

Evaluation de la mortalité, de la morbidité et des incapacités dues au paludisme dans les populations africaines, femmes enceintes exceptées

R. W. Snow,^{1, 2} M. Craig,³ U. Deichmann⁴ et K. Marsh^{2, 5}

Le rôle du paludisme dans la mortalité et la morbidité des populations africaines a fait l'objet de travaux universitaires, d'efforts de sensibilisation au niveau politique et de spéculations variées. Pour une grande partie de l'Afrique subsaharienne, les statistiques nationales n'ont pas été une source fiable de données sur la morbidité et la mortalité associées aux différentes maladies. Des estimations crédibles du poids de chaque maladie sont indispensables pour fixer les priorités sanitaires nationales et mondiales, de façon à rationaliser l'utilisation des ressources limitées dont on dispose et à rechercher des appuis financiers. Nous avons suivi une démarche empirique pour définir les limites de la transmission de *Plasmodium falciparum* dans l'ensemble du continent africain et procéder à des interpolations de la répartition de la population sur la base des projections démographiques de 1995. En nous fondant sur l'examen de la littérature concernant le paludisme en Afrique et sur des modèles d'immunité fonctionnelle acquise, nous avons procédé à l'estimation selon l'âge des taux de séquelles mortelles, pathologiques et incapacitantes consécutives à l'exposition à l'infestation palustre dans différentes situations épidémiologiques.

Article publié en anglais dans *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, **77** (8) : 624-640.

Introduction

Les informations sanitaires dont on dispose pour la majeure partie de l'Afrique subsaharienne sont de qualité très médiocre. De ce fait, les évaluations de l'impact sanitaire de maladies telles que le paludisme ont oscillé entre suppositions approximatives et spéculations insensées. Les estimations antérieures qui faisaient état de 500 000 à 2 millions de décès par paludisme en Afrique chaque année (1-5) se sont avérées des outils de sensibilisation utiles, mais ont rencontré un certain scepticisme quant à leur origine et à leur validité. Les approches fondées sur des faits concrets donnent aux initiatives de lutte contre la maladie une plus grande crédibilité. Le secteur de la santé publique, après 20 ans de désillusions en matière de lutte antipaludique, a un besoin urgent de renforcer sa crédibilité pour la nouvelle période qui s'ouvre avec l'initiative Faire reculer le paludisme (6).

Reconnaissant les limites des statistiques nationales, nous avons axé nos travaux sur les associations épidémiologiques entre climat et probabilité d'une transmission stable de *Plasmodium falciparum*, sur les estimations empiriques établies à partir d'enquêtes concernant les risques de maladies liés à des caractéristiques épidémiologiques de l'immunité acquise et sur des modèles de répartition de la population en Afrique obtenus par interpolation. Ce travail s'inscrit dans la suite des efforts antérieurs visant à associer les risques de transmission, les données de la mortalité par paludisme et les données démographiques de 1990 (7), en accordant davantage de place au risque de maladie et à la stratification des populations, avec un éventail plus large de données empiriques et en tenant compte de paramètres autres que la mortalité dans les populations africaines de 1995, femmes enceintes exceptées.

Données et méthodes

Conditions climatiques déterminant la transmission de *P. falciparum*

Le paludisme est une maladie gouvernée par un grand nombre de facteurs environnementaux, qui influent sur sa répartition, sa saisonnalité et sur l'intensité de sa transmission. Le complexe *Anopheles gambiae* est le principal vecteur de la maladie en Afrique et n'existe que dans les régions où il ne gèle pas (8), ou dans lesquelles en hiver la température minimale reste supérieure à 5 °C (9). La température affecte le cycle

¹ Kenya Medical Research Institute (KEMRI)/Wellcome Trust, Collaborative Programme, P.O. Box 43460, Nairobi (Kenya). (Correspondance: mél. : bobsnow@wtrl.or.ke).

² Department of Tropical Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford (Angleterre).

³ National Malaria Research Programme, South African Medical Research Council, Congella, Durban (Afrique du Sud).

⁴ National Center for Geographic Information and Analysis, University of California, Santa Barbara, CA (Etats-Unis d'Amérique).

⁵ Centre for Geographic Medicine, KEMRI, Kilifi (Kenya).

Réf. : 0029

de transmission de *P. falciparum* de différentes manières, mais ses effets sur la durée du cycle sporogonique et sur la survie des vecteurs sont particulièrement importants. Au-dessous de 22 °C, le facteur déterminant est le nombre de moustiques survivant à la période d'incubation du parasite, qui est de 55 jours à 18 °C (10) et qui ne se poursuit pas en deçà de 16 °C. Au bout de 55 jours, dans une cohorte de moustiques, la proportion de survivants n'est que de 0,003 (11).

Les précipitations fournissent aux moustiques des gîtes larvaires et augmentent l'humidité, permettant ainsi leur meilleure survie; le rapport manifeste entre l'abondance des moustiques et les précipitations a été illustré à de nombreuses reprises (12, 13). Nous avons examiné les caractéristiques des précipitations dans des régions impaludées et non impaludées connues; une moyenne de 80 mm par mois pendant au moins 3 à 5 mois est le minimum de précipitations nécessaire à une transmission stable du paludisme (14).

Dans notre travail, la température et les précipitations ont été combinées pour définir la viabilité du vecteur et de la plasmodie nécessaires pour que la transmission ait lieu à certaines saisons. Des modèles logiques flous (15) ont été employés pour définir les conditions favorables à une transmission stable du paludisme dans l'ensemble du continent avec une résolution d'environ 5 x 5 km (14). Dans notre modèle, les données climatiques ont été tirées des données des stations météorologiques couvrant la période 1920 à 1980 (16) et on a procédé à leur interpolation pour obtenir des cartes mensuelles de distribution moyenne de la température et des précipitations. On a ensuite structuré ce modèle de façon à définir la répartition en fixant le seuil de température inférieur à 18 °C et en supposant une saturation de l'effet température à 22 °C; de même, des précipitations de 0 à 80 mm définissent l'éventail dans lequel la transmission a lieu. Lorsqu'on les associe, ces caractéristiques doivent coïncider mois par mois pendant cinq mois consécutifs; un facteur de gel (température minimale < 5 °C) interromprait la transmission à n'importe quel point de cette période. En Afrique septentrionale, de fortes températures associées à la survenue rapide de précipitations de courte durée offrent une période de transmission limitée, inférieure à 3 mois. Le modèle a été modifié pour tenir compte de ces périodes de 3 mois des régions d'Afrique septentrionale. Il permet (Figure 1) d'englober les cas «flous», ou des conditions climatiques déterminant la transmission allant de 0 (pas de transmission) à 1 (très favorables à la transmission). Dans l'ensemble, ce modèle se comporte bien par rapport aux cartes établies par les experts entre 1930 et 1960 pour l'Afrique australe et orientale et aux données des enquêtes parasitologiques effectuées de manière empirique (collaboration MARA/ARMA, observations non publiées, 1999). Parce que ce modèle est fondé sur des moyennes climatiques à long terme, il fournit une estimation prudente de la répartition de la

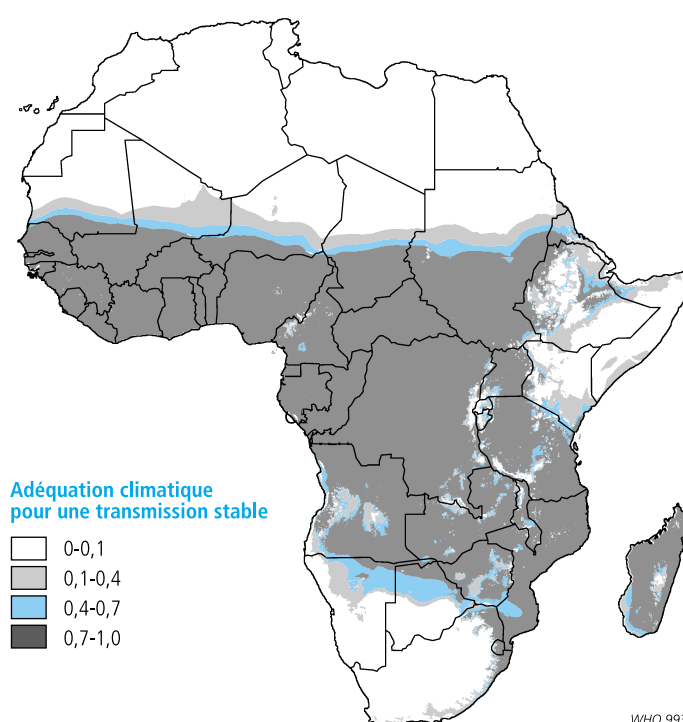
transmission stable et ne tient pas compte des risques d'épidémies dans les régions où la transmission est traditionnellement limitée soit par les précipitations, soit par la température. En outre, les comparaisons avec les cartes établies par les experts indiquent que les écarts relevés dans les principales vallées fluviales résultent du fait que ce modèle ne tient compte que des précipitations pour prévoir les apports hydriques, alors que les moustiques survivent aussi le long des rives des principales rivières et dans les plaines inondables.

Stratification épidémiologique

Afrique septentrionale

L'Afrique septentrionale (Algérie, Egypte, Jamahiriya arabe libyenne, Maroc et Tunisie) est densément peuplée sur les rives de la Méditerranée et sur la côte marocaine; cependant, la plupart de ces régions ne permettent pas une transmission stable de *P. falciparum* telle qu'elle est définie dans le modèle flou d'adéquation climatique (Figure 1). En outre, les bureaux régionaux de l'OMS qui couvrent ces régions n'ont signalé aucun cas de mortalité par paludisme en 1995. Les pays concernés ont donc été exclus de l'analyse de la charge de morbidité due au paludisme en Afrique.

Fig. 1. **Modèle d'adéquation climatique pour l'Afrique, établi au moyen de probabilités floues.** Les régions en gris foncé sont très propices à une transmission stable de *Plasmodium falciparum*, et les régions en blanc ne le sont pas du tout (14). Carte reproduite avec l'autorisation de MARA/ARMA (Atlas du risque de la malaria en Afrique).



WHO 99307/F

Régions d'Afrique subsaharienne ne permettant pas une transmission stable

Le modèle climatique décrit précédemment offre un éventail d'estimations favorables à une transmission stable (transmission et/ou nouveaux cas cliniques chaque année). Il y a extrêmement peu de chance que des régions rangées dans la catégorie 0 puissent réunir les conditions favorables à la transmission de *P. falciparum* pendant une année moyenne, la température ambiante étant trop faible ou les précipitations insuffisantes. Beaucoup de ces régions sont situées en haute altitude (et servent d'indicateurs pour la limite inférieure de température) en Afrique orientale, dans la Corne de l'Afrique et dans les déserts arides situés à la jonction du Kenya, de l'Éthiopie et de la Somalie. Toutefois, il faut reconnaître que des épidémies occasionnelles pourraient s'y produire, même si c'est peu probable. En outre, la population africaine est incroyablement mobile, ce qui constitue un risque chez les migrants de ces régions qui se rendent dans des régions de transmission stable ou épidémique du paludisme.

Régions de transmission instable, épidémique ou marginale du paludisme

Précédemment, nous avons utilisé un indice climatique de 0,5 pour définir les limites de la transmission stable du paludisme en Afrique (7). S'il correspond bien aux frontières historiques de la transmission en Afrique australe (14), il est trop restrictif pour les régions d'Afrique orientale. Pour la présente analyse, nous avons choisi 0,5 comme limite de la transmission stable en Afrique australe et 0,2 pour le reste de l'Afrique. Cette classification arbitraire est appuyée par les observations empiriques et par les cartes établies dans le passé par les experts pour l'Afrique du Sud, le Kenya et la République-Unie de Tanzanie. Parmi les régions situées dans la zone climatiquement favorable (supérieure à zéro mais inférieure à 0,5 pour l'Afrique australe et inférieure à 0,2 pour le reste de l'Afrique subsaharienne), le risque général de maladie et de décès est dépendant des grands changements climatiques survenant d'une année sur l'autre et offrant une période inhabituelle propice à la transmission. La typologie de ces régions varie selon que le potentiel de transmission est atteint à cause de précipitations et de crues exceptionnelles dans des régions traditionnellement chaudes et arides, ou selon que de faibles variations de température dans des régions traditionnellement humides favorisent la transmission. Dans ces régions d'Afrique, les définitions épidémiologiques de paludisme instable ou épidémique ne traduisent pas l'importance de la maladie en santé publique. Un principe sous-jacent aux caractéristiques cliniques de la maladie et à la mortalité dans ces populations « marginales » est que le risque est le même dans toutes les classes d'âge du fait de l'absence d'une immunité fonctionnelle acquise à la suite d'expositions répétées aux plasmodies. Une

analyse récente du rapport adulte/enfant observé dans les admissions pour paludisme de plus de 50 établissements hospitaliers du Kenya indique que, parmi les communautés situées dans les régions du modèle flou d'adéquation climatique ayant un indice inférieur à 0,2, plus de 90 % des rapports adulte/enfant dépassent 1 (Snow et al., en préparation), ce qui justifie le choix de cet indice climatique pour définir la situation épidémiologique spéciale de ces zones « marginales ».

Zones de transmission stable de *P. falciparum*

Les régions subsahariennes (sans l'Afrique septentrionale et australe), situées dans les limites climatiques arbitraires correspondant à un indice supérieur ou égal à 0,2, ont été définies comme étant les zones où il peut y avoir une transmission stable de *P. falciparum*. Ces régions englobent un vaste éventail de situations d'endémie. Pour la présente analyse, nous sommes partis du postulat suivant lequel le risque de morbidité et de mortalité est le même pour toutes les situations d'endémie stable rencontrées en Afrique. Manifestement, cela va conduire à une surestimation de la charge de morbidité lorsque les régions d'endémie stable et faible sont considérées de la même façon que des régions de transmission plus intense. Dans les populations situées dans les régions de transmission stable et faible, notamment dans les grandes implantations urbaines d'Afrique, le risque pour la population de contracter la maladie sera faible et ne sera que le fruit d'une rencontre fortuite avec des plasmodies. À l'inverse, le risque de maladie dans des populations exposées à une transmission stable intense sera modifié par les réponses immunitaires acquises et c'est l'intensité de la transmission qui définira la vitesse avec laquelle la population va développer une immunité fonctionnelle vis-à-vis des conséquences graves et mortelles de l'infestation. Des études épidémiologiques récentes (17) ont montré que, dans les situations de transmission intense, permanente et stable, la charge de morbidité et de mortalité est concentrée sur les classes d'âge les plus jeunes et que, si les pathologies engageant le pronostic vital telles que le neuropaludisme sont rares, l'incidence de l'anémie grave est élevée. Lorsque la transmission devient moins intense, plus saisonnière et finit par devenir instable ou épidémique, cliniquement on observe de plus en plus de cas de neuropaludisme et le risque général d'accès palustres ayant un pronostic sombre s'étend à des classes d'âge beaucoup plus nombreuses. Les rapports précis existant entre la fréquence de l'exposition aux plasmodies, l'immunité fonctionnelle et le risque de maladie restent mal définis. Toutefois, dans des conditions de transmission d'intensité modérée à élevée, il semble que les risques cumulés de paludisme grave, engageant le pronostic vital, ne montrent pas de variation malgré des différences marquées dans les caractéristiques de la maladie selon l'âge (17).

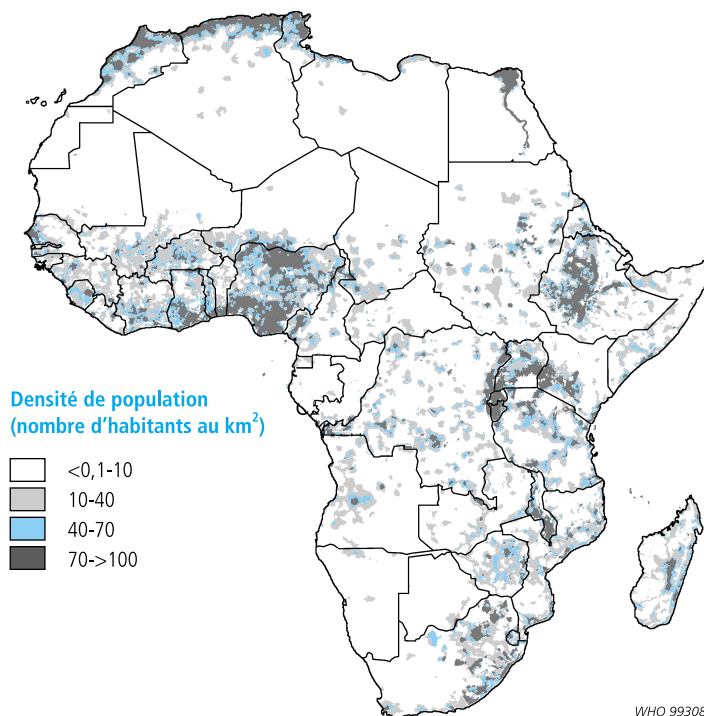
Afrique australe

L'Afrique australe a de tout temps été le théâtre d'une transmission du paludisme dans des limites écologiques parfaitement définies. Dans les régions dont l'indice climatique est $\geq 0,5$, ces limites seront définies dans les meilleures conditions à partir du modèle climatique flou (14). Pendant de nombreuses années, les pays situés en Afrique australe ont élaboré des stratégies de lutte antipaludique rigoureuses comprenant la détection active des cas, l'administration de masse des médicaments et, ce qui est très important, des mesures de lutte antivectorielle agressives, à savoir la pulvérisation des habitations avec des insecticides à effet rémanent. Ces diverses stratégies combinées ont permis de réduire avec succès la fréquence de propagation de l'infestation et l'incidence de la maladie. En conséquence, compte tenu de cette écologie unique de la maladie, ces régions ont été séparées du reste de l'Afrique subsaharienne et comprennent l'Afrique du Sud, le Botswana, le Lesotho, la Namibie, le Swaziland et le Zimbabwe.

Répartition de la population en Afrique

On a utilisé une base de données du système d'information géographique (SIG) relative à la population africaine pour définir les populations à risque. On trouvera ailleurs les renseignements relatifs à cette base de données (18). Les données ont été tirées des totaux de population enregistrés lors des derniers recensements disponibles pour plus de 4000 unités administratives d'Afrique. Afin d'améliorer la résolution spatiale de ces informations sur la population, ces données par unité administrative ont été converties en une grille raster régulière des totaux de population compatibles avec les cartes des régions climatiquement favorables. A cette fin, on a utilisé des données auxiliaires pour répartir le total de la population enregistré pour chaque unité administrative dans les cellules de la grille correspondant à cette unité. On a incorporé dans ce processus des données relatives à l'endroit où les gens ont tendance à vivre : dans ou à proximité des villes et grandes villes, à proximité des axes routiers, à l'extérieur des zones protégées et à distance des cours et étendues d'eau, ou à très haute altitude. A l'aide des données du SIG concernant la localisation et la taille des villes et des grandes villes, les routes, les voies ferrées, les cours d'eau navigables et les zones inhabitables, on a construit une surface pondérée dans laquelle un chiffre élevé implique une probabilité élevée d'avoir une densité de population importante, et un chiffre faible ou proche de zéro indique une faible densité de population ou pas de population du tout. Ces pondérations ont ensuite été utilisées pour répartir de façon proportionnelle la population dans les cellules de la grille. La carte numérique (Figure 2) montre les totaux de population pour chaque cellule de la grille raster régulière (la résolution de ces cellules est de 2,5 minutes d'arc, soit approximativement 5 km à l'Equateur).

Fig. 2. **Densité de population en Afrique obtenue par interpolation.** Données tirées de la référence bibliographique 18. Carte reproduite avec l'autorisation de MARA/ARMA (Atlas du risque de la malaria en Afrique)



Les totaux relatifs aux populations ont été ramenés à une année de base commune (1995) au moyen d'une interpolation simple et des prévisions de tendance basées sur les résultats des recensements et sur les estimations officielles pour différentes années (18). Nous avons supposé que les tendances qui prévalaient dans les années 80 et au début des années 90 se poursuivraient pour définir les populations de 1995. Cependant, nous avons par la suite ajusté uniformément les totaux qui en sont résultés dans les cellules de chaque pays de façon que les totaux des populations nationales estimées correspondent à ceux rapportés par les Nations Unies (19). Comme les chiffres de la Division de la population des Nations Unies sont basés sur des estimations qui incorporent des hypothèses relatives à la fécondité et à la mortalité dans chaque pays, ces totaux peuvent s'écarter (parfois sensiblement) du total de la population des unités administratives rapporté par le pays. Néanmoins, nous croyons que les chiffres des Nations Unies fournissent un bon élément de référence pour cette étude puisqu'ils sont cohérents et largement utilisés dans les comparaisons internationales. On a tiré du document de l'ONU intitulé *World population prospects, 1996 revision* (19) la structure par âge de tous les pays africains. Pour chaque pays, la proportion de la population appartenant aux classes d'âge 0 à 4 ans, 5 à 9 ans, 10 à 14 ans et 15 ans et plus a été calculée. Ces proportions ont ensuite été appliquées à la carte numérique de la population totale afin d'obtenir le nombre de personnes par cellule pour chaque classe d'âge pertinente. Cela

suppose qu'il n'y ait pas de variation infranationale des caractéristiques démographiques dans un pays. Cette hypothèse simplificatrice est inévitable étant donné l'absence à l'échelle infranationale de données détaillées et cohérentes sur la répartition des âges, les naissances et autres indicateurs utiles.

Dans l'ensemble, l'incertitude de ces estimations concernant les populations est probablement importante, mais reste dans les limites habituelles des erreurs associées aux chiffres des recensements dans les pays en développement. On a associé le modèle climatique et de population du SIG pour identifier les populations exposées aux risques engendrés par l'écologie variable du paludisme, en fonction de l'âge. On trouvera dans le Tableau 1 et la Figure 3 un récapitulatif des populations présentes en 1995, en fonction des différentes catégories de risque de paludisme.

Sources des données empiriques

On a procédé à diverses recherches dans les bases de données électroniques (MEDLINE et EMBASE), dans les revues spécialisées datant d'avant 1960, dans les rapports des programmes de lutte antipaludique (pour l'Afrique australe) et dans la correspondance avec les paludologues travaillant en Afrique, afin de recenser les données disponibles sur la mortalité et la morbidité. Lorsque c'était possible, les données n'ont été choisies que si elles représentaient des popula-

tions témoins utilisées au cours d'essais contrôlés et randomisés de certaines interventions, ou étaient purement descriptives en dehors de toute intervention ciblée. Les estimations rapportées pour de grandes régions géographiques ou à la suite de plusieurs années d'observation ont été désagrégées pour permettre une estimation plus précise des variations observées d'une année à l'autre et entre régions géographiques présentant une plus haute résolution. Les données des rapports et les échanges directs avec les auteurs ont permis de reconstruire des données en fonction de l'âge mais pas du sexe.

Mortalité dans les situations d'endémie stable en Afrique

Au total, 76 estimations indépendantes de la mortalité annuelle par paludisme au cours de l'enfance, effectuées entre 1931 et 1997, ont été recensées (20-56; données non publiées du Kenya; Snow et al., communication personnelle, 1997); 66 % avaient été effectuées après 1980. Les études sur la mortalité réalisées entre les années 30 et les années 50 se sont servies des données des registres d'état civil des protectorats coloniaux dans lesquels les certificats de décès (comprenant la cause du décès) étaient obligatoires (21 rapports). Aucune estimation ne permet de savoir si ces registres étaient complets, ni quels ont été les critères retenus pour définir le décès par paludisme survenant en dehors des établissements cliniques. Plusieurs études effectuées dans les années 80 ont fait appel à des méthodes rétrospectives, enquêtant sur la survie des enfants nés vivants au cours des trois années précédentes (2 rapports). Elles diffèrent probablement sensiblement du point de vue de l'importance de la couverture de la plupart des études effectuées dans des séries faisant appel à la surveillance prospective de la mortalité (53 rapports). Depuis 1980, la plupart des études ont fait appel à l'autopsie verbale pour établir la cause du décès. On a montré que ces instruments d'enquête manquaient de précision pour le diagnostic du paludisme (57, 58). Dans beaucoup de ces études, il n'y a aucun détail sur la façon dont on a pu attribuer la cause de décès au paludisme, même si souvent cela s'est fait sur la base d'un consensus auquel sont parvenus trois médecins indépendants en examinant les rapports établis avec l'aide des parents endeuillés. Ces études, malgré les variations qu'elles présentent dans les méthodes de détection de la mortalité, dans les détails enregistrés et dans la précision des causes de décès diagnostiquées à partir de l'autopsie verbale, représentent les seules sources empiriques dont on dispose concernant la mortalité par paludisme chez les enfants africains.

Cinq études présentent des données dans des classes d'âge qui ne correspondent pas à l'éventail de 0 à 4 ans (20, 40) et ont donc été exclues de l'analyse des risques de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans. Les 71 études restantes couvrent 16 pays. On a procédé indépendamment à des estimations de l'endémicité (enquêtes transversales sur l'indice

Fig. 3. **Zones climatiques.** Ces zones définissent les populations exposées à la maladie comme suit : transmission du paludisme en Afrique australe (noir), transmission stable en Afrique subsaharienne (bleu pâle), régions prédisposées aux épidémies en Afrique subsaharienne (bleu foncé), régions ayant un risque de paludisme négligeable (gris). Ont été exclues les régions suivantes : pays d'Afrique septentrionale (non indiqué) et régions non peuplées (blanc). Carte reproduite avec l'autorisation de MARA/ARMA (Atlas du risque de la malaria en Afrique).

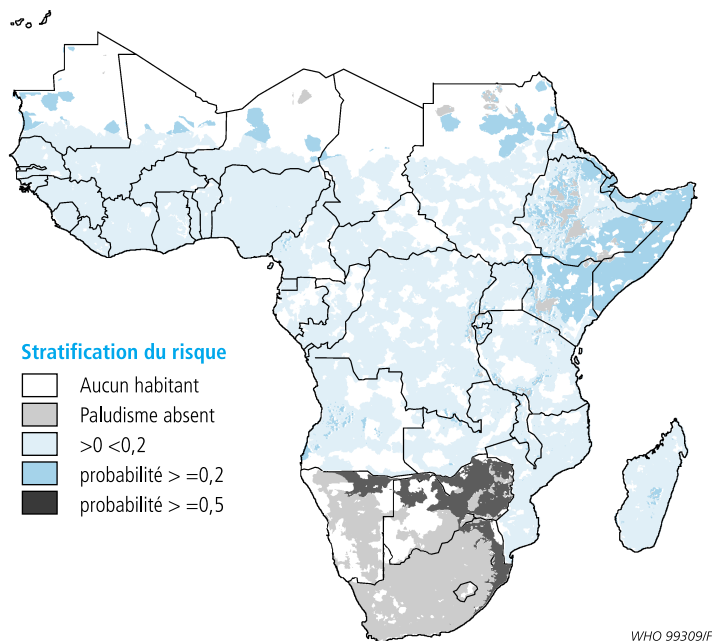


Tableau 1. Estimations de la mortalité par âge après interpolation de la répartition de la population en fonction du risque de transmission^a

	Population africaine exposée à différents risques de paludisme (à l'exclusion de l'Afrique septentrionale et australe)			Population d'Afrique australe	
	Adéquation climatique 0 : pas de risque de paludisme	Adéquation climatique > 0 et < 0,2 : risque de paludisme épidémique ^a	Adéquation climatique ≥ 0,2 : transmission stable	Adéquation climatique < 0,5 : pas de risque de paludisme	Adéquation climatique ≥ 0,5 : risque de paludisme
Population âgée de 0 à 4 ans	4 609 524	9 850 391	81 429 978	5 504 839	3 025 494
Taux de mortalité médian pour 1000	–	n.d. ^b	9,4 (7,1-12,4) ^c	–	0,11 (0,02-0,20)
Estimation du nombre de décès en 1995	0	n.d.	765 442 (578 153-1 009 732)	0	333 (61-605)
Population âgée de 5 à 9 ans	3 770 381	8 174 807	67 032 624	4 893 730	2 602 153
Taux de mortalité médian pour 1000	–	n.d.	2,17 (1,64-2,86)	–	0,11 (0,02-0,20)
Estimation du nombre de décès en 1995	0	n.d.	145 461 (109 934-191 713)	0	286 (52-520)
Population âgée de 10 à 14 ans	3 097 257	6 906 370	56 360 964	4 535 489	2 359 704
Taux de mortalité médian pour 1000	–	n.d.	0,80 (0,61-1,06)	–	0,11 (0,02-0,20)
Estimation du nombre de décès en 1995	0	n.d.	45 089 (34 380-59 743)	0	260 (47-472)
Population âgée de plus de 15 ans	13 329 952	29 639 097	242 110 974	24 179 130	11 422 561
Taux de mortalité médian pour 1000	–	n.d.	0,13 (0,09-0,17)	–	0,11 (0,02-0,20)
Estimation du nombre de décès en 1995	0	n.d.	31 474 (21 790-41 159)	0	1 256 (228-2285)
Total de la population en 1995	24 807 114	54 570 668	446 934 540	39 113 188	19 409 912
Nombre total de décès en 1995 [année sans épidémie]	0	n.d.	987 466 (744 257-1 302 347)	0	2 135 (389-3882)

^a On ne dispose d'aucune estimation fiable concernant la mortalité palustre par âge au cours des épidémies.

^b n.d. : données non disponibles.

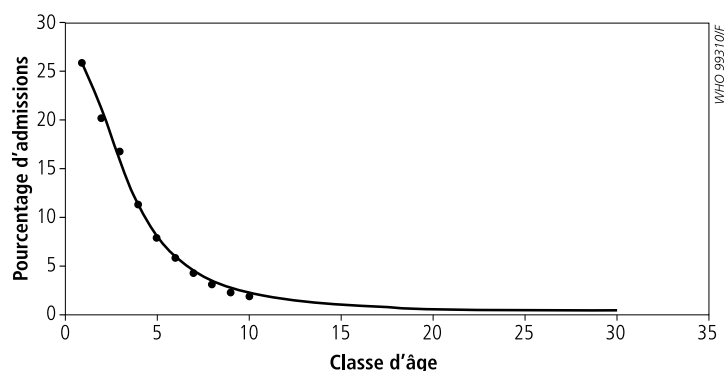
^c Les chiffres entre parenthèses représentent l'intervalle interquartile.

plasmodique dans les populations d'enfants) dans 54 des lieux d'enquête sur la mortalité. Au total, 50 % des études de cette série ont été réalisées dans des régions où les indices plasmodiques ainsi obtenus chez les enfants se situaient entre 20 et 49 % ; 28 % des études ont été réalisées dans des régions où la prévalence de l'infestation était de l'ordre de 50 à 69 % ; et le reste (22 %) a été mené dans des régions exposées à une transmission intense (indices plasmodiques chez les enfants ≥ 70 %). L'éventail des estimations portant sur la mortalité englobe le zéro (29), une estimation peu probable. Néanmoins, le principe sous-jacent à cette analyse a été de ne porter aucun jugement de valeur sur la qualité et la précision des estimations fournies. Pour cela, toutes les données ont été utilisées et l'on s'est servi des médianes et des intervalles interquartiles (IIQ) pour les résumer. L'estimation médiane de la mortalité par paludisme chez les enfants de moins de 5 ans a été de 9,4 pour 1000 par an (IIQ : 7,1-12,4).

La plupart des études sur les causes de la mortalité en Afrique ont été axées sur la mortalité

infantile. En conséquence, on sait curieusement peu de chose de la mortalité par paludisme chez les grands enfants et les adultes (à l'exception des femmes enceintes) dans les régions d'endémie. L'approche que nous avons suivie, compte tenu de cette rareté des données, a été de modéliser un risque de mortalité qui diminue avec l'âge, conformément à ce que l'on sait actuellement du développement d'une immunité fonctionnelle vis-à-vis du paludisme grave, engageant le pronostic vital. Pour ce modèle, nous avons utilisé les données par âge tirées du pourcentage d'admissions pour paludisme grave enregistré chez les enfants de moins de 10 ans dans 14 établissements hospitaliers d'Afrique (17, 59-63). S'il existe un large éventail de caractéristiques par âge, ces 14 études englobent tous les types d'endémicité qu'indiquent les données de la mortalité. Ces données hospitalières ont été groupées afin d'obtenir une courbe de l'âge en fonction du risque à l'aide d'une fonction quadratique inverse, de façon à modéliser le risque depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte (Figure 4). Cette fonction a été appliquée à l'estimation de base de la

Fig. 4. **Mortalité proportionnelle par paludisme en fonction de l'âge.** Elle a été calculée par extrapolation d'un modèle quadratique inverse tiré du pourcentage d'admissions pour paludisme au cours de l'enfance (17, 60). La courbe modélisée est établie à partir des données ponctuelles (•).



médiane et de l'IIQ chez les moins de 5 ans pour en tirer des estimations pour les classes d'âge plus âgées (Tableau 1).

Morbidité dans les situations d'endémie stable en Afrique

Les conséquences cliniques bénignes de l'infestation à *P. falciparum* se traduisent souvent par un tableau fébrile et divers symptômes associés : frissons, céphalées, douleurs, toux et diarrhée. Les caractéristiques par âge des manifestations cliniques des épisodes bénins et aigus de paludisme à *P. falciparum* dans les régions africaines d'endémie sont indiquées par Rogier et al. (64). Dans ces régions, les manifestations cliniques seront chez la plupart des individus efficacement traitées, traitées avec des résultats partiellement satisfaisants du fait de médicaments ou de posologies inappropriés, ou bien le malade guérira spontanément en l'absence de toute intervention. Un petit nombre de cas évoluera vers des complications anatomopathologiques sévères pouvant entraîner le décès.

Les études épidémiologiques de terrain relatives à la morbidité bénigne se servent fréquemment de la fièvre et des densités parasitaires élevées qui l'accompagnent pour caractériser l'état clinique. Ces manifestations sont détectées par la surveillance active ou de façon passive dans les centres de recours dans des cohortes d'enfants bien précises. Ainsi, la détection passive traduit mieux ce que la communauté locale entend par mauvaise santé, mais elle ne permettra pas de déceler toutes les manifestations cliniques bénignes transitoires. La surveillance active repose essentiellement sur le fait d'attribuer une manifestation fébrile à la parasitémie qui lui est associée, parasitémie qui, dans de nombreuses régions d'endémie, sera présente chez la plupart des hôtes asymptomatiques ; on a élaboré des méthodes statistiques pour déterminer le risque associé à des seuils précis de densités parasitaires (65).

Au total, on a recensé dans la littérature et dans les séries de données non publiées des régions d'endémie stable 51 études concernant les épisodes cliniques fébriles d'accès palustre chez l'enfant (22-24, 27, 32, 36-38, 40, 56, 66-92 ; données non publiées du Kenya ; Snow et al., communication personnelle, 1997). Au cours de ces enquêtes, on a surveillé activement ou passivement les épisodes palustres fébriles chez l'enfant. La fréquence de la surveillance détermine la probabilité qu'on a de déceler ces manifestations. Par exemple, en Gambie, la surveillance hebdomadaire a permis de déceler 75 % des manifestations recensées lorsque la surveillance est quotidienne, et la surveillance mensuelle de déceler 25 % des manifestations identifiées par la surveillance hebdomadaire (93). Les données rapportées dans les études de surveillance active ont été corrigées de façon à obtenir des risques annualisés (ou propres à la saison de transmission) tels qu'ils auraient été définis par une surveillance hebdomadaire, selon que les observations aient été uniques, transversales, hebdomadaires ou mensuelles. Cinq d'entre elles ne comportaient pas d'examen parasitologiques des cas fébriles décelés et elles ont été exclues de l'analyse ultérieure. Les études restantes ont été effectuées dans 13 pays ; 18 dans des régions ayant un indice plasmodique transversal chez l'enfant < 50 %, 7 dans des régions où la prévalence de l'infestation chez l'enfant se situait entre 50 et 69 %, et 21 dans des régions où la prévalence de l'infestation était ≥ 70 %.

Les définitions de cas relatives aux épisodes cliniques de paludisme sont complexes. Beaucoup des études ont indiqué le nombre d'enfants examinés, le nombre de ceux qui présentaient de la fièvre ou une élévation de température et le nombre de ceux qui avaient une infestation à *P. falciparum* décelable par examen du sang périphérique (et parfois le nombre de ceux ayant des densités parasitaires élevées). Il est impossible de fournir une définition du cas uniforme qui convienne à toutes les situations puisque la proportion d'épisodes fébriles dus au paludisme et la densité parasitaire seront fonction des risques de surinfection et de l'immunité acquise avec l'âge. En conséquence, au début, les données ont été présentées quel que soit le degré d'infestation, dénominateur commun le plus fondamental entre les études. Dix études (37, 55, 76-77, 88-90 ; données non publiées du Kenya ; Snow et al., communication personnelle, 1997) ont rapporté à la fois une incidence quel que soit le degré d'infestation et une densité parasitaire correspondant aux niveaux de référence de la densité parasitaire dans la population en question. Les différences relatives entre ces deux définitions (densité parasitaire quelconque ou élevée) allaient de 1,2 à 2,5 et la différence moyenne était de 1,84. Les études ont donc été rangées en plusieurs catégories : 1) celles qui fournissent pour chaque cas une densité parasitaire corrigée ; et 2) celles dans lesquelles on a utilisé un degré d'infestation non corrigé. Ces dernières ont été corrigées en fonction d'une incidence 1,84 fois inférieure tirée des dix études fournissant les deux estimations. Ces 46 estimations

du taux d'atteinte clinique fournissent une estimation médiane du taux d'atteinte du paludisme de 998,5 pour 1000 enfants par an (IIQ : 462,0-1720,0).

Seules quatre études ont fourni des taux de morbidité par âge au cours de l'enfance (23, 78, 82, 85) et il n'existe aucune estimation publiée du risque de morbidité par classe d'âge pour une même année qui permettrait de calculer une courbe en fonction du risque comme celle établie pour la mortalité. A elles quatre, ces études laissent à penser qu'il y a une diminution moyenne des taux d'atteinte de 4,19 entre les moins de 5 ans et les 5 à 9 ans. Lorsqu'on l'applique à notre estimation de base de 998,5 pour 1000 enfants de moins de 5 ans par an, on pourrait s'attendre à un taux d'atteinte de 238,5 pour 1000 par an chez les enfants de 5 à 9 ans.

Il existe moins d'études concernant les adultes et l'on n'a pu recenser que dix estimations (64, 66, 94-97). Le taux d'atteinte médian du paludisme clinique, tel qu'il est défini dans cette série, a été de 939 pour 1000 adultes par an (IIQ : 400-1400). L'association de ces observations empiriques laisse à penser que le risque de morbidité serait analogue à celui de la petite enfance; toutefois, on sait peu de chose des changements qui se produisent avec l'âge dans la gravité des accès palustres et l'affaiblissement qu'ils provoquent. S'il est généralement admis que la nature de l'immunité vis-à-vis du paludisme est complexe, les mécanismes immunitaires visant à diminuer le nombre d'issues fatales et ceux visant à moduler la fièvre présentant des différences importantes, l'immunité vis-à-vis des accès cliniques bénins s'acquiert avec l'âge. Le fait que les définitions des cas de paludisme n'aient pas été bien précisées chez l'adulte et que nous n'ayons pas employé des facteurs de correction qui correspondent aux critères de densité parasitaire peut expliquer cette discordance. L'étude contemporaine la plus rigoureuse qui ait été menée en Afrique chez des adultes vivant dans une région de forte endémie porte sur les habitants du village de Dielmo au Sénégal, qui se sont soumis à des observations parasitologiques et cliniques quotidiennes pendant 3 ans (64). Les auteurs ont défini un taux d'atteinte de 400 pour 1000 adultes par an. Il semble plausible que les risques de morbidité augmentent dans le grand âge et chez les femmes enceintes du fait d'une baisse des réponses immunitaires générales. Si l'on a des preuves de cette baisse de l'immunité (98), rares sont les données épidémiologiques cliniques concernant des adultes vivant dans les régions d'endémie d'Afrique, femmes enceintes exceptées. Dans notre analyse, nous avons supposé qu'il y avait par an environ 1 accès palustre clinique par enfant de moins de 5 ans, 0,25 par enfant de 5 à 14 ans et 0,4 par adulte.

Mortalité et morbidité en Afrique australe

Les données relatives à l'Afrique australe ont été tirées des rapports de surveillance nationale qui

rendent compte des résultats de la surveillance active, de la notification des cas de paludisme (cette maladie est à déclaration obligatoire dans tous les pays de cette région) et des données des registres d'état civil. Si l'on ne peut affirmer que tous les cas aient été notifiés, les pays de la région ont lourdement investi dans la surveillance du paludisme pour appuyer les opérations de lutte. On a pu disposer des estimations de la mortalité de l'Afrique du Sud, du Botswana, de la Namibie et du Zimbabwe (99-106). N'ont été inclus dans l'étude que les provinces, districts ou régions situés dans les limites climatiques $\geq 0,5$. Les rapports dans lesquels les données étaient présentées par âge n'ont montré que peu de variations du risque selon l'âge, ce qui correspond à des populations dans lesquelles l'immunité fonctionnelle est peu développée. En Afrique du Sud, plusieurs cas mortels survenus chez des migrants du Mozambique ont été inclus dans l'étude et il n'a pas été possible de les en extraire. Le taux de mortalité médian a été de 0,104 pour 1000 habitants par an (IIQ : 0,02-0,20) dans 15 de ces rapports. Dans des régions analogues, nous avons recensé 35 estimations de la morbidité palustre dans les rapports des programmes de lutte anti-paludique (99-107). Ces rapports, qui couvrent les 10 dernières années, donnent une estimation médiane de 11 épisodes palustres pour 1000 habitants par an (IIQ : 4,4-29,4), ce qui représente une moyenne d'un épisode par personne tous les 10 ans.

Mortalité et morbidité dans les populations exposées aux épidémies

Une importante proportion des populations d'Afrique australe et orientale et de la Corne de l'Afrique sont exposées à un paludisme instable donnant lieu à des épidémies. Au total, on a recensé 15 rapports, publiés ou non, relatifs aux risques de morbidité et de mortalité que présentent les populations exposées à des épidémies anormales (108-114). Ces données ont été rapportées sous forme de risques par jour et, dans la plupart des études sur la mortalité, ont trait à la mortalité toutes causes confondues. Les estimations de la mortalité par paludisme ne sont disponibles que pour quatre régions dans lesquelles elle a été enregistrée au cours de l'épidémie de 1958 en Ethiopie (se situant entre 59,64 et 350 pour 1000 habitants par an) (109); la médiane était de 235,13 pour 1000 habitants par an (IIQ : 103-350). De tels chiffres montrent les effets redoutables des épidémies de paludisme; cependant, ils ne sont tirés que d'une seule situation de crise survenue dans une population qui n'avait pratiquement aucune immunité ni aucun accès à des services de traitement. La probabilité qu'un scénario de ce type se reproduise est faible et il ne pourrait survenir que tous les 30 ans. Les effets des épidémies dans des populations partiellement immunisées des hautes terres d'Afrique orientale et de la Corne de l'Afrique sont plus typiques. La périodicité et la description clinique/épidémiologique des accès palustres dans ces régions d'altitude prédisposées aux épidémies n'ont

pas été bien précisées. En effet, nous ne disposons d'aucune base empirique à partir de laquelle définir les risques d'issue fatale dans ces populations et elles ont donc été passées sous silence dans le Tableau 1.

On a répertorié sept rapports dans lesquels figurent les taux d'atteinte clinique pour 1000 habitants par jour au cours d'épidémies survenues dans des régions arides et d'altitude (108, 109, 111, 113, 114). L'estimation annualisée médiane est de 976 pour 1000 habitants (IIQ : 149-1176) dans ces études. Malgré la rareté des données, cela semble être une estimation raisonnable puisque toute nouvelle infestation risque d'entraîner une maladie clinique et que ce taux correspond à celui que montrent de jeunes enfants semi-immuns exposés à un paludisme endémique stable. Nous avons considéré que ces risques épidémiques persistent environ 3 mois et se produisent en moyenne tous les 3 à 5 ans, touchant de la même façon toutes les classes d'âge (Tableau 2).

Séquelles du neuropaludisme chez les enfants vivant dans des situations d'endémie stable

La présence d'un coma d'origine palustre signe cliniquement le neuropaludisme (115). Son anatomopathologie découle d'une série de mécanismes complexes qui peuvent opérer indépendamment, mais qui entraînent tous une agression cérébrale. Plusieurs facteurs peuvent accroître le risque de séquelles neurologiques à la suite d'un accès pernicieux, notamment l'hypoglycémie, les convulsions répétées, la diminution de l'irrigation cérébrale associée à l'augmentation de la pression intracrânienne, l'hypoxie associée à l'obstruction microvasculaire et les lésions tissulaires faisant suite à l'induction des réactions en cascade des cytokines (116).

Waller et al. (117) ont répertorié 29 études sur le neuropaludisme chez l'enfant africain, publiées entre

Tableau 2. Estimations de la morbidité après interpolation de la distribution de la population en fonction du risque de transmission

	Population africaine exposée à différents risques de paludisme (à l'exclusion de l'Afrique septentrionale et australe)		Population d'Afrique australe
	Adéquation climatique > 0 et < 0,2 : risque de paludisme épidémique ^a	Adéquation climatique ≥ 0,2 : risque de transmission stable	Adéquation climatique ≥ 0,5 : risque de paludisme
Taux de morbidité médian pour 1000 enfants de moins de 5 ans	976 (149-1176) ^b	998,5 (462-1720)	11,0 (4,4-29,4)
Estimation du nombre d'accès cliniques chez les moins de 5 ans en 1995	2 403 495 <i>366 927-2 896 015^c</i>	81 307 833 <i>37 620 650-140 059 562</i>	33 280 <i>13 312-88 950</i>
Taux de morbidité médian pour 1000 enfants âgés de 5 à 9 ans	976 (149-1176)	238,5 (110-411)	11,0 (4,4-29,4)
Estimation du nombre d'accès cliniques chez les 5 à 9 ans en 1995	1 994 653 <i>304 512-2 403 393</i>	15 987 281 <i>7 373 589-27 550 408</i>	28 624 <i>11 449-76 503</i>
Taux de morbidité médian pour 1000 enfants âgés de 10 à 14 ans	976 (149-1176)	238,5 (110-411)	11,0 (4,4-29,4)
Estimation du nombre d'accès cliniques chez les 10 à 14 ans en 1995	1 685 154 <i>257 262-2 030 473</i>	13 442 090 <i>6 199 706-23 164 356</i>	25 957 <i>10 383-69 375</i>
Taux de morbidité médian pour 1000 sujets de plus de 15 ans	976 (149-1176)	400 (110-1000)	11,0 (4,4-29,4)
Estimation du nombre d'accès cliniques chez les sujets de plus de 15 ans en 1995	7 231 940 <i>1 104 056-8 713 895</i>	96 844 390 <i>26 632 207-242 110 974</i>	125 648 <i>50 259-335 823</i>
Nombre total d'accès cliniques en 1995 [année sans épidémie ^d]	13 315 242 <i>2 032 757-16 043 776</i>	207 581 594 <i>77 826 152-432 885 300</i>	213 509 <i>85 403-570 651</i>
	[150 069 : 60 028-401 094]		

^a En cas d'épidémie, les estimations considèrent que le risque dure 3 mois et que la maladie frappe tous les 3 à 5 ans.

^b Les chiffres entre parenthèses représentent l'intervalle interquartile.

^c Les chiffres en italique représentent l'éventail des valeurs obtenues.

^d Les estimations pour une année sans épidémie sont fournies entre crochets pour l'ensemble de la population et sont basées sur les risques associés aux conditions qui règnent en Afrique australe.

1956 et 1994, comprenant des comptes rendus sur l'incidence des séquelles neurologiques. Au total, 206 enfants sur 2612 (7,8%) présentaient des séquelles. Toutefois, les méthodologies et définitions du neuropaludisme utilisées ont été très variables, ce que traduit le large éventail d'incidence rapporté (0-25%). Nous nous sommes donc concentrés sur six études plus récentes (118-122; données non publiées du Kenya; Peshu et al., communication personnelle, 1998), ayant fait appel à des critères diagnostiques comparables. Ces études font état de 1854 enfants présentant un neuropaludisme, dont 302 (16,3%) sont décédés, tandis que 248 (16% des survivants) ont présenté des séquelles neurologiques à leur sortie de l'hôpital. Même en utilisant des critères normalisés pour la définition du neuropaludisme, l'incidence rapportée allait de 9% (118) à 23% (122). Ces écarts viennent probablement de différences dans ce que l'on considère être un déficit important lors de la sortie de l'hôpital; beaucoup d'enfants examinés dans les quelques jours qui suivent une encéphalopathie présenteront des problèmes résiduels tels qu'une ataxie, qui guérira spontanément dans les semaines ou les mois suivants. Les séquelles neurologiques persistantes sont plus parlantes. Dans cinq études, on a observé des différences dans le calendrier et le soin apporté au suivi, mais, dans quatre autres (199, 120, 122; données non publiées du Kenya; Peshu et al., communication personnelle, 1998) portant sur 1258 enfants, le suivi a été d'au moins 6 mois; dans cette série, le taux général de séquelles neurologiques persistantes était de 5,6%. Si l'état d'un enfant peut continuer à présenter des améliorations au-delà de 6 mois, c'est ce taux que nous avons employé dans les calculs concernant les risques de séquelles à long terme indiqués ci-après.

Les séquelles rapportées (par ordre approximatif de fréquence) sont les suivantes: hémiparésie/hémiplégie (faiblesse de l'un ou des deux membres d'un même côté), troubles de l'élocution, troubles du comportement, cécité, troubles auditifs, infirmité motrice cérébrale (également appelée parésie spasmodique dans certaines études – enfants qui présentent une augmentation généralisée du tonus musculaire et qui sont gravement handicapés et nécessitent des soins constants) et épilepsie. Les enfants présentent souvent des séquelles multiples et il est impossible de dissocier les données des études publiées afin d'obtenir des taux absolus pour chaque type de séquelle.

Pour pouvoir préciser le risque annuel de neuropaludisme dans un hôpital, nous avons choisi 10 communautés dont les caractéristiques démographiques et géographiques étaient bien connues, situées dans un rayon de 15 km d'un établissement hospitalier disposant d'installations diagnostiques de qualité et d'un système de surveillance épidémiologique prospectif (17, 60). Ces sites cliniques étaient situés dans un large éventail de situations d'endémie dans lesquelles la prévalence transversale de l'infestation chez les enfants de moins de 10 ans allait de 2% en Gambie à plus de 80% au Kenya et en République-Unie de Tanzanie. Les estimations

médianes obtenues dans ces études ont été utilisées pour définir le risque de neuropaludisme chez les enfants de moins de 5 ans et de 5 à 9 ans des communautés ayant accès à des soins de santé de niveau tertiaire. Ces estimations ont été les suivantes: 1,82 pour 1000 enfants de moins de 5 ans par an (IIQ: 0,26-2,60) et 0,35 pour 1000 enfants âgés de 5 à 9 ans par an (IIQ: 0,13-0,61). Tous ces enfants ne vont pas survivre à leur hospitalisation parce que le neuropaludisme a un pronostic sombre, même lorsque les soins sont optimaux. En appliquant l'estimation du taux de létalité (16,3%) indiquée plus haut, seuls 83,7% d'entre eux survivent à l'hospitalisation et présentent un risque de séquelles neurologiques. Nous avons supposé que ce risque était le même pour les deux classes d'âge.

Nous avons également supposé que les enfants atteints de neuropaludisme qui n'ont pas été hospitalisés ne peuvent guérir spontanément et doivent probablement être comptés dans les chiffres de la mortalité. Pour obtenir une estimation de la proportion d'enfants qui vivent dans des régions d'endémie stable d'Afrique et qui ont un même accès aux services de soins cliniques essentiels capables de prendre en charge les cas de neuropaludisme, nous nous sommes servis de sept enquêtes démographiques et sanitaires nationales (Cameroun, 1991; République-Unie de Tanzanie, 1991-1992; République centrafricaine, 1994-1995; Kenya, 1995; Ouganda, 1995; Mali, 1995-1996; et Tchad, 1996-1997) qui indiquent la proportion de foyers sélectionnés au hasard dans un rayon de 15 km autour d'un établissement hospitalier. L'estimation moyenne fournie par ces enquêtes à assise communautaire a été de 35,9% (éventail, 22-65%).

En associant les taux de neuropaludisme pour 1000 enfants exposés à une transmission stable i) aux facteurs de correction pour l'accès à l'hôpital et la létalité et ii) aux risques de séquelles persistantes, nous avons procédé à l'estimation du nombre d'événements susceptibles de se produire chez les enfants vivant dans ces conditions en 1995 (Tableau 3). Ces estimations ne permettent pas d'associer plusieurs syndromes chez un même enfant et correspondent par conséquent au nombre d'événements survenus. Par ailleurs, il n'existe aucune donnée sur le risque de séquelles résiduelles chez les adultes exposés au neuropaludisme en Afrique. Plusieurs hypothèses raisonnables ont été formulées lors du calcul de ces chiffres: par exemple, dans la pratique, beaucoup d'enfants qui sont amenés à l'hôpital viennent de communautés situées à beaucoup plus de 15 km; un certain nombre d'enfants traités de façon sous-optimale en dehors de l'hôpital vont néanmoins survivre; et, enfin, ces chiffres sont tirés de situations dans lesquelles la qualité de la prise en charge clinique est bien meilleure que ce que l'on rencontre dans les hôpitaux habituels. Il faut donc considérer ces chiffres comme des estimations minimums, le véritable impact de la maladie étant probablement beaucoup plus important.

Tableau 3. Risques de séquelles et séquelles faisant suite à l'hospitalisation d'enfants vivant dans des régions d'endémie stable en Afrique

Issue	Classe d'âge (années)	
	0-4	5-9
Risque d'hospitalisation pour neuropaludisme dans des communautés situées dans un rayon de 15 km d'un hôpital (pour 1000 habitants par an)	1,815 (0,26-2,60) ^a	0,345 (0,13-0,61)
Chances de survivre à une hospitalisation pour neuropaludisme	1,472 (0,211-2,11)	0,280 (0,11-0,495)
Chances de survivre à une hospitalisation pour neuropaludisme, compte tenu de la proportion de la population vivant dans un rayon de 15 km de l'hôpital	0,528 (0,076-0,756)	0,101 (0,040-0,178)
Risque d'effets neurologiques résiduels persistant au-delà de 6 mois (pour 1000 enfants par an)	0,030 (0,004-0,042)	0,006 (0,002-0,010)
Nombre de séquelles neurologiques survenues	2443 <i>356-3420</i> ^b	402 <i>134-670</i>
Risque d'admission pour APG ^c dans les communautés situées dans un rayon de 15 km d'un hôpital (pour 1000 habitants par an)	7,61 (3,99-11,61)	0,47 (0,11-0,72)
Chances de survivre à une hospitalisation pour APG (pour 1000 habitants par an)	6,87 (3,60-10,49)	0,42 (0,01-0,65)
Chances de survivre à une admission pour APG et de recevoir une transfusion sanguine (pour 1000 habitants par an)	4,81 (2,52-7,34)	0,29 (0,007-0,46)
Chances de survivre à une hospitalisation pour APG avec transfusion, compte tenu de la proportion de population vivant dans un rayon de 15 km de l'hôpital (pour 1000 habitants par an)	1,73 (0,905-2,64)	0,10 (0,003-0,165)
Risque pour les survivants d'une APG ayant reçu une transfusion sanguine de contracter l'infection à VIH lorsqu'on applique le risque de référence enregistré à Kinshasa à la fin des années 80 (pour 1000 habitants par an)	0,225 (0,118-0,343)	0,013 (0,0004-0,022)
Nombre d'infections à VIH contractées lors de transfusions sanguines effectuées pour traiter des anémies palustres graves	18 322 <i>9609-27 930</i>	871 <i>29-1475</i>

^a Les chiffres entre parenthèses représentent l'intervalle interquartile.

^b Les chiffres en italique représentent l'éventail des valeurs.

^c APG = anémie palustre grave.

Anémie grave, transfusion sanguine et risques d'exposition au VIH chez les enfants vivant dans des situations d'endémie stable

L'anémie sévère est une caractéristique du paludisme grave dont l'étiologie est complexe et associe une hémolyse rapide au cours de la phase d'infestation aiguë et/ou un processus insidieux et lent aggravé par

la résistance aux antipaludiques. L'anémie sévère est une affection qui engage le pronostic vital chez les jeunes enfants et qui justifie souvent le recours à des transfusions sanguines en milieu hospitalier. Greenberg et al. ont examiné le statut sérologique vis-à-vis du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et ses liens avec le paludisme pour 167 admissions pédiatriques dans le service des urgences de l'Hôpital Mama Yemo de Kinshasa, Zaïre (maintenant appelé République démocratique du Congo) (123). Sur 112 enfants pour qui un diagnostic de paludisme a été posé, 68 ont reçu une transfusion sanguine. Les taux d'infection à VIH lors de la sortie de l'hôpital étaient de 15 % dans le groupe des enfants transfusés contre 2 % dans le groupe non transfusé. On a proposé pour l'infection à VIH contractée un *odds ratio* non corrigé de 3,5 pour les sujets transfusés une fois, passant ensuite à 21,5 et 43,0, respectivement, pour ceux ayant été transfusés à deux reprises et à trois reprises pendant leur séjour à l'hôpital. Les taux d'infection à VIH dans la banque de sang de Kinshasa étaient de 6,3 %. Cette seule observation montre bien l'importance accrue des séquelles du paludisme grave. La transfusion est une pratique pédiatrique fréquente en Afrique. Les critères qui régissent son utilisation varient selon les établissements cliniques, mais nous avons recensé dix études (123-132) dans lesquelles les taux de transfusion étaient indiqués pour les enfants admis à l'hôpital avec un taux d'hémoglobine $\leq 5,0$ g/dl; dans cette série, le taux de transfusion moyen était de 70 %.

Sur les 10 études hospitalières effectuées en liaison avec les communautés décrites ci-dessus, 7 ont enregistré les concentrations d'hémoglobine lors de chaque admission (17, 60). Le taux annuel médian d'hospitalisation pour une anémie palustre grave (diagnostic principal d'accès palustre accompagné d'un taux d'hémoglobine $< 5,1$ g/dl) a été de 7,61 pour 1000 enfants de moins de 5 ans (IIQ: 3,99-11,61) et de 0,47 pour 1000 enfants de 5 à 9 ans (IIQ: 0,11-0,72). On a appliqué aux populations d'enfants à risque les mêmes facteurs de correction que ceux indiqués plus haut, afin de calculer le nombre d'enfants vivant dans un rayon de 15 km d'un hôpital. Le taux de létalité moyen pour l'anémie palustre grave chez l'enfant relevé dans 11 rapports (17, 60, 126-132) provenant d'hôpitaux situés dans des régions d'endémie a été de 9,7 % (90,3 % de survivants). En combinant ces estimations, on peut calculer le nombre d'enfants ayant présenté une anémie palustre sévère, ayant été hospitalisés, ayant survécu et ayant reçu une transfusion sanguine, ainsi que les risques accrus auxquels ils ont été exposés concernant l'infection à VIH, conformément à ce que décrivent Greenberg et al. (Tableau 3).

Poids du paludisme : récapitulatif des estimations

Le fondement biologique de la transmission du paludisme et de l'immunité acquise et l'application

des nouvelles technologies propres au SIG, faisant appel à des bases de données à l'échelle continentale, nous ont conduits à définir ce qu'est la charge de morbidité du paludisme en Afrique. Etant donné le peu de fiabilité des statistiques nationales de la plupart des pays d'Afrique subsaharienne, nous avons utilisé des données empiriques tirées d'enquêtes sur les risques de mortalité, de morbidité et d'incapacité. Nous avons pu recenser plus de 200 sources publiées relatives à l'impact sanitaire du paludisme dans un large éventail de situations d'endémie et d'écologies propres à cette maladie, rencontrées en Afrique. Dans la présente analyse, nous avons choisi des estimations directes ou des risques de morbidité ou de létalité plutôt que des risques proportionnels imputables à des interventions contre le paludisme, tels qu'ils sont définis dans les essais contrôlés randomisés. Les données des essais disponibles pour une telle analyse ne couvrent qu'une petite partie de l'Afrique (6 études au total) et aucune n'a pu réaliser une couverture complète ni parvenir à une efficacité de 100 %. Nous avons analysé ces études au préalable et leurs résultats soutiennent bien la comparaison avec l'estimation directe de la mortalité par paludisme effectuée à partir des autopsies verbales dans les mêmes régions (7).

C'est en associant plusieurs approches que nous avons estimé que, parmi les populations exposées à un paludisme endémique stable en Afrique subsaharienne en 1995, près de 987 466 personnes sont peut-être mortes des conséquences directes d'une infestation à *P. falciparum*, dont 765 442 enfants de moins de 5 ans. Nous avons calculé une estimation combinée du risque de mortalité sur de nombreuses années (principalement depuis 1980), et il semble de plus en plus certain que le risque de mortalité ait considérablement augmenté, coïncidant avec l'augmentation de la résistance à la chloroquine, médicament de première intention le plus largement employé (52, 59). De plus, nos estimations ne concernent que les conséquences directes de l'infestation. Nous n'avons pas traité des conséquences indirectes de l'infestation à *P. falciparum* sur les issues fatales lorsque les causes du décès sont autres, en particulier chez l'enfant, et les estimations que nous avons fournies peuvent donc être considérées comme des valeurs minimums. Concernant la morbidité, bien qu'on ait disposé de moins d'observations empiriques et qu'on se soit heurté à des problèmes supplémentaires pour avoir des définitions de cas précis, nous estimons que plus de 207,5 millions d'accès palustres cliniques ont pu se produire en Afrique chez les résidents des régions d'endémie stable en 1995. Cette estimation n'est valable que pour un risque rigoureusement défini d'accès palustre clinique et tient compte de la présence d'infestations asymptomatiques. Un nombre bien plus élevé de personnes ont sans doute eu un diagnostic présomptif et/ou un traitement antipaludique en 1995.

Les définitions employées pour décrire les régions d'Afrique à risque zéro, instables, ou

prédisposées aux épidémies sont semées d'embûches techniques (14) ; ces zones « marginales » exigent des recherches épidémiologiques supplémentaires. Néanmoins, nous avons utilisé des critères de sélection arbitraires tirés des modèles climatiques afin de définir deux régions en Afrique subsaharienne, dans lesquelles soit règnent des conditions de transmission instables, soit les données climatiques à long terme laissent à penser qu'elles sont toujours impropres à la transmission. Dans les deux cas, le paludisme sera chaque année à l'origine d'une certaine charge de morbidité lorsque des populations extrêmement mobiles non immunisées effectuent des migrations entre leur lieu de résidence et des zones de transmission endémique stable. Nous n'avons aucune estimation concernant ces risques « liés à la mobilité », pas plus que nous n'avons d'estimations fiables de la mortalité dans les populations exposées aux épidémies en Afrique. Toutefois, on a eu accès à des données concernant les risques de morbidité dans les populations exposées à une transmission instable. On a observé une analogie frappante dans le taux d'atteinte clinique décrit dans la littérature pour des populations exposées au paludisme épidémique (976 pour 1000 par an) et celui rapporté chez des enfants nés dans des situations d'endémie stable (998,5 pour 1000 par an). Ces observations semblent indiquer que ces populations n'ont pas de réponse immunitaire fonctionnelle acquise. Nous sommes partis du principe que les épidémies de paludisme durent 3 mois et se produisaient en moyenne tous les 3 à 5 ans. Pour les années sans épidémie, nous avons supposé un risque minimal pour l'Afrique australe qui serait à l'origine de 150 000 accès cliniques. Il a été avancé que la périodicité des épidémies pourrait changer, l'intervalle entre chaque épidémie diminuant avec le temps (133), ce qui pourrait entraîner une modification des projections du poids de la maladie calculées à plus long terme.

Concernant les populations d'Afrique australe, nous avons pu avoir accès aux rapports de surveillance de la lutte antipaludique de cinq pays pour des districts situés dans les limites d'une transmission probable du paludisme (Figure 3). L'application des risques annualisés médians de mortalité et de morbidité laisse à penser qu'en 1995 cette population a pu compter 2135 décès et 213 509 accès cliniques dus à des contacts accidentels avec l'infestation, qui n'ont pas été prévenus par des méthodes de lutte agressives ni par un traitement rapide et efficace. Il est intéressant de comparer les estimations de la létalité calculées pour l'Afrique australe (1,0 %) à celles des régions de transmission stable d'Afrique subsaharienne (0,48 %). Elles sont toutes deux élevées, ce qui indique à quel point cette maladie a été décisive dans la sélection des polymorphismes protecteurs de l'hôte tels les drépanocytes, mais elles soulignent également l'importance potentielle d'une immunité naturellement acquise contre les conséquences mortelles de l'infestation à la suite d'expositions répétées aux plasmodies.

Sur le plan de la santé, il y a plusieurs conséquences de l'infestation à *P. falciparum* que nous n'avons pas encore évoquées, notamment les effets potentiels de la malnutrition, l'effet de potentialisation d'autres maladies infectieuses, les troubles cognitifs et les troubles du comportement (conséquences du neuropaludisme), les risques possibles d'épilepsie à la suite de convulsions répétées et les réactions indésirables aux antipaludiques de deuxième intention de plus en plus employés. Les effets de l'infestation palustre pendant la grossesse, qui sont analysés séparément (Guyatt et al., en préparation), sont également importants. Toutefois, pour démontrer l'intérêt des approches empiriques reposant sur des faits concrets, nous avons choisi deux séquelles du paludisme grave engageant le pronostic vital : l'incapacité neurologique résiduelle faisant suite à un neuropaludisme ; les risques d'infection à VIH encourus à la suite d'une transfusion sanguine pour anémie palustre grave. Nous n'avons calculé ces effets que pour les enfants de moins de 10 ans vivant dans des régions d'endémie stable d'Afrique subsaharienne. Près de 3000 incapacités à long terme ont pu être enregistrées chez les enfants ayant survécu à un neuropaludisme dans cette région d'Afrique en 1995. Nous n'avons calculé que les atteintes probablement irréversibles. Ainsi, la dernière décennie a peut-être vu près de 30 000 enfants atteints d'effets résiduels tels que la « spasticité » et l'épilepsie imputables aux agressions cérébrales du paludisme. De plus, nous avons estimé que plus de 19 000 enfants de moins de 10 ans résidant dans les régions d'endémie stable d'Afrique ont peut-être survécu aux transfusions sanguines qui leur ont été faites pour soigner une anémie palustre grave, mais ont à cette occasion contracté le VIH. Ces estimations reposent sur une seule étude effectuée à Kinshasa où la prévalence du VIH était de 6 % en 1986 (123). En l'absence d'autres données sur ce type de conséquences dans les conditions opérationnelles qui règnent en Afrique (concernant notamment le dépistage), ces estimations doivent être considérées avec prudence. Si l'on part du principe qu'il s'agit là d'une menace réelle pour les enfants atteints d'anémie palustre grave, la prochaine décennie pourrait voir près de 200 000 enfants contracter le VIH directement à la suite de transfusions sanguines effectuées pour des anémies palustres engageant le pronostic vital.

Discussion

Les risques de maladie et de décès par paludisme dépendent d'un large éventail de facteurs, notamment de la fréquence des polymorphismes génétiques protecteurs, de l'immunité acquise, de l'accès aux services de traitement et de leur utilisation, de la pharmacorésistance et des comportements des communautés pour se protéger contre l'infestation. Ces facteurs montreront des variations importantes d'un bout à l'autre du continent africain, entraînant

des différences significatives dans l'issue de cette maladie selon les régions. Le plus important d'entre eux est peut-être l'immunité fonctionnelle acquise. Tout laisse désormais à penser que l'intensité de la transmission de *P. falciparum* détermine l'âge auquel l'immunité fonctionnelle est acquise dans une population donnée. Dans l'ensemble de la présente analyse du poids du paludisme, nous sommes partis du principe que, dans des conditions de transmission stables, on parvient à un équilibre des risques cumulés de morbidité et de mortalité quelle que soit l'endémicité (17). Une telle démarche ne reflète pas les risques moindres de mortalité et de morbidité rencontrés dans des conditions de très faible transmission stable. Dans la série de rapports utilisés pour cet article, cinq ont été recueillis dans des conditions dans lesquelles la prévalence de l'infestation chez les enfants de moins de 10 ans se situait au-dessous de 20 % (74, 77, 93) et indiquent un risque de maladie clinique dix fois plus faible que l'estimation médiane tirée des études menées dans des conditions de plus forte endémie (où le risque de mortalité montre peu de variation lorsque l'intensité de la transmission augmente). L'épidémiologie de la transmission des plasmodies dans les environnements urbains est particulièrement intéressante. On connaît plusieurs exemples dans lesquels l'intensité de la transmission est en réalité bien inférieure à ce que pourraient laisser croire les modèles climatiques. Ainsi, dans la population périurbaine de Bakau, en Gambie, les taux d'infestation sont inférieurs à 5 %, tandis qu'à moins de 10 km de là, en milieu rural, ils dépassent 30 % (17, 77). En Afrique, l'urbanisation est un phénomène démographique qui progresse rapidement et dont il faut tenir compte dans les modèles de population qui servent à estimer la charge de morbidité future du paludisme.

L'un des principaux objectifs du *Mapping malaria risk in Africa/Atlas du risque de la malaria en Afrique* (MARA/ARMA) est de fournir des données empiriques et des cartes modélisées montrant la distribution du risque d'endémie dans toute l'Afrique avec une forte résolution (134, 135). Ce projet en est dans sa phase préliminaire et on ne dispose de cartes du risque d'endémie que pour le Kenya (136) et le Mali (Magran et al., en préparation). Dans le cadre de la collaboration MARA/ARMA, ces modèles de l'hétérogénéité spatiale de l'endémie et du risque serviront de base à une analyse plus large et plus détaillée de la charge de morbidité pour l'an 2000 et permettront de construire des modèles dynamiques qui tiennent compte des caractéristiques changeantes que sont l'urbanisation et la pharmacorésistance.

Si l'on ne peut prétendre avoir procédé à une recherche bibliographique exhaustive de l'impact du paludisme sur la mortalité et la morbidité en Afrique, il est frappant de constater combien rares sont les travaux épidémiologiques détaillés sur les conséquences cliniques de cette infestation. Le fait de se servir de descriptions de la charge de cette maladie basée sur des faits concrets nous permet de définir à la fois ce que nous ne savons pas et ce que nous savons.

En ce sens, notre analyse a souligné plusieurs lacunes importantes de la littérature qu'il faut corriger afin de définir en connaissance de cause des approches en matière de risques de morbidité et de mortalité en Afrique. Elles englobent les caractéristiques épidémiologiques et les risques de morbidité et de mortalité dans des classes d'âge plus nombreuses, en particulier chez l'adulte, dans les populations vivant dans des régions urbaines et des zones d'épidémie, ainsi qu'une amélioration des descriptions du SIG relatives au paludisme instable, à l'urbanisation et à la répartition de la population corrigée en fonction de l'âge avec une plus haute résolution dans ce continent. Le problème pour les épidémiologistes, les géographes et les démographes est de combler ces lacunes de nos connaissances en fournissant des estimations plus précises du poids du paludisme en Afrique.

Nos chiffres d'environ 1 million de décès par paludisme dans la population africaine en 1995 s'inscrivent tout à fait dans l'éventail de ceux décrits par Murray et Lopez (4) pour l'Afrique subsaharienne en 1990 et correspondent à plusieurs estimations effectuées auparavant (2). Certains pourraient donc avancer que des points de vue « officieux » ou des points de vue d'experts sont suffisamment solides pour servir de méthode. Nous répondrions cependant que notre approche fournit une base plus rationnelle pour définir la charge de morbidité, car tout y est transparent : propositions, hypothèses, limites et mises en garde. Une telle approche tient compte des nouveaux faits concrets, des limites de confiance déduites empiriquement et des prédictions modélisées du changement. Dans les limites des faits dont on dispose et des hypothèses relatives à la distribution de la maladie, nous sommes assez sûrs de

pouvoir affirmer que *P. falciparum* provoque environ 1 million de décès et plus de 200 millions d'épisodes cliniques chaque année dans les populations africaines. Nos estimations du risque de mortalité ont été principalement tirées d'une époque où les médicaments de première intention étaient efficaces ; comme la situation est en train de changer, le poids de la mortalité va changer également. L'initiative Faire reculer le paludisme va se heurter à de nombreux problèmes et devra faire face en Afrique à une maladie qui tue non pas des centaines de personnes chaque jour, mais des milliers. ■

Remerciements

Ce travail a été entrepris dans le cadre de la collaboration MARA/ARMA et a été financé par le Wellcome Trust, Royaume-Uni ; le Centre de Recherche pour le Développement international, Canada ; le South African Medical Research Council ; et le Kenya Medical Research Institute (KEMRI). Des fonds supplémentaires ont été alloués par l'Organisation mondiale de la Santé.

Les auteurs remercient vivement les personnes qui les ont aidés à compiler les données figurant dans ce rapport, notamment Judy Omumbo, Lucy Muhunyo, Lydia Mwangi et les nombreux collègues qui les ont aidés en réexaminant les données qu'ils avaient publiées. Nous remercions le D^r Charles Newton pour son aide concernant les données relatives aux séquelles neurologiques et les membres de la collaboration MARA/ARMA, en particulier Dave Le Sueur, Brian Sharp et Don de Savigny. L'un des auteurs (R.W. Snow) reçoit l'aide du Wellcome Trust dans le cadre de leur Senior Fellowships in Basic Biomedical Sciences Programme (#033340). Cet article est publié avec l'autorisation du Directeur du KEMRI.

Bibliographie

1. **Sturchler D.** How much malaria is there world-wide ? *Parasitology today*, 1989, **5** : 39-40.
2. **Greenwood BM.** Populations at risk. *Parasitology today*, 1990, **6** : 188.
3. **Schwartzlander B.** Global burden of disease. *Lancet*, 1997, **350** : 141-142.
4. **Murray CJL, Lopez AD.** Mortality by cause for eight regions of the world : Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997, **349** : 1269-1276.
5. *Ad hoc Committee of Health Research relating to future intervention options. Investing in health research and development.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996 (document non publié TDR/GEN/96.1 ; disponible sur demande au Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse).
6. *Initiative africaine de lutte contre le paludisme au 21^{ème} siècle.* Brazzaville, Bureau régional OMS de l'Afrique, mai 1998 (document non publié).
7. **Snow RW et al.** A continental risk map for malaria mortality among African children. *Parasitology today*, 1999, **15** : 99-104.
8. **Gilles MT, De Meillon.** *The Anophelinae of Africa south of the Sahara.* South African Institute for Medical Research, Publication 54, 1968.
9. **Leeson HS.** *Anopheline mosquitoes in Southern Rhodesia.* Londres, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1931 (monographie).
10. **Detinova TS.** *Méthodes à appliquer pour classer par groupes d'âge les diptères présentant une importance médicale, notamment certains vecteurs du paludisme.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1963 (Série de monographies de l'OMS N° 47).
11. **Martens WJM.** *Health impacts of climate change and ozone depletion : An eco-epidemiological modelling approach.* PhD thesis, Maastricht University (Pays-Bas), 1997.
12. **Molineaux L, Gramiccia G.** *Le projet Garki : recherches sur l'épidémiologie du paludisme et la lutte antipaludique dans la savane soudanienne de l'Afrique occidentale.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980.
13. **Le Sueur D, Sharp BL.** The breeding requirements of three members of the *Anopheles gambiae* Giles complex (Diptera : Culicidae) in the endemic malaria area in Natal, South Africa. *Bulletin of entomological research*, 1988, **78** : 549-560.
14. **Craig MH, Snow RW, Le Sueur D.** African climatic model of malaria transmission based on monthly rainfall and temperature. *Parasitology today*, 1999, **15** : 105-111.
15. **Kosko B.** *Fuzzy thinking. The new science of fuzzy logic.* Londres, Flamingo Press, 1994.

16. **Hutchinson MF et al.** *Africa – a topographic and climatic database, version 1.0.* Canberra, Centre for Resource and Environmental Studies, Australian National University, 1995.
17. **Snow RW et al.** Relation between severe malaria morbidity in children and level of *Plasmodium falciparum* transmission in Africa. *Lancet*, 1997, **349** : 1650-1654.
18. **Deichmann U.** *African population database. Digital database and documentation.* Santa Barbara, CA, National Center for Geographic Information and Analysis, 1996.
19. *World population prospects : the 1996 revision.* New York, ONU, Division de la population, Département de l'information économique et sociale et de l'analyse des politiques, 1997.
20. **D'Allessandro U et al.** Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bed net programme. *Lancet*, 1995, **345** : 479-483.
21. **Alonso PL et al.** The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian children. *Lancet*, 1991, **337** : 1499-1502.
22. **Alonso PL et al.** Randomised trial of efficacy of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in Southern Tanzania. *Lancet*, 1994, **344** : 1175-1181.
23. **Barnish G et al.** Malaria in a rural area of Sierra Leone. I : initial results. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1993, **87** : 125-136.
24. **Binka FN et al.** Patterns of morbidity and mortality in children in northern Ghana. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, **88** : 381-385.
25. **Binka FN et al.** Impact of permethrin-impregnated bed nets on child mortality in Kassena-Nakana district, Ghana : a randomised controlled trial. *Tropical medicine and international health*, 1996, **1** : 147-154.
26. **Bradley AK, Gilles HM.** Malumfashi Endemic Diseases Research Project, XXI : Pointers to causes of death in the Malumfashi area, northern Nigeria. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1984, **78** : 265-271.
27. **Bradley-Moore AM et al.** Malaria chemoprophylaxis with chloroquine in young Nigerian children. I : Its effect on mortality, morbidity and prevalence of malaria. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1985, **79** : 549-562.
28. **Bruce-Chwatt LJ.** Malaria in African infants and children in southern Nigeria. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1952, **46** : 173-200.
29. **Carne B et al.** Etude rétrospective sur la mortalité de l'enfant de moins de 5 ans dans une zone rurale de la région de Brazzaville (République populaire du Congo). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 1984, **77** : 104-114.
30. **Colborne MJ, Edington GM.** Mortality from malaria in Accra. *Journal of tropical medicine and hygiene*, 1954, **57** : 203-210.
31. **Delacollette C et al.** Etude de la mortalité globale et de la mortalité liée au paludisme dans le Kivu montagnoux, Zaïre. *Revue épidémiologique et santé publique*, 1989, **37** (2) : 161-166.
32. **Delacollette C, Barutwanayo M.** Mortalité et morbidité aux jeunes âges dans une région à paludisme hyperendémique stable, commune de Nyanza lac, Imbo Sud (Burundi). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 1993, **86** : 1-7.
33. **Duren AN.** Essai d'étude sur l'importance du paludisme dans la mortalité au Congo belge. *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, 1951, **31** : 129-148.
34. **Garenne M, Fontaine O.** *Assessing probable causes of death using a standardised questionnaire : a study in rural Senegal. Seminar on comparative studies of mortality and morbidity : old and new approaches to measurement and analysis.* Siena, International Union for the Scientific Study of Population and the Institute of Statistics, University of Siena, 1986.
35. **Ghana VAST Study Team.** Vitamin A supplementation in northern Ghana : effects on clinic attendances, hospital admissions and child mortality. *Lancet*, 1993, **342** : 7-12.
36. **Greenwood BM et al.** Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of the Gambia, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, **81** : 478-486.
37. **Greenwood BM et al.** Comparison of two strategies for the control of malaria within a primary health care programme in the Gambia. *Lancet*, 1988, **1** : 1121-1127.
38. **Greenwood BM et al.** Mortality and morbidity from malaria after stopping malaria chemoprophylaxis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, **89** : 629-633.
39. **Jaffar S et al.** Changes in the pattern of infant and childhood mortality in Upper River Division, the Gambia, from 1989 to 1993. *Tropical medicine and international health*, 1997, **2** : 28-37.
40. **Kaute Defo B.** Epidemiology and control of infant and early childhood malaria : a competing risks analysis. *International journal of epidemiology*, 1995, **24** : 204-217.
41. **Mirza NM et al.** Mortality patterns in a rural Kenya community. *East African medical journal*, 1990, **67** : 823-829.
42. **Molbak K et al.** Persistent and acute diarrhoea as the leading causes of child mortality in urban Guinea-Bissau. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, **86** : 216-220.
43. **Mtango FDE, Neuvians D.** Acute respiratory infections in children under five years : a control project in Bagamoyo District, Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986, **80** : 851-858.
44. **N'Guessan Diplo L et al.** La mortalité infantile et ses causes dans une sous-préfecture de Côte d'Ivoire. *Médecine tropicale*, 1990, **50** : 430-432.
45. **Omondi-Odhambo J, van Ginneken JK, Voorhoeve AM.** Mortality by cause of death in a rural area of Machakos District, Kenya in 1975-78. *Journal of biosocial sciences*, 1990, **22** : 63-75.
46. **Pison G et al.** Rapid decline in child mortality in a rural area of Senegal. *International journal of epidemiology*, 1993, **22** : 72-80.
47. **Premji Z et al.** Community-based studies on childhood mortality in a malaria holoendemic area on the Tanzanian coast. *Acta tropica*, 1997, **63** : 101-109.
48. **Salum FM et al.** Mortality of under fives in a rural area of holoendemic malaria transmission. *Acta tropica*, 1994, **58** : 29-34.
49. **Slutsker L et al.** Infant and second year mortality in rural Malawi : causes and descriptive epidemiology. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1996, **55** : 77-81.
50. **Smedman L et al.** Survival at 0-6 years of age in a peri-urban community in Guinea-Bissau : a longitudinal assessment. *Annals of tropical paediatrics*, 1986, **6** : 67-72.
51. **Spencer HC et al.** Impact on mortality and fertility of a community-based malaria control programme in Saradidi, Kenya. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1987, **81** (suppl. 2) : 36-45.
52. **Trape JF et al.** Impact of chloroquine resistance on malaria mortality [Impact de la résistance à la chloroquine sur la mortalité palustre]. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Paris, Série III*, 1998, **321** (8) : 689-697 (version abrégée).
53. **Van den Broeck J, Eeckels R, Vulylsteke A.** Influence of nutritional status on child mortality in rural Zaire. *Lancet*, 1993, **341** : 1491-1495.
54. **Vella VV et al.** Determinants of child mortality in south-west Uganda. *Journal of biosocial sciences*, 1992, **24** : 103-112.
55. **Velema JP et al.** Childhood mortality among users and non-users of primary health care in a rural West African community. *International journal of epidemiology*, 1991, **20** : 474-479.
56. **Velema JP et al.** Malaria morbidity and mortality in children under three years of age on the coast of Benin, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991, **85** : 430-435.
57. **Snow RW et al.** Childhood deaths in Africa : uses and limitations of verbal autopsies. *Lancet*, 1992, **340** : 351-356.

58. **Todd JE et al.** The limitations of verbal autopsy in a malaria endemic region. *Annals of tropical paediatrics*, 1994, **4**: 31-36.
59. **Greenberg AE et al.** Hospital-based surveillance of malaria-related paediatric morbidity and mortality in Kinshasa, Zaire [Surveillance en milieu hospitalier de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme chez l'enfant à Kinshasa, Zaire]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1989, **67**(2): 189-196 (résumé en français).
60. **Marsh K, Snow RW.** The clinical epidemiology of falciparum malaria among African children. *Parasitologia*, (sous presse).
61. **Seboxa T, Snow RW.** Epidemiological features of severe paediatric malaria in Humera district, North Western Ethiopia. *East African medical journal*, 1997, **74**: 780-783.
62. **Snow RW et al.** Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum malaria transmission in East Africa. *Acta tropica*, 1994, **57**: 289-300.
63. **Trape JF et al.** Malaria and urbanisation in Central Africa: the example of Brazzaville. Part V: Pernicious attacks and mortality. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, **81** (suppl. 2): 34-42.
64. **Rogier C et al.** *Plasmodium falciparum* clinical malaria in Dielmo, a holoendemic area in Senegal: no influence of acquired immunity on initial symptomatology and severity of malaria attacks. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1999, **60**: 410-420.
65. **Smith T, Armstrong-Schellenberg JRM, Hayes R.** Attributable fraction estimates and case definitions for malaria in endemic areas. *Statistics in medicine*, 1994, **13** (22): 2345-2358.
66. **Afari EA et al.** Malaria infection, morbidity and transmission in two ecological zones in Southern Ghana. *African journal of health sciences*, 1995, **2**: 312-315.
67. **Akanmori BD et al.** A longitudinal study of malaria infection, morbidity and antibody titres in infants of a rural community in Ghana. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, **89**: 560-561.
68. **Alonso PL et al.** A malaria control trial using insecticide-treated bed nets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of the Gambia, West Africa. 2: Mortality and morbidity from malaria in the study area. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, **87** (suppl. 2): 13-17.
69. **Alonso PL et al.** A malaria control trial using insecticide-treated bed nets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of the Gambia, West Africa. 6: The Impact of the interventions on mortality and morbidity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, **87** (suppl. 2): 37-44.
70. **Beach RF et al.** Effectiveness of permethrin-impregnated bed nets and curtains for malaria control in a holoendemic area of Western Kenya. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1993, **49**: 290-300.
71. **Bjorkman A et al.** Monthly antimalarial chemotherapy to children in a holoendemic area of Liberia. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1986, **80**: 155-167.
72. **Ellman R et al.** Malaria and anaemia at different altitudes in the Muheza district of Tanzania: childhood morbidity in relation to level of exposure to infection. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1998, **92**: 741-754.
73. **Farnert A et al.** Complexity of *Plasmodium falciparum* infections is consistent over time and protects against clinical disease in Tanzanian children. *Journal of infectious diseases*, 1999, **179**: 989-995.
74. **Hall SA, Wilks NE.** A trial of chloroquine-medicated salt for malaria suppression in Uganda. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1967, **16**: 429-442.
75. **Kitua AY et al.** *Plasmodium falciparum* malaria in the first year of life in an area of intense and perennial transmission. *Tropical medicine and international health*, 1996, **1**: 475-484.
76. **Lemenge MM et al.** Maloprim malaria prophylaxis in children living in a holoendemic village in north-eastern Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, **91**: 68-73.
77. **Lindsay SW et al.** Malaria in a peri-urban area of the Gambia. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1990, **84**: 553-562.
78. **Marsh K et al.** Anti-sporozoite antibodies and immunity to malaria in a rural Gambian population. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1988, **82**: 532-537.
79. **Menendez C et al.** Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. *Lancet*, 1997, **350**: 844-850.
80. **Mnzava AEP et al.** The effects of house spraying with DDT or lambda-cyhalothrin against *Anopheles arabiensis* on measures of malarial morbidity in children in Tanzania. *Acta tropica*, 1993, **54**: 141-151.
81. **Modiano D et al.** Different response to *Plasmodium falciparum* malaria in West African sympatric ethnic groups. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, **93**: 13 206-13 211.
82. **Mshana RN et al.** *In vitro* lymphoproliferative responses to malaria antigens: a prospective study of residents of a holoendemic area with perennial malaria transmission. *Parasite immunology*, 1993, **15**: 35-45.
83. **Mutinga MJ et al.** Malaria prevalence and morbidity in relation to the use of permethrin-treated wall cloths in Kenya. *East African medical journal*, 1993, **70**: 756-762.
84. **Procacci PG et al.** Permethrin-impregnated curtains in malaria control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1991, **85**: 181-185.
85. **Rogier C, Trape JF.** Malaria attacks in children exposed to high transmission: who is protected? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, **87**: 245-246.
86. **Rooth I, Bjorkman A.** Fever episodes in a holoendemic malaria area of Tanzania: parasitological and clinical findings and diagnostic aspects related to malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, **86**: 479-482.
87. **Smith T et al.** Absence of seasonal variation in malaria parasitaemia in an area of intense seasonal transmission. *Acta tropica*, 1993, **54**: 55-72.
88. **Snow RW, Rowan KM, Greenwood BM.** A trial of permethrin-treated bed nets in the prevention of malaria in Gambian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, **81**: 563-567.
89. **Snow RW et al.** A trial of bed nets (mosquito nets) as a malaria control strategy in a rural area of the Gambia, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1988, **82**: 212-215.
90. **Snow RW et al.** Permethrin-treated bed nets (mosquito nets) prevent malaria in Gambian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1988, **82**: 838-842.
91. **Trape JF, Zoulani A, Quinet MC.** Assessment of the incidence and prevalence of clinical malaria in semi-immune children exposed to intense and perennial transmission. *American journal of epidemiology*, 1987, **126**: 193-201.
92. **Trape JF et al.** Malaria morbidity among children exposed to low seasonal transmission in Dakar, Senegal, and its implications for malaria control in tropical Africa. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1993, **48**: 748-756.
93. **Snow RW, Menon A, Greenwood BM.** Measuring morbidity from malaria. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1989, **83**: 321-323.
94. **Bruce-Chwatt LJ.** A longitudinal survey of natural malaria infection in a group of West African adults. Part 1. *West African medical journal*, 1963, **10**: 141-173.
95. **Lepers JP et al.** Transmission and epidemiology of newly transmitted falciparum malaria in the central highland plateaux of Madagascar. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1991, **85**: 297-304.
96. **Miller MJ.** Observations on the natural history of malaria in the semi-immune resistant West African. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1958, **52**: 152-168.
97. **Petersen E et al.** Clinical and parasitological studies on malaria in Liberian adults living under intense malaria transmission.

- Annals of tropical medicine and parasitology*, 1991, **85** : 577-584.
98. **McGregor IA**. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1984, **33** : 517-525.
 99. **Diseko R**. *Malaria in Botswana*. Minutes of the Annual Malaria Conference, St. Lucia (Afrique du Sud), octobre 1994 (document non publié).
 100. **Freeman T**. *A review of the epidemiology of malaria transmission and distribution in Zimbabwe and the relationship of malaria outbreaks to preceding meteorological conditions*. Rapport destiné à la Société pour la Coopération technique allemande (GTZ), 1995 (document non publié).
 101. **Kunene S**. *Malaria in Swaziland*. Minutes of the Annual Malaria Conference, St. Lucia (Afrique du Sud), octobre 1994 (document non publié).
 102. **Kwa Zulu Department of Health**. *Annual report on malaria in 1990*. Kozu Bay (Afrique du Sud), Ministère de la Santé, octobre 1991 (document non publié).
 103. **Ministère de la Santé (Afrique du Sud)**. *Annual malaria report*. KwaZulu Natal Health Department, 1989.
 104. **Ministère de la Santé (Zimbabwe)**. *Mashonland East : malaria and schistosomiasis*. Rapport du Regional Medical Director, septembre 1995.
 105. **Ministère de la Santé (Zimbabwe)**. *Matabeleland South Province : malaria report*. National Malaria Conference, Victoria Falls, septembre 1996.
 106. **Ngoxongo S**. *Malaria annual report, KwaZulu, 1987*. Rapport publié par le KwaZulu Department of Health, Ministère de la Santé, 1987 (Afrique du Sud).
 107. **Strebel PM, Hansford CF, Kustner HGV**. The geographic distribution of malaria in South Africa in 1986. *The southern Africa journal of epidemiology and infection*, 1988, **3** : 4-8.
 108. **Farnsworth-Anderson TF**. Report on an investigation of health conditions of farms in the Trans-Nzoia, with special reference to malaria. *Kenya and East Africa medical journal*, 1930, **6** : 274-308.
 109. **Fontaine RE, Najjar AE, Prince JS**. The 1958 malaria epidemic in Ethiopia. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1961, **10** : 795-803.
 110. **Brown V et al**. Epidemic of malaria in north-eastern Kenya. *Lancet*, 1998, **352** : 1356-1357.
 111. **Strangeways-Dixon D**. Paludrine (proguanil) as a malaria prophylactic amongst African labour in Kenya. *East African medical journal*, 1950, **27** : 125-130.
 112. **Le Sueur D, Sharp BL, Appleton CC**. Historical perspective of the malaria problem in Natal with emphasis on the period 1928-1932. *South African journal of science*, 1993, **89** : 232-239.
 113. **Warsame M et al**. An epidemic of *Plasmodium falciparum* malaria in Balcad, Somalia, and its causation. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, **89** : 142-145.
 114. **Lepers JP et al**. Newly transmitted *Plasmodium falciparum* malaria in the central highland plateaux of Madagascar : assessment of clinical impact in a rural community [Réapparition du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les hauts plateaux du centre de Madagascar : estimation de son impact clinique dans une communauté rurale]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1990, **68** (2) : 217-222 (résumé en français).
 115. **Warrell DA**. Cerebral malaria : clinical features, pathophysiology and treatment. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1997, **91** : 875-884.
 116. **Marsh K**. *Neurological sequelae of cerebral malaria*. Document de travail préparé pour la réunion OMS/TDR, Genève, 4-8 décembre 1995.
 117. **Waller D et al**. Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. *Clinical infectious diseases*, 1997, **21** : 577-587.
 118. **Molyneux ME et al**. Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria : a study of 131 comatose Malawian children. *Quarterly journal of medicine*, 1989, **71** : 441-459.
 119. **Brewster DR, Kwiatkowski D, White NJ**. Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet*, 1990, **336** : 1039-1043.
 120. **Bondi FS**. The incidence and outcome of neurological abnormalities in childhood cerebral malaria : a long-term follow-up of 62 survivors. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, **86** : 17-19.
 121. **Carne B, Bouquety JC, Plassart H**. Mortality and sequelae due to cerebral malaria in African children in Brazzaville, Congo. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1993, **48** : 216-221.
 122. **Van Hensbroek MB et al**. Residual neurological sequelae after childhood cerebral malaria. *Journal of paediatrics*, 1997, **131** : 125-129.
 123. **Greenberg AE et al**. The association between malaria, blood transfusions and HIV seropositivity in a paediatric population in Kinshasa, Zaire. *Journal of the American Medical Association*, 1988, **259** : 545-549.
 124. **Schmutzhard E, Rainer J, Rwechungura RI**. Treatment of severe malarial anaemia in East Africa's under fives : an unsolvable problem since the advent of AIDS ? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1988, **82** : 220.
 125. **Schapira A et al**. Comparison of intramuscular and intravenous quinine for the treatment of severe and complicated malaria in children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 1993, **87** : 299-302.
 126. **Bojang KA et al**. Management of severe malarial anaemia in Gambian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, **91** : 557-561.
 127. **Brewster DR, Greenwood BM**. Seasonal variation of paediatric diseases in the Gambia, West Africa. *Annals of tropical paediatrics*, 1993, **13** : 133-146.
 128. **Dorward JA, Knowles JK, Dorward IM**. Treatment of severe anaemia in children in a rural hospital. *Tropical doctor*, 1989, **19** : 155-158.
 129. **Emerton DGC**. An audit of the management of malaria in a Tanzanian district hospital. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992, **86** : 476-478.
 130. **Lackritz EM et al**. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet*, 1992, **340** : 524-528.
 131. **Marsh K et al**. Life-threatening malaria in African children : clinical spectrum and simplified prognostic criteria. *New England journal of medicine*, 1995, **332** : 1399-1404.
 132. **Slutsker L et al**. In-hospital morbidity and mortality due to malaria-associated severe anaemia in two areas of Malawi with different patterns of malaria infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, **88** : 548-551.
 133. **Lindsay SW, Martens WJM**. Malaria in the African highlands : past, present and future [Le paludisme sur les hauts plateaux africains : situation passée, actuelle et future]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1998, **76** (1) : 33-45 (résumé en français).
 134. **Snow RW, Marsh K, Le Sueur D**. The need for maps of transmission intensity to guide malaria control in Africa. *Parasitology today*, 1996, **12** : 455-457.
 135. **Le Sueur D et al**. An atlas of malaria in Africa. *Africa health*, 1997, **19** : 23-24.
 136. **Snow RW et al**. Models to predict the intensity of *Plasmodium falciparum* transmission : applications to the burden of disease in Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, **92** : 601-606.