus de 3 jours avant ou après toute manifestation clinique, seulement 14 (0,3%) avaient une densité parasitaire supérieure au seuil. L'existence d'un effet seuil permet ainsi le diagnostic individuel des accès palustres et l'évaluation individuelle du niveau d'immunité anti-maladie.

La surveillance clinique quotidienne de petites populations permet de détecter entre 8 et 12 fois plus d'accès palustres que les visites hebdomadaires ou la

surveillance passive utilisées au cours des essais vaccinaux récemment publiés (23). Cela nous incite à promouvoir le suivi intensif de petites populations comme alternative plus puissante et moins coûteuse aux protocoles actuels d'essais vaccinaux de phase II.

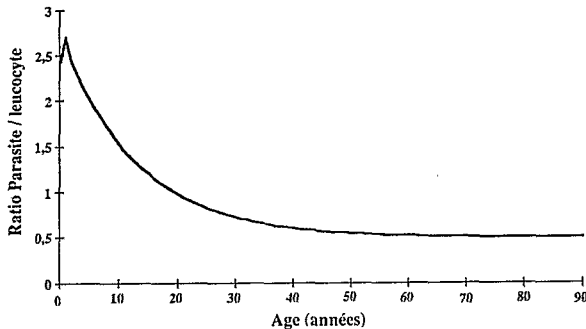


Figure 4 - Niveau du seuil pyrogénique en fonction de l'âge, Dielmo, paludisme holo-endémique.

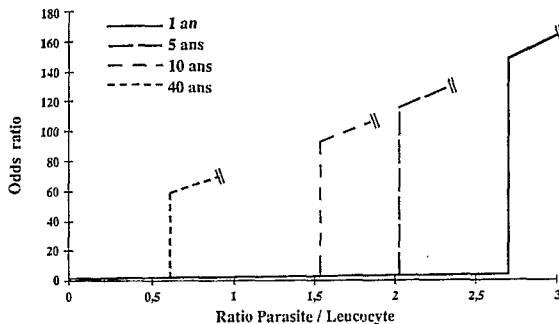


Figure 5 - Estimation des odds ratio individuels de fièvre en fonction de la densité parasitaire et de l'âge, Dielmo, paludisme holo-endémique, modèle de régression logistique à effet aléatoire.

L'analyse séquentielle des infections plasmodiales asymptomatiques par les outils de biologie moléculaire a permis de montrer que les souches présentes chez une personne donnée pouvaient être totalement renouvelées en l'espace de 15 jours, parfois en 2 à 4 jours seulement (17,19), et que la vitesse de ce renouvellement dépendait du niveau de la transmission. Il apparaît aussi que les accès palustres correspondent à des infections récentes par des souches qui n'étaient pas détectées au cours des jours précédents (24). Il semble donc que les accès cliniques soient dus à des infections nouvelles par des souches contre lesquelles le système immunitaire est inefficace plutôt qu'à une diminution du contrôle immunologique de souches déjà présentes.

Dès les premières infections (avant l'âge de 2 ans), une protection clinique relative s'instaure indépendamment du nombre de souches plasmodiales rencontrées. Le nombre d'accès palustres est toujours inférieur au nombre de piqûres infectantes reçues, même chez les enfants les plus jeunes (Fig. 6). Cette protection clinique s'améliore avec l'âge et dépend de l'exposition à la transmission. A Dielmo, les enfants ont un risque d'accès maximum à l'âge de 2 ans. Ce risque diminue ensuite

rapidement avant l'âge de 10 ans (Fig. 6B). A Ndiop, le risque maximum est atteint à l'âge de 5 ans et diminue ensuite lentement jusqu'à l'âge adulte (Fig. 6A). A l'âge de 60 ans, un habitant de Dielmo a eu en moyenne 43 accès palustres dont seulement 23% à l'âge adulte. Avec 10 fois moins de piqûres infectantes reçues, un habitant de Ndiop en a eu 62 au même âge, dont 41% à l'âge adulte.

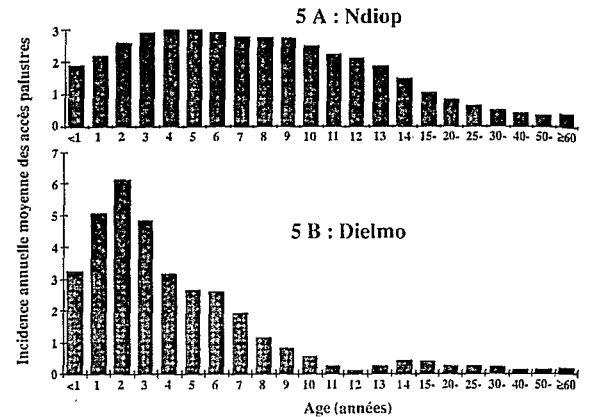


Figure 6 - Incidence annuelle moyenne des accès palustres à *Plasmodium falciparum* en fonction des groupes d'âge à Ndiop, zone méso-endémique (A) et Dielmo, zone holo-endémique (B).

Plusieurs études ayant montré que l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide réduit la mortalité et la morbidité palustre, cette méthode est généralement considérée comme un moyen de lutte efficace contre le paludisme. Cependant, il n'existe jusqu'à présent aucune donnée sur l'efficacité à moyen ou à long terme de ce type d'intervention. Nos observations suggèrent qu'en diminuant d'un facteur 10 la transmission en zone de forte endémie, par des moustiquaires imprégnées, un vaccin bloquant la transmission ou des anophèles transgéniques, on ne diminuerait pas, à moyen et à long terme, l'incidence des accès palustres pour l'ensemble de la communauté. On ne ferait que retarder l'âge de leur survenue (25). Il semble aussi que cela ne diminuerait pas non plus la mortalité palustre globale, mais seulement retarderait l'âge moyen des décès par paludisme comme le suggèrent les résultats de deux études au Congo (26) et en Afrique de l'Est (27). Ceci a des implications majeures pour l'ensemble des stratégies de lutte antipaludique en Afrique tropicale basées sur une réduction de la transmission (28).

Le risque d'accès palustre par piqûre infectante est comparable chez les nourrissons des deux villages. Il est deux fois plus élevé à Ndiop qu'à Dielmo à l'âge de 2 ans, six fois plus élevé à l'âge de 5 ans et 10 à 20 fois plus élevé après l'âge de 10 ans. La relation entre le niveau de protection anti-maladie et les résultats des tests immunologiques peut être évaluée en comparant les deux villages. Des modèles statistiques permettent d'analyser le nombre individuel d'accès palustres en tenant compte du niveau de transmission, de l'âge et des facteurs de confusion potentiels.

Le suivi des femmes avant, pendant et après leurs

grossesses a permis de montrer que même chez les femmes multipares le risque d'accès palustre était multiplié par 3 en période de gestation (29). La lactation diminue aussi l'immunité anti-parasite de la femme (30).

Autres observations

Les accès palustres simples étaient traités à Dielmo par Quinimax® *per os* en 3 jours (25 mg/kg/jour). Nous avons comparé ce traitement à celui de 7 jours dans un essai randomisé. Le traitement court et le traitement long ont une efficacité clinique comparable et une efficacité parasitologique peu différente. Le délai entre la fin du traitement et la survenue de l'accès palustre suivant est comparable après un traitement de 3 jours et un traitement de 7 jours (Figure 7). Cela montre qu'en zone de forte transmission, la réduction de 7 à 3 jours de la durée du traitement n'expose pas à des rechutes cliniques, même dans le cas des très jeunes enfants. Ce résultat pourrait inciter à promouvoir le traitement oral par quinine en cure courte dans les zones d'Afrique tropicale où la résistance à la chloroquine est importante et où la transmission du paludisme est élevée. Une utilisation de la quinine orale à grande échelle pourrait cependant favoriser l'émergence de souches résistantes et induire la réapparition de fièvres bilieuses hémoglobinuriques.

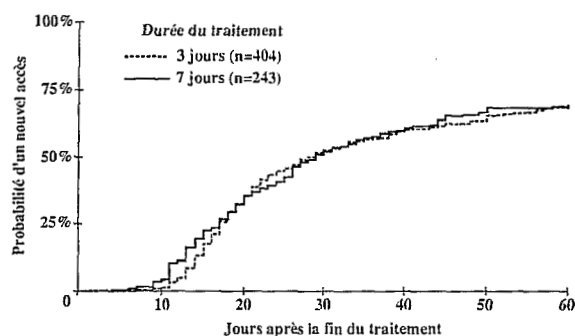


Figure 7 - Délai entre la fin du traitement par quinine d'un accès palustre et la survenue d'un nouvel accès en fonction de la durée du traitement, enfants de moins de 10 ans, Dielmo, juin 1990-mai 1993.

Le suivi étroit des populations de Dielmo et de Ndiop apporte enfin des informations originales sur d'autres aspects du paludisme et d'autres maladies. Le paludisme à *Plasmodium malariae* et à *Plasmodium ovale* fait l'objet d'analyses particulières (1, 31). La cohorte de Dielmo a permis de montrer l'incidence élevée des borrélioses à *Borrelia crociduræ* dans des zones où son vecteur, *Alectroobius sonrai*, est présent, même en faible densité (32-34). Ces villages servent aussi de sites sentinelles pour la surveillance des arboviroses.

CONCLUSION

L'étude de petites populations, comme celles menées à Dielmo et à Ndiop permet d'analyser plus précisément les relations complexes hôte-vecteur-parasite. Cet étroit suivi de cohorte est parfois la seule méthode per-

mettant l'estimation de l'impact potentiel de mesures de lutte antipaludique dans ces types de zones. L'intensité de la surveillance et la multiplicité des données recueillies simultanément compensent la faiblesse des effectifs. En permettant d'évaluer le niveau de protection anti-parasite et antimaladie de chacun des habitants des deux villages, cette étude apporte des informations d'une grande qualité sur l'acquisition de la prémunition. Elle permet ainsi d'étudier précisément ses mécanismes immunologiques et leurs cibles antigéniques.

Remerciements - Ce travail a bénéficié de subventions de la Communauté Economique Européenne, de l'Organisation Mondiale pour la Santé, du Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur et du Ministère de la Coopération et du Développement.

Le Quinimax® a été fourni gracieusement par le Dr. Luc RAVINET (SANOFI WINTHROP A.M.O.). Nous sommes reconnaissants aux populations de Dielmo et de Ndiop pour leur participation à ce projet. Nous remercions également les chercheurs et techniciens qui ont participé à ces études :

- A l'Institut Pasteur à Paris : Pr. Luiz PEREIRA DA SILVA, C. BEHR, S. BONNEFOY, E. BOTTIUS, H. CONTAMIN, P. DAUBERSIE, P. DRUILHE, P. DUBOIS, T. FANDEUR, O. MERCEREAU-PUIJALON, F. NTOUMI.

- A l'Institut Pasteur de Dakar : J.-L. SARTHOU, G. ARIBOT, A. BADIANE, A. BALDÉ, B. CANQUE, B. CISSÉ, A. DIATTA, A. DIEYE, J. FAYE, C. HÉRAUT, J.-C. MICHEL, C. ROUSSILHON, A. TALL, B. THIAM.

- A l'ORSTOM : D. FONTENILLE, E.H. BA, F. BA, A. BADJI, C. BOUGANALI, H. BOUGANALI, N. DIAGNE, M. DIATTA, F. FAYE, L. KONATÉ, L. LOCHOUARN, G. NDIAYE, C. SOKHNA.

REFERENCES

- 1 - TRAPE J.F., ROGIER C., KONATE L., DIAGNE N., BOUGANALI H., CANQUE B., LEGROS F., BADJI A., NDIAYE G., NDIAYE P., BRAHIMI K., FAYE O., DRUILHE P., PEREIRA DA SILVA L. - The Dielmo project : a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; 51 : 123-137.
- 2 - KONATE L., DIAGNE N., BRAHIMI K., FAYE O., LEGROS F., ROGIER C., PETRARCA V., TRAPE J.F. - Biologie des vecteurs et transmission de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale* dans un village de savane d'Afrique de l'Ouest (Dielmo, Sénégal). *Parasite* 1994 ; 1 : 325-333.
- 3 - DIATTA M. - Contribution à l'étude de la transmission du paludisme à Dielmo et à Ndiop (Sine-Saloum, Sénégal) par l'utilisation de la biologie moléculaire. Mémoire de DEA de Biologie animale, Université CAD de Dakar, 1995.
- 4 - DIEYE A., SARTHOU J.L., ROGIER C., TRAPE J.F., HEIDRICH H.G. Réponse cellulaire T in vitro aux antigènes de mérozoïtes en zone de transmission continue du paludisme. *Dakar Médical* 1991 ; 36 : 185-191.
- 5 - BEHR C., SARTHOU J.L., ROGIER C., TRAPE J.F., HUYNH QUAN DAT M., MICHEL J.C., ARIBOT G., DIEYE A., CLAVERIE J.M., DRUILHE P., DUBOIS P. - Antibodies and reactive T cells against the malaria heat-shock protein PF72/HSP70-1 and derived peptides in individuals continuously exposed to *Plasmodium falciparum*. *J. Immunol.* 1992 ; 149 : 3321-3330.
- 6 - DIEYE A., SARTHOU J.L., ROGIER C., TRAPE J.F., LAUNOIS P., HOLDER A.A., HEIDRICH H.G. T cell reactivity against merozoite antigens of *Plasmodium falciparum* and HLA restriction. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992, 47, suppl. ; 221-222.
- 7 - SCHERF A., BEHR C., SARTHOU J.L., PLA M., ROGIER C., TRAPE J.F., PEREIRA DA SILVA L., DUBOIS P. - Multiplicity of T and B cell epitopes in the highly repetitive megadalton antigen of *Plasmodium falciparum*. Immune response in mouse and mala-

- ria infected humans to Pf11-1 derived peptides. *Eur. J. Immunol.* 1993 ; 23 : 1574-1581.
- 8 - DIEYE A., HEIDRICH H.G., ROGIER C., TRAPE J.F., LAUNOIS P., HOLDER A.A., SARTHOU J.L. - Lymphocyte response to *Plasmodium falciparum* merozoites antigens in donors from a holoendemic area. *Parasitol. Res.* 1993 ; 79 : 629-633.
- 9 - DIEYE A., HEIDRICH H.G., ROGIER C., TRAPE J.F., LAUNOIS P., HOLDER A.A., SARTHOU J.L. Lymphocyte response to *Plasmodium falciparum* merozoites antigens. *Parasitologia* 1993 ; 35, Suppl. : 35-38.
- 10 - THOMAS A W., TRAPE J.F., ROGIER C., GONCALVES A., ROSARIO V.E., NARUM D.L. - High prevalence of natural antibodies against *Plasmodium falciparum* 83kDa apical membrane antigen (PF83/AMA-1) as detected by capture-enzyme-linked immunosorbent assay using full-length baculovirus recombinant PF83-AMA-1. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; 51 : 730-40.
- 11 - BEHR C., HUYNH QUAN DAT M., SARTHOU J.L., ROGIER C., TRAPE J.F., MICHEL J.C., LAUNOIS P., ESCRIOU N., PEREIRA DA SYLVA L., DUBOIS P. - Antibodies and reactive T cells against the malaria heat-shock protein PF72/HSP70-1 in individuals continuously exposed to *Plasmodium falciparum*. II. Reactivities against the HSP70 and homologous peptides from other pathogens and the human host (soumis pour publication).
- 12 - ARIBOT G., ROGIER C., SARTHOU J.L., TRAPE J.F., TOURE BALDE A., DRUILHE P., ROUSSILHON C. - Age- and transmission- dependent immunoglobulin isotype response to *Plasmodium falciparum* blood stage antigens in individuals living in a holoendemic area of Senegal (Dielmo, West Africa). (soumis pour publication).
- 13 - TRAPE J.F., PEELMAN P., MORAUULT-PEELMAN B. - Criteria for diagnosing clinical malaria among a semi-immune population exposed to intense and perennial transmission. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985 ; 79 : 435-442.
- 14 - ROGIER C. - Attribution à *Plasmodium falciparum* des fièvres chez les personnes vivant en zone d'holoendémie palustre - relation entre la densité parasitaire et l'hyperthermie. Mémoire de D.E.A. d'Epidémiologie et Intervention en Santé Publique, Université de Bordeaux II, 1993.
- 15 - ROGIER C., COMMENGES D., TRAPE J.F. - Evidence for an age-dependent pyrogenic threshold of malaria parasitemia in individuals exposed to *Plasmodium falciparum*. (soumis pour publication).
- 16 - COULIBALY S. - Perception du paludisme et des autres maladies fébriles en zone rurale. « Focus group » réalisés dans les villages de Dielmo et de Ndiop (Région de Fatick), Sénégal. Thèse de Médecine, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 1994.
- 17 - BOTTIUS E., GUANZIROLLI A., TRAPE J.F., ROGIER C., KONATE L., DRUILHE P. - Malaria : even more chronic than previously thought (soumis pour publication).
- 18 - DAUBERSIES P., SALLENAVE-SALES S., TRAPE J.F., RAHARIMALALA L., ROGIER C., CONTAMIN H., FANDEUR T., DANIEL-RIBEIRO C.T., MERCEREAU-PUJALON O., DRUILHE P. - PCR Characterization of isolates from various endemic areas : diversity and turn over of *Plasmodium falciparum* populations are correlated with transmission. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1994 ; 89, suppl. II : 9-12.
- 19 - DAUBERSIE P., SALLENAVE-SALES S., MAGNE S., TRAPE J.F., CONTAMIN H., FANDEUR T., ROGIER C., MERCEREAU-PUJALON O., DRUILHE P. - Rapid turn-over of *Plasmodium falciparum* population in asymptomatic individuals living in high transmission area. (soumis pour publication).
- 20 - NTOUMI F., CONTAMIN H., ROGIER C., BONNEFOY S., TRAPE J.F., MERCEREAU-PUJALON O. - Age-dependent carriage of multiple *Plasmodium falciparum* MSA-2 alleles in asymptomatic malaria infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995 ; 52 : 81-88.
- 21 - SOKHNA C. - Transmission du paludisme à Dielmo (Sénégal) et relations entre le délai de réinfection après chimiothérapie et différents paramètres épidémiologiques. Mémoire de DEA de Biologie animale, Université CAD de Dakar, 1994.
- 22 - ROGIER C., TRAPE J.F. - Malaria attacks in children exposed to high transmission : Who is protected ? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; 87 : 245-246.
- 23 - TRAPE J.F., ROGIER C. - Efficacy of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Lancet* 1995 ; 345 : 134-135.
- 24 - CONTAMIN H., FANDEUR T., ROGIER C., BONNEFOY S., KONATE L., TRAPE J.F., MERCEREAU-PUJALON O. - Molecular typing of *Plasmodium falciparum* isolates collected during successive clinical episodes in Senegalese children. (soumis pour publication).
- 25 - TRAPE J.F., LEFEBVRE-ZANTE E., LEGROS F., DRUILHE P., ROGIER C., BOUGANALI H., SALEM G. - Malaria morbidity among children exposed to low seasonal transmission in Dakar, Senegal and its implications for malaria control in tropical Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; 48 : 748-56.
- 26 - TRAPE J.F., QUINET M.C., NZINGOULA S., SENG P., TCHICHELLE F., CARME B., CANDITO D., MAYANDA H., ZOU-LANI A. - Malaria and urbanization in Central Africa : the example of Brazzaville. V. Pernicious attacks and mortality. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987 ; 81, suppl 2 : 34-42.
- 27 - SNOW R.W., BASTO DE AZEVEDO I., LOWE B.S., KABIRU E.W., NEVILL C.G., MWANKUSYE S., KASSIGA G., MARSH K., TEUSCHER T. - Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in East Africa. *Acta Trop.* 1994 ; 57 : 289-300.
- 28 - TRAPÉ J.F., ROGIER C. - Combatting morbidity and mortality from malaria by reducing transmission : A battle lost before the start ? (soumis pour publication).
- 29 - DIAGNE N. - Le paludisme à Dielmo (Sénégal). Etude de la transmission et observations parasitologiques et cliniques chez les femmes enceintes. Mémoire de DEA de Biologie animale, Université CAD de Dakar, 1992.
- 30 - RIVKIN A.Z., GONZALEZ J.P., ROGIER C., TRAPE J.F. - The effect of hormonal status on malaria premunition in women living in an endemic area of Senegal : A comparison of lactating and cycling women. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; 51, suppl. : 237.
- 31 - FAYE F. - *Plasmodium ovale* à Dilemo (Sénégal). Etude parasito-clinique et observations entomologiques. Mémoire de DEA de Biologie animale. Université CAD de Dakar, 1995.
- 32 - TRAPE J.F., DUPLANTIER J.M., BOUGANALI H., GODELUCK B., LEGROS F., CORNET J.P., CAMICAS J.L. - Tick-borne borreliosis in West Africa. *Lancet* 1991 ; 337 : 473-475.
- 33 - DIATTA G., TRAPE J.F., LEGROS F., ROGIER C., DUPLANTIER J.M. - A comparative study of three methods of detection of *Borrelia crocidurae* in wild rodents in Senegal. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; 88 : 423-424.
- 34 - TRAPE J.F., GODELUCK B., DIATTA G., ROGIER C., LEGROS F., ALBERGEL J., PEPIN Y., DUPLANTIER J.M. - The spread of tick-borne borreliosis in West Africa and its relation to Sub-Saharan drought. (soumis pour publication).