

Impact sur la transmission après huit années de traitement

Michel Boussinesq

L'intensité de la transmission de l'onchocercose est classiquement évaluée par un indicateur, le « potentiel de transmission », qui correspond au nombre de larves infectantes (L3) d'*Onchocerca volvulus* que recevrait un sujet placé en permanence au point considéré. Selon l'intervalle de mesure, on parle de potentiel mensuel ou de potentiel annuel de transmission (PMT et PAT). Une méthode standardisée de mesure de ces potentiels, fondée sur la dissection de simulies capturées sur appâts humains, a été définie dans le cadre du Programme de lutte contre l'onchocercose (*Onchocerciasis Control Programme*, OCP) en Afrique de l'Ouest [1]. Dans certains cas où les fluctuations saisonnières et annuelles des densités de population simulidienne sont importantes, on utilise d'autres indicateurs tels que le taux et le nombre moyen de larves pour 1 000 simulies pares* [2].

De très nombreuses études ont montré qu'une prise unique d'ivermectine entraînait, chez les personnes infectées par *O. volvulus*, une baisse rapide et prolongée de la microfilarodermie. Cette observation a conduit plusieurs auteurs à évaluer dans quelle mesure cette chute se répercutait sur le taux et l'intensité d'infestation des simulies prenant leur repas de sang sur des sujets onchocerciens traités par ivermectine. Ces études expérimentales ont montré que le traitement avait un impact marqué non seulement sur le nombre de microfilaraires ingérées, mais aussi sur le nombre de larves évolutives jusqu'au stade infectant. Compte tenu des différences de capacité vectorielle existant entre les espèces de simulies [2, 3],

il est intéressant de noter que ces résultats ont été retrouvés aussi bien pour des espèces savanicoles du complexe *Simulium damnosum* [4, 5] que pour des espèces de forêt du même complexe [6-8] ou pour les espèces vectrices d'Amérique latine [9].

Ces études ont également montré que la baisse de l'infestation chez les simulies s'étant nourries sur des individus traités par ivermectine n'était pas seulement liée à la chute de la microfilarodermie. Il a ainsi été montré que les simulies ayant pris un repas de sang sur un sujet présentant, après traitement, une charge microfilarienne donnée étaient beaucoup moins infectées que celles qui avaient piqué un sujet présentant une charge similaire mais n'ayant pas été traité [7]. Ce phénomène, désigné sous le terme de sous-ingestion, est lié au fait que les microfilaraires, après traitement par ivermectine, ont tendance à s'enfoncer dans les couches profondes du derme [10, 11]. Elles peuvent alors être encore retrouvées dans les biopsies, qui concernent les couches superficielle et moyenne du derme, mais ne sont plus accessibles aux simulies dont les pièces buccales s'enfoncent superficiellement dans le derme. Au Nord-Cameroun, le phénomène de sous-ingestion semble durer moins de 2 mois après le traitement [5] tandis qu'au Guatemala, il a été observé jusqu'à plus de 8 mois [12]. Le traitement par ivermectine semble aussi altérer le développement ultérieur des microfilaraires chez le vecteur : la proportion de microfilaraires traversant la paroi stomacale et se développant jusqu'au deuxième stade larvaire (L2) est diminuée chez les simulies gorgées sur des personnes traitées [5, 8, 13]. Certains résultats semblent indiquer que l'évolution des larves d'*O. volvulus* après leur passage

dans l'hémocèle n'est pas modifiée par le traitement des sujets par ivermectine [13]. Cependant, il a été également observé que des microfilaraires d'*O. volvulus* ou d'*Onchocerca lienalis*, incubées dans un milieu contenant de l'ivermectine puis inoculées à des simulies (*S. damnosum* ou *Simulium ornatum*), voient leur capacité de migration vers le thorax et leur développement jusqu'au stade infectant altérés [14-16].

À partir de ces résultats expérimentaux, on pouvait penser que des distributions d'ivermectine à large échelle pourraient entraîner une baisse de l'intensité de l'infestation de la population simulidienne dans la zone traitée. Les campagnes de traitement pourraient donc avoir un double effet : un effet direct, « curatif », par la diminution des charges microfilariennes chez les personnes traitées ; mais aussi un effet indirect, « préventif », communautaire, lié à la diminution du nombre moyen de larves infectantes reçues par chacun des habitants, qu'ils soient ou non infectés et qu'ils aient ou non reçu le traitement. L'incidence des complications de l'onchocercose étant en relation avec l'intensité de la transmission, on pouvait même imaginer que les distributions d'ivermectine permettraient d'abaisser le potentiel annuel de transmission en dessous du seuil à partir duquel l'onchocercose constitue un problème de santé publique. En zone de savane d'Afrique de l'Ouest, ce seuil a été établi à 100 larves infectantes par homme et par an [2], valeur actuellement utilisée dans le cadre de la surveillance de l'OCP.

Plusieurs études ont donc été entreprises, à partir de 1987, pour apprécier dans quelle mesure, compte tenu des divers facteurs pouvant influencer sur les résultats [17], des traitements de masse par l'ivermectine pouvaient abaisser l'intensité de la transmission de l'onchocercose.

M. Boussinesq : ORSTOM, Commission scientifique N) 5, 213 rue La Fayette, 75480 Paris cedex 10, France.

* En entomologie, une femelle pare est celle qui a pondu au moins une fois.

Méthodes d'évaluation

L'impact des distributions d'ivermectine sur la transmission de l'onchocercose peut être mis en évidence de deux façons. La première, directe, consiste à suivre l'évolution du taux et de l'intensité de l'infestation dans la population simulidienne de la zone traitée et à confronter les valeurs relevées avant et après la distribution. Un des avantages de cette méthode est qu'elle permet d'exprimer directement et concrètement l'impact des traitements sur la transmission grâce au calcul du taux de réduction des indicateurs observés. En revanche, elle nécessite la mise en œuvre d'une logistique assez lourde (captures répétées des simules pendant de longues périodes et dans des sites représentatifs) et, parfois, l'application de méthodes d'examen perfectionnées. En effet, dans certaines zones, on peut retrouver chez les simules vectrices d'*O. volvulus* des filaires animales (notamment *Onchocerca ochengi*, transmise également par *S. damnosum* s.l.), dont les larves infectantes sont indifférenciables morphologiquement de celles d'*O. volvulus*. Dans ce cas, si l'on veut mesurer précisément le taux d'infestation par *O. volvulus*, la méthode classique de recherche et de dénombrement des larves après dissection des simules doit être complétée ou remplacée par des méthodes utilisant des sondes d'ADN spécifiques. Il existe une deuxième méthode, indirecte, de mise en évidence de l'impact des distributions d'ivermectine sur la transmission de l'onchocercose. Elle consiste à suivre l'évolution, au fur et à mesure que les traitements se répètent, du niveau d'infestation chez les personnes non traitées mais vivant dans une communauté traitée. Pour que les résultats puissent être comparés, il est nécessaire d'effectuer ces mesures successives chez des sujets du même âge. Il s'agit habituellement d'enfants qui, parvenant à l'âge de 5 ans, n'ont pas pu être traités auparavant et qui se présentent pour recevoir leur première dose d'ivermectine. La plupart des études menées selon ce principe ont consisté à dépister l'infection des sujets par l'examen microscopique de biopsies cutanées. Cependant, les tests sérologiques ou ceux fondés sur la réaction cutanée survenant 24 à 48 heures après l'application d'une pommade à la diéthylcarbamazine pourraient avantageusement remplacer la méthode parasitologique. Du point de vue logistique, la méthode fondée sur l'examen des enfants non traités est plus facile à appliquer que la méthode « entomologique » décrite plus haut. Malgré cela, la plupart des

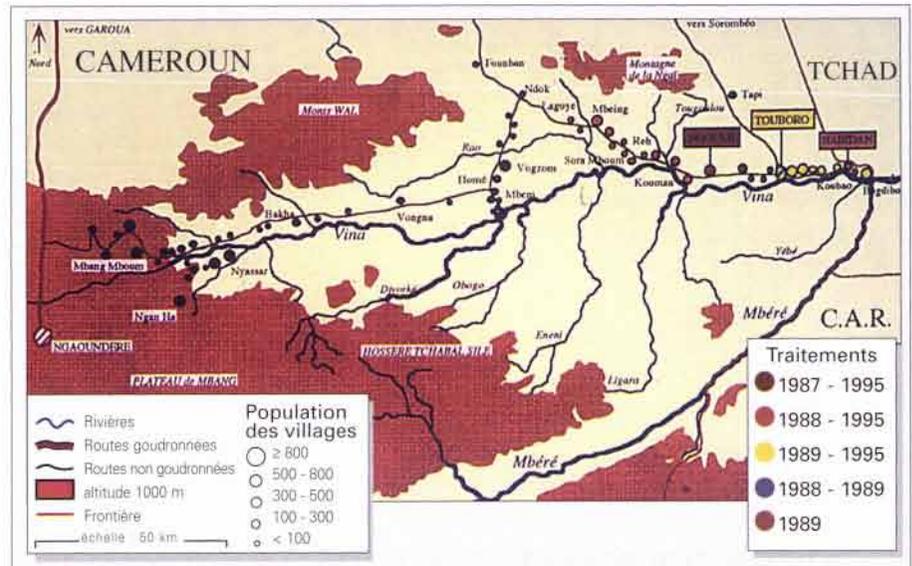


Photo 1. Calendrier des traitements dans la vallée de la Vina (1987-1995).

Photo 1. Treatment schedule in the villages of the Vina Valley (1987-1995).

études visant à évaluer l'impact des traitements sur la transmission ont été faites en utilisant cette dernière.

Résultats des études sur l'impact des traitements par l'ivermectine sur la transmission de l'onchocercose

Études entomologiques

La première étude a été menée dans le foyer d'Asubende (Ghana) où les vecteurs sont *S. damnosum* s.s. et *Simulium sirbanum* [17]. Dans la partie centrale de ce foyer bien isolé géographiquement, l'onchocercose était initialement hyperendémique. Un total de 15 000 personnes, soit 61,1 % de la population totale, a été traité par ivermectine. L'examen des simules capturées au centre du foyer a montré que, durant les 3 mois suivant ce premier traitement, le taux d'infestation et le taux de présence de larves infectantes pour 1 000 simules paires étaient réduits, respectivement, de 73 et 74 %. Cependant, le nombre moyen de larves infectantes par simule infectieuse n'était pas diminué après traitement. Une nouvelle chute du taux d'infestation a été obser-

vée après le deuxième traitement, administré 6 mois après le premier [18].

Une étude similaire a été menée au Liberia, dans une plantation d'hévéas où l'onchocercose, hyperendémique mais avec des charges microfilariennes modérées, est transmise par *Simulium yabense* [19]. Deux traitements ont été administrés à 6 mois d'intervalle (couvertures thérapeutiques : 56 puis 58 % des 14 000 personnes vivant dans la plantation). Les captures de simules ont été faites au niveau des mêmes 12 sites pendant les 18 jours précédant la première distribution et les 15 jours suivant la seconde. Après traitement, les pourcentages de simules infectées et de simules présentant des larves infectantes avaient chuté respectivement de 95 et de 89 %.

Dans la vallée de la Vina (Nord-Cameroun), zone où l'onchocercose, transmise par *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*, était fortement hyperendémique, des captures quotidiennes de simules ont été effectuées sur plusieurs sites pendant le mois précédant et les deux mois suivant un premier traitement par ivermectine [20]. Pour l'ensemble des sites, le nombre de larves infectantes pour 1 000 simules paires a chuté de 63 % après la distribution. La taille moyenne des larves infectantes avant et après traitement était respectivement de 716 ± 3 et 775 ± 4 microns. Cette différence de taille suggère qu'une grande proportion de ces larves observées après traitement était d'origine animale et, donc, que l'impact réel de la distribution était plus important que ne le laissait penser la chute du nombre de larves infectantes pour 1 000 simules paires [21].

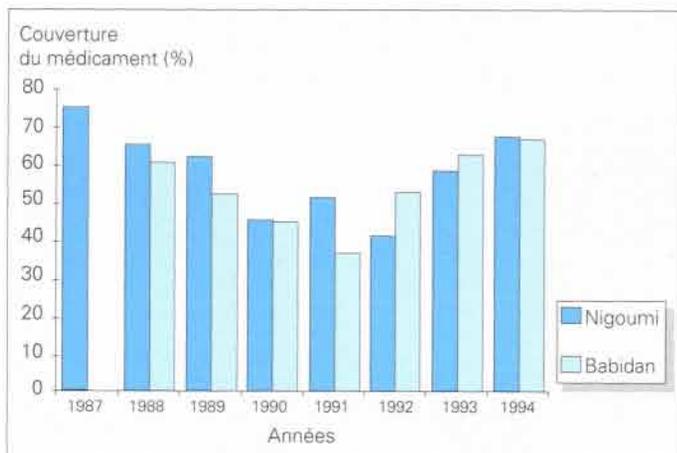


Figure 2. Couverture du médicament (sur l'ensemble de la population) pendant les vagues successives de traitement.

Figure 2. Drug coverage (on total population) during the successive treatment rounds.

Les études précédentes montrent qu'une première distribution d'ivermectine peut entraîner une chute marquée de la transmission de l'onchocercose. Par la suite, plusieurs études ont été entreprises pour étudier l'impact des traitements répétés. Celui de 5 traitements semestriels a été étudié au Guatemala, dans une zone hyperendémique où le vecteur est *Simulium ochraceum* [22]. En moyenne, dans les 5 villages traités, la couverture lors des différentes distributions était d'environ 60 %. Les captures de simules ont débuté 4 mois avant le premier traitement et se sont répétées chaque semaine jusqu'à 1 mois après la dernière distribution. Les indicateurs ont été calculés pour 1 000 simules pares. Lors de la dernière année, dans les 3 zones de capture, le taux d'infestation avait chuté de 74 à 89 % par rapport au taux initial, le pourcentage de simules présentant des larves infectantes de 76 à 100 % et le nombre moyen de larves infectantes par simule de 80 à 100 %, toujours par rapport aux données initiales. Une autre étude évaluant l'impact de 5 traitements semestriels a été menée en Sierra Leone dans une région hyperendémique (mais avec des charges parasitaires modérées) où le vecteur est *Simulium leonense* [23]. La population de 6 villages a été répartie en 2 groupes, l'un traité par ivermectine et l'autre par placebo pendant les 4 premières distributions. Environ 30 % de la population totale a reçu de l'ivermectine lors de ces traitements. Les captures ont été réalisées tous les 10 ou 15 jours tout au long de l'étude. Les pourcentages de simules infectées et infectieuses n'ont pas significativement évolué au cours de l'étude mais le nombre moyen de larves infectantes par simule infectieuse a chuté de 21 % entre la première et la dernière année.

En Équateur, l'impact de traitements répétés par ivermectine a été étudié dans les 35 villages (8 hyperendémiques, 3 mésoendé-

miques et 24 hypoendémiques, regroupant au total 4 900 personnes) du foyer du Rio Santiago, où le vecteur est *Simulium exiguum* [24]. Les communautés hyperendémiques ont reçu 14 traitements semestriels et les autres 7 traitements annuels. La couverture thérapeutique était élevée à chaque distribution : de 82 à 98 % de la population pouvant recevoir le traitement. Les captures ont été réalisées 1 semaine avant le premier traitement et 1 semaine après le dernier. Le taux d'infestation des simules, groupées en lots de 50, a été évalué par PCR (*polymerase chain reaction*). Les valeurs relevées avant et après traitement étaient respectivement de 1,1 et 0,08 %.

Enfin, le bénéfice, en termes d'impact sur la transmission, d'une combinaison entre lutte chimiothérapeutique (ivermectine) et lutte antivectorielle a été évalué au Niger, dans le cadre de l'OCP [25]. Il apparaît que l'utilisation combinée des deux méthodes pendant seulement 3 à 4 ans produit un impact similaire à celui observé après 6 à 8 ans de lutte antivectorielle utilisée seule.

Études parasitologiques

C'est au Liberia, dans la plantation d'hévéa présentée plus haut, qu'a été menée la première étude visant à montrer l'impact des traitements par ivermectine sur la transmission grâce à l'examen parasitologique des enfants [26]. Avant la première distribution, la prévalence de la microfilarodermie chez les enfants de 5 ans était de 23,7 %. Un an après 2 traitements annuels, 19 % des enfants du même âge et venant recevoir leur première dose d'ivermectine étaient infestés. Cette baisse, significative, traduisait une baisse de l'incidence de l'infestation consécutive aux 2 traitements qui avaient touché au total 97 % de la population pouvant recevoir le traitement.

Une étude a été menée selon le même principe dans la vallée de la Vina, décrite plus haut, où 2 évaluations ont été effectuées dans un village après 5 et 8 traitements annuels [27, 28]. Avant traitement, la prévalence de l'infestation et la charge microfilarienne moyenne chez les enfants de 5 à 7 ans étaient de 64 % et de 4,1 microfilaires par biopsie. Un an après la cinquième distribution, les mêmes indicateurs, chez les enfants du même âge et n'ayant jamais reçu de traitement, étaient de 21 % et 0,6 microfilaire par biopsie. Après 3 traitements supplémentaires, les valeurs étaient de 4 % et 0,1 microfilaire par biopsie.

Au Burundi, l'impact de 4 traitements annuels a été étudié dans la province de Bururi [29]. Dans cette zone hyperendémique, le vecteur est *Simulium kilibanum*. Les traitements ont concerné 12 « collines » (unités administratives) dont la population totale initiale était d'environ 46 000 personnes. La couverture thérapeutique, de 31 à 40 % selon les années, était un peu plus élevée (de 40 à 49 %) dans la colline de Kinama, située au centre de la zone traitée et choisie pour évaluer l'impact des distributions. Avant le premier traitement, la prévalence de l'infestation et la charge microfilarienne moyenne chez les enfants de 4 et 5 ans étaient de 60 % et 3,0 microfilaires par lame (les examens ont été faits en utilisant la méthode des scarifications dermiques). Après 7 distributions, ces indicateurs, chez les enfants du même âge et n'ayant jamais été traités, étaient respectivement de 24 % et 0,4 microfilaire par lame.

Enfin, dans l'aire de l'OCP, l'examen à l'âge de 5 ans d'enfants vivant dans des villages traités par ivermectine est effectué pour suivre l'efficacité du programme. Après plusieurs distributions, la prévalence de l'infestation chez les enfants de cet âge est devenue nulle dans ces zones, notamment dans le bassin de la Falémé (Mali) [30].

Discussion

Toutes les études à long terme montrent que des distributions répétées d'ivermectine ont un impact marqué sur la transmission de l'onchocercose. L'importance de cet impact dépend de plusieurs facteurs. Le premier est la capacité vectorielle des simules de la zone traitée, qui dépend, en premier lieu, du rendement parasitaire, c'est-à-dire du rapport entre le nombre de parasites se développant jusqu'au stade de larves infectantes et le nombre de microfilaires ingérées. Le résultat des études expérimentales indique

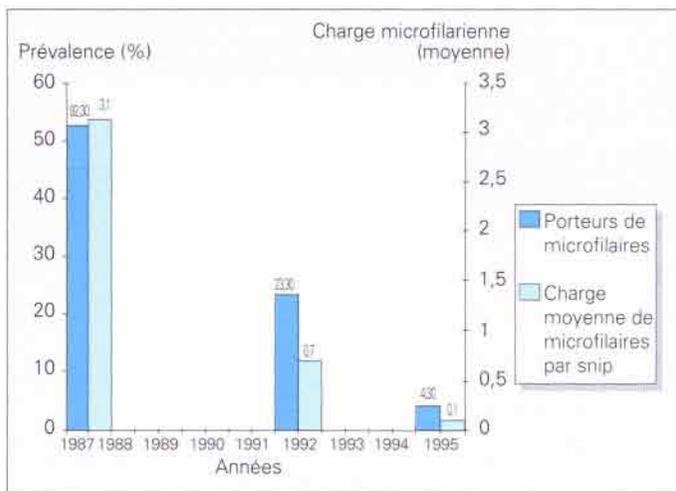


Figure 3. Évolution des paramètres parasitologiques chez des enfants non traités entre 1987 et 1995 à Nigoumi.

Figure 3. Evolution of parasitologic indices in untreated children in Nigoumi between 1987 and 1995.

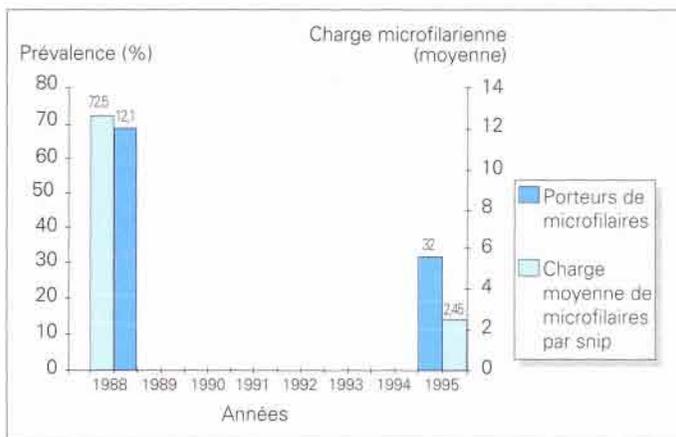


Figure 4. Évolution des paramètres parasitologiques chez des enfants non traités entre 1988 et 1995 à Babidan.

Figure 4. Evolution of parasitologic indices in untreated children in Babidan between 1988 and 1995.

que ce rendement varie largement en fonction des espèces [2; 31]. De plus, pour certaines d'entre elles, notamment *Simulium damnosum* s.s. et *Simulium sirbanum*, il est d'autant plus élevé que le nombre de microfilaries ingérées est faible [32]. Ce « phénomène de limitation » tend à diminuer l'impact du traitement sur l'intensité de transmission de l'onchocercose. Il est donc remarquable que les traitements effectués au Nord-Cameroun et au Ghana, régions où les vecteurs sont *S. damnosum* s.s. et *S. sirbanum*, aient eu un impact important sur la transmission. Le deuxième facteur influençant cet impact est la couverture thérapeutique atteinte lors des traitements. Sur ce point, il faut souligner que, l'ivermectine ayant un effet prolongé sur la microfilarodermie, il est préférable de traiter l'ensemble des personnes (remplissant les conditions pour l'être) dans un intervalle de quelques années que de traiter toujours le même groupe de personnes à chaque distribution. Le dernier facteur est l'isolement géographique et l'étendue de la zone traitée. Les simulies ayant des capacités de dispersion et de migration importantes, une distribution

limitée à quelques villages au sein d'une vaste zone d'endémie aura un impact limité sur la transmission au niveau des communautés traitées. Ces dernières peuvent en effet être soumises aux piqûres des simulies fortement infectées provenant des régions voisines. Les connaissances accumulées sur la biologie d'*O. volvulus* et des simulies ont permis d'élaborer des modèles mathématiques visant à prévoir l'effet à long terme des programmes de lutte antisimulidienne, des traitements à large échelle par l'ivermectine ou une combinaison des deux méthodes utilisées conjointement ou successivement [33]. Ces modèles, d'une utilité cruciale pour définir les stratégies optimales de lutte contre l'onchocercose, sont affinés et validés en permanence par la confrontation des résultats des simulations mathématiques avec ceux obtenus sur le terrain. Dans ce contexte, les résultats présentés plus haut sont extrêmement utiles et les études prenant en compte les différentes situations épidémiologiques et les diverses stratégies de traitement doivent être poursuivies. Ces modèles ont aussi permis d'apporter des éléments de réponse à la question fondamentale suivante : les dis-

tributions d'ivermectine permettraient-elles à long terme d'interrompre la transmission du parasite et, au-delà, d'éliminer l'infestation dans une région donnée [34] ? Les simulations semblent indiquer que, en zone de savane d'Afrique de l'Ouest, des traitements par ivermectine utilisés isolément et répétés annuellement avec une couverture de 65 % ne permettront jamais d'éradiquer le parasite [33]. Ceci est lié, d'une part, au fait que l'ivermectine, administrée à la dose standard annuelle de 150 µg/kg, ne tue pas les vers adultes et ne semble pas supprimer définitivement leur capacité de reproduction [35], et, d'autre part, au fait que les personnes qui n'ont pas été traitées pour diverses raisons (notamment les contre-indications) constituent un réservoir de parasites suffisant pour maintenir la transmission. Il semble donc, actuellement, qu'il soit nécessaire de poursuivre indéfiniment les distributions d'ivermectine si l'on veut maintenir l'intensité de la transmission de l'onchocercose à un niveau tolérable, c'est-à-dire tel que la maladie ne constitue plus un problème de santé publique. À ce sujet, cependant, plusieurs points doivent être soulignés. En premier lieu, il est nécessaire de poursuivre les études concernant l'effet à long terme de traitements annuels par l'ivermectine sur la longévité et les capacités de reproduction des vers adultes. On ne peut exclure que des effets irréversibles sur les macrofilaries surviennent après un certain nombre de prises. De plus, il est possible que des traitements administrés à doses plus rapprochées et/ou plus élevées entraînent une surmortalité importante et/ou une stérilisation définitive des vers adultes. Une étude sur ce point est en phase d'achèvement au Cameroun. Si un protocole de traitement produisait de tels effets et s'il était adopté et utilisé dans le cadre de traitements à grande échelle, on peut penser que les données du problème seraient profondément modifiées et qu'une interruption de la transmission serait envisageable dans certaines zones. Par ailleurs, si ces hypothèses entrent dans le cadre d'une vision à très long terme en ce qui concerne l'Afrique, il est intéressant de noter qu'en Équateur, où les simulies ont des capacités vectorielles similaires à celles des espèces africaines mais où les foyers sont beaucoup moins étendus, on indique que « le programme national de lutte a dépassé le stade de simple contrôle de la morbidité et [qu']il existe maintenant des chances réelles que l'onchocercose puisse être éliminée d'Équateur au cours de la prochaine décennie si les couvertures thérapeutiques très élevées sont maintenues [24] ».

Conclusion

Toutes les études menées jusqu'à présent ont montré que les traitements par ivermectine, outre leur effet direct sur les manifestations oculaires et cutanées de l'onchocercose, permettaient d'abaisser l'intensité de transmission du parasite, et ceci même dans des situations épidémiologiques *a priori* défavorables. La mise en place, grâce au Programme africain de lutte contre l'onchocercose (*African Programme for Onchocerciasis Control*, APOC), de distributions gérées par les communautés endémiques elles-mêmes permettra d'étendre les zones traitées et d'augmenter la couverture thérapeutique au sein de chaque communauté. Cette stratégie vise également à assurer la pérennisation des distributions d'ivermectine, condition indispensable au contrôle de la maladie et de la transmission. Les études sur les effets à long terme des traitements, tant sur le stade adulte du parasite que sur la transmission, doivent être cependant poursuivies. Leurs résultats permettront d'affiner les modèles mathématiques élaborés depuis une dizaine d'années et, à leur vue, il est possible que l'onchocercose, à l'instar des filarioses lymphatiques, puisse être un jour considérée comme une maladie « potentiellement éradicable » [36]. Par ailleurs, il est possible que la mesure de l'intensité de la transmission puisse constituer un outil particulièrement pertinent d'évaluation du fonctionnement des programmes. Cette méthode pourrait être plus sensible et plus facile à mettre en œuvre que les méthodes classiques d'évaluation fondées sur des données fournies par les intervenants eux-mêmes ■

Références

- Walsh JF, Davies JB, Le Berre R, Garms R. Standardization of criteria for assessing the effect of *Simulium* control in onchocerciasis control programmes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978 ; 72 : 675.
- Quillévéré D. Contribution à l'étude des caractéristiques taxonomiques, bioécologiques et vectrices des membres du complexe *Simulium damnosum* présents en Côte d'Ivoire. Paris : ORSTOM, 1979 ; 304 p.
- Philippon B. Étude de la transmission d'*Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) (Nematoda, Onchocercidae) par *Simulium damnosum* Theobald, 1903 (Diptera, Simuliidae) en Afrique tropicale. Paris : ORSTOM, 1976 ; 308 p.
- Bissan Y, Vingtain P, Doucouré K, et al. L'ivermectine (MK-933) dans le traitement de l'onchocercose, son incidence sur la transmission d'*Onchocerca volvulus* en savane soudanienne au Mali. *Med Afr Noire* 1986 ; 33 : 81-93.
- Boussinesq M. Étude épidémiologique de l'onchocercose en zone de savane camerounaise.

Effets d'un traitement de masse par l'ivermectine. Thèse de parasitologie. Montpellier II, 1991 ; 426 p.

- Cupp EW, Bernardo MJ, Kiszewski AE, et al. The effects of ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus*. *Science* 1986 ; 231 : 740-2.
- Prod'hon J, Lardeux F, Bain O, Hébrard G, Prud'hon JM. Ivermectine et modalités de la réduction de l'infection des simulies dans un foyer forestier d'onchocercose humaine. *Ann Parasitol Hum Comp* 1987 ; 62 : 590-8.
- Chavasse DC, Davies JB. The effect of ivermectin on the uptake and development of *O. volvulus* microfilariae in *S. damnosum* s.l. *Acta Leiden* 1990 ; 59 : 227-30.
- Cupp EW, Ochoa AO, Collins RC, Ramberg FR, Zea FG. The effect of multiple ivermectin treatments on infection of *Simulium ochraceum* with *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg* 1989 ; 40 : 501-6.
- Jürgens S, Schulz-Key H. Effect of ivermectin on the vertical distribution of *Onchocerca volvulus* microfilariae in the skin. *Trop Med Parasitol* 1990 ; 41 : 165-8.
- Duke BOL, Soula G, Zea-Flores G, Bratthauer GL, Doumbo O. Migration and death of skin-dwelling *Onchocerca volvulus* microfilariae after treatment with ivermectin. *Trop Med Parasitol* 1991 ; 42 : 25-30.
- Davies JB, Luján R, López-Martínez LA, Paniagua-Alvarez A, Morales-Hernández BE, Sherlock K. Assessment of vector microfilarial uptake as a comparatively non-invasive technique for monitoring onchocerciasis treatment campaigns in the Americas. *Trop Med Int Health* 1997 ; 2 : 348-55.
- Prod'hon J, Hébrard G, Prud'hon JM, Couret D. Action de l'ivermectine (MK-933) sur la transmission de l'onchocercose humaine par le groupe vecteur *Simulium* soubrense-*Simulium sanctipauli* en zone forestière de Côte d'Ivoire. Résultats immédiatement et six mois après traitement. Bouaké : Institut Pierre Richet, 1986 ; 35 p.
- Chavasse DC, Davies JB. Effect of ivermectin on microfilariae of *Onchocerca volvulus* in vitro. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; 84 : 454-5.
- Townson S, Tagboto S. The effects of ivermectin on the viability of *Onchocerca lienalis* microfilariae in vitro and on their subsequent development in the blackfly vector, *Simulium ornatum*. *Trop Med Parasitol* 1991 ; 42 : 31-7.
- Akumbi MD, Davies JB, Ham PJ. Incubating *Onchocerca* microfilariae in low concentrations of ivermectin affects their migration in the vector. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 334.
- Remme J, Baker RHA, De Sole G, et al. A community trial of ivermectin in the onchocerciasis focus of Asubende, Ghana. I. Effect on the microfilarial reservoir and the transmission of *Onchocerca volvulus*. *Trop Med Parasitol* 1989 ; 40 : 367-74.
- Remme J, De Sole G, Dadzie KY, et al. Large scale ivermectin distribution and its epidemiological consequences. *Acta Leiden* 1990 ; 59 : 177-91.
- Trpis M, Childs JE, Fryauff DJ, et al. Effect of mass treatment of a human population with ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus* by *Simulium yahense* in Liberia, West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 42 : 148-56.
- Prod'hon J, Boussinesq M, Fobi G, et al. Lutte contre l'onchocercose par ivermectine : résultats d'une campagne de masse au Nord-Cameroun. *Bull OMS* 1991 ; 69 : 443-50.

- Prud'hon JM, Enyong P, Boussinesq M, Chippaux JP, Prod'hon J, Quillévéré D. Entomological evaluation of ivermectin mass treatment against onchocerciasis. *Med Vet Entomol* 1993 ; 7 : 387-9.
- Cupp EW, Ochoa JO, Collins RC, et al. The effects of repetitive community-wide ivermectin treatment on transmission of *Onchocerca volvulus* in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; 47 : 170-80.
- Chavasse DC, Whitworth JAG, Lemoh PA, Bennett S, Davies JB. Low level ivermectin coverage and the transmission of onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; 89 : 534-7.
- Guderian RH, Anselmi M, Espinel M, et al. Successful control of onchocerciasis with community-based ivermectin distribution in the Rio Santiago focus in Ecuador. *Trop Med Int Health* 1997 ; 2 : 982-8.
- Guillet P, Sékétéli A, Alley ES, et al. Impact of combined large-scale ivermectin distribution and vector control on transmission of *Onchocerca volvulus* in the Niger basin, Guinea. *Bull WHO* 1995 ; 73 : 199-205.
- Taylor HR, Pacqué M, Muñoz B, Greene BM. Impact of mass treatment of onchocerciasis with ivermectin on the transmission of infection. *Science* 1990 ; 250 : 116-8.
- Boussinesq M, Chippaux JP, Ernould JC, Quillévéré D, Prod'hon J. Effect of repeated treatments with ivermectin on the incidence of onchocerciasis in Northern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; 53 : 63-7.
- Boussinesq M, Prod'hon J, Chippaux JP. *Onchocerca volvulus* : striking decrease in transmission in the Vina valley (Cameroon) after eight annual large scale ivermectin treatments. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 82-6.
- Newell ED. Effect of mass treatments with ivermectin, with only partial compliance, on prevalence and intensity of *O. volvulus* infection in adults and in untreated 4 and 5 year-old children in Burundi. *Trop Med Int Health* 1997 ; 2 : 912-6.
- OMS. Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest. Rapport d'activités de l'Organisation mondiale de la santé pour 1995. Document OCP/JPC/16.2. Genève : OMS, 1995 ; 42 p.
- Basañez MG, Remme JHF, Alley ES, et al. Density-dependent processes in the transmission of human onchocerciasis : relationship between the numbers of microfilariae ingested and successful larval development in the simuliid vector. *Parasitology* 1995 ; 110 : 409-27.
- Philippon B, Bain O. Transmission de l'onchocercose humaine en zone de savane d'Afrique occidentale. Passage des microfilaries d'*Onchocerca volvulus* Leuck. dans l'hémocèle de la femelle de *Simulium damnosum* Th. *Cah ORSTOM série Ent Med Parasitol* 1972 ; 10 : 251-61.
- Habbema JDF, Alley ES, Plaisier AP, Van Oortmarssen GJ, Remme JHF. Epidemiological modelling for onchocerciasis control. *Parasitol Today* 1992 ; 8 : 99-103.
- Duke BOL. Onchocerciasis (river blindness). Can it be eradicated ? *Parasitol Today* 1990 ; 6 : 82-4.
- Kläger SL, Whitworth JAG, Downham MD. Viability and fertility of adult *Onchocerca volvulus* after 6 years of treatment with ivermectin. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 : 581-9.
- Ottesen EA, Ramachandran CP. Lymphatic filariasis infection and disease : control strategies. *Parasitol Today* 1995 ; 11 : 129-31.