



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1**  
**2012**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**LA BILHARZIOSE : EPIDEMIOLOGIE,  
PATHOLOGIE ET STRATEGIES DE  
DEPISTAGE**

Les schistosomoses d'importation en France métropolitaine  
illustrées par des cas cliniques du C.H.U. de Nancy

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement

Le vendredi 6 janvier 2012

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Arnaud WIECZOREK**

né le 27 janvier 1985 à Metz (57)

**Membres du Jury**

Président : Pr. Chantal FINANCE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Dr. Sandrine BANAS

Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Dr. Céline HUBERT

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Epinal

Dr. Anne DEBOURGOGNE

Assistant Hospitalier Universitaire, C.H.U. de Nancy

**UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1**

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

**Année universitaire 2011-2012**

***DOYEN***

Francine PAULUS

***Vice-Doyen***

Francine KEDZIEREWICZ

***Directeur des Etudes***

Virginie PICHON

***Président du Conseil de la Pédagogie***

Bertrand RIHN

***Président de la Commission de la Recherche***

Christophe GANTZER

***Président de la Commission Prospective Facultaire***

Jean-Yves JOUZEAU

***Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle***

Béatrice FAIVRE

***Responsable ERASMUS :***

Francine KEDZIEREWICZ

***Responsable de la filière Officine :***

Francine PAULUS

***Responsables de la filière Industrie :***

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsable du Collège d'Enseignement***

Jean-Michel SIMON

***Pharmaceutique Hospitalier :***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :***

Bertrand RIHN

***Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :***

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Roger BONALY

Monique ALBERT

Pierre DIXNEUF

Gérald CATAU

Marie-Madeleine GALTEAU

Jean-Claude CHEVIN

Thérèse GIRARD

Jocelyne COLLOMB

Maurice HOFFMANN

Bernard DANGIEN

Michel JACQUE

Marie-Claude FUZELLIER

Lucien LALLOZ

Françoise HINZELIN

Pierre LECTARD

Marie-Hélène LIVERTOUX

Vincent LOPPINET

Bernard MIGNOT

Marcel MIRJOLET

Jean-Louis MONAL

François MORTIER

Dominique NOTTER

Maurice PIERFITTE

Marie-France POCHON

Janine SCHWARTZBROD

Anne ROVEL

Louis SCHWARTZBROD

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

***ASSISTANT HONORAIRE***

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

**ENSEIGNANTS***Section CNU \***Discipline d'enseignement***PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENOUSSAN-LEJZEROVICZ ☰	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN ☰	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAZ	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Santé publique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	86	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV ☐	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ☐	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

☒ *En attente de nomination*\* *Discipline du Conseil National des Universités :*80ème et 85ème : *Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*81ème et 86ème : *Sciences du médicament et des autres produits de santé*82ème et 87ème : *Sciences biologiques, fondamentales et cliniques*32ème : *Chimie organique, minérale, industrielle*11ème : *Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'**honorcer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## **REMERCIEMENTS**

**A notre Président de thèse,  
Madame le Professeur Chantal FINANCE  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier.**

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements durant notre cursus en Pharmacie. Votre pédagogie et votre rigueur demeureront pour nous une référence.

Soyez assurée de notre profonde reconnaissance et de notre sincère considération.

**A notre Directeur de thèse,**  
**Madame le Docteur Sandrine BANAS**  
**Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy.**

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir diriger et participer à ce travail.  
Nous vous remercions de nous avoir accompagnés tout au long de nos études  
par votre pédagogie et votre disponibilité.  
Par ce travail, nous vous témoignons notre profond respect et notre sincère  
admiration.

**A notre juge,**  
**Madame le Docteur Céline Hubert**  
**Docteur en Pharmacie – Praticien Hospitalier.**

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et d'avoir  
consacré du temps à sa lecture.

Soyez assurée de toute notre gratitude.

**A notre juge,**  
**Madame le Docteur Anne Debourgogne**  
**Docteur en Pharmacie - Assistant Hospitalier Universitaire.**

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger et de guider ce travail.  
Nous vous remercions pour votre grande disponibilité, vos conseils avisés et  
votre expérience mis au service de ce travail.  
Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

*A mes deux grands-pères adorés Alphonse Wieczorek et Roger Laurent  
qui nous ont quittés mais qui restent présents à mes côtés chaque jour.*

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ALD : Affection de Longue Durée

CDO : Consultation de Diagnostic et d'Orientation

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

COMEDE : Comité Médical pour les Exilés

DALY : Disability Adjusted Life Year

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

ECG : Electrocardiogramme

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ELS : Electrosynthèse

GBD : Global Burden Disease

HAS : Haute Autorité de Santé

IFI : Immunofluorescence Indirecte

IHA : Hémagglutination Indirecte

IRM : Imagerie à Résonnance Magnétique

MIF : Methiolate Iode Formol

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

RAST : Radio Allergosorbent Test

RIA : Radio Immuno Essai

SCI : Schistosomiasis Control Initiative

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

UIV : Urographie Intraveineuse

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **TABLE DES MATIERES**

TABLE DES MATIERES .....	1
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX .....	9
PREAMBULE.....	11
INTRODUCTION .....	12
PREMIERE PARTIE LA BILHARZIOSE : UNE PARASITOSE COMPLEXE.....	18
1.    Cycle évolutif.....	19
1.1.    Le parasite .....	19
1.1.1.    Classification.....	19
1.1.1.1. <i>Schistosoma haematobium</i> .....	20
1.1.1.2. <i>Schistosoma mansoni</i> .....	20
1.1.1.3. <i>Schistosoma japonicum</i> .....	20
1.1.1.4. <i>Schistosoma intercalatum</i> .....	21
1.1.1.5. <i>Schistosoma mekongi</i> .....	21
1.1.2.    Les vers adultes .....	21
1.1.2.1.    Les vers mâles .....	21
1.1.2.2.    Les vers femelles .....	23
1.1.3.    Les œufs.....	23
1.1.4.    Les formes larvaires.....	24
1.1.4.1.    Le miracidium .....	24
1.1.4.2.    Le sporocyste.....	25
1.1.4.3.    Les cercaires .....	25
1.1.4.4.    Les schistosomules.....	26
1.2.    L'hôte intermédiaire.....	26
1.3.    Le cycle parasitaire .....	28
1.3.1.    Phase asexuée chez l'hôte intermédiaire.....	30
1.3.2.    Phase sexuée chez l'hôte définitif.....	30
1.4.    Le réservoir de parasites .....	31
2.    Facteurs influençant l'épidémiologie bilharzienne .....	32
2.1.    Facteurs géoclimatiques et malacologiques .....	32
2.2.    Facteurs socioculturels.....	32

2.3.	Facteurs écologiques .....	33
2.4.	Facteurs humains .....	34
2.4.1.	L'âge et le sexe .....	34
2.4.2.	Immunité acquise .....	34
2.5.	Facteurs liés au parasite .....	35
3.	Physiopathologie .....	35
3.1.	Le granulome bilharzien : lésion élémentaire .....	35
3.2.	De la fibrose à l'hypertension portale .....	36
4.	Clinique .....	37
4.1.	Phase initiale de contamination ou d'infection cercarienne .....	37
4.2.	Phase d'invasion ou phase toxémique .....	38
4.3.	Phase d'état .....	39
4.3.1.	La bilharziose urogénitale .....	39
4.3.1.1.	Atteinte de l'appareil urinaire .....	40
4.3.1.2.	Atteinte de l'appareil génital .....	40
4.3.2.	La bilharziose intestinale .....	41
4.3.3.	La bilharziose artério-veineuse .....	41
4.4.	Phase de complications .....	42
4.4.1.	Complications urogénitales .....	42
4.4.1.1.	Atteinte vésicale .....	42
4.4.1.2.	Atteinte du haut appareil urinaire .....	42
4.4.2.	Complications intestinales et hépatospléniques .....	43
4.4.3.	Autres complications extra-hépatiques .....	45
4.4.3.1.	Complications pulmonaires .....	45
4.4.3.2.	Complications du système nerveux central .....	46
4.4.3.3.	Complications cutanées .....	46
4.5.	Bilharziose et pathologies associées .....	47
4.5.1.	Infections bactériennes associées .....	47
4.5.2.	Virus de l'hépatite B associé .....	48
4.5.3.	VIH et sida associé .....	48
4.5.4.	Malaria associée .....	48
5.	Diagnostic .....	49
5.1.	Eléments d'orientation .....	49
5.1.1.	Epidémiologiques .....	49

5.1.2.	Cliniques .....	49
5.1.3.	Biologiques .....	50
5.2.	Diagnostic indirect en phase d'invasion et de croissance .....	50
5.2.1.	Hyper-éosinophilie sanguine .....	50
5.2.2.	Méthodes immunologiques .....	51
5.2.2.1.	Techniques utilisant des antigènes figurés .....	52
5.2.2.2.	Techniques utilisant des antigènes solubles bruts.....	53
5.2.2.3.	Techniques utilisant des antigènes solubles semi-purifiés .....	53
5.2.2.4.	Techniques utilisant des antigènes marqués .....	54
5.2.2.5.	Techniques de détection d'antigènes circulants.....	54
5.3.	Diagnostic direct en phase d'état.....	54
5.3.1.	Mise en évidence des oeufs .....	55
5.3.1.1.	Examen parasitologique des urines .....	55
5.3.1.2.	Examen parasitologique des selles .....	55
5.3.1.3.	Biopsies rectales et vésicales .....	57
5.4.	Technique de libération des miracidiums .....	58
5.5.	Interprétation des résultats .....	59
5.6.	Bilan d'extension lésionnel.....	59
5.6.1.	Pour une bilharziose uro-génitale .....	59
5.6.2.	Pour une bilharziose intestinale ou hépatosplénique.....	61
5.6.3.	Pour les bilharzioses extra-intestinales.....	62
6.	Traitemen.....	62
6.1.	Traitemen médical .....	62
6.1.1.	Les médicaments antibilharziens .....	62
6.1.1.1.	Le praziquantel.....	63
6.1.1.2.	L'oxamniquine .....	66
6.1.1.3.	Résistance aux antibilharziens .....	69
6.1.2.	Traitemen médical des complications .....	69
6.2.	Traitemen chirurgical .....	70
6.2.1.	Traitemen des lésions urogénitales .....	70
6.2.2.	Traitemen de l'hypertension portale .....	70
7.	Prophylaxie.....	71
7.1.	Prophylaxie individuelle .....	71
7.2.	Prophylaxie collective.....	71

7.2.1.	Lutte contre le réservoir de parasite.....	72
7.2.2.	Lutte contre la transmission.....	73
7.2.2.1.	Lutte contre les mollusques .....	73
7.2.2.2.	Education sanitaire de la population .....	74
7.2.3.	Stratégie vaccinale.....	74
	<b>DEUXIEME PARTIE : LA BILHARZIOSE D'IMPORTATION EN FRANCE METROPOLITAINE EN REGARD DES DONNEES EN ZONE D'ENDEMIE .....</b>	<b>76</b>
1.	Prévalence, morbidité et mortalité des schistosomoses .....	77
1.1.	En zone d'endémie .....	77
1.1.1.	Prévalence .....	77
1.1.2.	Morbidité et mortalité .....	77
1.1.2.1.	Estimation de l'OMS.....	77
1.1.2.2.	Réévaluation des chiffres de l'OMS .....	79
1.2.	En France .....	82
1.2.1.	Prévalence .....	82
1.2.1.1.	Etudes chez les migrants originaires de zones d'endémie.....	82
1.2.1.2.	Etude prospective chez les voyageurs de retour de zone d'endémie .....	84
1.2.2.	Morbidité.....	86
1.2.2.1.	La bilharziose compliquée : Affection Longue Durée n°4 .....	87
1.2.2.2.	Données chiffrées de l'assurance maladie.....	88
1.2.2.3.	Coût de l'Affection Longue Durée n°4 (ALD <sub>4</sub> ).....	90
1.3.	Enquête au C.H.U. de Nancy-Brabois entre janvier 2006 et juin 2011 .....	92
1.3.1.	Présentation .....	92
1.3.2.	Méthodes .....	92
1.3.3.	Résultats .....	93
1.3.4.	Discussion .....	95
2.	Dépistage et programmes de lutte contre la bilharziose .....	97
2.1.	En zone d'endémie .....	97
2.1.1.	Tests de dépistages .....	97
2.1.1.1.	Questionnaires .....	97
2.1.1.2.	Examens parasitologiques des selles et/ou urines .....	98
2.1.1.3.	Recherche d'hématurie par bandelettes réactives .....	98
2.1.1.4.	Méthodes immunologiques .....	99
2.1.2.	Objectifs des tests de dépistage dans les programmes de lutte.....	99

2.1.3. Utilisation des tests de dépistage dans les programmes de lutte .....	100
2.1. En France .....	104
2.1.1. Vers une systématisation des tests de dépistage pour les personnes à risque? ....	105
2.1.2. Quels tests utiliser pour un dépistage performant? .....	107
2.1.3. Coûts des examens.....	108
CONCLUSION .....	112
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	114
WEBOGRAPHIE .....	123
ANNEXES.....	125
Annexe 1 : Notice du test permettant le sérodiagnostic de la bilharziose par hemagglutination indirecte, bilharziose Fumouze ® .....	125
Annexe 2 : extrait du guide médecin ALD <sub>4</sub> « bilharziose » (HAS, 2007).....	127

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Distribution de la bilharziose dans le monde, 2009 (OMS, 2011).....	14
Figure 2 : Distribution mondiale des schistosomiases à <i>S. mansoni</i> et <i>S. intercalatum</i> (Doumenge et Mott, 1987).....	15
Figure 3 : Distribution mondiale des schistosomiases à <i>S. haematobium</i> , <i>S. japonicum</i> et <i>S. mekongi</i> (Doumenge et Mott, 1987) .....	15
Figure 4 : Evolution du nombre de personnes traitées contre la schistosomiase et couverture par le traitement indiqué (en %) (OMS, 2011) .....	16
Figure 5 : Couple de vers adultes en microscopie électronique (x600) (Rollinson ,2010) ....	22
Figure 6 : Couple de schistosomes adultes (Banas et Collomb, 2007) .....	22
Figure 7 : Ver femelle de schistosome adulte (Banas et Collomb, 2007) .....	23
Figure 8 : Taille et morphologie des œufs de schistosomes (d'après WHO, 1994) .....	24
Figure 9 : Miracidium de schistosome (d'après Garcia, 2007) .....	25
Figure 10 : Furcocercaire de schistosome (Banas et Collomb, 2007) .....	26
Figure 11 : Hôte intermédiaire de <i>S. mansoni</i> du genre <i>Biomphalaria</i> (d'après Peters et Pasvol, 2004) (grossissement x4) .....	27
Figure 12 : Mollusque du genre <i>Bulinus</i> (d'après Peters et Pasvol, 2004) (grossissement x3) .....	28
Figure 13 : Hôte intermédiaire de <i>S. japonicum</i> du genre <i>Oncocelania</i> (d'après Peters et Pasvol, 2004) (grossissement x2) .....	28
Figure 14 : Le cycle parasitaire des schistosomes (CDC, 2010).....	29
Figure 15 : Abords du fleuve Sénégal, région de Richard-Toll en zone d'endémie à <i>S. mansoni</i> au nord du Sénégal (collection privée) .....	33
Figure 16 : Granulome bilharzien entourant un œuf de <i>S. mansoni</i> dans le foie (Peter et Pasvol, 2004) .....	36
Figure 17 : Dermatite cercarienne chez un patient japonais (Peter et Pasvol, 2004) .....	38
Figure 18 : Fibrose hépatique en « tuyau de pipe » due à <i>S. mansoni</i> (Garcia, 2007).....	43

Figure 19 : Retard de croissance du à une infection chronique à <i>S. mansoni</i> (Peter et Pasvol, 2004).....	44
Figure 20 : Ascite secondaire à une hypertension portale chronique chez un patient brésilien infecté par <i>S. mansoni</i> (Peter et Pasvol, 2004).....	45
Figure 21 : Bilharziose cutanée (Anofel, 2006) .....	47
Figure 22 : Courbe de Lavier (d'après Larivière, 1998) .....	51
Figure 23 : Œuf de <i>S. mansoni</i> dans un polype sur une biopsie colique (Peter et Pasvol, 2004).....	58
Figure 24 : Test d'éclosion des miracidiums (d'après Anofel, 2006) .....	58
Figure 25 : Radiographie d'une vessie calcifiée due à <i>S. haematobium</i> (Peter et Pasvol, 2004).....	59
Figure 26 : Hydronephrose secondaire importante provoquée par <i>S. haematobium</i> à l'échographie urogénitale (Peter et Pasvol, 2004) .....	60
Figure 27 : Dilatation urétérale liée à <i>S. haematobium</i> à l'uropathie intraveineuse (Peter et Pasvol, 2004) .....	60
Figure 28 : Vue de polypes coliques formés par des schistosomes en coloscopie (Peter et Pasvol, 2004) .....	61
Figure 29 : Angiographie pré-opératoire objectivant une hypertension portale causée par <i>S. mansoni</i> chez un patient brésilien (Peter et Pasvol, 2004) .....	62
Figure 30 : formule chimique du praziquantel (2-cyclohexylcarbonyl-1, 2, 3, 6, 7,11b-hexahydro-4H-pyrazino(2,1-a)-isoquinoleine-4-one).....	63
Figure 31 : Formule chimique de l'oxamniquine (6-Hydroxyméthyl-2-N-isopropylaminométhyl-7-nitro-1,2,3,4,-tétrahydroquinoléine).....	66
Figure 32 : Détail de répartition et taux de personnes en ALD <sub>4</sub> au 31 décembre 2009 pour le régime général par âge et par sexe (d'après Cnamts, 2011) .....	89
Figure 33 : Schéma de l'influence du niveau d'endémicité sur les objectifs de contrôle de la pathologie et les besoins diagnostics (d'après Bergquist <i>et al.</i> , 2009) .....	100

Figure 34 : Schéma de l'utilisation actuelle des outils de dépistage disponibles permettant le diagnostic de la bilharziose (d'après Bergquist <i>et al.</i> , 2009) .....	100
Figure 35 : Estimation de la prévalence de la bilharziose pour chaque pays africain en 2003 (A) en regard du nombre de traitements par praziquantel nécessaires pour traiter tous les enfants scolarisés à risque de morbidité (B) en 2003 (d'après Utzinger <i>et al.</i> , 2009) .....	102
Figure 36 : Cercle « vicieux » de la bilharziose en présence de pauvreté (d'après King, 2009)	
.....	104

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Espèces parasitaires et répartition géographique des schistosomiases (OMS, 2010).....	14
Tableau 2 : Classification des schistosomes .....	19
Tableau 3 : Principales caractéristiques des schistosomes infestant l'homme (Anofel, 2006) .....	19
Tableau 4 : Avantages et inconvénients des techniques immunodiagnostiques des schistosomes (d'après Anofel, 2006).....	52
Tableau 5 : Importance des maladies infectieuses et parasitaires dans le monde, en 2001 (d'après Van der Werf <i>et al.</i> , 2003).....	78
Tableau 6 : Taux de prévalence observée au COMEDE par région (2003-2009) .....	84
Tableau 7 : Maladies diagnostiquées chez les voyageurs de retour des tropiques (d'après Ansart <i>et al.</i> , 2005) .....	85
Tableau 8 : Pathologies tropicales diagnostiquées chez les 622 voyageurs (d'après Ansart <i>et al.</i> , 2005) .....	86
Tableau 9 : Répartition et taux de personnes en ALD <sub>4</sub> au 31 décembre 2009 pour le régime général par âge et par sexe (d'après Cnamts, 2011).....	88
Tableau 10 : Répartition des personnes en ALD <sub>4</sub> par région au 31/12/2009, données du régime général (d'après Cnamts, 2011) .....	89
Tableau 11 : Montants remboursés par l'assurance maladie pour les personnes en ALD selon les libellés des ALD 30 (année 2007) (d'après Cnamts, 2011) .....	90
Tableau 12 : Remboursement annuel moyen (en euros) d'une personne en ALD <sub>30</sub> en fonction des principaux postes de dépenses (année 2007) (d'après Cnamts, 2011) .....	91
Tableau 13 : Caractéristiques cliniques et biologiques des cas de bilharziose diagnostiqués au C.H.U. de Nancy-Brabois entre le 1er janvier 2006 et le 31 juin 2011 .....	94
Tableau 14 : Classification de l'intensité de la bilharziose en fonction du nombre d'œufs excrétés (d'après Bergquist <i>et al.</i> , 2009) .....	98

Tableau 15 : Coût des examens pour les schistosomoses en 2011 en France métropolitaine (d'après Cnamts, 2011) .....	109
--	-----

## **PREAMBULE**

La bilharziose est une anthroponozoonose parasitaire due aux vers du genre *Schistosoma*. Elle est considérée comme la seconde endémie parasitaire mondiale derrière le paludisme et sévit principalement en Afrique sub-Saharienne. Plus de deux cent millions de personnes sont infectées à travers le monde et huit cent mille personnes en meurent chaque année.

Conscient du problème de santé publique majeur au niveau mondial que cette pathologie représente, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis en place depuis 2001 de nombreux programmes de lutte visant à traiter un minimum de 75% des enfants scolarisés atteints de la bilharziose dans les zones où elle est endémique.

Mais son importance ne se limite pas aux seuls pays endémiques. En effet, la constante augmentation des mouvements de population due à l'essor de la mondialisation, mais aussi l'augmentation des voyages touristiques et des flux migratoires amène un fort contingent d'individus contaminés dans les pays des zones tempérées tels que la France.

Même si son diagnostic est rendu possible grâce à de nombreuses techniques de dépistage, les manifestations cliniques associées à cette pathologie peuvent être silencieuses et très hétérogènes et amener les professionnels de santé à des difficultés diagnostiques.

L'origine de ce travail correspond à la confrontation directe avec de nombreuses personnes atteintes en zone d'endémie, notamment des enfants, au cours d'une mission humanitaire menée par l'Association Humanitaire Nancéenne des Etudiants de Pharmacie (AHNEP) en 2008 au Nord du Sénégal. La question de son importation en France métropolitaine m'est alors apparue aux vues de sa prévalence très importante (supérieure à 60%) dans cette zone où la parasitose y est endémique.

## **INTRODUCTION**

La bilharziose est une parasitose endémique chronique qui sévit dans les régions tropicales et subtropicales depuis des millénaires. Elle est connue depuis la Haute Antiquité en Egypte ainsi qu'en Mésopotamie (Riveau et Dupré, 1999). Au moyen âge, les médecins arabes parlaient déjà de « pissemens de sang » et les récits médicaux des chirurgiens de Napoléon durant sa campagne d'Egypte décrivent également les troubles urinaires liés à cette parasitose (Riveau et Dupré, 1999). Le vecteur de son exportation sur le continent américain a été la « traite des Noirs » du XVI<sup>e</sup> au XIX<sup>e</sup> siècle.

Il semble que cette parasitose se soit développée durant la transformation du mode de vie de l'Homme : de cueilleur-chasseur à agriculteur (Billard, 2010). En effet, la sédentarisation de l'Homme pour le développement de l'agriculture a contribué à la proximité des lieux de déjection avec son habitat et ses sources d'approvisionnements en eau, principal facteur de contamination de cette parasitose.

En 1910, M. A. Ruffer, met en évidence la présence d'œufs calcifiés de *Schistosoma* dans les voies urinaires d'une momie égyptienne datant de 1250 à 1000 avant J-C (Bruun *et al.*, 2008). Dans de nombreux papyrus égyptiens notamment celui d'Ebers et Hears, datant de 1550 ans avant Jésus-Christ, le mot âaâ a été identifié comme le mot correspondant à l'hématurie, mais cette interprétation est actuellement remise en question.

Le premier rapport faisant état des signes cliniques de cette affection serait donc celui d'un chirurgien des troupes napoléoniennes de la campagne d'Egypte. Il décrit « *une hématurie persistante s'est manifestée parmi les soldats de l'armée française...des sueurs abondantes et continues ont diminué la miction...devenant épaisse et sanglante* » dans son écrit datant de 1803 : Notice sur l'hématurie qu'éprouvent les Européens dans la Haute-Egypte et la Nubie (Renoult, 1803).

En 1851, le physicien allemand M.T. Bilharz décrit le ver *Schistosoma haematobium* (Cox, 2002) qu'il trouve dans les veines mésentériques lors d'une autopsie dans un hôpital du Caire. Un an plus tard, il fait le lien avec les symptômes urinaires sévissant dans la région. Mais ce n'est qu'en 1915 que le cycle complet du parasite est décrit par R. Leiper.

P. Manson quant à lui identifie en 1902 la présence de deux espèces distinctes de schistosomes avec des manifestations cliniques différentes : l'une avec une manifestation urinaire et l'autre digestive. Les connaissances sur *Schistosoma mansoni* datent donc de cette année mais ne sont pas acceptées par l'ensemble de la communauté scientifique de

l'époque. C'est seulement quelques années plus tard, en 1915 que R. Leiper confirme l'existence de *S. haematobium* et *S. mansoni*.

La fin du XIXe siècle et le début du XXe siècle marquent donc la découverte et la description des parasites du genre *Schistosoma*. En effet, la forme asiatique *Schistosoma japonicum* est découverte en 1904 par F. Katsudara dont l'une de ses principales caractéristiques, la maladie de Katamaya, a été décrite dès 1847 par D. Fujii au Japon dans le district de Kwanami (Cox, 2002). Ce dernier ayant observé chez des hommes, du bétail et des chevaux, un ensemble de symptômes dont des éruptions cutanées ainsi que des douleurs abdominales sans en connaître véritablement l'étiologie. Dans le même temps, T. Majima découvrait des œufs du genre *Schistosoma* chez des patients souffrant de la maladie de Katamaya et a établi le lien entre les manifestations cliniques et la présence de ces œufs. Le développement du ver dans un mollusque quant à lui est décrit par M. Suzuki et M. Miyairi en 1913, soit deux ans avant la description du cycle de *S. haematobium* par R. Leiper en Occident.

D'autres espèces de schistosomes sont découvertes au cours du XXe siècle, notamment en 1934, AC. Fisher qui décrit au Zaïre *Schistosoma intercalatum*, agent de la bilharziose rectale et *Schistosoma mekongi* dont le cycle est décrit en 1978 par M. Voge, D. Bruckner et J.I. Bruce au Laos.

En 2010, l'OMS estimait à 700 millions le nombre de personnes vivant dans des zones d'endémie à risque du fait de leurs activités agricoles, domestiques ou de leurs loisirs qui les exposent à des eaux infestées, principalement dans les milieux ruraux et péri-urbains, et à 207 millions le nombre de personnes infectées par la bilharziose, ce qui en fait la deuxième endémie parasitaire mondiale après le paludisme (OMS, 2010). Ce rapport fait également état de 120 millions de personnes présentant des symptômes et de 20 millions de personnes souffrant de conséquences cliniques sévères. Ces chiffres montrent que la bilharziose constitue un problème de santé publique majeur au niveau mondial.

Les zones de forte prévalence des schistosomoses se situent dans les régions tropicales et subtropicales, notamment dans les communautés démunies qui n'ont pas accès à une eau de boisson salubre et à un assainissement satisfaisant.

La schistosomiase est endémique dans 76 pays à travers le monde, et parmi les 207 millions de personnes ayant une schistosomiase, 85% vivent en Afrique (OMS 2011) (figure 1).

La bilharziose est provoquée par cinq espèces de schistosomes provoquant trois formes de schistosomiases chez l'homme, l'intestinale, l'uropathie et l'artério-veineuse (tableau 1).

Map 1 Global distribution of schistosomiasis, 2009  
 Carte 1 Distribution de la schistosomiase dans le monde, 2009

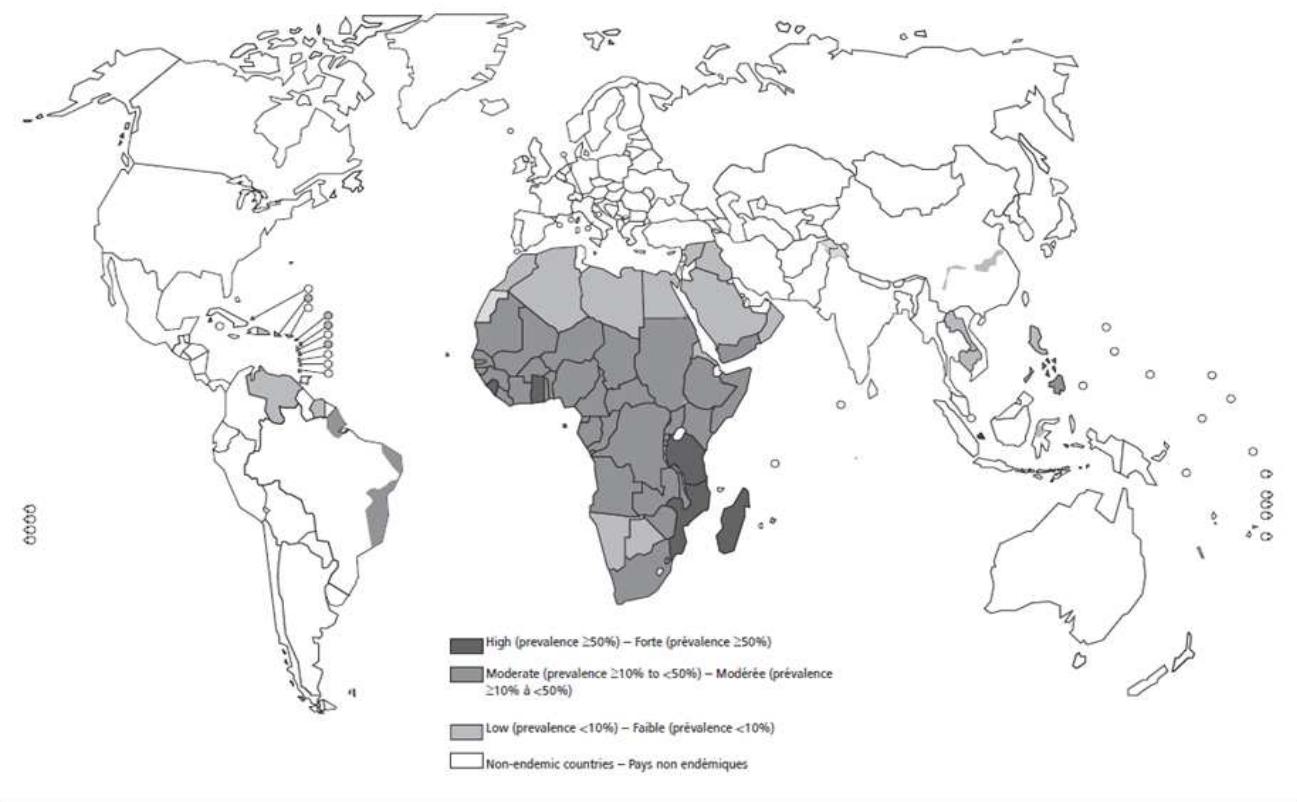
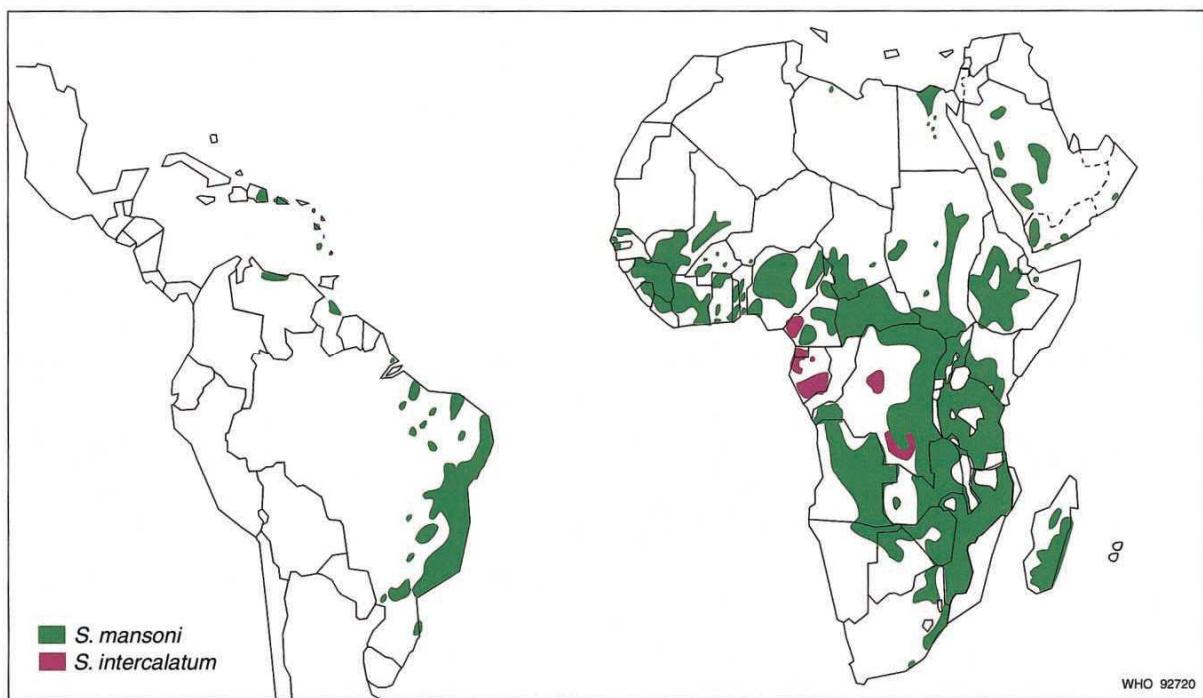


Figure 1 : Distribution de la bilharziose dans le monde, 2009 (OMS, 2011)

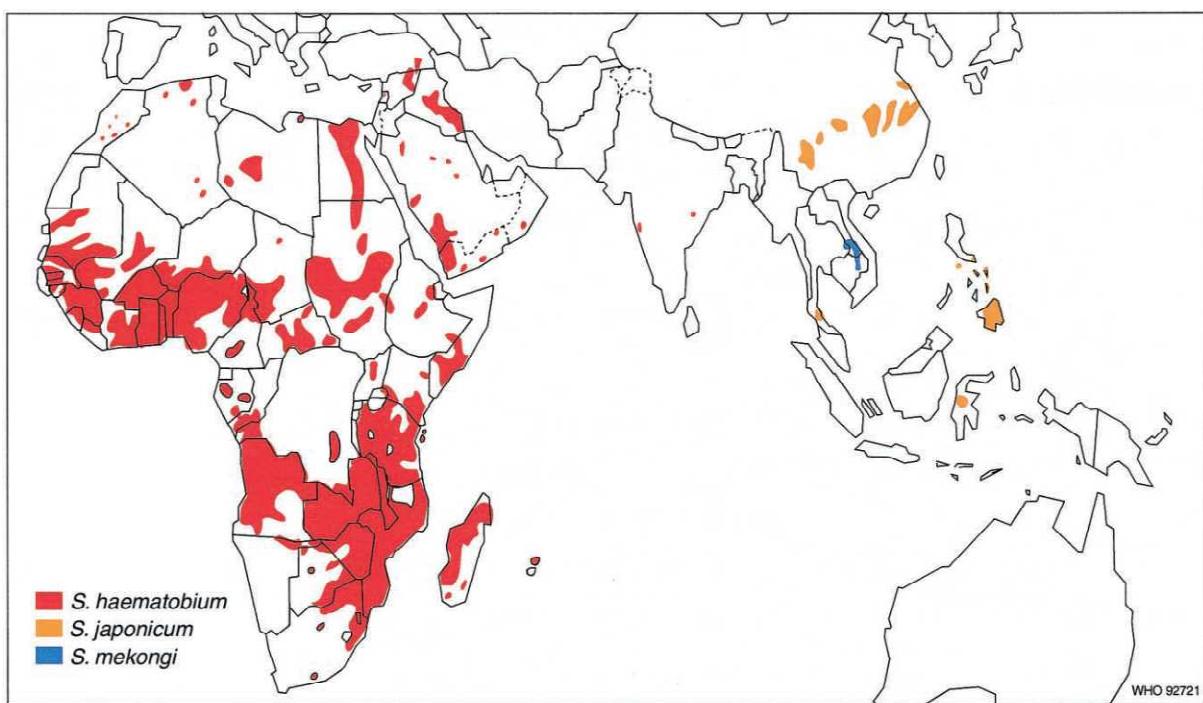
Tableau 1 : Espèces parasites et répartition géographique des schistosomiases (OMS, 2010)

	Espèces	Répartition géographique
<b>Schistosomose intestinale</b>	<i>Schistosoma mansoni</i>	Afrique, Madagascar (côte est), péninsule arabique, Caraïbes, Brésil, Vénézuela, Suriname
	<i>Schistosoma intercalatum</i>	Zones des forêts tropicales humides en Afrique centrale
<b>Schistosomose artério-veineuse</b>	<i>Schistosoma japonicum</i>	Chine, Indonésie, Phillipines
	<i>Schistosoma mekongi</i>	Plusieurs districts du Cambodge et du Laos
<b>Schistosomose urogénitale</b>	<i>Schistosoma haematobium</i>	Afrique, Madagascar (côte ouest), Moyen-Orient

Ces affections sont réparties principalement dans les régions tropicales et subtropicales de trois continents : l'Afrique, l'Amérique tropicale et l'Asie du Sud-Est (figure 2 et 3).



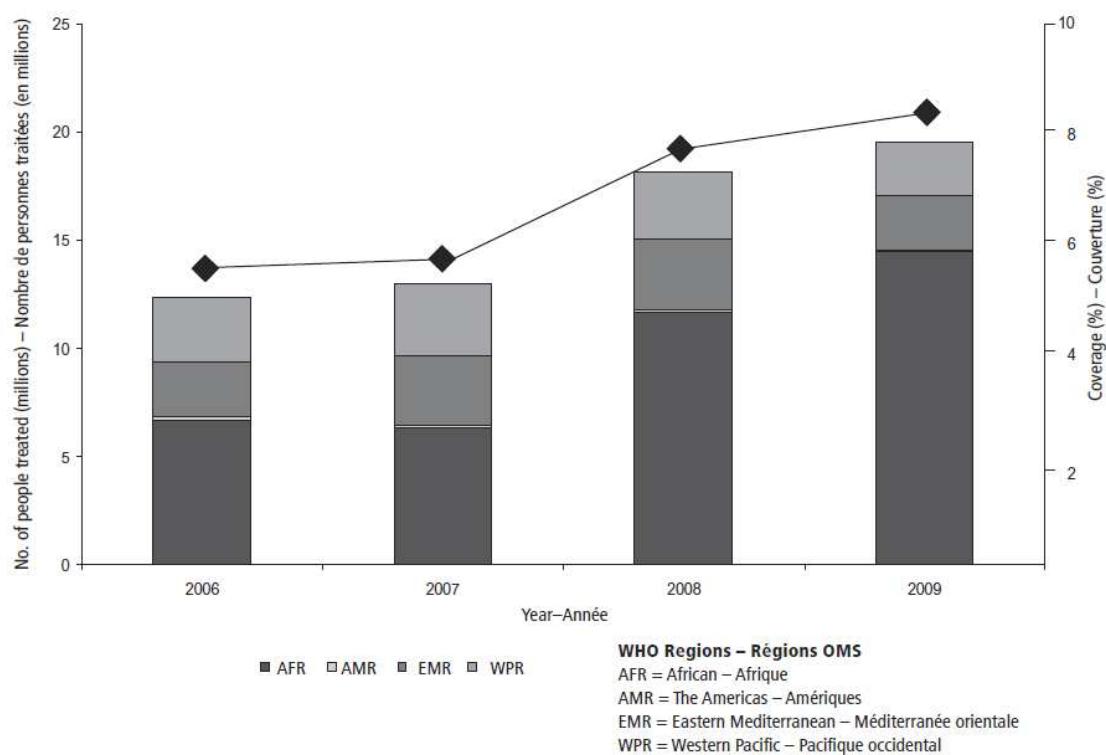
**Figure 2 : Distribution mondiale des schistosomiases à *S. mansoni* et *S. intercalatum* (Doumenge et Mott, 1987)**



**Figure 3 : Distribution mondiale des schistosomiases à *S. haematobium*, *S. japonicum* et *S. mekongi* (Doumenge et Mott, 1987)**

Malgré la mise en place de programmes de lutte dont certains ont été un réel succès (disparition des cas de schistosomoses au Japon depuis 1977, prévalence fortement réduite en Chine (< 2 millions de personnes), transmission interrompue en Tunisie depuis 1984) la parasitose continue de progresser. En effet l'OMS estimait, en 1993, que 600 millions de personnes étaient à risque et 200 millions de personnes étaient atteintes (OMS, 1993).

Parmi toutes les personnes infestées, environ 170 millions de personnes vivent en Afrique, 112 millions sont infectées par *S. haematobium* et 54 millions par *S. mansoni* (Van der Werf *et al.*, 2003) et seulement 6,7% d'entre elles ont été traitées en 2009 (OMS, 2011). Néanmoins depuis 2006, le nombre de personnes traitées est en constante augmentation, majoritairement en Afrique où leur nombre a doublé entre 2006 et 2009 (figure 29). Le renforcement des programmes de lutte contre les schistosomoses a été rendu possible grâce la SCI (Schistosomiasis Control Initiative) et au financement d'ONG et de l'agence des Etats-Unis pour le Développement International.



**Figure 4 : Evolution du nombre de personnes traitées contre la schistosomiase et couverture par le traitement indiqué (en %) (OMS, 2011)**

Les deux facteurs limitant la chimiothérapie sont le manque de moyens financiers et d'accès au médicament dans les pays les plus touchés d'Afrique (Lineman *et al.*, 2011). En effet, les données rapportées par l'OMS montrent que lorsque le traitement de référence (le praziquantel) est disponible, le nombre de personnes traitées est très supérieur.

L’élargissement de l'accès à ce médicament doit s'accompagner d'un accroissement des moyens et d'un renforcement des capacités pour s'assurer de la mise en œuvre effective de la chimioprévention (OMS, 2011). Un engagement politique plus fort en faveur de la lutte contre les schistosomoses est également nécessaire dans les pays où d'autres pathologies plus « visibles » sévissent (Paludisme, VIH et tuberculose) (Chitsulo *et al.*, 2000) ce qui permettrait un meilleur contrôle de l'endémie parasitaire en Afrique, principale zone d'infection au niveau mondial.

Ce travail a pour objectif, après un rappel sur le cycle évolutif des schistosomes, les données cliniques et biologiques, d'évaluer la bilharziose d'importation en France métropolitaine en termes de prévalence, de morbidité et de stratégies de dépistage en effectuant une revue de la littérature et en la comparant à celles des zones d'endémie. Ce travail est illustré d'exemples de cas de bilharziose importée déclarés au sein du C.H.U. de Nancy-Brabois survenus pendant les cinq dernières années.

**PREMIERE PARTIE**

**LA BILHARZIOSE : UNE PARASITOSE**

**COMPLEXE**

Cette première partie détaille la pathologie, le diagnostic, le traitement ainsi que la prophylaxie de la bilharziose.

## 1. Cycle évolutif

### 1.1. Le parasite

#### 1.1.1. Classification

Les bilharzioses sont des affections parasitaires provoquées par les schistosomes. Ces organismes sont des métazoaires appartenant à l'embranchement des Plathelminthes (« vers plats ») (Chevalier et al., 2002), à la classe des Trématodes (du grec *trema* : trou, faisant référence à leurs ventouses ventrale et buccale) (Riveau et Dupré, 1999) (tableau 2).

**Tableau 2 : Classification des schistosomes**

<b>Embranchement</b>	Plathelminthes
<b>Classe</b>	Trématodes
<b>Ordre</b>	<i>Prosostomata</i>
<b>Sous-Ordre</b>	<i>Strigaeta</i>
<b>Famille</b>	<i>Schistosomatidae</i>
<b>Genre</b>	<i>Schistosoma</i>

Cinq espèces de schistosomes sont adaptées à l'Homme (Ross, 2002) dont les caractéristiques principales sont détaillées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Principales caractéristiques des schistosomes infestant l'homme (Anofel, 2006)**

Espèces	Hôte intermédiaire	Hôte définitif	Localisation des parasites	Nombre d'œufs pondus par jour	Voie d'élimination des œufs	Forme des œufs
<i>S. haematobium</i>	<i>Bulinus africanus, truncatus, forskalii</i>	Homme	Plexus veineux urogénital	20 à 200	Vessie	Ovalaire à éperon terminal
<i>S. mansoni</i>	<i>Biomphalaria glabrata et tenagophila</i>	Homme Primate Insecte rongeur	Veine mésentérique inférieure	100 à 300	Colon	Ovalaire à éperon latéral
<i>S. intercalatum</i>	<i>Bulinus africanus et forkalii</i>	Homme	Plexus veineux périrectal	Inconnu	Rectum	Ovalaire à éperon terminal
<i>S. japonicum</i>	<i>Oncomelania hupensis</i>	Homme Chien Chat Cheval Bovin Ovin Rongeur	Veine mésentérique supérieure	500 à 3500	Intestin grêle	Ovalaire à éperon latéral peu visible
<i>S. mekongi</i>	<i>Tricula aperta</i>	Homme, chien	Veine mésentérique supérieure	Inconnu	Intestin grêle	Ovalaire à éperon terminal peu visible

### **1.1.1.1. *Schistosoma haematobium***

Il s'agit de l'agent de la bilharziose uro-génitale. Chez l'homme, les vers adultes manifestent un tropisme électif pour les plexus veineux périvésicaux et périrectaux. La femelle pond ses œufs à éperon terminal, en paquet, dans les parois rectales et vésicales : certains œufs sont éliminés à l'extérieur essentiellement par les urines, mais beaucoup restent dans les parois viscérales ou sont embolisés à distance (Anofel, 2006).

*S. haematobium* a une longévité de plus de dix ans, l'homme étant le seul réservoir du parasite. Il est endémique dans 54 pays d'Afrique et du Moyen-Orient. Les hôtes intermédiaires obligatoires sont des mollusques gastéropodes pulmonés appartenant au genre *Bulinus*.

### **1.1.1.2. *Schistosoma mansoni***

Il s'agit de l'agent de la bilharziose intestinale et à fréquence moindre hépato-splénique. Les vers adultes vivent dans le plexus veineux mésentérique inférieur. La ponte a essentiellement lieu au niveau de la paroi intestinale, mais il arrive fréquemment que les œufs à éperon latéral s'embolisent dans le foie ou la rate (Anofel, 2006).

La longévité de *S. mansoni* est de plus d'une dizaine d'années, l'homme est le principal réservoir du parasite, mais une trentaine d'espèces animales ont été trouvées infestées.

*S. mansoni* est endémique dans 53 pays d'Afrique, du Moyen-Orient, d'Amérique Latine et des îles des Caraïbes. L'hôte intermédiaire est un mollusque gastéropode pulmoné du genre *Biomphalaria*.

### **1.1.1.3. *Schistosoma japonicum***

*S. japonicum* est considéré comme l'espèce la plus pathogène pour l'homme, elle est responsable de la bilharziose artério-veineuse. Chez l'homme, les vers adultes vivent dans le plexus veineux mésentérique supérieur, mais il existe des couples erratiques qui peuvent se loger notamment dans les artères pulmonaires.

La ponte d'œufs chez cette espèce est particulièrement abondante, entre 2000 à 3000 œufs par jour. *S. japonicum* est strictement endémique en Asie Orientale : notamment la Chine, les Philippines et l'Indonésie. L'hôte intermédiaire est un mollusque prosobranche amphibia du genre *Oncomelania*.

#### **1.1.1.4. *Schistosoma intercalatum***

*S. intercalatum* provoque des bilharzioses rectales chez l'homme. Les vers adultes vivent dans les plexus veineux perirectaux et leur longévité est assez mal connue. Ce parasite est strictement endémique en Afrique équatoriale et centrale, mais on observe une tendance à l'extension de son aire géographique (Elliot, 1996). Il est également présent sur les îles côtières telles que Sao Tomé et Principe.

L'hôte intermédiaire est un mollusque gastéropode pulmoné du genre *Bulinus*.

#### **1.1.1.5. *Schistosoma mekongi***

*S. mekongi* est quant à lui strictement asiatique et a été mis en évidence dans la péninsule indochinoise (Duong *et al.*, 1987), le long du fleuve Mékong dont il tire le nom. Il possède une morphologie semblable à *S. japonicum*. Son hôte intermédiaire est un mollusque prosobranche : *Tricula aperta*.

### **1.1.2. *Les vers adultes***

Les schistosomes sont des Trématodes, c'est-à-dire des vers plats non segmentés, blanchâtres, digénétiques (à sexes séparés) chez l'hôte définitif (Chevalier *et al.*, 2002). Ils sont hématophages et se déplacent à contre-courant sanguin chez l'homme.

Leur morphologie est très proche d'une espèce à l'autre. Ils sont distomes, c'est-à-dire qu'ils sont pourvus de deux ventouses :

- Une ventouse antérieure péribüccale assurant la fixation ainsi que la nutrition par absorption de sang qui est digéré dans un tube borgne (Anofel, 2006)
- Un ventouse ventrale ou acétabulum assurant la fixation (Nozaïs *et al.*, 1996)

#### **1.1.2.1. *Les vers mâles***

Le mâle mesure de 1 à 2 cm de long et de 0,8 à 1,5 mm de large.

Le corps est allongé en feuillet, enroulé sur la partie postérieure qui forme une gouttière étroite qui se replie longitudinalement pour former le canal gynécophage dans lequel vient se loger la femelle filiforme (figure 5 et 6).



Figure 5 : Couple de vers adultes en microscopie électronique ( $\times 600$ ) (Rollinson, 2010)

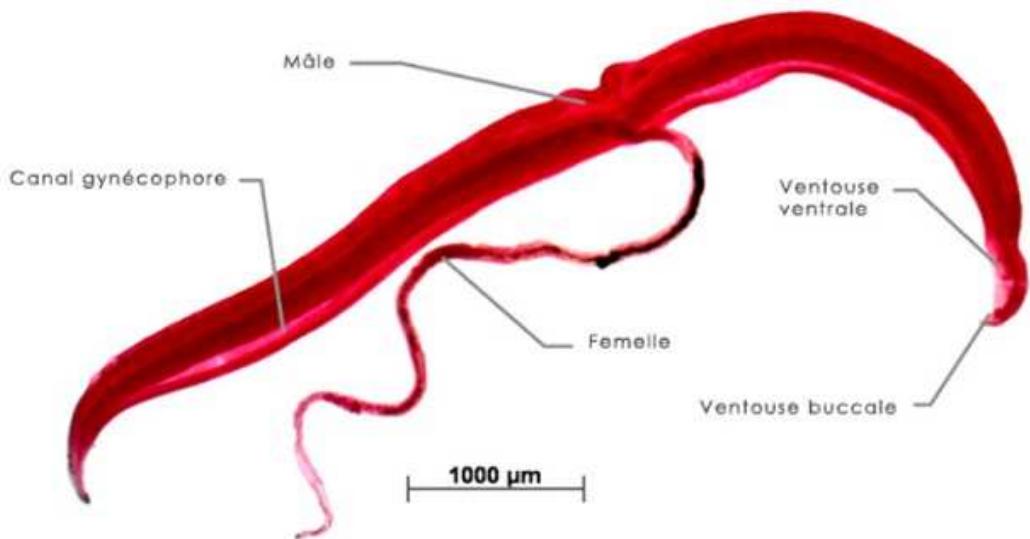
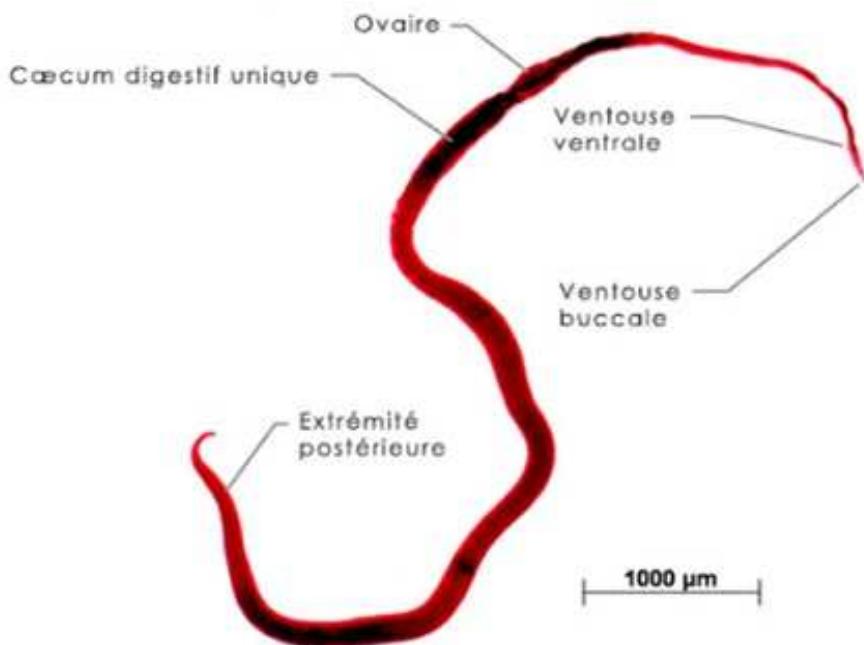


Figure 6 : Couple de schistosomes adultes (Banas et Collomb, 2007)

Le tube digestif est constitué dans sa partie inférieure d'un œsophage unique qui se dédouble en 2 tubes intestinaux. Les testicules sont situés en arrière de la ventouse ventrale et leur nombre diffère en fonction de l'espèce (6 à 13 chez *S. mansoni* et 4 à 5 chez *S. haematobium*). L'orifice génital est situé immédiatement sous la ventouse ventrale, à l'extrémité antérieure du canal gynécophage (Nozais *et al.*, 1996).

### **1.1.2.2. Les vers femelles**

Le ver femelle mesure entre 7 et 34 mm (figure 7) et possède un corps plus long que celui du mâle ainsi qu'une forme quasi cylindrique et filiforme (Chevalier *et al.*, 2002). La réunion des deux branches intestinales se fait en un caecum digestif unique.



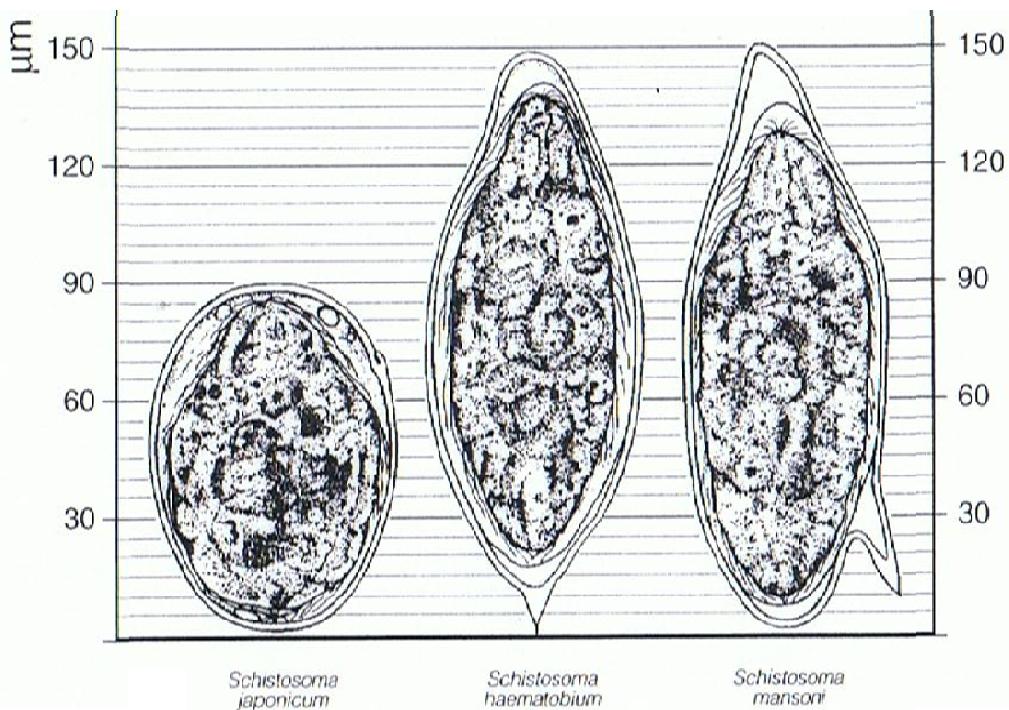
**Figure 7 : Ver femelle de schistosome adulte (Banas et Collomb, 2007)**

Chez la femelle, il n'existe qu'un seul ovaire dont la position varie également en fonction de l'espèce. Il sera placé en position antérieure chez *S. mansoni* et en position postérieure chez *S. haematobium*.

L'utérus quant à lui est constitué d'un seul tube et renferme un nombre variable d'œufs : un à deux chez *S. mansoni* et de 10 à 100 pour *S. haematobium* (Nozaïs *et al.*, 1996).

### **1.1.3. Les œufs**

Les œufs pondus par les schistosomes femelles ont des caractéristiques communes : ils sont ovoïdes, clairs avec une coque transparente, lisse et percée de nombreux pores microscopiques (Gentilini et Dufflo, 2000). Ces œufs embryonnés sont munis d'un éperon plus ou moins visible dont l'emplacement varie selon les espèces (figure 8).



**Figure 8 : Taille et morphologie des œufs de schistosomes (d'après WHO, 1994)**

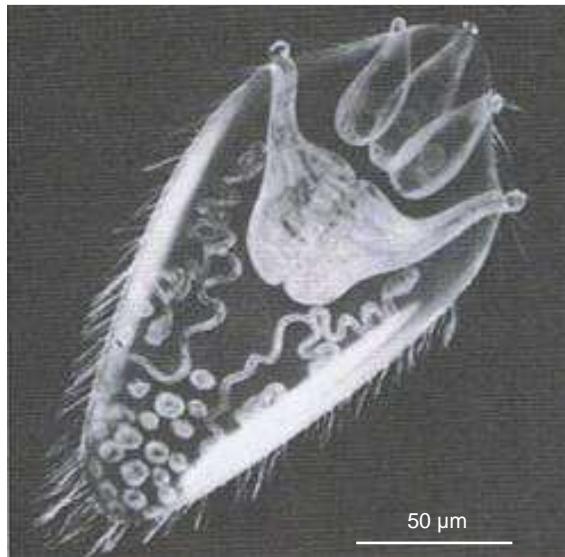
- L'œuf de *S. mansoni* mesure environ 150 µm de long sur 60-70 µm de large. L'éperon est latéral et mesure environ 20 µm de long. Ils sont retrouvés dans les selles du sujet infesté.
- L'œuf de *S. haematobium* possède des dimensions similaires à celles de *S. mansoni*, mais son éperon est terminal et mesure environ 10 µm de long. Ces œufs sont retrouvés dans les urines.
- L'œuf de *S. japonicum* est quant à lui de plus petite taille (environ 90 µm de long) et l'éperon situé en partie terminale est minuscule. Ces œufs sont également retrouvés dans les selles des patients affectés.
- L'œuf de *S. intercalatum* est de plus grande taille entre 140 et 240 µm de long avec un éperon terminal.
- Les œufs de *S. mekongi* sont quant à eux ronds avec un éperon latéral et mesurent entre 51 et 78 µm de diamètre.

#### **1.1.4. Les formes larvaires**

##### **1.1.4.1. Le miracidium**

Les œufs embryonnés lors de la ponte contiennent une larve, le miracidium, qui mesure entre 150 et 180 µm de long (figure 9). Cet organisme est muni de cils vibratifs sur toute sa

surface ce qui lui permet de se déplacer dans le milieu extérieur (Anofel, 2006). Son espérance de vie dans des conditions favorables (température entre 18 et 33 °C et teneur en sel à 0,5 g/L, pH proche de la neutralité) est de 18 heures.



**Figure 9 : Miracidium de schistosome (d'après Garcia, 2007)**

Il se déplace en ligne droite dans l'eau et est attiré par de nombreux mollusques aquatiques qu'il va infester. Cette forme larvaire poursuit son développement au sein de l'organisme du mollusque cible. Les miracidiums de chaque espèce de schistosomes se développent chez des mollusques spécifiques, il possède donc une spécificité d'hôte.

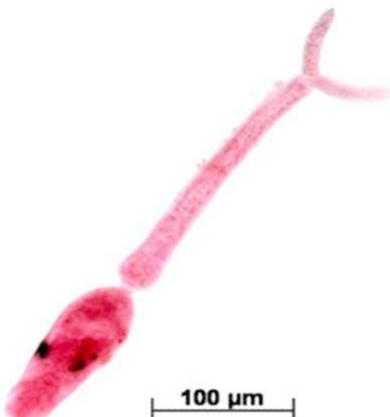
#### **1.1.4.2. Le sporocyste**

Le sporocyste correspond à la masse cellulaire irrégulière résultant de la transformation du miracidium au sein de l'hépatopancréas du mollusque. Le sporocyste donne naissance à des sporocystes de stade I et II. L'évolution larvaire chez le mollusque demande un mois pour aboutir à la production de milliers de cercaires par phénomène de polyembryonnie (Anofel, 2006).

#### **1.1.4.3. Les cercaires**

Les cercaires constituent les formes larvaires infectantes pour l'hôte définitif. Ils sont de formes allongées, mesurent environ 500 µm de long. Au niveau de la partie postérieure, ils possèdent une « queue » bifide d'où ils tirent leur nom : les furcocercaires (figure 10). Cette queue est composée de deux palettes natatoires leur permettant de nager très efficacement. Au niveau de la partie antérieure de forme ovale, deux ventouses sont présentes, une ébauche de tube digestif ainsi que cinq à six paires de glandes céphaliques contenant des

enzymes protéolytiques (élastases) permettant de percer les téguments de l'hôte définitif (Garcia L.S, 2007).



**Figure 10 : Furcocercaire de schistosome (Banas et Collomb, 2007)**

Les furcocercaires sont émis par le mollusque dans l'eau dans des conditions spécifiques de température (environ 20°C) et de luminosité. Cette émission de furcocercaires débute plusieurs heures après le lever du soleil et atteint son maximum entre 12h et 13h pour s'arrêter avant le crépuscule.

La durée de vie des furcocercaires est courte (quelques heures) et c'est par chimiotactisme que celles-ci sont attirées et pénètrent par effraction dans les téguments de l'hôte définitif. Une fois au contact de la peau de l'hôte définitif, la pénétration se réalise en quelques minutes seulement. Les furcocercaires se fixent sur la peau et seule la partie antérieure la traverse par effraction, l'appendice caudal restant à la surface du tégument. Le furcocercaire migre alors dans les tissus, il est entraîné par la voie lymphatique dans la grande circulation et devient schistosomule (Anofel 2006).

#### **1.1.4.4. Les schistosomules**

A partir de la 48ème heure, et pendant plusieurs jours, les schistosomules sont dans les capillaires pulmonaires puis gagnent le cœur, et par l'intermédiaire de la circulation abdominale et des veines du système porte, les parasites parviennent au foie où ils deviennent adultes vers le 2ème mois (Anofel, 2006).

### **1.2. L'hôte intermédiaire**

Les hôtes intermédiaires des schistosomes sont des mollusques gastéropodes aquatiques, hermaphrodites et ovipares. Ils vivent dans des eaux douces, tièdes (20 à 25°C) peu profondes, immobiles ou animées d'un faible courant. Les zones ombragées dans les mares, les marigots naturels ou artificiels sont leurs habitats privilégiés. L'écosystème dans lesquels

ils vivent est le plus souvent riche en matières organiques, sans pollution chimique (Nozais et al., 1996). La prévalence et la répartition des schistosomes à travers le monde sont directement liées au contact de l'Homme avec les lieux de vie de leurs hôtes intermédiaires. Sans mollusque, la transmission est impossible.

Le développement du parasite au sein du mollusque dépend de la température : une température inférieure à 25 °C inhibe la phase de multiplication asexuée et une température trop importante déparasite le mollusque (Chevalier et al., 2002) et augmente leur mortalité (Brooker, 2007). Néanmoins, certaines souches résistent bien à la dessiccation avec des survies à sec de 3 à 11 mois.

Pour *S. mansoni*, son hôte intermédiaire est un mollusque du genre *Biomphalaria* appelé Planorbe (figure 11).



**Figure 11 : Hôte intermédiaire de *S. mansoni* du genre *Biomphalaria* (d'après Peters et Pasvol, 2004) (grossissement ×4)**

C'est un gastéropode pulmoné dulçaquicole. Sa coquille est discoïde à spirale plane avec un nombre variable de spires. Il a une teinte brune plus ou moins foncée parfois blanchâtre (Nozais et al., 1996). Il peuple les mares permanentes à eau claire et végétation dense dont l'assèchement saisonnier est de courte durée car il résiste mal à la dessiccation ce qui limite son extension géographique et explique sa localisation prédominante en forêt et en zone humide (Chevalier et al., 2002). La végétation aquatique lui sert de nourriture et de support. Il se nourrit d'algues de végétaux en décomposition.

Les hôtes intermédiaires de *S. haematobium* et *S. intercalatum* sont des mollusques du genre *Bulinus* (figure 12). Ces mollusques sont essentiellement retrouvés en Afrique où une trentaine d'espèces composent ce genre.



**Figure 12 : Mollusque du genre *Bulinus* (d'après Peters et Pasvol, 2004) (grossissement ×3)**

Ce sont des gastéropodes pulmonés à coquille ovale ou globuleuse à coquille senestre : c'est-à-dire un enroulement des spires par la gauche. Leur couleur est variable du blanc au brun foncé. Ils sont capables de supporter des températures élevées ainsi que de survivre en anhydrobiose dans l'attente de la saison des pluies (Chevalier *et al.*, 2002).

L'hôte intermédiaire de *S. japonicum* est quant à lui un mollusque semi-terrestre de genre *Oncomelani* (figure 13). C'est un prosobranche amphibia que l'on ne retrouve que dans trois pays d'Extrême-Orient. (Grassé, 1968).

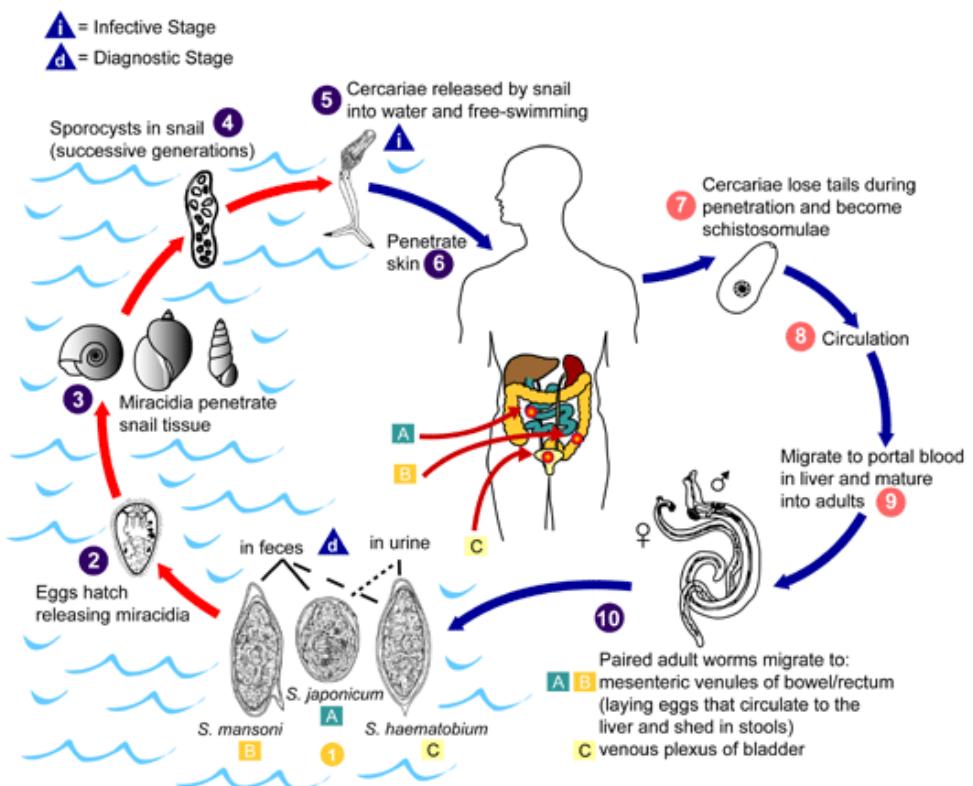


**Figure 13 : Hôte intermédiaire de *S. japonicum* du genre *Oncomelania* (d'après Peters et Pasvol, 2004) (grossissement ×2)**

### **1.3. Le cycle parasitaire**

Les schistosomes sont des parasites hétéroxènes qui présentent deux phases de multiplication, l'une asexuée chez l'hôte intermédiaire, l'autre sexuée chez l'hôte définitif (figure 14). Le passage entre l'un et l'autre s'effectue via le milieu aquatique.

Le cycle parasitaire est identique pour chaque espèce de schistosome, seuls changent les hôtes intermédiaires, les mollusques qui par leur présence ou absence dans une région donnée, rendent possible ou non la transmission de la parasitose.



### **1.3.1. Phase asexuée chez l'hôte intermédiaire**

Les œufs éliminés par les selles ou urines de l'individu infecté ne peuvent poursuivre leur développement que dans l'eau douce. Sous l'effet de la pression osmotique et dans des conditions de température (entre 18 et 33 °C) et d'éclairement favorables, l'œuf va éclore et libérer le miracidium. Celui-ci nage à la rencontre d'un mollusque gastéropode afin de poursuivre son développement, sa survie n'excédant pas les 18 heures dans l'eau douce (Chevalier *et al.*, 2002). Le miracidium se fixe aux téguments du mollusque (le plus souvent au niveau des tentacules (parfois du pied, du manteau ou de l'orifice respiratoire) et les pénètre (environ 10 minutes).

Après pénétration dans le mollusque, commence une phase de transformation qui dure de trois semaines à deux mois. Cheminant dans les tissus de l'invertébré, le miracidium va bourgeonner en un sporocyste primaire mobile qui va gagner l'hépatopancréas. Après fixation, il devient un sporocyste secondaire à l'intérieur duquel vont bourgeonner des sporocystes fils. Ces derniers vont s'allonger et se transformer en furcocercaires, forme infectante pour l'hôte définitif. Les furcocercaires regagnent le tégument et sont émis dans le milieu aquatique à la recherche de leur hôte définitif. Incapables de se nourrir dans le milieu extérieur, leur survie n'excède pas 48 heures (Gentilini et Duflo, 2000).

L'émission de furcocercaires dans le milieu extérieur est diurne, pendant les heures chaudes et ensoleillées avec un maximum entre midi et 13 heures. La multiplication intense du parasite chez le mollusque aboutit à la formation de milliers de furcocercaires à partir d'un seul miracidium (Chevalier *et al.*, 2002).

### **1.3.2. Phase sexuée chez l'hôte définitif**

La contamination de l'hôte intermédiaire s'effectue au contact des eaux douces et chaudes contenant des mollusques infectés. Les furcocercaires, nageant librement dans l'eau, sont attirés par leur hôte définitif grâce à un chimiotactisme puissant lié aux sécrétions cutanées. Ils se fixent sur l'épiderme par l'intermédiaire de leurs ventouses antérieures munies d'épines, perdent leur appendice caudal et traversent la peau. Ils deviennent des schistosomules et atteignent le derme, puis la lumière d'un vaisseau lymphatique ou d'une veinule. La larve est entraînée par la circulation lymphatique jusqu'à la grande circulation. Elle gagne le cœur droit par la voie lymphatique-sanguine, puis les artéries pulmonaires. Le trajet des parasites du cœur droit au poumon s'effectue passivement. Les fines artéries pulmonaires sont atteintes environ 4 jours après la pénétration (Nozais *et al.*, 1996).

Un nombre important de parasites restent bloqués au niveau du derme ou des artéries et un très faible nombre atteint la circulation. Ces derniers atteignent les veinules portes intra-

hépatiques. Certains schistosomules atteignent parfois le foie par trajet trans-tissulaire. La maturité sexuelle des schistosomules est effective uniquement pour ceux qui atteignent le plexus veineux du système porte intra-hépatique, les autres resteront immatures (Nozais et al., 1996). La phase migratoire totale dure entre 10 à 21 jours (Gentilini et Duflo, 2000).

Au sein du plexus veineux porte intra-hépatique, les schistosomules vont se nourrir de sang, grossir et se différencier en mâles et femelles pour s'accoupler. La femelle s'engage alors dans le canal gynécophore du mâle et il y a fécondation. Les couples ainsi formés entreprennent une migration active par voie rétrograde dans le système porte en direction de leur site d'élection. La femelle quitte alors le mâle et s'engage dans les fines ramifications veineuses de la paroi vésicale ou intestinale afin de déposer ses œufs dans la sous-muqueuse.

Les schistosomes du groupe *japonicum* se dirigent vers la veine mésentérique supérieure tandis que ceux des groupes *mansoni* et *intercalatum* gagnent le territoire mésentérique inférieur puis la veine hémorroïdale supérieure pour s'arrêter dans le plexus hémorroïdal. *S. haematobium* présente un tropisme électif pour les plexus veineux périvésicaux qu'il atteint par les anastomoses porto cave hémorroïdales tout en colonisant au passage les plexus périrectaux.

Les femelles fécondées pondent entre 50 à 3000 œufs par jour en fonction des espèces et cela durant toute la durée de vie du parasite chez l'Homme soit entre 2 et 18 années (Riveau et Dupré, 1999). Ces œufs pondus au niveau de la sous-muqueuse ont trois destinées :

- Soit ils traversent la paroi vasculaire puis la muqueuse intestinale ou vésicale et aboutissent dans la lumière des organes creux (intestin ou vessie) et sont éliminés dans le milieu extérieur par les excrétas.
- Soit ils sont emportés par le courant veineux et vont s'emboliser dans les veinules portes intra hépatiques, dans les poumons ou dans d'autres organes et y induisent la formation de granulomes (Gentilini et Duflo, 2000)
- Soit pour un grand nombre d'entre eux vont rester bloqués dans les tuniques tissulaires où ils vivent environ 25 jours (Gentilini et Duflo, 2000) et induire une réaction à corps étranger qui provoque la formation d'un granulome bilharzien.

#### **1.4. Le réservoir de parasites**

L'homme est le réservoir principal de ces parasites en raison de leur durée de vie importante. En effet, des infections actives ont pu être observées chez des individus ayant quitté les zones d'endémie depuis plusieurs années, de 5 années pour *S. japonicum* à 30

ans pour *S. mansoni* (Ambroise-Thomas *et al.*, 1979). Les enfants et adolescents vivant en zone d'endémie représentent la part la plus active du réservoir de parasites humains, ce réservoir variant en fonction de la spécificité du parasite pour son hôte ainsi que son adaptation à ce dernier.

Le réservoir de *S. haematobium* est exclusivement humain, *S. intercalatum* ne possède probablement pas cette exclusivité et certains animaux pourraient être infectés, tandis que les autres espèces de schistosomes sont des zoonoses. En effet, *S. mekongi* parasite également les chiens, *S. mansoni* infecte en plus de l'homme plusieurs mammifères tels que les primates, les rongeurs ainsi que plus rarement le bétail mais il semblerait que ces animaux ne soient que des hôtes occasionnels (Rey, 1993). *S. japonicum* quant à lui, infecte plus d'une trentaine de mammifères carnivores ou herbivores (notamment les buffles de rivière *Bubalus bubalis*) ainsi que des primates (macaques), ce qui joue un rôle important pour l'infection de l'homme et le maintien de l'endémie.

## **2. Facteurs influençant l'épidémiologie bilharzienne**

Différents facteurs favorisent la constitution et l'extension d'une zone d'endémie bilharzienne. Ils sont pour la plupart liés au cycle parasitaire ainsi qu'à la bioécologie des hôtes intermédiaires.

### **2.1. Facteurs géoclimatiques et malacologiques**

Cette pathologie est majoritairement retrouvée dans les zones tropicales et intertropicales à des températures permettant le développement du cycle parasitaire (Chevalier *et al.*, 2002). Dans la plupart des cas, la distribution ainsi que l'abondance des hôtes intermédiaires conditionnent la répartition géographique des schistosomes (Brooker, 2007). Ainsi, les collections d'eau douces, peu profondes, riches en matière organiques, bien oxygénées hébergeant les hôtes intermédiaires, sont nécessaires au développement de la parasitose. La présence et le nombre de mollusques conditionnent donc la répartition endémique de la bilharziose.

### **2.2. Facteurs socioculturels**

La transmission des schistosomes est étroitement liée à la nature des contacts de l'homme avec l'eau douce. La contamination de l'eau par l'hôte définitif est assurée par l'absence de dispositifs d'assainissement des eaux usées des populations ainsi que la possibilité d'accès à ces points d'eau par des espèces animales réservoirs de parasites. Les contacts mollusque-homme sont liés aux activités professionnelles (pêche, agriculture, riziculture), aux activités ménagères et ludiques de la population (figure 15). Ainsi, ces points d'eau concentrent toute l'activité des villages et favorisent donc la contamination. De plus, les

habitudes culturelles de certaines populations favorisent la contamination puisqu'ils considèrent qu'il est préférable d'excréter loin des habitations et utiliser l'eau des mares pour une bonne hygiène (Sy *et al.*, 2008). La non-scolarisation est également un facteur social contribuant à l'entretien de la bilharziose : en effet, les jeunes enfants non scolarisés ne sont pas recensés convenablement et donc ne sont pas traités contre la parasitose (Sy *et al.*, 2008).

Dans les zones d'endémie, les schistosomoses se posent donc comme un problème de santé publique intimement lié à un problème socioéconomique.



**Figure 15 : Abords du fleuve Sénégal, région de Richard-Toll en zone d'endémie à *S. mansoni* au nord du Sénégal (collection privée)**

### **2.3. Facteurs écologiques**

Toute variation climatique liée ou non à l'intervention humaine entraîne une modification rapide de l'épidémiologie des foyers d'infection. En effet, il a été observé qu'après la construction d'aménagements hydrauliques ou de réseaux d'irrigation, la prévalence de la bilharziose augmente et qu'elle est directement liée à l'augmentation des interfaces Homme-eau. La création de nouveaux points d'eau implique deux événements majeurs :

- La transformation des écosystèmes

La modification du milieu crée des biotopes favorables à la colonisation et au développement des mollusques intermédiaires. En effet, dans le cas d'un ouvrage hydraulique, la submersion de zones boisées provoque le développement de matières organiques et ainsi le

développement de nouvelles plantes qui constituent autant de supports et de nourriture favorisant l'entretien et la propagation des colonies de gastéropodes dans le réservoir (Traoré, 2000). Au même titre, les ouvrages d'irrigation traditionnelle, permettent le développement des mollusques et maintiennent ainsi des foyers à haute endémicité et l'extension de cette parasitose à des zones saines.

- La migration des populations

La mise en valeur agricole, liée à la conception de ces ouvrages, provoque des déplacements de population, l'introduction de population bilharzienne dans une zone de réceptivité et donc l'apparition de nouveaux foyers dans des zones jusque-là indemnes (Chevalier *et al.*, 2002). De plus, l'installation de populations dans des conditions le plus souvent précaires autour des aménagements hydrauliques accroît leur exposition aux infections, la contamination de l'environnement étant principalement due au manque de mesures d'hygiène et d'assainissement (Traoré, 2000).

## **2.4. Facteurs humains**

### **2.4.1. L'âge et le sexe**

Les contacts avec l'eau sont à l'origine de la contamination en zone d'endémie, et sont liés aux pratiques de la population. Les enfants et les adolescents se baignant à tout heure du jour et ne connaissant aucune contrainte dans leurs ébats aquatiques comme dans la satisfaction de leurs besoins, demeurent les plus infectés par la parasitose et le pic d'intensité se manifeste pendant les 20 premières années de vie puis diminue chez l'adulte. Le sexe a quant à lui que très peu d'importance sur la transmission de la maladie (Bruun et Aagaard-Hansen, 2008).

### **2.4.2. Immunité acquise**

Il est constaté que les personnes vivant en zone d'endémie acquièrent une forme d'immuno-résistance après plusieurs années d'exposition à la parasitose (Ross, 2002). L'immunité est suggérée par le pic d'intensité de l'adolescence qui diminue chez l'adulte. Cette immunité est difficilement prouvable puisque la diminution de l'intensité chez l'adulte peut être liée à la réduction de leurs contacts avec les eaux infestées. Néanmoins, des études réalisées au Kenya et au Brésil sur *S. haematobium* et *S. mansoni* ont montré une forte corrélation entre la résistance aux réinfections et le taux d'anticorps IgE contre les vers adultes (Butterworth, 1993). Cette immunité, qui reste toujours incomplète, est lente à acquérir et doit être entretenue par la présence du parasite et les réinfections itératives.

## **2.5. Facteurs liés au parasite**

Certaines variations d'intensité de l'infection sont observées en fonction de l'espèce mise en cause. La prévalence de l'atteinte hépatique de *S. mansoni* en Afrique et en Amérique du Sud serait moins importante que les régions d'Asie infectées par *S. japonicum*. Ceci peut être relié à l'excrétion fécale qui est beaucoup plus importante pour les infections à *S. japonicum* (environ 3000 œufs/jour) que pour *S. mansoni* (200 œufs/jour).

L'infection provoquée par *S. haematobium* semble être quant à elle moins intense et ses conséquences moins invalidantes que celles engendrées par *S. mansoni* et *S. japonicum*. La schistosomose liée à *S. haematobium* est la plus répandue à travers le monde mais aussi la plus ancienne. Pour assurer la survie de l'espèce, le parasite a tout intérêt à laisser son hôte en vie bien qu'il entraîne des complications survenant de manière insidieuse.

## **3. Physiopathologie**

Deux modes d'action distincts sont à l'origine des manifestations pathologiques de la bilharziose.

Au sein de l'organisme de l'hôte définitif, la libération de substances antigéniques issues du métabolisme du parasite est à l'origine de toutes les manifestations cliniques dans les stades initiaux de l'infection. Par la suite, les embryons contenus dans les œufs vont libérer des substances protéolytiques et cytotoxiques dont le caractère antigénique important induit une réaction immunitaire locale. Elles vont être responsables de la formation de granulomes bilharziens (Chevalier *et al.*, 2002) (figure 15), lésions caractéristiques et élémentaires dont l'accumulation réalise tous les aspects caractéristiques de la phase d'état.

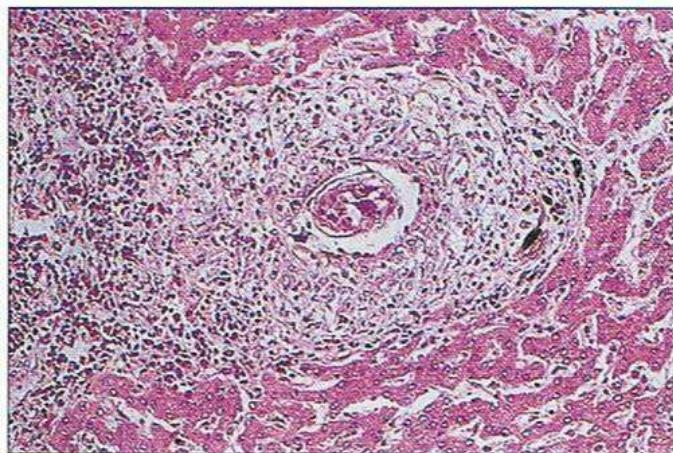
La phase d'état résulte donc de la réaction immunitaire de l'hôte aux sécrétions des œufs de schistosomes et de la réaction granulomateuse entraînée par les antigènes qu'ils sécrètent. Il s'en suit une fibrose obstructive chronique dont l'intensité et la durée déterminent la sévérité de la pathologie (Ross, 2002).

### **3.1. Le granulome bilharzien : lésion élémentaire**

Si l'aboutissement normal de la migration est l'élimination des œufs dans la lumière des organes creux, on estime que la moitié des œufs gagne le foie et s'embolise dans les veinules de petits calibres. Ces œufs contiennent des miracidiums qui vont atteindre leur maturité en six jours, sachant qu'ils ont une durée de vie courte (environ deux semaines). Durant cette semaine les œufs atteignent les capillaires les plus fins grâce à une déformabilité importante de la paroi ovulaire. Le miracidium une fois mature secrète des enzymes protéolytiques et cytotoxiques diffusant à travers la paroi ovulaire.

Les antigènes ovulaires provenant du miracidium initient une cascade réactionnelle aboutissant à la formation d'un granulome épithélioïde gigantocellulaire (figure 16), principalement constitué de monocytes, macrophages, de polynucléaires éosinophiles ainsi que de lymphocytes T (Mansy, 1998). Outre ces phénomènes inflammatoires, le pouvoir toxique des œufs est directement à l'origine d'altérations endothéliales avec fuite plasmatique et remaniement vasculaire portal aggravant les lésions.

La formation d'un granulome est donc une étape essentielle dans la pathogénie de l'infection, traduisant une réponse défensive de l'hôte face à l'agression induite par les œufs. A terme, ces œufs sont détruits et des cellules géantes de type Müller apparaissent, entourant la coque et les débris ovulaires, précédant l'évolution vers la fibrose caractéristique de la bilharziose



**Figure 16 : Granulome bilharzien entourant un œuf de *S. mansoni* dans le foie (Peter et Pasvol, 2004)**

(H&E, grossissement x90)

La plupart des granulomes se développent dans les zones privilégiées d'élection des parasites adultes : l'appareil uro-génital pour *S. haematobium*, et les intestins et le foie pour *S. mansoni* et *S. japonicum*. Néanmoins, de nombreux œufs ont une localisation ectopique dans des tissus comme les poumons, le cerveau, les glandes surrénales, le muscle squelettique, la moelle épinière (Ross, 2002). Les localisations ectopiques de *S. japonicum* sont toutefois plus fréquentes que celle des autres espèces (Peter et Pasvol, 2004).

### **3.2. De la fibrose à l'hypertension portale**

La fibrose succède à la réaction granulomateuse. Débutant autour des granulomes, cette matrice fibrosante extracellulaire réalise au niveau microscopique un réseau de fines bandelettes parallèles (Chevalier *et al.*, 2002). Au niveau macroscopique, ces lésions

forment soit des macro ou micronodules, soit une fibrose caractéristique dite en « tuyau de pipe ».

Tous les parasites passent dans le système porte, une partie d'entre eux y reste et seront responsables de l'atteinte hépatique (De Gentile *et al.*, 1996). Les œufs de parasites, embolisés dans les espaces portes, entraînent la formation de nombreux granulomes. Les premiers stades sont réversibles sous traitement, mais l'atteinte hépatique évolue vers des lésions cicatricielles périvasculaires qui s'étendent progressivement chez les personnes non traitées ou infectées de façon importante. De ces foyers de fibrose, se développent des ponts fibreux qui envahissent l'ensemble du parenchyme hépatique d'un espace porte à un autre ou à une veine centro-lobulaire. Elle entraîne un bloc présinusoidal responsable de l'hypertension portale.

La bilharziose est une des causes majeures d'hypertension portale dans le monde, elle est la conséquence de l'oblitération puis de la destruction du réseau veineux portal par la fibrose.

#### **4. Clinique**

Les manifestations cliniques impliquées par la pathologie évoluent classiquement en trois phases correspondant aux différents stades évolutifs du parasite chez l'Homme :

- Une phase initiale d'infection cercarienne, d'expression cutanée
- Une phase aigüe d'invasion correspondant à la migration des vers au sein de l'organisme et dont l'expression clinique est de type immunoallergique
- Une phase d'état chronique de focalisation viscérale consécutive à la ponte des œufs et à leur migration et dont les symptômes sont d'intensité variable selon l'espèce mise en cause. Cette phase pouvant évoluer vers des complications correspondant à l'évolution spontanée des lésions fibreuses et sclérosantes induites par le parasite.

Selon la localisation des vers adultes, on distingue la schistosomose urogénitale impliquant *S. haematobium*, la schistosomose intestinale due à *S. mansoni* et *S. intercalatum* (schistosomose rectale) ainsi que la schistosomose artério-veineuse due à *S. japonicum* et *S. mekongi*.

##### **4.1. Phase initiale de contamination ou d'infection cercarienne**

Cette phase correspond à la pénétration transcutanée des furcocercaires après un bain en eau douce infestée. Elle se traduit cliniquement par une dermatite allergique causée par la réaction aux enzymes (sérines protéases) secrétées par des cercaires (figure 17), celle-ci survenant 15 à 30 minutes après le bain infestant.



**Figure 17 : Dermatite cercarienne chez un patient japonais (Peter et Pasvol, 2004)**

Elle est d'intensité variable en fonction de l'espèce mise en cause : elle est discrète ou inapparente pour *S. haematobium* et *S. intercalatum* et plus intense pour *S. mansoni* et *S. japonicum* surtout (Lim *et al.*, 1999) (figure 17).

Elle débute par un prurit localisé au niveau de la zone de la peau traversée par le parasite, suivi d'un érythème, de papules parfois centrées de tâches purpuriques. Bien qu'elles puissent affecter toutes les parties du corps, les lésions se localisent surtout au niveau des membres inférieurs et des mains qui ont été immergées dans l'eau infestée. Ces réactions peuvent rester prurigineuses plusieurs jours (10 à 15 jours) et disparaître en laissant une tâche pigmentée. Ces réactions sont surtout décrites lors de primo-infection, car les symptômes s'atténuent lors des infestations suivantes jusqu'à passer totalement inaperçues chez les sujets vivant en zone d'endémie (Chevalier *et al.*, 2002).

#### **4.2. Phase d'invasion ou phase toxémique**

Cette phase correspond à la migration des schistosomules à l'intérieur de l'organisme et leur maturation en vers adultes survenant après une période variable de 2 à 10 semaines. Les manifestations cliniques liées aux réactions immunoallergiques sont d'intensité variable, la fièvre supérieure à 39°C dominant le tableau. Elle est irrégulière, parfois isolée ou accompagnée de signes fonctionnels :

- Digestifs : avec douleurs abdominales, anorexie et diarrhées (lors du passage des schistosomes), présents chez 14 à 53% des cas (Algayres *et al.*, 1993)
- Pulmonaires : avec toux sèche persistante, dyspnée astmatiforme, bronchopneumopathie

- Cutanées : avec prurit et poussée d'urticaire dans 18 à 26 % des cas (Algayres *et al.*, 1993)
- Neurologiques : céphalées, épisode confusionnel, crise comitiale (Klotz et Debonne, 1996)
- Algiques : arthralgies, myalgies

L'examen clinique retrouve parfois une hépatomégalie, une splénomégalie ou des adénopathies, sans valeur d'orientation. Chez certains patients infectés, on peut également retrouver une altération de l'état général marqué par une asthénie et un amaigrissement important.

La durée totale de ces manifestations est d'en moyenne 1 à 3 semaines, excédant rarement 3 mois.

L'intensité des signes cliniques varie en fonction de l'espèce du parasite : en effet le tableau général est le plus souvent inapparent pour *S. haematobium* et *S. intercalatum* tandis que le tableau est sévère pour les infections à *S. japonicum* (phase toxémique appelée « fièvre de Katamaya ») et *S. mekongi*. Il peut également être intense pour *S. mansoni* responsable de la « fièvre de Safari » (CMIT, 2010)

Cette phase d'invasion est le plus souvent symptomatique lors de la primo-infestation : notamment chez le jeune enfant en zone d'endémie et le voyageur vierge d'immunisation au cours ou au décours d'un séjour en zone d'endémie.

#### **4.3. Phase d'état**

Cette phase correspond à l'installation des vers adultes dans leur site définitif environ deux mois après l'infestation. Les manifestations cliniques sont fonction des territoires de ponte de chaque espèce :

- La bilharziose urogénitale due à *S. haematobium*
- La bilharziose intestinale due à *S. mansoni* et rectale due à *S. intercalatum*
- La bilharziose artério-veineuse dues à *S. japonicum* et *S. mekongi*

##### **4.3.1. La bilharziose urogénitale**

*S. haematobium* est responsable de la bilharziose urogénitale car même si la distribution des vers intéresse les plexus pelvien et mésentérique, la ponte entraîne des lésions au niveau des voies urinaires basses, de l'appareil génital et du rectum.

#### **4.3.1.1. Atteinte de l'appareil urinaire**

La symptomatologie révélatrice et évocatrice chez un sujet à risque est l'hématurie. C'est une hématurie d'origine vésicale puisque l'on retrouve des formations granulomateuses, papillomateuses, des nodules sur la paroi vésicale qui peuvent évoluer en fibrose avec calcification de cette dernière. Elle est terminale, capricieuse, spontanée, répétée, souvent indolore et très variable en intensité. Elle persiste longtemps à l'état microscopique dont la prévalence en zone d'endémie est le reflet de l'intensité de la maladie bilharzienne (Chevalier *et al.*, 2002).

L'hématurie est souvent associée à des signes évocateurs de cystite à savoir une dysurie, des douleurs sus-pubiennes augmentées à la miction et une pollakiurie chronique et tenace.

L'examen clinique est peu contributif et la radiographie (cystoscopie) permet à ce stade d'évaluer l'étendue des lésions et de confirmer le diagnostic en réalisant des biopsies.

#### **4.3.1.2. Atteinte de l'appareil génital**

Les atteintes génitales liées à *S. haematobium* sont assez fréquentes chez les deux sexes, et entraîne des lésions génitales chez une femme sur trois (Ross, 2002).

Les lésions basses sont les plus fréquentes chez la femme (70%), en effet l'atteinte vulvaire prédomine chez les jeunes filles pré-pubères pouvant être à l'origine d'un retard pubertaire voire d'une stérilité tandis que les lésions cervicales et vaginales sont comparables à celles observées au niveau vésical chez l'adulte (ulcères, papillomes,...). Ces dernières sont à l'origine de saignements chroniques et les lésions plus graves sont représentées par des ulcération progressives créant une fistule vésicovaginale (Chevalier *et al.*, 2002).

Les lésions hautes d'endométrite ou d'annexite souvent associées à une inflammation granulomateuse des trompes, peuvent entraîner une obstruction tubaire (Lee *et al.*, 2000) et ainsi provoquer une stérilité ou favoriser l'implantation ectopique d'un embryon. Chez la femme enceinte infectée, on a retrouvé la présence d'œufs dans le placenta mais sans conséquence sur le fœtus (Silva *et al.*, 2000).

Chez l'homme, les vésicules séminales sont souvent infiltrées d'œufs de schistosomes, mais il est rare que leurs atteintes aient des traductions cliniques à savoir des éjaculations douloureuses, une hémospermie, une induration au toucher rectal, des calcifications pouvant également être constatées radiologiquement. L'envahissement de la prostate par des granulomes est retrouvé dans 20 à 30 % des autopsies de sujets infectés mais les prostatites aigües ou chroniques sont rares (Nozais *et al.*, 1993). La bilharziose est rarement à l'origine de stérilité masculine.

D'autres espèces peuvent entraîner des lésions génitales, en effet *S. mansoni* peut toucher le vagin, le col et l'utérus tandis que *S. japonicum* peut être responsable d'atteintes au niveau des ovaires.

#### **4.3.2. La bilharziose intestinale**

*S. mansoni* et plus rarement *S. intercalatum* sont responsables de la bilharziose intestinale. La migration des œufs de schistosomes à travers la muqueuse intestinale provoque une inflammation granulomateuse de la muqueuse, des pseudo-polypes, des micro-ulcérations ainsi que des hémorragies superficielles. La plupart des lésions sont situées dans le côlon et le rectum (Gryseels, 2006).

Les manifestations cliniques sont d'intensité variable et peu spécifiques. En zone d'endémie, l'affection est le plus souvent asymptomatique et découverte lors d'examens systématiques. Lorsque la maladie est symptomatique, les crises diarrhéiques en sont les principaux symptômes. Ces diarrhées sont d'intensité variable, d'allure simple à dysentérique qui peut alors être pris pour une amibiase intestinale aigüe. Des études montrent que la diarrhée est rapportée chez 3 à 55% des personnes infectées (Gryseels, 2006).

Des douleurs abdominales prédominant dans la fosse iliaque gauche peuvent également se manifester. Elles sont parfois accompagnées de ténèse et rarement d'épreintes associées à des douleurs localisées au niveau du rectum.

La présence de stries dans le sang entourant les selles est caractéristique, témoin de la localisation rectale du parasite et le plus fréquemment retrouvées lors de l'infection à *S. intercalatum* (De Gentille *et al.*, 1993).

#### **4.3.3. La bilharziose artério-veineuse**

La bilharziose artério-veineuse est due à *S. japonicum* et *S. mekongi*, sa phase d'état est fréquemment grave et marquée par une atteinte hépatosplénique survenant de façon précoce mais l'évolution vers un ictère, des hémorragies digestives par hypertension portale, de l'ascite, de l'œdème et des phénomènes d'hypersplénisme, est systématique, et le pronostic est très sombre.

L'état général du malade s'altère dû à la fièvre, l'amaigrissement et l'anémie. L'affection peut évoluer très rapidement en quelques mois vers une cirrhose hypertrophique ou atrophique. La gravité de l'atteinte hépatique s'explique par la production ovulaire très importante (3000 œufs/jour pour *S. japonicum*) et par le fait que la ponte intervient par paquets, provoquant ainsi une stimulation plus intense des réactions tissulaires. Les schistosomes adultes vivent

dans le système porte et dans les artères pulmonaires ce qui explique le terme de « bilharziose artério-veineuse »

#### **4.4. Phase de complications**

Cette phase correspond à la rétention des œufs dans les tissus qui entraîne une réaction inflammatoire aboutissant à la formation du granulome bilharzien.

##### **4.4.1. Complications urogénitales**

###### **4.4.1.1. Atteinte vésicale**

L'atteinte vésicale est progressive et son évolution se fera lentement vers la sclérose et la calcification conduisant à une perte de la capacité vésicale (Gentilini et Duflo, 2000). Des complications apparaissent également :

- Des surinfections qui sont extrêmement fréquentes et majorent la pollakiurie ainsi que les douleurs. Les infections peuvent remonter le haut-appareil urinaire et provoquer des pyélonéphrites et abcès du rein (Bourée, 2005)
- La lithiasè vésicale
- La transformation néoplasique des tissus de l'appareil urinaire favorisant un cancer de la vessie. Il s'agit surtout d'épithéliomas spinocellulaires localisés sur la paroi postérieure et d'extension locale. Les métastases sont rares en raison de l'environnement de la fibrose bilharzienne (Nozais *et al.*, 1993).

###### **4.4.1.2. Atteinte du haut appareil urinaire**

Les lésions observées dans la vessie se développent également dans la partie inférieure des uretères entraînant les mêmes conséquences pour leur paroi. Cette complication moins fréquente mais plus grave se traduit par des lésions toujours histologiquement bilatérales au niveau des uretères (sténose, dilatation sus-jacente, dissociation des tuniques, atonie, ...) et des lésions rénales (hydronéphrose, néphrite interstitielle, insuffisance rénale, ...) aboutissant à l'urétéro-hydronéphrose bilharzienne.

Les crises de colique néphrétiques constituent un signe d'alarme, mais dans au moins 80% des cas, la sténose se constitue de façon progressive sans aucune douleur permettant de la révéler. Ceci met en évidence l'importance de la recherche systématique par radiographie de l'atteinte du haut appareil urinaire chez toute personne infectée, puisque lorsque l'insuffisance rénale apparaît cliniquement, le processus est trop avancé pour qu'une intervention soit envisagée.

#### **4.4.2. Complications intestinales et hépatospléniques**

Les espèces *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, et, à un moindre degré *S. intercalatum*, entraînent une pathologie hépatosplénique, avec dans les formes graves, apparition d'une hypertension portale qui conditionne le pronostic des bilharzioses intestinales et artéio-veineuses (Anofel, 2006).

Les complications de la bilharziose intestinale à *S. mansoni* peuvent amener à une entéropathie exsudative avec déperdition protéique, mais aussi à une occlusion intestinale partielle ou complète due à des granulomes bilharziens volumineux, ou à des prolapsus rectaux, des fistules anorectales. Ces atteintes sont semblables aux complications observées généralement dans les maladies inflammatoires de l'intestin.

L'atteinte hépatique est constatée dans 10 à 30 % des cas (Bourrée, 1993), le plus souvent en cas d'infestation importante et c'est cette dernière qui fait la gravité de la pathologie (Klotz *et al.*, 2002).

Débutant autour des granulomes, une fibrose hépatique se développe plus tard au cours de l'infection et a pour caractéristique d'atteindre les espaces portes en respectant l'architecture lobulaire du foie sans que les hépatocytes soient lésés. Elle est donc périvasculaire, concentrique et sa topographie portale engaine les vaisseaux : elle est dite en « tuyau de pipe » (figure 18) et décrite ainsi par Symmers en 1904. Sa diffusion semble être proportionnelle à l'intensité de la réponse immunitaire aux antigènes et donc liée à une prédisposition immuno-génétique de l'hôte définitif (Hafez *et al.*, 1991).

Cette fibrose évolue vers l'oblitération des veines portales dont la conséquence est une hypertension portale suivie d'une splénomégalie, une circulation veineuse collatérale, de shunts artéioveineux intraspléniques et de varices œsophagiennes.

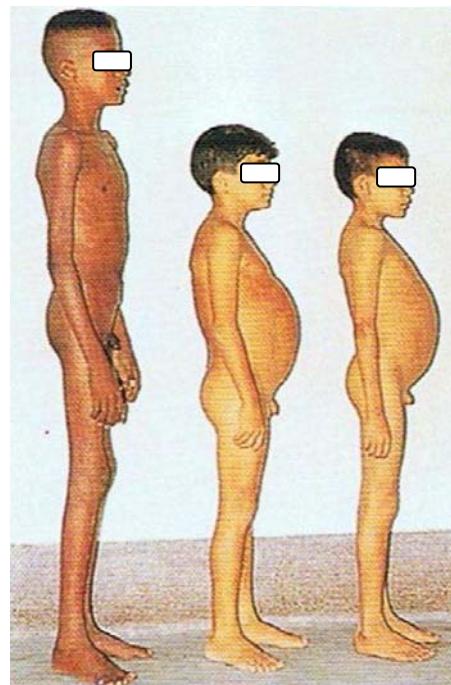


**Figure 18 : Fibrose hépatique en « tuyau de pipe » due à *S. mansoni* (Garcia, 2007)**

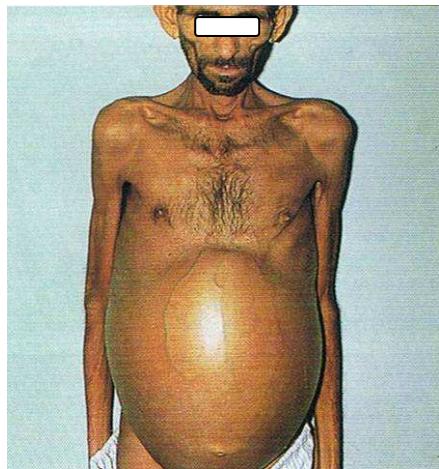
La splénomégalie apparaît en réponse à une stimulation antigénique, et peut être volumineuse en plongeant dans le pelvis dans le cas d'infections à *S. mansoni* et *S. japonicum*.

La circulation collatérale qui témoigne de l'hypertension portale, s'observe sous la peau de l'abdomen. Les varices œsophagiennes, mises en évidence par examen endoscopique, peuvent à tout moment menacer le pronostic vital de l'individu infecté. L'hémorragie des varices œsophagiennes est la complication des fibroses la plus grave. Ces hémorragies sont répétitives et ont tendance à s'aggraver dans le temps dans le cas d'une infection à *S. mansoni* tandis qu'elles sont soudaines et massives pour *S. japonicum*. Une hémorragie occulte et répétée peut entraîner une anémie, une hypoalbuminémie, une cachexie et un retard de croissance (figure 19) (Gryseels, 2006). Sur la figure apparaissent des garçons âgés respectivement de 14, 13 et 12 ans qui ont été vus dans le Nord-Est du Brésil. Les deux de droite ayant une splénomégalie importante, sont atteints de bilharziose et montrent un retard de croissance significatif tandis que le premier est un enfant « sain ».

L'ascite est beaucoup plus tardive (figure 20), de même que les manifestations d'insuffisance hépatocellulaire, du fait que la perfusion vasculaire artérielle hépatique est longtemps conservée (Chevalier *et al.*, 2002).



**Figure 19 : Retard de croissance du à une infection chronique à *S. mansoni* (Peter et Pasvol, 2004)**



**Figure 20 : Ascite secondaire à une hypertension portale chronique chez un patient brésilien infecté par *S. mansoni* (Peter et Pasvol, 2004)**

#### **4.4.3. Autres complications extra-hépatiques**

Les migrations des couples et l'embolisation erratique des œufs impliquent de nombreuses localisations inhabituelles du parasite dans les tissus de l'hôte définitif. Elles se retrouvent au stade tardif de la maladie, le plus souvent après plusieurs années d'évolution et sont favorisées par la modification importante des réseaux vasculaires liés à la pathologie. Elles ont été décrites pour la plupart après autopsie chez des sujets infectés et sont considérées comme rares à l'égard de la prévalence de l'affection mais il semblerait que leur nombre soit sous-estimé (Gryseels, 2006).

##### **4.4.3.1. Complications pulmonaires**

Les complications pulmonaires sont secondaires à l'embolisation des œufs dans la veine cave inférieure avec formation de granulomes bilharziens. La nature des lésions est fonction de l'espèce, de l'abondance de sa ponte d'œufs et de l'intensité de la réponse immunitaire de l'hôte. La présence d'œufs de schistosomes dans les poumons résulte également du parasitisme intravasculaire des schistosomes.

Les œufs de *S. mansoni* peuvent être retrouvés au niveau pulmonaire soit par des pontes erratiques soit par des shunts porto-systémiques. Les nombreux granulomes périvasculaires et périartériels favorisent l'obstruction capillaire et la formation de thromboses artériolaires et impliquent une hypertension artérielle pulmonaire chronique (Basset, 1986); (Bourée, 1993). Les atteintes pulmonaires concerneraient 20 à 40% des patients infectés par *S. mansoni* selon des études nécropsiques (Klotz *et al.*, 1998) tandis que seulement 2,5 à 5,5% des cas présentent des signes de cœur pulmonaire (Touze et Kacou, 1984).

Concernant *S. haematobium*, les lésions provoquées sont plus largement d'origine tissulaire puisque les œufs parviennent directement aux poumons par la veine cave inférieure. Le diagnostic d'une bilharziose pulmonaire repose sur le contexte épidémiologique et clinique, la certitude étant apportée par la biopsie pulmonaire qui est exceptionnellement réalisée (Chevalier *et al.*, 2002).

#### **4.4.3.2. Complications du système nerveux central**

La migration des œufs de schistosomes au niveau du système nerveux central est rare (Goasgen *et al.*, 1984), et implique les espèces *S. japonicum*, *S. mansoni* et *S. haematobium*. Elles peuvent se présenter sous deux formes :

- Une forme aiguë qui se traduit par des crises convulsives ou une myélite transverse
- Une forme progressive à symptomatologie pseudo-tumorale avec un syndrome d'hypertension intracrânienne ou de compression médullaire (Sabatier, 1993).

Les symptômes ne se développent pas chez tous les individus ayant des œufs dans le système nerveux central. Le mécanisme de dépôt des œufs est d'ailleurs à ce jour inconnu, mais la présence de ces œufs peut être le reflet d'une migration aberrante des vers ou d'une embolisation des œufs à un endroit éloigné (Ross, 2002). En effet, les œufs migrent le plus souvent vers la moelle épinière ou le cerveau en empruntant les veines vertébrales du plexus de Batson et entraînent au niveau médullaire bas, une myélite transverse aiguë ou subaiguë ou une myéloradiculonévrite.

#### **4.4.3.3. Complications cutanées**

Les complications cutanées sont relativement rares pour *S. haematobium* et *S. intercalatum*, plus fréquentes pour *S. mansoni* et *S. japonicum* (Anofel, 2006).

Elles sont la conséquence du dépôt d'œufs au niveau de la peau et de la formation d'un granulome bilharzien inflammatoire. Il s'agit de papules isolées ou groupées en amas, en placards indolores, non prurigineuses, mesurant quelques millimètres (2 à 3 mm de diamètre), de teinte plus ou moins foncée (figure 20). Elles peuvent prendre un aspect nodulaire, végétant ou ulcétré en particulier dans les régions génitales (Nozais *et al.*, 1993).

Deux formes cliniques peuvent s'observer lors de la phase d'état (Kick *et al.*, 2000); (Grossetete *et al.*, 1989):

- Des lésions cutanées extragénitales plus fréquentes avec *S. mansoni* que *S. haematobium*. Elles s'observent le plus souvent au niveau thoracique (figure 21),

iliaque ou périombilical sous la forme d'un prurigo régional en éclaboussures regroupant des papules fermes parfois recouverte de squames ou se lichenifiant



**Figure 21 : Bilharziose cutanée (Anofel, 2006)**

- Des lésions génitales et périnéales, essentiellement observées avec *S. haematobium*, ressemblant à un condylome plan ou une lésion tumorale nodulaire enchâssée.

Ces lésions cutanées sont généralement précédées ou suivies d'une expression clinique de bilharziose systémique. Elles peuvent être néanmoins en mode de révélation isolé dans de rares cas de figure.

#### **4.5. Bilharziose et pathologies associées**

##### **4.5.1. Infections bactériennes associées**

Des interactions entre des schistosomes et des bactéries du type *Salmonella spp.* ont été décrites le plus souvent avec *S. haematobium* et *S. mansoni* mais sont possibles avec toutes les espèces de schistosomes (Gendrel, 1993). Les bactéries sont retrouvées dans les téguments ou dans le tractus intestinal des vers adultes et y sont fixées par l'intermédiaire de leurs pili (Bouillard *et al.*, 1982), les schistosomes infectés sont donc de véritables réservoirs de l'infection. Ces infections concomitantes sont caractérisées par des fièvres prolongées, des hépatosplénomégalies significatives ainsi que des cultures sanguines positives à salmonelles persistantes (WHO, 1993). Elles sont responsables d'infections bactériennes récidivantes dont la guérison ne peut être obtenue sans le traitement spécifique de la bilharziose associée.

Il a été montré qu'*Escherichia coli* est également responsable d'infection concomitante avec des schistosomes causant d'importantes complications dans l'atteinte hépatosplénique due à *S. mansoni* ainsi que dans l'atteinte rénale due à *S. haematobium* (WHO, 1993).

La bactérie *Staphylococcus aureus* est également associée aux infections à *S. mansoni* et favoriserait l'apparition d'abcès hépatique chez l'individu parasité (Lambertucci *et al.*, 1998).

#### **4.5.2. Virus de l'hépatite B associé**

Il semblerait que, selon des rapports de cliniciens en région de forte endémie tels que l'Egypte et la Chine, la durée moyenne de l'hépatite aiguë chez les personnes infectées par des schistosomes serait cinq fois plus élevée et que le risque de maladie chronique du foie serait également plus important (Mott, 2004). De plus, la présence de schistosome chez un individu diminuerait la réponse au vaccin de l'hépatite B. Les données cliniques ont toutes affirmé ces constatations mais les études réalisées sur les populations ne les ont pas confirmées, ceci étant sûrement dû à la très haute prévalence de l'hépatite B dans la population générale de ces pays (WHO, 1993).

#### **4.5.3. VIH et sida associé**

Les lésions génitales dues à *S. haematobium* dans la bilharziose urogénitale constituent un facteur de risque d'infection au VIH, en particulier chez la femme (Lambertucci *et al.*, 1998).

En effet, plus de trois femmes sur quatre infectées par *S. haematobium* ont des lésions génitales telles que des ulcérations de la vulve, du vagin ou du col de l'utérus (Secor, 2006). Ces lésions augmentent le risque de transmission et d'acquisition du VIH-1 et le traitement de référence par praziquantel ne permettrait pas la réversibilité de ces lésions, ce qui rend d'autant plus importante la prévention de la bilharziose dans les zones d'endémie où le VIH-1 sévit également.

Chez l'homme, l'infection à *S. haematobium* augmenterait également le risque de transmission du VIH-1. Le sperme des hommes infectés par une bilharziose urinaire d'intensité modérée à forte, contient un nombre important de cellules T CD4 ainsi que des cytokines qui sont associées à une augmentation de la réPLICATION du virus. Le traitement par praziquantel semble diminuer ces taux de CD4 et de cytokines malgré la persistance des lésions génitales. Contrairement à la femme, le traitement chez l'homme permettrait donc de réduire sensiblement le risque de transmission du VIH-1 (Secor, 2006).

#### **4.5.4. Malaria associée**

De récentes études réalisées au Sénégal ont montré que l'incidence des signes cliniques de la malaria étaient beaucoup plus importants chez les enfants atteints par *S. mansoni* (Sokha *et al.*, 2004) alors qu'au Mali une étude a montré que *S. haematobium* était protectrice contre les signes cliniques de la malaria (Lyke *et al.*, 2005).

## **5. Diagnostic**

Le diagnostic repose dans un premier temps sur des éléments d'orientation d'ordre épidémiologique, clinique et biologique. Les méthodes de diagnostic évoluent au cours du cycle parasitaire :

- En phase d'invasion, la réaction de l'hôte entraîne une hyper-éosinophilie importante ainsi que des réactions sérologiques marquées : le diagnostic est indirect
- En phase de croissance, il existe une activité métabolique intense, l'hyper-éosinophilie reste élevée et les réactions sérologiques sont marquées
- En phase d'état, la ponte des œufs débute et ils peuvent être retrouvés dans les urines, les selles ou les biopsies d'organes (granulomes) : le diagnostic est direct.

### **5.1. Eléments d'orientation**

#### **5.1.1. Epidémiologiques**

Ils consistent en l'élaboration d'un questionnaire qui permet de préciser le risque épidémiologique. On distingue deux types de situations : d'une part les individus vivant en zone d'endémie et pour lesquels l'interrogatoire recherche la notion de contamination (bain infestant), et d'autre part les individus séjournant dans des zones d'endémie pour des raisons touristiques ou professionnelles pour lesquels le risque est ludique ou professionnel. La zone fréquentée par les patients permet également d'établir un lien avec l'espèce en cause.

#### **5.1.2. Cliniques**

Les examens cliniques permettent dans un premier temps de rechercher les effractions cutanées de la phase d'invasion, ou les signes d'appels de la période d'état qui dépendent de l'espèce en cause : des manifestations digestives pour *S. mansoni* (selles striées de sang), des atteintes urogénitales pour *S. haematobium*, des atteintes principalement rectales pour *S. intercalatum* et artério-veineuses et hépatospléniques pour *S. japonicum* et *S. mekongi* associés ou non à un épisode fiévreux caractéristique (fièvre de Katamaya).

Les hématuries macroscopiques à *S. haematobium* constituent un signe évocateur orientant le diagnostic de façon significative. En zone d'endémie, les urines non translucides chez les enfants signifient le plus souvent une bilharziose (Garba, 2000), cet examen est peu couteux et efficace car il ne demande aucun matériel et aucune qualification mais demande à être validé par d'autres méthodes. L'hématurie microscopique découverte lors d'un bilan de santé doit faire évoquer en recoupant les données épidémiologiques, une bilharziose urinaire. En

zone d'endémie, l'hématurie est recherchée grâce à des bandelettes réactives spécifiques, méthode à bonne sensibilité mais plus onéreuse (Garba, 2000).

### **5.1.3. Biologiques**

Les tests diagnostiques doivent avoir une sensibilité ainsi qu'une spécificité performantes qui permettent d'identifier les sujets infectés. Les cliniciens attendent également d'autres informations de ces tests telles que l'intensité et l'activité de l'infection.

Ils consistent en des diagnostics indirects tels que la détection de l'hyper-éosinophilie sanguine et des méthodes immunologiques dans la phase d'invasion et de croissance, ainsi que des diagnostics directs pour la phase d'état. A ces exigences techniques s'ajoute le fait qu'à la chronologie d'installation de la parasitose correspond une cinétique des résultats des explorations biologiques, et que la valeur des différentes méthodes varie selon la population à laquelle s'adressent ces examens (Chevalier *et al.*, 2002).

## **5.2. Diagnostic indirect en phase d'invasion et de croissance**

### **5.2.1. Hyper-éosinophilie sanguine**

L'hyper-éosinophilie n'est pas spécifique mais peut être évocatrice en association avec les données cliniques et épidémiologiques. En effet, elle est importante durant la période d'invasion et diminue pour se stabiliser à des taux faibles pendant la phase d'état (figure 22). En fonction des espèces, son intensité va varier de façon importante : les taux sont plus élevés pour *S. mansoni* et *S. japonicum* que pour *S. haematobium* (Pelloux, 1993) bien que la cinétique de l'éosinophilie soit semblable dans tous les cas et suive la courbe de Lavier (figure 22) :

- Elle est maximale en phase de primo-invasion, et varie en fonction de l'intensité de l'infection et la susceptibilité individuelle de l'hôte à cette dernière.
- Elle peut dépasser 50% du total des leucocytes quelques semaines après la dermatite cercarienne, lors de la phase larvaire du parasite.
- Elle diminue progressivement sans atteindre des valeurs « normales », cette phase descendante correspondant à la phase adulte du parasite.

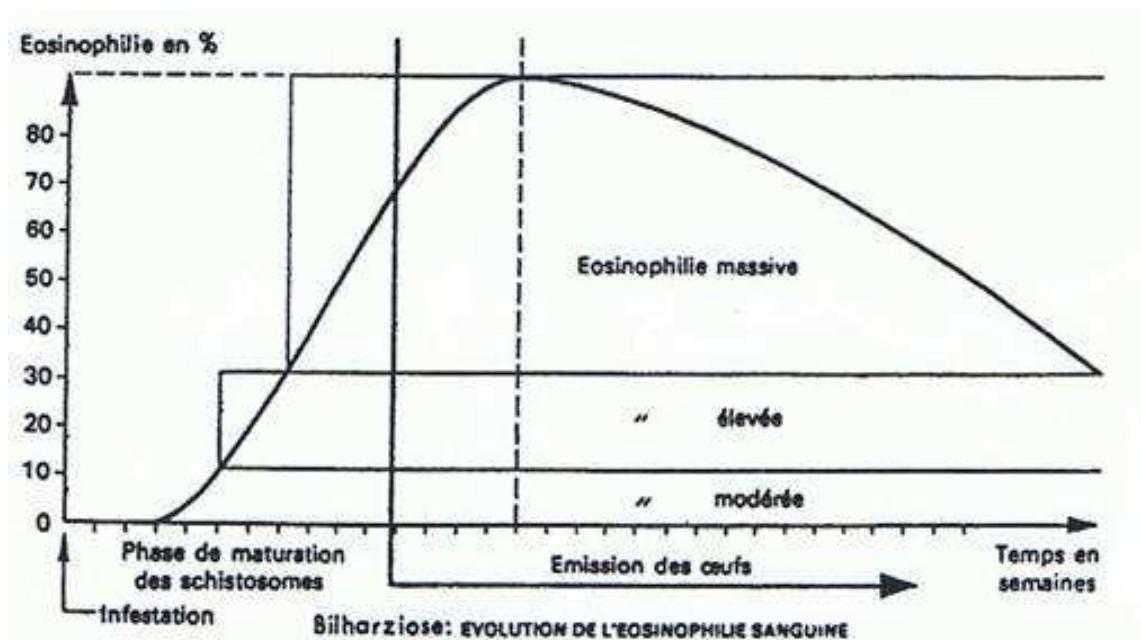


Figure 22 : Courbe de Lavier (d'après Larivière, 1998)

L'hyper-éosinophilie reste modérée aux alentours de 10% durant la phase d'état et peut rester inexistante lors des infections chroniques : en zone d'endémie, les variations sont de plus en plus faibles au fur à mesure des infestations successives. Le taux d'éosinophiles montre un pic passager dans les semaines qui suivent un traitement.

L'hyper-éosinophilie est contemporaine des manifestations d'hypersensibilité et la rattacher à une infection bilharzienne est parfois délicat dans le sens où les patients sont souvent polyparasités et que ses valeurs ne sont pas nécessairement élevées. Elle constitue donc un élément important du dépistage des schistosomoses mais son absence ne peut éliminer une infection parasitaire.

### 5.2.2. Méthodes immunologiques

Les méthodes immunologiques permettent la mise en évidence des anticorps spécifiques et procurent souvent une orientation diagnostique de bonne valeur aboutissant parfois à la décision thérapeutique malgré l'absence de preuve parasitologique directe.

Elles s'effectuent par des réactions quantitatives d'immunofluorescence indirecte (IFI), d'hémagglutination indirecte (IHA), par la technique ELISA ou encore par des techniques nécessitant des souches vivantes (précipitations circumovulaires ou péricercariennes) (tableau 4). Les tests disponibles reposent sur la détection d'anticorps de type IgM ou IgG (technique ELISA, immunofluorescence) dirigés contre les antigènes de vers adultes ou d'œufs. La quasi-totalité des techniques utilise des antigènes extraits de *S. mansoni* dont le

cycle peut se réaliser de façon complète et régulière en laboratoire et dont l'entretien est relativement facile (Aubry, 2007).

**Tableau 4 : Avantages et inconvénients des techniques immunodiagnostiques des schistosomes (d'après Anofel, 2006)**

Techniques	Avantages	Inconvénients
Précipitation circum ovulaire	Sensible et spécifique d'espèce	Nécessité d'obtenir des œufs par élevage ou filtration d'urine d'un bilharzien
Décollement péricercarien	Sensible et spécifique	Entretien de souches au laboratoire
Immunofluorescence indirecte (IFI)	Sensible et spécifique	Entretien de souches au laboratoire
ELISA	Sensible et spécifique	Antigènes ovulaires et résultats dépendants de l'antigène
Hémagglutination indirecte (IHA)	Simple à mettre en œuvre, sensible	Manque de spécificité
Electrosynthèse (ELS), Immunoélectrophorèse	Qualitative et analytique	Nécessite beaucoup d'antigènes et un laboratoire spécialisé
RIA, RAST	Sensible et spécifique	Produits radioactifs. Techniques peu utilisées
Western Blot	Sensible et spécifique	

*ELISA: enzyme linked immunosorbent assay), RIA: Radio immuno essay, RAST: radio allergosorbent test*

Le diagnostic indirect des bilharzioses ne peut être correctement utilisé qu'en associant si possible plusieurs techniques utilisant des antigènes différents. Les antigènes utilisés peuvent être soit des antigènes figurés (éléments vivants ou morts du cycle parasitaire) soit des antigènes solubles (fractions ou extraits antigéniques).

#### **5.2.2.1. Techniques utilisant des antigènes figurés**

L'utilisation d'antigènes vivants nécessite l'entretien de souches de schistosome en laboratoire. Ces techniques ne sont donc réalisables qu'en laboratoires spécialisés.

- Les œufs : La réaction de précipitation circum ovulaire

Cette réaction est spécifique de l'espèce, les œufs sont incubés dans le sérum du patient pendant 24 heures. Sa positivité est affirmée par l'apparition de précipités autour des œufs vivants. Cette technique présente l'avantage d'avoir une bonne spécificité ainsi qu'une simplicité de réalisation intéressante.

- Les cercaires : Réaction de précipitation de Vogel-Minning

Cette technique étudie le décollement ou dédoublement de la cuticule des furcocercaires vivants mises en présence de sérum décomplémenté du patient pendant 24 heures à 37 °C. L'intérêt de cette réaction est qu'elle se positive de façon précoce (15 jours avant l'émission des œufs) et se négative 15 à 20 mois après la guérison, mais elle est

actuellement désuète du fait de sa faible sensibilité, l'absence de spécificité et la difficulté de posséder des cercaires de façon continue.

- Les adultes : réaction d'immunofluorescence indirecte

Cette réaction se réalise à partir de coupes de foie de rongeurs parasités (souris, hamster,...), de coupes à congélation de schistosomes adultes inclus dans un organe, de coupes d'hépatopancréas ou de mollusques infectés pour l'étude des antigènes cercariens mais aussi de micro-prélèvements sanguins.

La réaction se positive vers la 4<sup>e</sup>-5<sup>e</sup> semaine après l'infestation avec un seuil de positivité au 1/20<sup>e</sup>, elle se négative 10 à 15 mois après la guérison. Elle présente donc d'excellentes spécificité et sensibilité. Ces caractéristiques ajoutées à sa facilité d'exécution en font la méthode de référence lors des enquêtes séro-épidémiologiques..

#### **5.2.2.2. Techniques utilisant des antigènes solubles bruts**

L'électrosynérèse et l'immunoélectrophorèse sont des méthodes de diffusion en milieu gélifié. Ce sont des méthodes analytiques et quantitatives qui permettent de juger de l'évolutivité de l'infection et sont rarement utilisées en diagnostic de « routine ». Par immunoélectrophorèse, il est possible de mettre en évidence certains arcs de précipitation caractéristiques de la Bilharziose :

Arc n°4 pour toutes les bilharzioses,

Arc n°8 pour l'infection à *S. mansoni*

Arc n°9 pour l'infection à *S. haematobium*

#### **5.2.2.3. Techniques utilisant des antigènes solubles semi-purifiés**

L'hémagglutination indirecte nécessite des antigènes débarrassés au moins partiellement de leurs constituants non spécifiques et possède une sensibilité variant de 60 à 90% selon l'antigène utilisé et l'espèce de schistosome en cause (Chevalier *et al.*, 2002).

Le test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) utilise quant à lui des antigènes solubles d'origine ovulaires purifiés et préparés à partir d'une suspension d'œufs de *S. mansoni*. La réaction se positive vers la 5<sup>e</sup> semaine et augmente de façon progressive pour atteindre son maximum aux alentours de la 30<sup>e</sup> semaine. Cette méthode permet donc de suivre l'évolution de la maladie chez un patient mais aussi les effets du traitement, la réaction se négative 10 à 15 mois après la guérison. Les réactions les plus spécifiques sont néanmoins obtenues avec la fraction antigénique de vers adultes solubles dans l'acide

trichloracétique (Bouillac, 1981). La sensibilité de ce test est de l'ordre de 98% et sa spécificité de 95% (Chevalier *et al.*, 2002) et des kits d'hémagglutination et ELISA sont aujourd'hui disponibles sur le marché mais ont un coût élevé ce qui rend leur utilisation limitée dans le cadre d'enquêtes séro-épidémiologiques.

#### **5.2.2.4. Techniques utilisant des antigènes marqués**

Les techniques de Radio Allergo Sorbent Test (RAST) et de Radio Immuno Assay (RIA) utilisent des antigènes marqués et détectent des antigènes ou complexes immuns circulants. Elles ont une sensibilité équivalente à celle de l'immunofluorescence indirecte mais nécessitent l'utilisation de produits radioactifs, ce qui rend leur utilisation possible qu'en laboratoire spécialisé.

#### **5.2.2.5. Techniques de détection d'antigènes circulants**

Grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux, des antigènes circulants dérivés du tube digestif ont pu être mis en évidence, leur titre sérique étant corrélé à la charge parasitaire du patient. La détection d'antigènes circulants d'œufs ou de vers adultes semble être une technique prometteuse qui pourrait supplanter les méthodes diagnostiques traditionnelles d'ici à quelques années grâce à une sensibilité de 95% et une spécificité de 100% (Ross, 2002) rapportées lors d'un test immunoblot.

### **5.3. Diagnostic direct en phase d'état**

Il repose essentiellement sur des méthodes parasitologiques. Il s'agit de mettre en évidence les œufs de schistosomes à partir de prélèvements d'urines, de selles et de certains prélèvements biopsiques (rectaux, vésicaux, ...). L'examen microscopique des excrétas est considéré comme le test de référence pour diagnostiquer une schistosomose (Gryseels, 2006). Il est réalisable 6 à 8 semaines après l'infestation par les furcocercaires, lorsque le ver est arrivé à maturité et que les œufs ont commencé à migrer.

Ces œufs sont facilement identifiables au microscope selon leur forme, leur taille, leur éperon latéral ou terminal, et leur miracidium. La vitalité de ces œufs pouvant également témoigner d'une bilharziose évolutive (Gentilini et Duflo, 2000). La mise en évidence à l'état frais d'un œuf doit s'accompagner d'un test de vitalité en raison de la possibilité d'émission d'œufs non viables chez les personnes traitées préalablement. Celle-ci s'apprécie par l'observation de la mobilité des cils vibratiles périphériques du miracidium (Chevalier *et al.*, 2002).

Ces examens peuvent néanmoins s'avérer difficiles car la densité parasitaire dans les excrétas est faible et que l'émission des œufs est discontinue (Van Etten *et al.*, 1997). C'est

pour ces raisons que trois examens sont nécessaires à 3 à 5 jours d'intervalle, pour affirmer l'absence de pathologie (Riveau et Dupré, 1999).

### **5.3.1. Mise en évidence des œufs**

#### **5.3.1.1. Examen parasitologique des urines**

Il s'agit de rechercher les œufs dans les urines, cet examen s'applique essentiellement aux œufs de *S. haematobium*. Afin d'avoir des urines concentrées, celles-ci sont prélevées en fin de miction le matin ou après un effort physique pré mictionnel (montée d'un escalier, gymnastique pelvienne, sautilement, ...) (Gryseels, 2006) ou collectées sur 24 heures.

Les urines doivent être concentrées par sédimentation, centrifugation ou filtration avant d'être examinées en microscopie. Ces urines concentrées peuvent être débarrassées des éventuelles hématies présentes par lyse à l'acide acétique ainsi que de ses sédiments chimiques (phosphates) par ajustement du pH. La sédimentation s'effectue pendant 24 heures, et après avoir éliminé le surnageant, les urines seront centrifugées à 1500 tours/minute pendant 3 à 4 minutes (Anofel, 2006). La lecture du culot de centrifugation est réalisée entre lame et lamelle à faible grossissement ( $\times 100$  ou  $\times 150$ ) dans un premier temps afin de parcourir l'intégralité de la lame, et à fort grossissement dans un second temps pour distinguer les œufs dans les amas cellulaires présents (Pelloux *et al.*, 1993).

Pour obtenir une meilleure quantification de l'excrétion des œufs et de l'intensité de l'infection, il est préférable d'effectuer une technique de filtration sur membrane de papier ou nitrocellulose avec une quantité fixe d'urine (habituellement 10 ml). Cette méthode est généralement utilisée lors des enquêtes épidémiologiques (OMS, 1993).

NB : dans le cas d'infection mixte, des œufs de *S. mansoni* peuvent être retrouvés dans les urines.

#### **5.3.1.2. Examen parasitologique des selles**

Le rectum étant un carrefour pour les cinq espèces de schistosomes pathogènes, les œufs de *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum* et parfois *S. haematobium* peuvent être rencontrés dans les selles d'un patient. L'efficacité d'un examen des selles dépend directement du nombre d'œufs excrétés, d'où l'utilisation de techniques d'enrichissement permettant d'augmenter la performance du diagnostic. On peut utiliser la sédimentation en eau glycérinée à 0.5% mais aussi les techniques de concentration MIF (Methiolate-Iode-Formol), Ritchie (Eau distillée et formol) et la technique de clarification de Kato.

Il faut noter que les œufs de schistosomes se trouvent principalement dans le mucus entourant les selles et que les techniques d'identification des œufs sont réalisées en utilisant de préférence la partie superficielle (externe) des fèces, plus riche en éléments parasitaires.

- Examen microscopique sur selles fraîchement émises

Une fraction de selle est placée dans un tube à essai avec de l'eau physiologique puis centrifugée. L'observation s'effectue alors au microscope entre lame et lamelle.

Cette méthode est très peu sensible et nécessite que les œufs soient présents en assez grande quantité pour pouvoir être observés directement.

- Techniques de concentration

Ces techniques permettent d'augmenter la sensibilité de la recherche d'œufs et sont nécessaires lors des études épidémiologiques pour déterminer les relations entre l'intensité et la morbidité de l'infection.

- o Sédimentation en eau glycérinée à 5% (Méthode de Faust et Ingalls)

C'est la méthode la plus simple et la moins couteuse. Il s'agit de mélanger 5 grammes de selles dans de l'eau glycérinée à 5% jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. Après filtration du mélange à travers deux épaisseurs de gaze, le filtrat est centrifugé pendant 2 minutes. Le surnageant est jeté et le tube de centrifugation est rempli avec de l'eau glycérinée. Le tube est à nouveau agité puis centrifugé. Le surnageant est à nouveau éliminé et l'examen du culot entre lame et lamelle peut être réalisé.

- o MIF (Methiolate Iode Formol)

Une fraction de selles prélevées à différents endroits est placée dans un verre à pied avec une solution de MIF. L'ensemble est homogénéisé à l'aide d'un agitateur puis sédimenté pendant une minute. Le surnageant (10 ml) est versé dans un tube puis centrifugé. Une solution d'éther y est ajoutée (4 ml) puis une autre centrifugation est réalisée. Une goutte du culot est prélevée et examinée entre lame et lamelle au microscope.

Les selles triturées dans la solution de MIF se conservent indéfiniment dans des flacons de verre et de polyéthylène ce qui permet l'examen des échantillons loin de la zone de prélèvement, d'où le grand intérêt dans les études épidémiologiques.

- Technique de Ritchie

Cette technique est identique à la précédente mais la solution de MIF est remplacée par une solution de Ritchie : soit de l'eau distillée et 10% de formol.

- Technique de clarification

- Méthode de Kato-Katz

Cette technique est la méthode de choix pour la recherche d'œufs d'helminthes, elle est simple ne nécessitant aucun matériel couteux et encombrant.

Une fraction de selles est déposée dans une boîte de Pétri. Une grille métallique est placée dessus afin de tamiser les selles. Un frottis épais est réalisé à partir du tamisa. Sur ce frottis est placé un rectangle de cellophane ayant été immergé au moins 24 heures dans une solution de Kato (Glycérine, eau distillée et vert de malachite), puis éclairci pendant au moins une heure et examiné au microscope (OMS, 1993). Le temps d'éclaircissement dépend à la fois du savoir-faire du technicien et de la consistance des selles. Plus la quantité de selle examinée est importante, plus la méthode est précise. Un kit permettant d'évaluer la numération des œufs de schistosomes est diffusé par l'OMS.

#### **5.3.1.3. Biopsies rectales et vésicales**

Les biopsies rectales et vésicales sont réalisées sous contrôle de la vue au cours d'une rectoscopie ou cystoscopie. Même dans le cadre d'une bilharziose uro-génitale, la biopsie rectale est aussi performante que la biopsie vésicale mais moins traumatisante donc privilégiée.

Les biopsies sont pratiquées lorsque les examens d'urines et de selles sont négatifs. Le prélèvement de la muqueuse est réalisé par endoscopie, de préférence au niveau d'une lésion (granulome, ulcération) ou bien à la face antérieure du rectum. Les fragments sont écrasés entre lame et lamelle et montés dans de la gomme au chloral pour son grand pouvoir éclaircissant puis examiné au microscope (figure 23).

C'est la forme des œufs et la position de l'éperon qui donneront le diagnostic. L'identification sur colorations standards anatomopathologiques est parfois malaisée, ainsi la coloration de Ziehl peut permettre de différencier l'espèce en cause. En effet, les œufs de *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* et *S. mekongi* sont acido-alcoolo-résistants (la coupe d'œuf est colorée en rouge) tandis que ceux de *S. haematobium* ne le sont pas.

D'autres prélèvements peuvent être entrepris pour retrouver des œufs de schistosomes notamment au niveau de la vessie, du foie ou des organes génitaux.



Figure 23 : Œuf de *S. mansoni* dans un polype sur une biopsie colique (Peter et Pasvol, 2004)

#### 5.4. Technique de libération des miracidium

L'emploi de cette méthode est nécessaire si on veut affirmer une guérison après le traitement en différenciant les œufs vivants des œufs morts.

Après avoir placé les œufs en milieu hypotonique à 30°C, il faut les surveiller à la loupe binoculaire. L'éclosion (figure 24) se produit après une durée d'une demi-heure à une heure et le miracidium se met à nager à la manière d'une paramécie (Anofel, 2006). Si les miracidiums nagent à la surface, c'est que les œufs sont vivants : il s'agit d'une maladie évolutive ou d'une réinfestation.

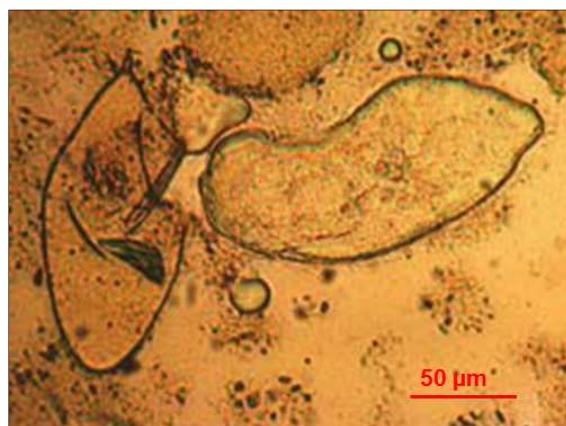


Figure 24 : Test d'éclosion des miracidiums (d'après Anofel, 2006)

## **5.5. Interprétation des résultats**

La présence des œufs dans un produit biologique (urines, selles, biopsies) affirme le diagnostic de bilharziose mais son absence n'exclut pas pour autant l'existence d'une bilharziose évolutive. En effet, la ponte ovulaire ne débute que quelques semaines après la pénétration des furcocercaires et même en période d'état les œufs ne sont retrouvés que chez 60 à 70% des patients infectés (Anofel, 2006).

A la phase d'invasion, la sérologie est positive dans environ 90% des cas, mais seulement 20% présentent des taux élevés affirmant le diagnostic. Il est donc indispensable d'associer plusieurs techniques associant des antigènes différents et d'interpréter des résultats en fonction du contexte épidémiologique et clinique (Anofel, 2006).

## **5.6. Bilan d'extension lésionnel**

### **5.6.1. Pour une bilharziose uro-génitale**

La Haute Autorité de Santé (HAS) (HAS, 2011) recommande un bilan paraclinique spécifique s'ajoutant à un examen biologique à la recherche d'une insuffisance rénale (créatininémie, clairance de la créatinine) :

- Une radiographie d'abdomen sans préparation (ASP) permettant la recherche de calcifications vésicales ou urétérales (figure 25). Sur cette figure, la fibrose étendue et une éventuelle calcification de la vessie donnent cet aspect de tête fœtale.



**Figure 25 : Radiographie d'une vessie calcifiée due à *S. haematobium* (Peter et Pasvol, 2004)**

- Une échographie urogénitale (figure 26) permettant la recherche d'anomalies au niveau de la paroi vésicale, une urétéro hydronéphrose des pseudopolypes vésicaux, des calcifications pariétales, une lithiase, des dilatations pyelocalicielles.



**Figure 26 : Hydronephrose secondaire importante provoquée par *S. haematobium* à l'échographie urogénitale (Peter et Pasvol, 2004)**

Une rectoscopie avec biopsies multiples au niveau des lésions est recommandée si les œufs de *S. haematobium* n'ont pas été retrouvés dans l'examen des urines.

Si des complications sont mises en évidence au terme de ce premier bilan, des examens complémentaires sont indiqués, notamment :

- Un uroscanner complété par une urographie intraveineuse (UIV) (figure 27) qui permettent de dresser le bilan de l'ensemble des lésions vésicales et urétérales tout en évaluant le retentissement rénal. Sur cette figure, La dilatation et le contour très sinueux des uretères sont le résultat de la sténose des orifices urétéraux, peut être secondaire à la calcification
- Une Urétéroscopie qui met en évidence les images pathognomiques, soit les lésions primaires de types « grain de sucre semoule », secondaires à type « d'acné », tertiaires en « tumeurs framboisées ». Le stade cicatriciel apparaît sous forme de « tapis sableux »



**Figure 27 : Dilatation urétérale liée à *S. haematobium* à l'urographie intraveineuse (Peter et Pasvol, 2004)**

Dans les cas de complications génitales, d'autres examens sont recommandés notamment une échographie par voie endorectale et endovaginale, une coloscopie avec biopsies ainsi qu'un bilan de stérilité (hystérographie et bilan hormonal)

### **5.6.2. Pour une bilharziose intestinale ou hépatosplénique**

La HAS recommande, en sus d'un bilan biologique recherchant des anomalies hépatiques (gamma-GT, transaminases, phosphatases alcalines et bilirubinémie) (HAS, 2011) :

- Une rectoscopie avec biopsies multiples sur les lésions
- Une échographie abdominale permettant le dépistage d'une complication hépatosplénique c'est-à-dire une éventuelle fibrose péri portale hépatique et des signes d'hypertension portale (dilatation des veines portales et spléniques et du système portal collatéral)

D'autres examens peuvent être indiqués en cas de complications notamment :

- Coloscopie (figure 28) en cas de subocclusion ou d'hémorragie intestinale
- Endoscopie oeso-gastro-duodénale en présence d'hypertension portale
- Des ponctions biopsiques hépatiques
- Angioscanner (figure 29), angio IRM si un geste chirurgical est envisagé
- Clichés thoraciques, électro cardiogrammes (ECG), échographie si des complications cardiaques sont mises en évidence.



**Figure 28 : Vue de polypes coliques formés par des schistosomes en coloscopie (Peter et Pasvol, 2004)**



**Figure 29 : Angiographie pré opératoire objectivant une hypertension portale causée par *S. mansoni* chez un patient brésilien (Peter et Pasvol, 2004)**

### **5.6.3. Pour les bilharzioses extra-intestinales**

D'autres méthodes diagnostiques sont utilisées pour dresser un bilan d'extension lésionnel dans le cas de bilharzioses extra-intestinales, notamment :

- La radiographie pulmonaire qui permet la visualisation des images micronodulaires disséminées ou une miliaire dans la bilharziose cardio pulmonaire.
- L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) qui permet d'objectiver un rétrécissement médullaire dans la bilharziose du système nerveux central ou une image pseudo tumorale cérébrale.

## **6. Traitement**

La chimiothérapie constitue actuellement une place fondamentale dans l'arsenal thérapeutique pour lutter contre la bilharziose. Elle permet de traiter de façon individuelle un individu infecté mais aussi d'être au cœur d'un traitement de masse s'intégrant dans un programme de lutte contre les schistosomes. L'objectif principal de la chimiothérapie doit être la prévention ainsi que la réduction de la morbidité qui nécessite le plus souvent des interventions chirurgicales.

### **6.1. Traitement médical**

#### **6.1.1. Les médicaments antibilharziens**

Jusque dans les années 1960, les principales molécules utilisées pour lutter contre la bilharziose étaient les dérivés antimoniés intraveineux (Cioli *et al.*, 1995). Mais leur forte toxicité ainsi que leurs difficultés d'administration en médecine de masse ont contribué à leur

abandon. Les dérivés des thioxonthones suivirent avec en chef de file l'Hycanthone (Etrenol ®). Administré en voie intramusculaire, il n'était pas actif contre *S. japonicum* et présentait une toxicité hépatique lié à des activités mutagènes et carcinogènes (Carbon et al., 1994). L'oltipraz, un dérivé des di-thiols-thiones a fait l'objet de nombreuses études et démontrait une activité schistosomicide satisfaisante (95% de guérison) sur *S. mansoni*, *S. haematobium* et *S. intercalatum* mais sa neurotoxicité a empêché sa commercialisation.

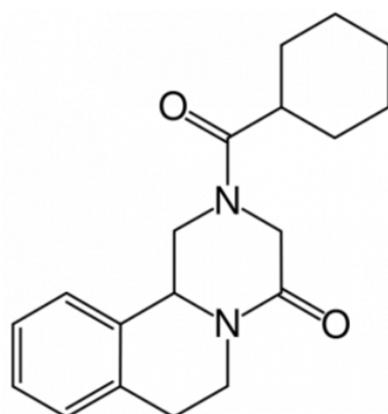
Le Niridazole (Aambilhar ®), dérivé imidazolé, a constitué durant les années 1960 et 1970 la thérapeutique antibilharzique de référence. Bien qu'actif sur toutes les espèces de schistosomes, son utilisation fut abandonnée par la découverte d'effets tumorigènes chez la souris et le hamster.

Le Metrifonate (Bilarcil ®), organophosphoré utilisé comme insecticide agricole connus sous le nom de trichlorfon, a été découvert dans les années 1960. Malgré sa bonne tolérance et son coût très peu élevé, son efficacité ne se limitait qu'à une seule espèce de schistosome (*S. haematobium*) et a été supplanté par des nouveaux produits dont le spectre d'action est élargi.

Aujourd'hui, deux molécules sont disponibles : le praziquantel (Biltricide ®, Droncit ®) et l'oxamniquine (Vansil ®, Mansil ®).

#### **6.1.1.1. Le praziquantel**

Développé à l'origine comme anxiolytique par la firme Bayer (Andrew, 1985), le praziquantel est aujourd'hui le traitement de référence pour lutter contre les bilharzioses en raison de son spectre étendu aux cinq espèces de schistosomes pathogènes pour l'homme, de son faible coût (depuis l'expiration de son brevet dans les années 1990), de sa simplicité de prise (voie orale en une seule prise), de sa bonne tolérance et de son efficacité (Kusel et Hagan, 1999).



**Figure 30 : formule chimique du praziquantel (2-cyclohexylcarbonyl-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino(2,1-a)isoquinoline-4-one)**

- **Pharmacologie**

Administration par voie orale :

L'absorption est rapide et complète. Chez l'homme, la concentration sérique maximale est atteinte en 1 à 2 heures. La fixation aux protéines plasmatiques est supérieure à 70% et la demi-vie plasmatique est de 1,5 heure.

L'élimination est rénale et après un effet de premier passage, on retrouve dans les urines 24 heures après absorption, 80% de la dose sous forme de métabolites et 0,1% sous forme non métabolisée.

Administration par voie intraveineuse :

Le produit présente une forte affinité tissulaire.

- **Mode d'action**

Son mécanisme est peu connu. Chez le ver, on observe des perturbations du métabolisme glucidique et des dégâts tégumentaires. La molécule, en modifiant la perméabilité membranaire des cellules musculaires (dépolarisation des muscles) et en provoquant une vacuolisation des téguments, induit une contraction instantanée du parasite. Ces effets associés à une modification de la membrane protectrice sous l'effet d'une rentrée d'ions calciques entraînent la mort du parasite. Le praziquantel agit également sur les schistosomules de 2 jours (entre ces deux stades, son efficacité est réduite) (Richard-Lenoble et Duong, 2007). Non ovicide, il provoquerait chez la femelle un changement au niveau des glandes vitellines.

- **Efficacité**

Le praziquantel est efficace contre toutes les formes de schistosomoses aussi bien en phase aigüe qu'en cas d'atteinte hépatosplénique importante. Bien que la guérison ne soit pas complète, on assiste à une diminution considérable des œufs dans les excréta pendant plus d'un an.

Son efficacité est contrôlée six à huit semaines (réduction du nombre d'œufs de 95%) après le traitement. La guérison est obtenue dans 60 à 90% des cas en moyenne, et chez les patients non guéris, leur concentration en antigènes et le nombre d'œufs sont diminués de plus de 95% (Gryseels, 2006)

D'après plusieurs études épidémiologiques, l'efficacité de la molécule diffère en fonction de l'espèce de schistosome mise en cause (Chevalier *et al.*, 2002) :

- 72 à 100% de guérison pour les bilharzioses urinaires à *S. haematobium*
- 90% des bilharzioses à *S. intercalatum*
- 78 à 90% des infections à *S. mansoni*
- 66% des bilharzioses artério-veineuses à *S. japonicum*.

- **Posologie et mode d'administration**

Le praziquantel est disponible en France uniquement à la pharmacie centrale des hôpitaux. Il appartient à la liste II des spécialités. Il se présente sous la forme de comprimés sécables en quatre dosés à 600 mg.

La posologie varie en fonction de l'espèce mise en cause :

- Pour *S. haematobium*, la dose usuelle chez l'adulte et l'enfant est de 40 mg/kg en une seule prise
- Pour *S. mansoni* et *S. intercalatum* une dose unique de 40 mg/kg ou deux fois 20 mg/kg sur un seul jour de traitement
- Pour *S. japonicum* et *S. mekongi*, une dose unique de 60 mg/kg ou deux fois 30 mg/kg sur un seul jour de traitement

Les comprimés doivent se prendre à la fin d'un repas avec un peu de liquide sans les croquer. En cas de prises répétées, l'intervalle entre les deux prises ne doit pas être inférieur à quatre heures et ne pas dépasser six heures.

- **Effets secondaires**

L'absence d'incident sévère démontre l'excellente tolérance médicamenteuse du praziquantel. Les effets secondaires sont passagers et modérés : quelques douleurs abdominales 1 à 2 heures après la prise.

Le risque d'effets indésirables augmente avec l'augmentation de la dose. Il s'agit principalement d'inconforts digestifs (nausées, diarrhées), de céphalées, de somnolence, de vertiges et de réactions d'hypersensibilité. Ces troubles disparaissent néanmoins en moins de 24 heures (Lapierre et Keita, 1993).

- **Contre-indications**

Les corticoïdes sont formellement contre-indiqués pendant le traitement.

Le praziquantel est contre-indiqué en cas de cysticercose oculaire car il y a un risque de lésions irréversibles.

Le praziquantel ne présente pas d'effets carcinogène, embryotoxique ni tératogène, mais par précaution, il vaut mieux éviter de l'administrer chez la femme enceinte lors du premier trimestre de la grossesse. L'allaitement de la mère devra être suspendu le jour du traitement de la mère et pendant les 72 heures suivantes.

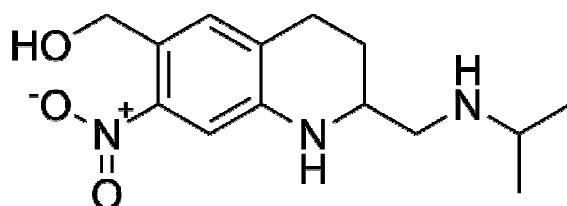
- **Surveillance post thérapeutique**

Il est recommandé d'effectuer une batterie de contrôles deux mois, six mois et une année après la prise du traitement en effectuant des examens d'urines et/ou de selles, d'une numération formule sanguine et de réactions sérologiques.

Il faut noter que les œufs morts peuvent être éliminés par le patient pendant plusieurs mois suivant le traitement. En effet, le praziquantel provoque une décharge antigénique par lyse des vers, ainsi on observe une augmentation des taux d'éosinophiles et des anticorps antibilharziens dans les 2 à 3 mois suivant le traitement. L'éosinophilie régresse et se normalise par la suite. Les réactions sérologiques se négativent 10 à 12 mois après le traitement.

#### **6.1.1.2. L'oxamniquine**

L'oxamniquine est une molécule commercialisée par la société Pfizer dérivée du tétrahydroquinoléine qui a eu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2005 en France.



**Figure 31 : Formule chimique de l'oxamniquine (6-Hydroxyméthyl-2-N-isopropylaminométhyl-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine)**

- **Pharmacologie**

Administré per os, ce médicament est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et atteint un taux plasmatique maximal à 2 heures. Sa demi-vie est d'environ 2h30.

La diminution de la concentration sanguine est rapide par dégradation hépatique et l'élimination urinaire des métabolites inactifs s'effectue dès la 12<sup>ème</sup> heure (Kave, 1999).

- **Mode d'action**

Son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé mais il semblerait que son activité antischisosomal s'exercerait par inhibition de la synthèse d'acides nucléiques chez le parasite et par modification de la perméabilité membranaire. La molécule provoquerait un effet paralysant sur la musculature des parasites ce qui provoquerait le reflux des schistosomes par la circulation portale intra hépatique depuis les veines mésentériques jusqu'au foie. Cette migration est irréversible pour les mâles qui 15 jours après le traitement sont retenus au niveau hépatique et y meurent. La migration des femelles n'est pas définitive mais elles cessent de pondre après trois jours de traitement (Kave, 1999).

L'oxamniquine agit à tous les stades du parasite et tue les larves dans le derme avant même leur migration, soit moins d'une semaine après l'infestation. En revanche, son activité est minimale entre la 2<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> semaine d'infestation qui correspond à la phase de migration du parasite.

- **Efficacité**

Le spectre d'action est étroit sachant que la molécule n'est qu'active sur *S. mansoni*, peut être en raison d'une grande concentration du produit au niveau du système mésentérique (Chevalier *et al.*, 2002). Il faut noter que l'oxamniquine guérit les salmonelloses associées à la bilharziose intestinale en même temps que la parasitose.

Une étude réalisée en Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest a montré qu'une faible posologie permettait d'obtenir un taux de guérison chez l'adulte de 60 à 90% (Stelma *et al.*, 1997).

- **Posologie, mode d'utilisation**

L'oxamniquine se présente sous la forme de capsules dosées à 250 mg (boîte de quatre) ou de suspension buvable dosée à 50 mg/ml de principe actif. La conservation du médicament se fait à l'abri de la lumière dans des récipients étanches pour la forme buvable.

Selon l'origine géographique des souches, la posologie varie (Chevalier *et al.*, 2002) :

- Posologie faible : 15 à 20 mg/kg en Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest
- Posologie intermédiaire : 30 mg/kg en Afrique de l'Est et Centrale
- Posologie élevée : 60 mg/kg en Afrique du Sud, Egypte et Zimbabwe

Le produit est administré au cours ou à la fin des repas afin d'obtenir une concentration sanguine efficace prolongée et une meilleure tolérance digestive. La dose totale peut être prise en une ou deux prises (pendant 1 à 2 jours consécutifs). Chez l'enfant de moins de 30 kg, la dose est répartie en deux prises uniques à 4 ou 6 heures d'intervalle.

- **Effets secondaires**

Le médicament est assez bien toléré et les effets secondaires qu'il induit sont minimes et transitoires :

- Des vertiges modérés (25 à 33% des cas), une somnolence, des céphalées (moins de 10% des cas) apparaissent dans les 12 premières heures et pour 6 heures au plus. Des crises convulsives sont néanmoins notables chez les sujets prédisposés (surveillance des épileptiques lors du traitement).
- Des troubles digestifs (6 à 8% des cas) tels que nausées, vomissements et diarrhées.
- Une fièvre peut également survenir après 24 à 72 heures, traduisant la destruction du parasite.
- Des troubles biologiques peuvent également apparaître suite à la réaction du patient aux schistosomes morts : une élévation modérée des transaminases sériques, une leucopénie modérée et une majoration de l'éosinophilie.

La prise du médicament colore les urines en rouge-orangée qui est due à l'excrétion des métabolites.

- **Contre-indications**

L'oxamniquine ne présente pas d'effets tératogènes, carcinogènes ni embryotoxiques. Il est cependant contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante. Il vaut mieux différer le traitement après l'accouchement sauf si une intervention immédiate est jugée nécessaire.

Le médicament est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal, chez l'épileptique et il est fortement déconseillé de l'utiliser en association avec d'autres antibilharziens (Theron, 2005).

L'oxamniquine est utilisé sans incident chez les patients présentant des atteintes hépatospléniques.

#### **6.1.1.3. Résistance aux antibilharziens**

Chez l'homme, la résistance des schistosomes aux antibilharziens a été mise en évidence pour l'hydantoin et oxamniquine (Cioli *et al.*, 1993). La résistance à l'oxamniquine est apparue au Brésil après son emploi à grande échelle, cette résistance chez les vers femelles se transmettrait aux générations successives ce qui fait craindre une sélection des souches insensibles à cette molécule.

Jusqu'à aujourd'hui, il n'y a pas de phénomène de résistance au praziquantel mise en évidence pour l'espèce *S. japonicum* malgré des campagnes massives de traitement de la population en Chine (Shi *et al.*, 2004), mais de récentes études cliniques ont montré chez des voyageurs de retour d'Egypte et du Sénégal des échecs du traitement au praziquantel sur *S. haematobium* (Alonso *et al.*, 2006). D'autres réalisées en laboratoire ont démontré la potentielle tolérance et/ou résistance des schistosomes au praziquantel (Doenhoff et Pica-Mittoccia, 2006); (Danso-Appiah et De Vlas, 2002).

Toute ces études amènent à se demander comment ces vers résistants restent dans des proportions limitées au sein de la population globale des schistosomes. Une des possibilités réside dans le concept de « coût de la résistance » pour les schistosomes; en effet les génotypes des vers résistants sont moins robustes que leurs congénères qui n'ont pas de « pression médicamenteuse », ainsi ils préviennent leur intégrité et leur expansion (Fenwick et Webster, 2006).

On ne peut donc pas exclure que des mutations futures de schistosomes rendent dans un avenir proche le praziquantel inefficace. Il faudrait dans ce cas avoir recours à d'autres antibilharziens. A cet égard, plusieurs études récentes ont montré que l'arthémeter pouvait jouer un rôle antischistosomal contre *S. japonicum* (Li *et al.*, 2005), *S. mansoni* (Utzinger *et al.*, 2000) ainsi que *S. haematobium* (N'Goran *et al.*, 2003) avec des taux de guérison satisfaisants. Mais les restrictions sur l'utilisation de ce médicament viennent du fait que sa fonction première est antipaludéenne et que son utilisation massive dans des régions où le paludisme est co-endémique (Afrique de l'Ouest par exemple) impliquerait un risque important d'apparition de résistance des *Plasmodium* au produit, ainsi son utilisation comme antibilharzien pourrait être limitée (Ashley et White, 2005).

#### **6.1.2. Traitement médical des complications**

L'HAS a émis des recommandations concernant la prise en charge médicale des complications liées à une bilharziose (HAS, 2011). Elle préconise :

- La mise en place d'une antibiothérapie en cas de surinfection urinaire

- La prise en charge thérapeutique en cas de carcinome vésical
- La prise en charge du traitement de l'hypertension portale : diurétique, bétabloquant, somatostatine, octréotide, terlipressine
- La mise en place d'un traitement antiépileptique en cas de convulsions
- La mise en place d'une corticothérapie en cas de complications neurologiques et de syndrome toxi-infectieux sévère.

## **6.2. Traitement chirurgical**

Les séquelles induites par la fibrose sont caractéristiques d'une bilharziose ancienne. Les traitements médicaux ne peuvent souvent pas apporter de solution : un traitement chirurgical est souvent le recours aussi bien pour corriger les lésions urogénitales que pour pallier aux complications de l'hypertension portale.

### **6.2.1. Traitement des lésions urogénitales**

Ces lésions sont le plus souvent caractérisées par une sténose sévère de l'uretère ou de l'urètre, mais aussi une sclérose du col vésical avec ou sans hydronéphrose. Le but thérapeutique prioritaire est dans la mesure du possible de sauver le rein et de prévenir l'insuffisance rénale. Ainsi la HAS a émis des recommandations (HAS, 2011) :

- Exérèse de lithiase, des bilharziomes vésicaux ou urétéraux
- Chirurgie à visée réparatrice (plasties vésicales, urétérales, réimplantation d'uretère) d'indication restreinte
- Dans les cas les plus graves, ablation de rein pyonéphrotique

Au niveau des complications génitales, l'intervention chirurgicale passe par la prise en charge de la stérilité du patient (reperméation tubaire ou une procréation médicalement assistée).

### **6.2.2. Traitement de l'hypertension portale**

La fonction hépatocellulaire restant longtemps préservée dans cette affection, l'intervention chirurgicale est préconisée par les recommandations de la HAS (HAS, 2011), notamment :

- Par voie endoscopique : la ligature et sclérose de varices, dont les modalités sont superposables à la prise en charge de l'hypertension portale de la cirrhose
- Par voie chirurgicale :

- La dévascularisation œsogastrique avec splénectomie (EGDS)
- Le shunt splénorénal proximal avec splenectomie (PSS)
- Le shunt splénorénal distale avec conservation de la rate (Chevalier *et al.*, 2002).

## **7. Prophylaxie**

La lutte contre la maladie impose une stratégie globale comprenant une prophylaxie individuelle visant à protéger le sujet réceptif ainsi qu'une prophylaxie collective par l'éducation sanitaire des populations et l'amélioration de l'élimination des excréta humains, mais aussi la lutte contre les mollusques, et la stratégie vaccinale.

### **7.1. Prophylaxie individuelle**

La prophylaxie individuelle est simple et efficace : elle consiste à éviter tout contact avec l'eau douce susceptible d'être infectée. Certaines eaux sont néanmoins inoffensives comme c'est le cas pour les eaux de mer, de puits profonds, mais aussi les eaux filtrées ou ayant reposé pendant 48 heures en l'absence de mollusques (Chevalier *et al.*, 2002).

Cette prophylaxie semble être « simple » pour un voyageur se rendant en zone d'endémie, mais sa mise en place pour les individus vivants dans les zones d'endémie est beaucoup plus difficile puisque bon nombre d'activités quotidiennes les amènent à être en contact avec l'eau infectée (bains, lessives, pêche, activités ludiques, ...) d'autant plus qu'ils n'ont pour la plupart pas accès à de l'eau assainie.

### **7.2. Prophylaxie collective**

La lutte contre cette endémie se heurte à de grandes difficultés de réalisation puisque les campagnes de lutte sont coûteuses et complexes à mettre en œuvre. La réussite de ces programmes passe par leur intégration dans les soins de santé primaires avec les professionnels locaux et implique :

- Un engagement sur le long terme car les programmes de lutte nécessitent d'importants moyens humains, financiers et logistiques dans des zones parfois difficiles d'accès.
- La définition d'objectifs et de la stratégie d'application. En association avec les différentes politiques de santé publique des pays concernés, ces programmes peuvent être centrés sur la réduction de la transmission, de la mortalité ou de la

morbidity après avoir réalisé des enquêtes épidémiologiques et formé le personnel qualifié.

- L'emploi d'indicateurs d'évaluation tout au long du programme qui permettent d'adapter la stratégie en évaluant la sévérité de l'atteinte bilharzienne (Chippaux *et al.*, 2001).

Des organisations non gouvernementales (ONG) peuvent également s'impliquer dans ces programmes de lutte contre les schistosomoses comme l'a fait *La Fondation Bill et Melinda Gates* en Afrique sub-saharienne en 2002 à travers *the Schistosomiasis Control Initiative (SCI)*. Les challenges de la SCI en 2003 illustrent bien les difficultés liés à ces programmes. En effet, l'un des challenges majeurs était de prioriser l'allocation des ressources financières apportées par *la Fondation Bill et Melinda Gates* et d'identifier les zones à haut risque en Afrique sub-saharienne où un engagement politique de lutte contre la bilharziose était déjà en place dans douze pays de la région. La SCI dût choisir six pays pour des raisons budgétaires mais chaque pays a pu sélectionner sa propre stratégie de lutte en fournissant la preuve de l'impact positif des campagnes sur la prévalence, l'intensité de l'infection et de la morbidité, et ainsi adapter la stratégie de lutte à leurs besoins. (Fenwick et Webster, 2006).

### **7.2.1. Lutte contre le réservoir de parasite**

D'après les recommandations de l'OMS, la composante principale de la plupart des programmes de lutte nationaux est le traitement des populations cibles (Bruun *et al.*, 2008), l'objectif principal étant de réduire la morbidité en faisant régresser l'intensité de l'infection.

Le traitement fait appel majoritairement au praziquantel mais moins de 10% des personnes ayant besoin du traitement en bénéficient. Même si des réinfections sont possibles après le traitement, le risque de développer une forme grave est diminué, voire annulé lorsque le traitement est initié dans l'enfance (OMS, 2010).

Ainsi, les stratégies de lutte contre le réservoir de parasites sont basées sur des méthodes chimiothérapeutiques de trois ordres (Fenwick et Webster, 2006) :

- Le traitement des cas diagnostiqués positivement en zone de faible endémie.
- Le traitement massif des enfants en âge d'aller à l'école dans les zones d'endémie modérée.
- Le traitement de masse des communautés dans les zones à haut risque / à haute prévalence.

Les taux de présentation des malades n'étant jamais maximal, les échecs et les réinfections étant fréquents, ces traitements sélectifs doivent être répétés plusieurs années de suite pour que diminuent les paramètres de l'endémie.

### **7.2.2. Lutte contre la transmission**

#### **7.2.2.1. Lutte contre les mollusques**

La destruction des mollusques, hôtes intermédiaires obligatoires au développement du parasite, s'effectue principalement à l'aide de molluscicides qui sont d'origine chimique ou biologique. Cette méthode n'est cependant envisageable qu'en ayant réalisé préalablement un inventaire des points d'eau à traiter et n'est rendue possible que dans les zones où les eaux de surfaces sont regroupées ou rares.

Le niclosamide est le molluscicide chimique le plus utilisé (Klotz *et al.*, 2002), en effet il est actif sur les mollusques, leurs œufs mais aussi sur les cercaires. Il ne présente que peu de toxicité pour l'homme et pour les plantes mais possède une toxicité pour les poissons et les batraciens. Ainsi, son utilisation est réservée aux lieux où la transmission est restreinte, à des foyers limités et circonscrits (Mc Cullough *et al.*, 1980).

Les molluscicides d'origine végétale sont testés depuis les années 1930, de nombreuses espèces ont été étudiées et quelques une d'entre elles ont des propriétés molluscicides remarquables, notamment *Phytolacca decandra* (ses baies), *Ambrosia maritima* et *Anacardium occidentalis* qui sont des saponosides triterpéniques qui présentent une activité molluscicide élevée à un niveau comparable à celui du niclosamide. Ces plantes molluscicide offrent des perspectives intéressantes dans la lutte contre les mollusques mais posent des problèmes de toxicité à long terme et de résistance possible (Mc Cullough *et al.*, 1980).

Une autre méthode de lutte contre les mollusques est la lutte biologique qui consiste à introduire dans leur écosystème des prédateurs malacophages tels que des poissons, des crustacées (le crabe du genre *Potamonautes* par exemple), des oiseaux (surtout les palmipèdes) ou d'autres mollusques compétiteurs tels que *Marisa cornuicetis* ou *Biomphalaria straminea*. Cette méthode peut néanmoins bouleverser l'équilibre d'un écosystème, par exemple en Guyane, *Biomphalaria Straminea*, mollusque non vecteur de la bilharziose, a été introduit dans de nombreux points d'eau en vue de remplacer *Biomphalaria glabrata* hôte intermédiaire de *S. mansoni*, mais il s'est avéré que *B. straminea* est devenu lui-même un excellent vecteur de *S. mansoni* (Picot, 1993).

La lutte écologique est une autre approche pour lutter contre les mollusques. Elle consiste en la modification des composantes de l'environnement indispensables à l'installation et à la reproduction des mollusques (Chevalier *et al.*, 2002). Le biotope naturel des mollusques étant l'eau douce à faible vitesse d'écoulement, riche en matières organiques, l'assèchement des canaux d'irrigations et des gîtes ainsi que la destruction périodique de la végétation aquatique permettent de diminuer ou faire disparaître la population de mollusques et ainsi diminuer les risques de transmission de la maladie. D'autres mesures ont été mises en place et consistent à aménager les bords de rivières, à combler les points d'eau inutiles aux abords des villages mais aussi à fabriquer des piscines bon marché pour remplacer les lieux de baignades des enfants, mais ces aménagements ont un coût.

#### **7.2.2.2. Education sanitaire de la population**

La protection de l'eau par l'hygiène des excréta permettrait en théorie, d'éliminer la bilharziose grâce à des modifications comportementales des populations situées en zone d'endémie et à la mise en place d'aménagements sanitaires avec approvisionnement en eau saine.

Des programmes d'éducation sanitaire ont donc été mis en place en vue de sensibiliser les populations en zone d'endémie sur les facteurs de transmission du parasite et les conséquences de la contamination de l'eau par les fèces. Ces programmes ont leur importance et permettent des résultats durables mais s'opposent à des habitudes et des moeurs anciennes des populations. De plus, l'éducation sanitaire ne peut être un succès que si les infrastructures sanitaires (latrines, lavoirs) et d'approvisionnement en eau saine (puits, pompes fonctionnelles) se développent, c'est-à-dire si le niveau socioéconomique des populations s'améliore et permet leur mise en place.

#### **7.2.3. Stratégie vaccinale**

La protection des sujets réceptifs en zone d'endémie est rendue difficile par l'apparition de résistances de la part des schistosomes aux chimiothérapies pourtant efficaces ainsi qu'à la difficulté d'éviter les réinfections quasi constantes des enfants (Gryseels, 2006). La protection vaccinale présente donc un intérêt majeur dans la lutte contre la bilharziose.

Les schistosomes ayant pour caractéristique de ne pas se multiplier chez leur hôte définitif, la morbidité est majoritairement liée à l'importante fécondité des vers femelles dont les œufs se déposent chaque jour en quantité importante dans les tissus et muqueuses de leur hôte, contribuant à la formation des granulomes et des fibroses (WHO, 2006). Sur la base de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques, une réduction significative et partielle de 60% de la charge parasitaire représentée par les vers adultes diminuerait de

façon considérable la pathologie liée au dépôt des œufs et affecterait à terme la transmission parasitaire (Klotz *et al.*, 2002). Ainsi, les différents travaux en cours ont pour cible l'œuf et visent à réduire la population parasitaire, à diminuer la fécondité ainsi que la viabilité des œufs émis et donc à affecter le potentiel de transmission et l'incidence ultérieure de la maladie (Chevalier *et al.*, 2002).

Plusieurs vaccins contre *S. haematobium*, *S. mansoni* et *S. japonicum* sont en cours de développement par plusieurs équipes de chercheurs à travers le monde. Le projet le plus abouti à l'heure actuelle est celui de l'équipe Inserm U 547 du Professeur Capron de l'Institut Pasteur de Lille en association avec une société de biotechnologies Bruxelloises nommée Eurogentec. Le vaccin nommé Bilhvax ® mis au point et développé par cette équipe, se trouve actuellement en phase III d'essais cliniques (Capron, 2002).

Les étapes de recherches ont permis l'identification d'une enzyme du ver de 28 kDa, cruciale dans le processus de fécondité des schistosomes, la glutathion S transférase (Sm28GST). Cette enzyme est alors utilisée comme candidat vaccinal puisqu'elle est la cible de la réponse immunitaire de type Th2 effectrice d'anticorps IgA et IgE. En effet, la reconnaissance de cette protéine de surface par les IgE déclenche une réaction de cytotoxicité cellulaire provoquant la mort du schistosome. De plus, l'inhibition de l'activité enzymatique de la Sm28GST par les IgA est associée à une forte réduction de la fécondité des vers femelles et de la viabilité des œufs. L'efficacité de ce candidat vaccinal est démontrée dans de nombreux modèles animaux, en laboratoire comme en zone d'endémie (Capron, 2002).

La phase III d'essai clinique, « Bilhvax 3 », actuellement en cours, a pour but de tester l'efficacité du vaccin sur une population de 250 enfants atteints de bilharziose issus de 13 villages de la Région du Fleuve Sénégal. Entre mars et juin 2009, trois administrations (du vaccin ou placebo) ont été réalisées à un mois d'intervalle suivi d'une injection de rappel un an après les premières vaccinations. Le suivi clinique des patients a débuté le 25 octobre 2010, à raison d'une visite tous les quatre mois consistant en un examen médical, échographique et parasitologique permettant de vérifier qu'ils ne présentent pas d'effets secondaires particuliers. A ce jour, aucun problème n'a été décelé. Les résultats sont attendus fin 2012 (Bilhvax, 2011).

En cas de succès, le vaccin destiné principalement aux enfants, permettrait de contrôler la pathologie et de réduire de façon significative l'incidence de l'infection dans les zones d'endémie en évitant les réinfections multiples.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**LA BILHARZIOSE D'IMPORTATION EN**  
**FRANCE METROPOLITAINE EN REGARD DES**  
**DONNEES EN ZONE D'ENDEMIE**

L'accroissement des migrations de population, du nombre de voyageurs mais aussi la multiplicité des échanges économiques intercontinentaux amènent de plus en plus fréquemment dans des régions tempérées telles que la France, des personnes contaminées par des schistosomes. Les manifestations cliniques de la bilharziose durant la phase d'invasion diffèrent de celles de la phase d'état de la pathologie et peuvent être source de difficultés diagnostiques (Whitty *et al.*, 2000). L'épidémiologie ainsi que les stratégies de dépistage de la bilharziose sont bien documentées en zone d'endémie tandis que très peu de données sont disponibles dans les pays industrialisés tels que la France. La confrontation de ces deux types de données apparaît donc comme très intéressante.

## **1. Prévalence, morbidité et mortalité des schistosomoses**

### **1.1. En zone d'endémie**

#### **1.1.1. Prévalence**

La prévalence de la bilharziose a été vue précédemment, et fait état de 700 millions de personnes vivant dans des zones d'endémie à risque et de 207 millions de personnes infectées dont 85% vivent en Afrique (OMS, 2010).

#### **1.1.2. Morbidité et mortalité**

##### **1.1.2.1. Estimation de l'OMS**

La détermination des coûts associés à la bilharziose, en termes de morbidité, de mortalité fait l'objet de nombreuses études. En 1994, l'OMS en collaboration avec la Banque Mondiale dans le cadre d'un projet : le « Fardeau Global de la Maladie (FGM) » ou « Global Burden of Disease (GBD) » a développé un indicateur permettant la mesure ainsi que la comparaison de la santé des populations à travers le monde (Michaud *et al.*, 2003) : les Années de Vie Ajustées sur l'Incapacité (AVAI ou DALY en anglais). Cet indicateur mis en place pour une centaine de pathologies, permet la quantification dans une population donnée de la part d'années de vie perdues liées à une mortalité anticipée ou une incapacité. En d'autres termes, une DALY correspond à une année de vie en bonne santé perdue.

D'après le rapport du GBD, en 2001, la bilharziose était responsable de la perte de 1,76 millions de DALYs dans le monde (dont 1,4 millions en Afrique sub-Saharienne), soit la troisième cause mondiale de perte de DALYs parmi les maladies tropicales (tableau 5).

**Tableau 5 : Importance des maladies infectieuses et parasitaires dans le monde, en 2001  
(d'après Van der Werf et al., 2003)**

Pathologies	Dans le monde			En Afrique sub-Saharienne		
	DALYs (en millions)	Pourcentage total	Pourcentage des maladies tropicales	DALYs (en millions)	Pourcentage total	Pourcentage des maladies tropicales
<b>Toutes</b>	<b>1467,2</b>	<b>100,0%</b>		<b>357,8</b>	<b>100,0%</b>	
Maladies infectieuses et parasitaires	359,4	24,5%		189	52,8%	
VIH-Sida	88,4	6,0%		67,5	18,9%	
Paludisme	42,3	2,9%		36	10,1%	
Tuberculose	36	2,5%		8,9	2,5%	
<b>Maladies tropicales :</b>	<b>13</b>	<b>0,9%</b>	<b>100,0%</b>	<b>6,25</b>	<b>1,7%</b>	<b>100,0%</b>
Filiarsioses	5,6	0,4%	43,1%	1,9	0,5%	30,4%
Leishmanioses	2,3	0,2%	17,7%	0,4	0,1%	6,4%
<b>Schistosomiases</b>	<b>1,76</b>	<b>0,1%</b>	<b>13,5%</b>	<b>1,42</b>	<b>0,4%</b>	<b>22,7%</b>
Trypanosomoses	1,6	0,1%	12,3%	1,5	0,4%	24,0%
Onchocercoses	0,9	0,1%	6,9%	0,9	0,3%	14,4%
Maladie de Chagas	0,6	0,04%	4,6%			
<b>Infections nématodes intestinaux</b>	<b>4,7</b>	<b>0,3%</b>		<b>0,67</b>	<b>0,2%</b>	
Ankylostomoses	1,8	0,1%		0,4	0,1%	
Trichocéphaloses	1,6	0,1%		0,12	0,03%	
Ascaridoses	1,2	0,1%		0,12	0,03%	

Source : WHO World Health Report, 2002

Malgré sa prévalence très importante, le « poids » de la bilharziose ne représente qu'une très faible proportion du GBD total (0,1% de l'ensemble des maladies mondiales et 0,4% en Afrique sub-Saharienne). Cette faible proportion a amené des interrogations et un comité d'experts de l'OMS sur la prévention et le contrôle des schistosomoses et géohelminthiases a estimé que le nombre calculé de DALYs perdues liées à la bilharziose était fortement sous-estimé et qu'il devait être réévalué (OMS, 2004).

L'unité DALY mesure l'écart entre le statut de santé courant et la situation idéale où chaque individu vit jusqu'à l'âge adulte sans maladies ou séquelles, ainsi son concept repose en grande partie sur la définition du taux d'incapacité. Le GBD a défini plus de trois cents séquelles auxquelles ont été attribuées des taux d'incapacité permettant la quantification et la comparaison de la sévérité de la maladie mise en cause. Ces taux sont compris entre 0 (bonne santé) et 1 (décès).

Le fardeau global de la maladie se concentrerait sur les estimations officielles de la prévalence de la parasitose dans les pays ciblés par l'OMS et des cas où l'infection était présente en négligeant les conséquences et séquelles chroniques liées à la présence de schistosomes qui vont d'une absence de morbidité à une atteinte urinaire ou hépatique sévère. Ainsi, cette estimation assignait un taux d'incapacité très faible de 0,5% (pour les enfants de 5 à 14 ans) et de 0,6% (pour les adultes).

### **1.1.2.2. Réévaluation des chiffres de l'OMS**

#### **- Réajustement de la morbidité réévaluant la prévalence de chaque séquelle**

Le faible taux d'incapacité ainsi qu'un taux d'incapacité ne tenant pas compte de toutes les séquelles cliniques de l'infection a amené, Van der Werf *et al.* (2003) à réaliser une étude pour estimer la prévalence de chaque séquelle liée à des schistosomes et ainsi réajuster la morbidité de la bilharziose.

Sachant que toutes les personnes infectées ne sont pas dépistées par le test de référence de l'OMS (technique de filtration des urines pour *S. haematobium* et la technique de Kato pour *S. mansoni*) et qu'elles ne font pas toutes l'objet de morbidité, l'estimation de la prévalence de chaque symptôme est nécessaire pour établir de nouveaux taux d'incapacité.

L'étude, réalisée en Afrique sub-saharienne, est basée sur le postulat qu'il existe une relation entre la prévalence de l'infection (reflet de son intensité) et la prévalence des manifestations cliniques des schistosomes observées. Les symptômes sélectionnés lors de cette étude ont été la dysurie, l'hématurie, la morbidité vésicale ainsi que l'hydronéphrose pour la schistosomiase à *S. haematobium*. La diarrhée, le sang dans les selles, une hépatosplénomégalie, de l'ascite ainsi que des hématémèses ont été sélectionnées pour *S. mansoni*.

Les résultats ont permis de chiffrer la morbidité et la mortalité des personnes infectées par *S. haematobium* et *S. mansoni* :

- Morbidité

Pour l'infection à *S. haematobium*, les résultats sont en accord avec les estimations de morbidité communiquées par l'OMS dans un rapport de 1993 qui faisait état de 60% d'infection symptomatique à *S. haematobium* et de 10% de morbidité sévère (OMS, 1993) :

- 63% d'hématuries
- 28% de dysuries
- 8,5% d'hydronéphroses majeures

Concernant les infections à *S. mansoni*, l'étude observe :

- 16% d'hépatomégalies
- 8% de parasites dans les selles
- 1,5% de diarrhées

- Mortalité

L'étude aboutit à 150 000 décès par an par insuffisance rénale imputables à *S. haematobium* et 130 000 décès par hématémèse liés à *S. mansoni* (Van der Warf *et al.*, 2003).

Cette étude ne prenant pas en compte certains aspects de la morbidité liée à une infection à schistosomes tels que l'anémie, le retard de croissance ainsi que les problèmes cognitifs, King *et al.* ont mené une étude en 2005 affinant le degré de morbidité, ce qui impacte fortement le calcul des DALYs.

- **Méta-analyse des incapacités associées à toutes les formes cliniques de la bilharziose**

Cette étude a été réalisée en deux temps. La première publication King *et al.* (2005) est une méta-analyse de toutes les études réalisées entre mars 1921 et juillet 2002 sur Embase, Pubmed et Cochrane concernant les incapacités associées à toutes les formes cliniques des schistosomoses.

King *et al.* (2005) ont mis en évidence la sous-estimation de la morbidité liée à la bilharziose et l'explique en partie par :

- Le défaut des tests diagnostiques standards lors des infections de faible intensité
- La méconnaissance des manifestations chroniques associées à la pathologie de la part des populations des zones d'endémie (la fréquence des manifestations chroniques amènent les populations à les considérer comme « normales »)

Le taux d'incapacité obtenu lors de cette étude est de quatre à trente fois supérieures à celui communiqué par le GBD (0,5%-0,6 %), soit un taux d'incapacité de 4 à 15 %.

Cette étude met en évidence l'importance des symptômes chroniques de la pathologie d'un point de vue de la morbidité. En effet, la diarrhée, la douleur, la fatigue, l'anémie, le retard de développement cognitif et une intolérance à l'exercice sont autant d'éléments dégradant la qualité de vie des personnes parasitées. Un lien significatif entre l'infection et la baisse des performances scolaires a également été mis en évidence lors de cette méta-analyse.

Celle-ci a été complétée en 2008 (King et Dangerfield-Cha, 2008) par la parution de nouvelles études publiées entre 2004 et 2007 afin d'affiner les résultats précédemment communiqués sur la chronicité des effets des schistosomes sur la santé humaine.

Ainsi, le retard de croissance et la dénutrition viennent s'ajouter aux symptômes chroniques chez les enfants infectés, mais aussi l'anémie chronique. En effet, le taux d'hémoglobine

était le plus souvent inversement proportionnel à l'intensité de l'infection qui elle était mesurée par le taux d'œufs excrétés dans les urines et/ou selles. L'hypothèse que l'infection chronique à schistosomes puisse modifier la susceptibilité de certaines pathologies comme la tuberculose, l'hépatite C, le paludisme ou le VIH-1 a été soulevée dans de nombreuses études chez des individus co-infectés. Effectivement, une bilharziose chronique pourrait accélérer le processus de réPLICATION du VIH ainsi que les processus d'immunodépression et de progression d'une tuberculose active, mais aussi influencer l'intensité des crises de paludisme en fonction de l'intensité de l'infection et de l'âge de l'individu.

Cette étude complémentaire a permis la réévaluation de l'impact de la bilharziose sur le GDB en tenant compte des conséquences cliniques moins connues de cette pathologie, et la valeur de l'incapacité a été révisée de 2 à 24%. Ce nouveau taux équivaut à un nombre de DALYs perdues 4 à 50 fois supérieur, soit 3 à 70 millions de DALYs perdues.

- **Méta-analyse de la morbidité liée à *S. japonicum***

Cette méta-analyse a étudié toutes les publications sur la morbidité liée à *S. japonicum* sur la base de donnée Medline de 1966 à 2007. Finkelstein *et al.* (2008) ont alors utilisé un arbre décisionnel dans le but de quantifier le poids des incapacités mal connu dans la schistosomiase à *S. japonicum* en définissant deux groupes d'études en fonction de l'âge, les personnes âgées de moins de 15 ans et les personnes âgées de plus de 15 ans.

Les résultats ont mis en évidence des incapacités différentes en fonction des deux groupes. En effet, l'insuffisance nutritionnelle chez les enfants de moins de 15 ans est l'incapacité la plus importante alors que l'atteinte des organes telles que des cirrhoses avec hépatosplénomégalies constitue l'incapacité la plus sévère chez les personnes plus âgées.

L'impact de la bilharziose à *S. japonicum* par rapport aux estimations du GBD est 46 fois plus important que celle communiquée par l'OMS et la valeur de l'incapacité est estimée entre 10 et 19%.

Ces études et nouvelles estimations de la charge de morbidité de la bilharziose ont amené les chercheurs, en utilisant le taux d'incapacité moyen de 2%, au nombre de 24 à 29 millions de DALYS perdues et de 49-56 millions de DALYS perdues en utilisant un taux d'incapacité maximal estimé à 5% (King, 2010). Ces chiffres placerait la bilharziose au premier rang des maladies tropicales (hors paludisme) dans le classement du GBD devant la tuberculose.

## **1.2. En France**

Peu de données sont disponibles pour évaluer l'importance de la bilharziose d'importation en France. La place exacte de cette affection est donc source de nombreuses interrogations.

### **1.2.1. Prévalence**

Les études réalisées sur la prévalence de la bilharziose d'importation en France font état de différences importantes en fonction de l'origine des personnes infectées : la prévalence étant beaucoup plus importante chez les migrants originaires de zones d'endémie que chez les voyageurs (tourisme, voyages d'affaires) et expatriés vivants ou ayant séjourné en zone à risque.

#### **1.2.1.1. Etudes chez les migrants originaires de zones d'endémie**

Deux études ont été réalisées récemment sur le sujet : une étude réalisée dans les centres médico-sociaux de Paris en 2003 et le rapport de 2009 du Comité Médical pour les Exilés (Comede).

- Etude des centres médico-sociaux de Paris, 2003 (Deniaud et al., 2006)

Cette étude avait pour objectif d'améliorer le dépistage et la prise en charge de la schistosomose urinaire dans les centres médicaux-sociaux de Paris au cours de consultations de diagnostics et d'orientation (CDO<sup>1</sup>). Cette étude rétrospective a permis l'analyse des dossiers de primo-consultants venus en CDO entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2003. Mille cent six nouveaux consultants originaires d'Afrique sub-saharienne (majoritairement originaires du Mali, Sénégal et Mauritanie) ont effectué des CDO durant cette période, étant pour la plupart des hommes dont la moitié avait moins de 35 ans.

Les motifs de consultation étaient rarement urinaires et relevaient majoritairement de la rhumatologie ou de la gastro-entérologie.

Deux cent trente primo-consultants ont pratiqué un examen parasitologique des urines le plus souvent couplé à un examen parasitologique des selles. Vingt cinq personnes ont eu un dépistage positif (œufs vivants de *S. haematobium* dans les urines) soit une prévalence de 10,8%. Chez 15 patients, une hématurie isolée ou associée à une dysurie ou à des douleurs rétro-publiennes était présente, et 10 personnes n'exprimaient spontanément aucun

---

<sup>1</sup> : consultations gratuites destinées aux personnes en situation précaire mises en place en 1998 par la Direction de l'action sociale, de l'enfance et de la santé (D.A.S.E.S.) de Paris.

symptome urinaire, soit un taux d'infection symptomatique de 60%. Les complications de la bilharziose urinaire n'ont pas été étudiées dans le cadre de ce travail.

La prévalence constatée dans cette étude était comparable à celle retrouvée dans plusieurs services de parasitologie de la région parisienne pour l'année 2003 :

- 11% à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre
- 11,5% (15/131 primo-consultants) à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière de Paris
- 14 % (30/209 primo-consultants) à l'hôpital Bichat de Paris
- 20,5% (39/190 primo-consultants) à l'hôpital Avicenne de Bobigny.

Cette étude sur la schistosomiase urinaire chez les migrants de zone d'endémie met en exergue la nécessité d'instaurer en France des dépistages systématiques de la bilharziose au sein des structures fréquentées par les personnes en situation précaire d'origine africaine : centres MST, associations œuvrant auprès des personnes en précarité ou d'immigrés. Les auteurs considèrent que si un dépistage systématique avait été réalisé en 2003 au cours de cette étude, une vingtaine de cas supplémentaires de bilharziose aurait pu être détectés durant l'année 2003.

- Etude du Comede (Comede, 2009)

Le Comede, depuis sa création en 1979, travaille à la promotion de la santé des exilés. Les activités de l'association sont principalement orientées vers l'accueil, les soins et le soutien aux exilés. Toutefois, la recherche, l'information et la formation à travers le Centre-ressources font également partie intégrante des missions de cette association. En 30 ans, l'accueil et la prise en charge médico-psychosociale de 100 000 patients de 150 nationalités ont fait du Comede un poste d'observation unique de la santé des exilés en France.

Il propose d'ailleurs de façon systématique une recherche d'éosinophiles ainsi qu'un examen parasitologique des urines (plutôt qu'un ECBU) à toutes les personnes originaires d'Afrique de l'Ouest et de l'Est et un examen parasitologique des selles pour toute personne originaire d'Afrique sub-saharienne et d'Asie du Sud.

Le rapport d'activité de l'année 2009 indique les principaux motifs de suivi des patients et leur prévalence associée. Les chiffres sur la bilharziose urinaire et intestinale montrent une importance non négligeable chez les migrants provenant de zones d'endémie (tableau 6).

**Tableau 6 : Taux de prévalence observée au Comede par région (2003-2009)**

Prévalence de 2003 à 2009 parmi 18 728 patients	Bilharziose urinaire		Bilharziose intestinale	
	Nombre de cas	Prévalence (pour 1000)	Nombre de cas	Prévalence (pour 1000)
<b>Afrique 9811</b>	<b>138</b>	<b>14</b>	<b>93</b>	<b>9,5</b>
Afrique centrale 4543	9	2	41	9
Afrique australe 104	-	-	-	-
Afrique du Nord 488	-	-	-	-
Afrique de l'Est 210	1	5	6	24
Afrique de l'Ouest 4466	128	29	45	10
<b>Moyen Orient 129</b>	<b>-</b>		<b>2</b>	<b>9</b>
<b>Asie 6367</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Caraïbes 350</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Europe de l'Est 1947</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Total</b>	<b>138</b>	<b>7</b>	<b>95</b>	<b>5</b>

 Taux de prévalence supérieur au taux total

De 2003 à 2009, 18 728 patients ayant consulté au Comede, 233 avaient une bilharziose (urinaire ou intestinale), soit une prévalence totale de 1,2 %. La bilharziose était plus fréquente chez les exilés d'origine africaine avec une prévalence de 3 % pour la bilharziose urinaire en Afrique de l'Ouest et de l'ordre de 2,4% pour la bilharziose intestinale en Afrique de l'Est. Ce rapport fait état d'infections à *S. mansoni* et *S. haematobium*, alors qu'aucune infection à *S. japonicum* n'a été relevée chez les exilés d'origine asiatique.

#### **1.2.1.2. Etude prospective chez les voyageurs de retour de zone d'endémie**

Cette étude (Ansart *et al.*, 2005) menée sur une durée de 7 mois (du 1<sup>er</sup> novembre 2002 au 31 mai 2003) dans le service des maladies infectieuses et tropicales de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière de Paris avait pour objectif d'analyser la fréquence des maladies associées à un voyage en zone tropicale.

Durant cette période d'analyse, 622 patients ont consulté au retour d'un voyage en zone tropicale (l'Afrique à 58% et l'Asie à 26%). Parmi eux, il y avait 282 touristes (45%), 210 immigrants<sup>2</sup> (34%), 88 expatriés (14%) et 42 hommes d'affaires (7%).

Les enfants âgés de moins de 15 ans ainsi que les immigrants originaires d'une zone d'endémie et ne vivant pas en France ont été volontairement sortis de l'étude. D'autre part, seuls les patients ayant contracté une maladie pendant leur séjour ou moins de trois mois après leur retour en France ont été conservés dans l'étude.

<sup>2</sup> : défini par les auteurs comme des étrangers vivants en France et revenant de leur pays d'origine (ou pays voisins) après avoir rendu visite à des proches

La bilharziose était détectée, chez les patients exposés, par un syndrome associant fièvre, symptômes respiratoires, prurit ou urticaire ainsi qu'une éosinophilie augmentée. L'affection était confirmée par séroconversion et par un examen parasitologique des urines le plus souvent couplé à un examen parasitologique des selles pendant le suivi médical.

Les résultats (tableau 7) montrent que la prévalence de la bilharziose est de 7,2% juste derrière le paludisme (8,8%). On peut également constater que la prévalence chez les immigrants originaires des tropiques (5,5%) est cinq fois plus élevée que chez les touristes (0,9%), environ 10 fois plus élevée que chez les expatriés (0,6%) et 27 fois plus élevée que chez les personnes ayant voyagés pour affaires (0,2%).

**Tableau 7 : Maladies diagnostiquées chez les voyageurs de retour des tropiques (d'après Ansart et al., 2005)**

Affection	Immigrants n = 210	Touristes n = 282	Expatriés n = 88	Affaires n = 42	Total n = 622
Atteinte cutanée	51 (8%)	66 (10,4%)	23 (3,6%)	9 (1,4%)	<b>149 (23,4%)</b>
Atteinte gastrointestinale	16 (2,5%)	68 (10,7%)	24 (3,8%)	14 (2,2%)	<b>122 (19,1%)</b>
Atteinte respiratoire	18 (2,8%)	51 (8,0%)	0 (0%)	4 (0,6%)	<b>73 (11,5%)</b>
Paludisme	22 (3,5%)	12 (1,9%)	16 (2,5%)	6 (0,9%)	<b>56 (8,8%)</b>
<b>Bilharziose</b>	<b>35 (5,5%)</b>	<b>6 (0,9%)</b>	<b>4 (0,6%)</b>	<b>1 (0,2%)</b>	<b>46 (7,2%)</b>
Intestinale	17	1	2	1	<b>21</b>
Urinaire	18	0	2	0	<b>20</b>
Invasive	0	4	0	0	<b>4</b>
Cutanée	0	1	0	0	<b>1</b>
Hepatite virale	19 (3,0%)	4 (0,6%)	3 (0,5%)	0 (0%)	<b>26 (4,1%)</b>
Tuberculose	15 (2,4%)	2 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>17 (2,7%)</b>
Dengue	0 (0%)	8 (1,3%)	4 (0,6%)	4 (0,6%)	<b>16 (2,5%)</b>

Selon les auteurs, cette prévalence élevée chez les immigrants est à relier à leur enfance dans leur pays d'origine et non à leur voyage récent pour la plupart, contrairement à la bilharziose en phase d'invasion qui n'a été diagnostiquée que chez des touristes.

De plus, l'étude montre que la bilharziose d'importation est intimement liée au degré de contact des individus avec des zones contaminées et du degré d'information de la maladie. En effet, on peut supposer que les voyageurs d'affaires sont moins exposés aux baignades à risque que les immigrés ou touristes durant leur séjour, et que les expatriés sont mieux informés que les touristes sur la pathologie et son mode de transmission.

Les maladies tropicales importées correspondent à 230 diagnostics (soit 36%) et parmi elles, la bilharziose est la deuxième endémie importée derrière le paludisme avec 20% des pathologies tropicales (tableau 8).

**Tableau 8 : Pathologies tropicales diagnostiquées chez les 622 voyageurs (d'après Ansart et al., 2005)**

Affection	Total
Paludisme	56 (24,3%)
<b>Bilharziose</b>	<b>46 (20%)</b>
Nématodes intestinaux	28 (12,2%)
Amibiases	20 (8,7%)
Dengue	16 (7,0%)
Myase	12 (5,2%)
Filariose	9 (3,9%)
<i>Larva migrans</i> cutanées	8 (3,5%)
Giardiose	8 (3,5%)
Pneumopathie éosinophilique	8 (3,5%)
Sarcophyllose	7 (3%)
Lèpre	4 (1,7%)
Intoxication ciguatérique	5 (2,2%)
Gnathostomose	3 (1,3%)

Les voyageurs de cette étude ne sont pas représentatifs de tous les voyageurs français mais des voyageurs parisiens. Néanmoins, la ville de Paris regroupe la majorité des voyageurs français et le service des maladies tropicales de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière est considéré comme l'un des deux centres parisiens de référence en matière de maladies tropicales et d'affections cutannées, ce qui peut expliquer la prévalence plus élevée.

Les résultats de cette étude montrent également que les maladies tropicales ne constituent pas la première cause de troubles de santé au retour d'un voyage en zone tropicale, mais la prévalence des bilharzioses en phase invasive chez les touristes correspond tout de même à un taux non négligeable de 2,6%.

### **1.2.2. Morbidité**

La morbidité liée à la bilharziose compliquée est difficile à évaluer en France. Néanmoins, Deniaud *et al.* (2005) lors d'une étude auprès des services d'uro-néphrologie d'hôpitaux français, ont estimé en 2003 à environ 2% la part des hémodialyses dues à des schistosomoses compliquées (communication Dr Soudi, Hôpital de Poissy). Or au 1<sup>er</sup> janvier 2009, 37 000 patients étaient en dialyse pour une insuffisance rénale terminale en France

(Laville, 2010). En appliquant le taux de Deniaud *et al.* (2005) le nombre de dialysés pour une insuffisance rénale due à une bilharziose était donc d'environ 740 personnes en 2009.

Les statistiques de la sécurité sociale apportent quelques éléments concernant la morbidité puisque la bilharziose compliquée fait partie des trente affections de longue durée (ALD<sub>30</sub>) répertoriées par l'assurance maladie et ouvrant droit à l'exonération du ticket modérateur<sup>3</sup>, soit une prise en charge de 100%.

#### **1.2.2.1. La bilharziose compliquée : Affection Longue Durée n°4**

La sécurité sociale prend en charge les patients souffrant de maladies chroniques qui ont besoin d'un traitement prolongé ainsi que d'une thérapeutique coûteuse à travers le dispositif de l'Affectation de Longue Durée (ALD<sub>30</sub>). Depuis 2004, le parcours de soins du malade entrant en ALD<sub>30</sub> est établi par son médecin traitant grâce à un protocole de soins qui est validé par un médecin-conseil de l'assurance maladie. Le médecin-conseil met en regard les éléments médicaux transmis par le médecin traitant et les critères d'admission fixés par le Haut Comité médical de la sécurité sociale afin de valider l'acceptation d'un patient en ALD<sub>30</sub>.

La bilharziose compliquée fait partie de ces ALD<sub>30</sub> : elle est désignée par le terme ALD<sub>4</sub>. Ses critères d'admission sont définis par le Haut Comité Médical de la Sécurité Sociale :

« *Il est logique d'exclure de l'exonération du ticket modérateur : la bilharziose de primo-infection ou de survenue récente, la bilharziose chronique cliniquement inexpressive. En revanche, la bilharziose compliquée peut faire l'objet d'une assistance prolongée et, dans ce cas, l'exonération du ticket modérateur est souhaitable.*

*Les complications sont fonction de l'espèce et de l'organe atteint :*

- *Pour la bilharziose urinaire à *Schistosoma haematobium*, les complications sont : infection vésicale ou vésico-urétérale avec prolifération endothéliale et/ou sclérose endovésicale entraînant des troubles fonctionnels durables ; la sténose urétérale, provoquant des dilatations en amont, souvent muettes cliniquement.*

---

<sup>3</sup> : *La participation financière à la charge des assurés sociaux (ticket modératuer) est supprimée lorsque les soins prodigués sont en rapport avec une des 30 affections de longue durée inscrites sur une liste fixée par voie réglementaire (art. L. 322-3-3 et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale)*

- Pour la bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni*, les complications sont : les granulomes intestinaux et les polypes coliques ; l'hépatosplénomégalie, l'hépatomégalie ou la splénomégalie isolée liées à une hypertension portale.
- Dans la bilharziose artéio-veineuse à *Schistosoma japonicum*, les complications plus fréquentes, d'installation plus rapide, de pronostic plus sévère, se rapprochent de celles de la bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni*, ou rectale à *Schistosoma intercalatum*.

*En dehors de ces complications, des localisations aberrantes peuvent entraîner d'autres lésions en particulier pulmonaires, cardiaques, cérébrales ou neurologiques périphériques »* (Assurance Maladie, 2002).

L'exonération initiale est accordée pour une durée de deux ans, celle-ci étant renouvelable (HAS, 2011).

#### **1.2.2.2. Données chiffrées de l'assurance maladie**

De 2000 à 2010, 203 personnes affiliées au régime général de l'assurance maladie ont été admises en affection longue durée pour une bilharziose compliquée avec une moyenne de 19 nouveaux cas par an (36 cas pour l'année 2009, 17 pour 2010) (Cnamts, 2011).

Au 31 décembre 2009, le nombre de bilharzioses compliquées prises en charges par la sécurité sociale était de 166. Ce qui correspond à une prévalence très faible sur la population totale d'affiliés au régime général de la sécurité sociale, inférieure à 1 pour 100 000 personnes (tableau 9).

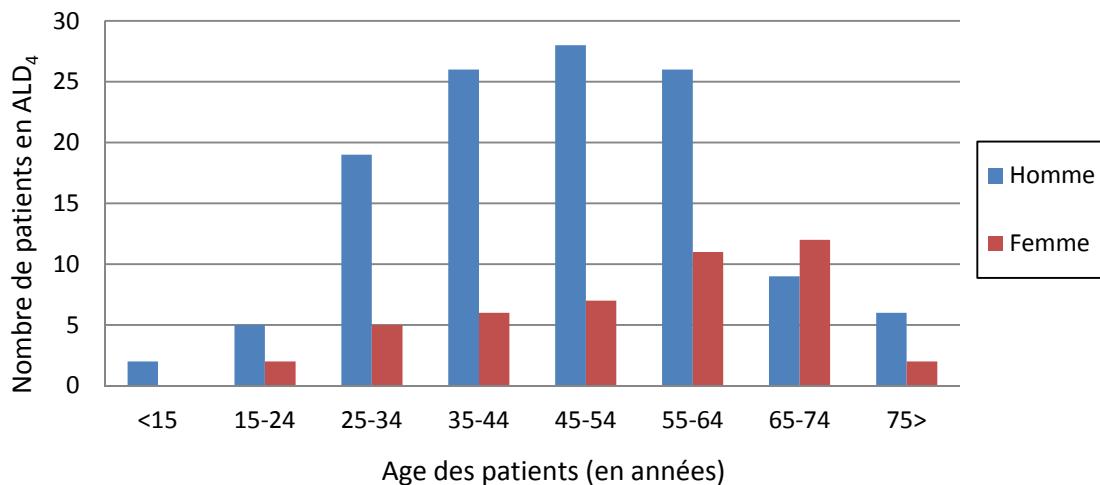
**Tableau 9 : Répartition et taux de personnes en ALD<sub>4</sub> au 31 décembre 2009 pour le régime général par âge et par sexe (d'après Cnamts, 2011)**

Libellé de l'ALD 30	effectif au 31/12/2009	taux de prévalence pour 100 000	% homme	% femme	âge moyen	Taux de décès (%)
Bilharziose compliquée	166	<1	72,9	27,1	49,7	2,7
Total patients en ALD 30 (un patient peut avoir plusieurs ALD)	8 288 616	14 443	48,6	51,4	62,1	3,6

source : Cnamts - DSES

La majorité des personnes atteintes sont des hommes (73%) et l'âge moyen de déclaration en ALD<sub>4</sub> est de 49,7 ans, avec un taux de décès de 2,7%. La tranche d'âge la plus représentée est celle des 55-64 ans (figure 32) (Cnamts, 2011). Cette figure montre que bien que la pathologie ne soit pas liée au sexe, la majorité des personnes déclarées comme ayant une bilharziose compliquée en France sont des hommes, et provient

vraisemblablement du fait que les immigrants d'origine africaine sont majoritairement des hommes.



**Figure 32 : Détail de répartition et taux de personnes en ALD<sub>4</sub> au 31 décembre 2009 pour le régime général par âge et par sexe (d'après Cnamts, 2011)**

Les données de l'assurance maladie permettent également d'étudier la répartition géographique des bilharzioses compliquées déclarées sur le territoire français (tableau 10).

**Tableau 10 : Répartition des personnes en ALD<sub>4</sub> par région au 31/12/2009, données du régime général (d'après Cnamts, 2011)**

Nom de la région	Nombre de personnes en ALD 4	Taux pour 100 000 personnes
Guadeloupe	13	3
Martinique	6	2
<b>Île-de-France</b>	<b>96</b>	<b>1</b>
Provence-Alpes-Côte d'Azur	11	<1
Rhône-Alpes	5	<1
Alsace	4	<1
Bretagne	4	<1
Haute-Normandie	4	<1
Midi-Pyrénées	4	<1
Nord-Pas-de-Calais	4	<1
Pays de la Loire	4	<1
Centre	3	<1
Champagne-Ardenne	2	<1
Aquitaine	1	<1
Bourgogne	1	<1
Languedoc-Roussillon	1	<1
<b>Lorraine</b>	<b>1</b>	<b>&lt;1</b>

L'Île de France est la région française où le nombre d'ALD<sub>4</sub> est le plus important avec 96 cas déclarés correspondant à 59% du total des bilharzioses compliquées déclarées en France au 31 décembre 2009, avec un taux de prévalence de 1 pour 100 000 habitants.

Cette prévalence plus élevée en Ile de France est en adéquation avec les données démographiques et épidémiologiques des immigrés en Ile de France. En effet, 38% des immigrés français habitaient en Ile de France en 2006 (un habitant sur six) (Secrétariat Général à l'Immigration, 2011), personnes ayant plus de risques d'être atteints d'une bilharziose qu'un voyageur de retour de zone d'endémie (Ansart *et al.*, 2005).

La Guadeloupe et la Martinique sont néanmoins les deux départements français ayant le taux de prévalence le plus important de France, respectivement de 3 et de 2 pour 100 000 habitants. On peut noter qu'un seul cas de bilharziose compliquée est déclaré en Lorraine.

#### **1.2.2.3. Coût de l'Affection Longue Durée n°4 (ALD<sub>4</sub>)**

Les dépenses de santé des 8,3 millions de personnes en ALD<sub>30</sub> représentent un coût annuel très important pour la sécurité sociale (68 % des dépenses totales de l'assurance maladie au 31 décembre 2009).

En 2007, le montant des remboursements de l'assurance maladie pour les personnes en ALD<sub>4</sub> était de l'ordre de 0,57 millions d'euros soit 0,001% des dépenses totales de l'assurance maladie pour les ALD<sub>30</sub> (chiffrées à 54 milliards d'euros), avec un coût moyen annuel par patient d'environ 4700 €, montant bien inférieur à la moyenne totale qui était de l'ordre de 7100 € (tableau 11).

**Tableau 11 : Montants remboursés par l'assurance maladie pour les personnes en ALD selon les libellés des ALD 30 (année 2007) (d'après Cnamts, 2011)**

Libellé de l'ALD 30	Fréquence proratisée*	Montant total remboursé (en €)**	Coût moyen
Bilharziose compliquée	123	574 362	4 682
Total patients en ALD 30	7 626 320	54 059 304 444	7 089

source Cnamts - DSES

\* Les effectifs et coûts ont été proratisés pour chaque patient par leur nombre d'ald30, hors liste et polypathologie pour éviter les doubles comptes

\*\* à l'exclusion des indemnités journalières et des postes hospitalisation publique (psychiatrie, SSR, SLD, Médico-social)

Ce coût moyen annuel était majoritairement imputable aux dépenses d'hospitalisation privées et publiques liées à la pathologie (57 % des dépenses) ainsi qu'aux frais de médicaments (17% du total) (tableau 12).

**Tableau 12 : Remboursement annuel moyen (en euros) d'une personne en ALD<sub>30</sub> en fonction des principaux postes de dépenses (année 2007) (d'après Cnamts, 2011)**

Libellé de l'ALD 30	Fréquence proratisée*	Honoraires médicaux	Pharmacie	Biologie	Auxiliaires	Transports	Dispositifs médicaux	Autres soins de ville	Hospit. privée**	Hospit. publique***	Total
Bilharziose compliquée	123	466	775	147	193	194	219	5	1 114	1 570	4 682
Total patients en ALD 30	7 626 320	641	1 491	155	507	245	306	17	1 003	2 724	7 089

source Cnamts - DSES

\* Les effectifs et les coûts ont été proratisées pour chaque patient par leur nombre d'ald30, hors liste et polyopathologie pour éviter les doubles comptes

\*\* les honoraires de l'hospitalisation privée sont intégrées au poste honoraires médicaux

\*\*\* Médecine Chirurgie Obstétrique seulement (psychiatrie, SSR,SLD, médico-social exclus)

Ces données montrent que la bilharziose compliquée est une affection longue durée peu répandue en France et qu'elle ne représente pas un poids majeur dans les dépenses de la sécurité sociale. Néanmoins, les chiffres déclarés par l'assurance maladie sous-estiment probablement le nombre d'individus ayant une bilharziose en France. En effet, les données publiées concernent uniquement les patients affiliés au régime général et non les personnes bénéficiaires de l'Aide Médicale de l'Etat (AME) qui correspondent le plus souvent aux migrants originaires de zones d'endémie susceptibles d'être infectés.

De plus, l'ALD<sub>4</sub> ne concerne que les bilharzioses compliquées cliniquement symptomatiques or les fibroses se développant autour des granulomes bilharziens, en particulier au niveau hépatique, peuvent se manifester qu'à un stade tardif où les séquelles sont graves.

D'autre part, le nombre faible d'ALD<sub>4</sub> déclarées laisse supposer qu'une partie des bilharzioses compliquées est comptabilisée sous d'autres ALD telles que l'ALD<sub>19</sub> « Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif » dans le cadre d'une insuffisance rénale liée à infection à *S. haematobium* et l'ALD<sub>6</sub> « Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses » dans le cadre d'hypertension portale liée à *S. mansoni*.

Le nombre d'ALD<sub>4</sub> déclarées au 31 décembre 2009 était de 166 en France, chiffre qui paraît bien inférieur à celui de l'estimation du nombre de personnes dialysées pour une insuffisance rénale liée à une schistosomose urinaire qui était de 740 personnes au premier janvier 2009.

### **1.3. Enquête au C.H.U. de Nancy-Brabois entre janvier 2006 et juin 2011**

Cette enquête a été menée dans le cadre de l'écriture de cette thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie et avait pour objectif d'évaluer la prévalence ainsi que la morbidité liées aux bilharzioses diagnostiquées au sein du plus important hôpital lorrain sur une période de temps déterminée.

#### **1.3.1. Présentation**

Cette étude a permis l'analyse, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 juin 2011, de toutes les recherches de bilharzioses soit par sérodiagnostic, soit par diagnostic direct : examen parasitologique des urines et/ou des selles chez les patients dont l'état de santé et/ou les signes cliniques laissaient supposer la pathologie.

Le protocole de dépistage de la bilharziose au sein du service de parasitologie du C.H.U. de Nancy-Brabois est le suivant :

- Un sérodiagnostic de la bilharziose par hémagglutination indirecte (annexe 1) permettant la détermination quantitative d'éventuels anticorps sériques chez les patients atteints de bilharziose (cas probables).
- Diagnostic direct par examen parasitologique des selles (technique de concentration de MIF et Faust) et/ou des urines par analyse au microscope électronique à l'état frais après concentration par centrifugation.
- Confirmation, si nécessaire, par biopsie d'organe permettant la recherche d'œufs de bilharzies.

La période d'étude correspond à l'antériorité informatique maximale possible au sein de l'hôpital puisque les données précédant le 1<sup>er</sup> janvier 2006 ne pouvaient être consultées et analysées sur la base de données informatiques.

#### **1.3.2. Méthodes**

Une enquête rétrospective a été réalisée au sein du service de parasitologie du C.H.U. Nancy-Brabois pour toutes les demandes de recherche de bilharziose provenant de tous les services du C.H.U. du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 30 juin 2011.

Des requêtes ont été formulées sur la base de données informatiques du service de parasitologie afin de recueillir le nombre de demandes de dépistage de bilharzioses durant cette période et de pouvoir estimer le nombre de patients ayant un sérodiagnostic positif ou

un examen parasitologique des urines et/ou selles positif, et donc pouvoir estimer le nombre de cas de bilharzioses diagnostiquées au sein de l'établissement hospitalier.

Tous les patients ayant eu un diagnostic positif ont fait l'objet d'une analyse approfondie. Leurs dossiers cliniques ont été demandés aux archives ainsi qu'aux différents services concernés afin d'être consultés et analysés.

Pour chaque patient, plusieurs critères ont été recherchés systématiquement dans leur dossiers cliniques : le sexe, l'âge, la nationalité, les signes cliniques ayant motivé la consultation initiale, le service ayant pris en charge le patient, les résultats d'examens complémentaires (numération formule sanguine, bilan hépatique, radiographie du thorax,...), le traitement prescrit ainsi que les dates d'arrivées et de départs de l'hôpital.

### **1.3.3. Résultats**

Cent soixante-sept demandes de dépistages de bilharziose ont été demandées au cours de cette période d'analyse de cinq années et demie. Parmi elles, 162 étaient négatives et cinq étaient positives, soit 2,9 % des demandes totales, correspondant à quatre patients.

L'âge moyen des patients était de 38 ans avec des extrêmes variant de 18 à 69 ans. Tous les patients étaient des hommes originaires d'Afrique sub-saharienne (deux personnes du Sénégal, une de Mauritanie et une du Tchad), zone d'endémie importante. Cinquante pour cent d'entre eux présentaient des symptômes suffisamment intenses pour motiver une consultation spontanée. Chez un des patients, le diagnostic de bilharziose a été réalisé de manière fortuite lors d'une appendicectomie. Un autre patient semble avoir une sérologie positive de bilharziose résiduelle résultant d'une bilharziose antérieurement traitée : il a donc été exclu de l'analyse.

Parmi les trois cas diagnostiqués de bilharziose, deux patients provenaient du service des maladies infectieuses tandis que le troisième patient a été suivi dans le service d'hépato-gastro-entérologie.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des cas de bilharzioses diagnostiquées au C.H.U. durant la période étudiée (tableau 13) montrent une hétérogénéité des signes cliniques ainsi qu'une bilharziose asymptomatique pour un des patients. Le diagnostic de bilharziose a été établi chez tous ces patients par la mise en évidence d'œufs dans les urines, les selles, ou par l'intermédiaire de biopsies rectales et vésicales sachant que la sérologie n'était positive que pour deux d'entre eux.

**Tableau 13 : Caractéristiques cliniques et biologiques des cas de bilharziose diagnostiqués au C.H.U. de Nancy-Brabois entre le 1er janvier 2006 et le 31 juin 2011**

Caractéristiques	Nombre de patients / Cas décrits
<b><u>Données cliniques</u></b>	
Fièvre	1/3
Céphalées	1/3
Diarrhée	0/3
Autres signes digestifs	0/3
Toux	0/3
Hématurie	1/3
Signes génito-urinaires	2/3
Myalgies	1/3
Autres (dyspnée à l'effort)	1/3
<b><u>Données biologiques</u></b>	
Hyperéosinophilie (>500 mm3)	2/3
Hépatite biologique	1/3
Sérologie de bilharziose positive	2/3
Présence d'œufs dans les urines	1/3
<i>S. haematobium</i>	1
<i>S. mansoni</i>	0
Présence d'œufs dans les selles	1/3
<i>S. haematobium</i>	0
<i>S. mansoni</i>	1
Biopsie demandée	2/3
Œufs de <i>S. haematobium</i>	1
Œufs de <i>S. mansoni</i>	1

Deux bilharzioses urinaires à *S. haematobium* ont été diagnostiquées dont l'une est suspectée d'être à l'origine d'une sténose de l'uretère bulbaire malgré l'absence de bilharzies dans les urines, l'autre étant responsable d'hématuries macroscopiques terminales depuis une durée importante (quatre années).

Concernant la bilharziose hépatique à *S. mansoni* diagnostiquée de manière fortuite lors d'une appendicectomie, des nodules péritonéaux ainsi qu'un foie d'apparence cirrhotique ont dans un premier temps orienté les praticiens vers une suspicion d'échinococcose alvéolaire, atteinte parasitaire ayant une forte incidence dans la région Lorraine. Le bilan biologique montrant des phosphatases alcalines augmentées ainsi qu'une cytolysé avec des marqueurs enzymatiques hépatiques ASAT et ALAT à deux fois la normale, a également amené les praticiens à évoquer des suspicions d'hépatite B ou C.

L'hyper-éosinophilie à  $1010/\text{mm}^3$  (norme  $< 500/\text{mm}^3$ ) de ce patient a permis aux praticiens d'évoquer une parasitose digestive et la négativité de la sérologie de l'échinococcose les a amenés à penser à une bilharziose, confirmée par la présence d'œufs de *S. mansoni* dans les biopsies rectales ainsi que dans les selles. La gastroscopie réalisée au patient a permis aux médecins de découvrir la présence de deux cordons de varices œsophagiennes de grade I<sup>4</sup> ainsi qu'une gastropathie d'hypertension portale. Ainsi, cette découverte a confirmé le diagnostic de bilharziose compliquée et a permis au patient de bénéficier d'une prise en charge à 100% par la sécurité sociale de ces dépenses de santé liées à sa pathologie, puisque la bilharziose compliquée fait partie de la liste des 30 affections de longue durée (ALD<sub>4</sub>).

Tous ces patients ont reçu un traitement par praziquantel (40 mg/kg en une seule prise), et un d'entre eux a reçu une deuxième cure un mois après le premier traitement. Pour un des trois patients, le traitement par Biltricide ® a été pris hors de l'hôpital sans qu'une vérification de la tolérance du traitement ainsi que sa prise réelle n'aient pu être vérifiées.

#### **1.3.4. Discussion**

Cette enquête rétrospective sur les cas de bilharziose diagnostiquées au sein du C.H.U. de Nancy-Brabois du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 juin 2011 a permis de recenser trois cas de bilharziose d'importation parmi 167 demandes de sérologie et d'examens parasitologiques des selles et/ou urines.

Les manifestations cliniques chez ces patients étaient peu spécifiques et la seule forme asymptomatique découverte de manière fortuite s'est révélée être l'atteinte la plus grave amenant à l'attribution d'une affection de longue durée de bilharziose compliquée (ALD<sub>4</sub>) pour le patient concerné. Les manifestations cliniques de la bilharziose étaient celles de la phase d'état, les mieux décrites et souvent les plus caractéristiques des schistosomoses (hématuries, signes génito-urinaires, céphalées)

La certitude diagnostic est apportée par la mise en évidence d'œufs de schistosomes dans les urines et/ou dans les selles, ainsi que dans certaines biopsies d'organes, néanmoins, leur excrétion n'est pas constante.

La sérologie quant à elle, est souvent positive à des titres faibles (1/160), cependant sa sensibilité peut être insuffisante et il faut savoir ne pas écarter un diagnostic de bilharziose

---

<sup>4</sup> : varices petites, frêles, pouvant s'écraser sous la pression modérée de l'insufflation de l'endoscope n'étant pas susceptibles de subir une rupture avec hémorragie interne.

sur la négativité de la sérologie (Corachan, 2002) comme le prouve un des cas lors de cette enquête.

Une fois le diagnostic de bilharziose réalisé, le traitement, basé sur le praziquantel (Biltricide ®), agissant sur les vers adultes avec une efficacité de l'ordre de 60 à 90% (Gryseels, 2006), implique de réitérer l'examen parasitologique des selles et/ou urines un mois suivant la première prise afin de vérifier son efficacité. La sérologie reste le plus souvent positive plus d'un an après un traitement par praziquantel, comme le montre l'un des cas clinique de l'étude ou le titrage faiblement positif (1/160) était résiduel.

Cette enquête a été limitée au C.H.U. de Nancy-Brabois, et le nombre de bilharzioses diagnostiquées durant ces 5 années et demie est faible comparé aux études réalisées en milieu hospitalier parisien (Ansart *et al.*, 2005) où le nombre de migrants et voyageurs est beaucoup plus important. Néanmoins, ce travail a permis de mettre en évidence l'importance d'un diagnostic précoce puisque la prise en charge tardive de la maladie amène, comme le montre le cas asymptomatique de bilharziose hépatique, à des complications graves pour le patient et coûteuses pour l'assurance maladie.

Le renforcement des informations et des messages de prévention auprès des consultations de médecine de voyage, mais aussi des voyageurs et agences de voyages paraît donc très important pour améliorer le dépistage de la pathologie. En effet, médecins et voyageurs doivent être informés de la nécessité d'évoquer le diagnostic de la bilharziose chez tout voyageur de retour de zone d'endémie présentant une symptomatologie peu spécifique telle que fièvre, diarrhée, toux ou prurit.

## **2. Dépistage et programmes de lutte contre la bilharziose**

La bilharziose est répertoriée par le SCI (Schistosomiasis Control Initiative) comme l'une des sept maladies tropicales négligées les plus fréquentes (WHO, 2000) avec l'ankylostomose, l'ascaridiose, la trichocéphalose, l'onchocercose, la filariose et le trachome. Ces sept affections touchent un milliard de personnes à travers le monde (soit 1/7<sup>e</sup> de la population mondiale) principalement en Afrique (90% de la charge de morbidité) et possèdent de nombreuses caractéristiques communes, notamment le fait qu'elles touchent majoritairement les enfants, qu'un traitement efficace et peu couteux existe pour chacune de ces maladies et qu'elles persistent dans les communautés les plus pauvres où l'eau est contaminée, les conditions d'hygiène mauvaises et l'accès aux services médicaux limité (Utzinger *et al.*, 2009).

Son dépistage apparaît comme essentiel pour pouvoir lutter efficacement contre la maladie et pouvoir la traiter suffisamment précocement avant que des atteintes graves irréversibles apparaissent. De nombreuses études ont été publiées dans les zones d'endémie alors que dans les pays industrialisés tels que la France, la conduite à tenir chez les voyageurs et migrants originaires de zones d'endémie n'est pas clairement définie. La confrontation des différentes méthodologies de dépistage et de lutte contre la bilharziose dans les zones d'endémie ainsi qu'en France permet une meilleure compréhension des moyens mis en œuvre pour contrôler cette parasitose.

### **2.1. En zone d'endémie**

#### **2.1.1. Tests de dépistages**

Les populations touchées par la bilharziose ont pour la plupart très peu de moyens financiers et vivent majoritairement dans des zones rurales où l'accès aux soins est limité. Ainsi, le choix du test de dépistage est effectué en fonction du meilleur compromis entre sa qualité et son coût. La sensibilité, la spécificité, la praticabilité ainsi que l'accessibilité du test sont autant de critères qui rentrent également en considération dans le choix d'un test de dépistage.

##### **2.1.1.1. Questionnaires**

Les questionnaires sont en majorité destinés aux enfants scolarisés et les interrogent sur la présence ou non de sang dans leurs urines. Les questions sont simples et le questionnaire est de très courte durée. Cette méthode permet une identification rapide des communautés à haut risque de bilharziose urinaire et présente l'avantage d'avoir un très bon rapport coût-efficacité (Lengeler *et al.*, 2002). Par contre, les questionnaires ne permettent pas le dépistage d'infections à *S. mansoni*.

### **2.1.1.2. Examens parasitologiques des selles et/ou urines**

La technique de concentration des selles par formol-éther, autrement appelée méthode de Kato-Katz pour *S. mansoni* et la méthode de filtration des urines par membrane pour *S. haematobium* constituent des méthodes faciles à exécuter et peu coûteuses pour le dépistage et la quantification des œufs de schistosomes dans les selles et/ou urines.

Elles sont donc considérées comme les méthodes de référence dans les premières étapes d'un programme de lutte contre la bilharziose qui visent à réduire la morbidité (Brooker *et al.*, 2009).

Néanmoins, les infections parasitaires sont souvent multiples en zone d'endémie et compliquent ainsi le diagnostic. Il est donc nécessaire d'avoir un personnel expérimenté pour réaliser l'examen. De plus, la méthode de Kato-Katz nécessite un examen rapide après le recueil des échantillons (30 minutes environ) et possède une faible sensibilité pour les infections de faible intensité. Elle est liée à la variabilité du nombre d'œufs contenus dans une selle d'un jour à l'autre. Afin d'augmenter la sensibilité du test, il faut idéalement répéter le recueil d'échantillons, mais cette démarche complexifie considérablement l'examen.

L'intensité de l'infection est complexe à déterminer et les recherches sur le sujet ont abouti à une relation entre l'excrétion d'œufs dans les urines et/ou selles et la sévérité de la pathologie (tableau 14).

**Tableau 14 : Classification de l'intensité de la bilharziose en fonction du nombre d'œufs excrétés (d'après Bergquist *et al.*, 2009)**

Parasite	Unité de mesure	Intensité de l'infection		
		Légère	Modérée	Sévère
<i>Schistosoma mansoni</i>	Nombre d'œufs/ gramme de selles	1-99	100-399	$\geq 400$
<i>Schistosoma haematobium</i>	Nombre d'œufs / 10 ml d'urines	1-49	$\geq 50$	$\geq 50$

source: WHO (2002) Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: report of a WHO expert committee. WHO Tech. Rep. Ser. No. 912

Néanmoins, ce tableau basé sur des suppositions reflète bien le degré de l'intensité de l'infection dans les zones de forte endémie mais reste insuffisant pour les zones faiblement endémiques. Des nouvelles recherches sont donc en cours pour définir une nouvelle classification (Bergquist *et al.*, 2009).

### **2.1.1.3. Recherche d'hématurie par bandelettes réactives**

Cette méthode indirecte est simple d'utilisation, rapide à mettre en place et son coût relativement faible. Elle est largement utilisée dans les programmes de lutte contre la bilharziose bien qu'elle ne soit spécifique qu'aux infections à *S. haematobium*, qu'elle ne soit

que semi-quantitative. Par contre, elle peut être à l'origine de confusions avec d'autres étiologies d'hématuries comme les cystites ou les menstruations (Brooker *et al.*, 2009)

#### **2.1.1.4. Méthodes immunologiques**

Les méthodes immunologiques sont de trois types :

- Détection d'anticorps anti-schistosomes

Cette méthode possède une haute sensibilité et spécificité mais ne possède pas d'aspect quantitatif. Elle ne permet pas de différencier une infection ancienne d'une infection récente et les résultats peuvent être compromis par un degré élevé de réactions croisées. Cet examen est invasif puisqu'il nécessite le recueil d'un échantillon de sang et nécessite un personnel expérimenté. De plus son coût élevé en fait une méthode ayant une utilisation limitée sur le terrain en zone d'endémie (Obeng, 2008).

- Détection d'antigènes

Les différentes méthodes immunologiques de détection des antigènes circulants de schistosomes ont été décrits précédemment (partie 1.7.2.2.). Elles présentent une très grande sensibilité et spécificité pour *S. mansoni* et permettent d'avoir une notion quantitative mais la collection d'échantillons nécessite une ponction veineuse qui exige du personnel formé. De plus le coût de ces méthodes est important : entre 2,6 et 4,6 US \$ par test (Stohard, 2009) ce qui fait que leur utilisation est limitée sur le terrain.

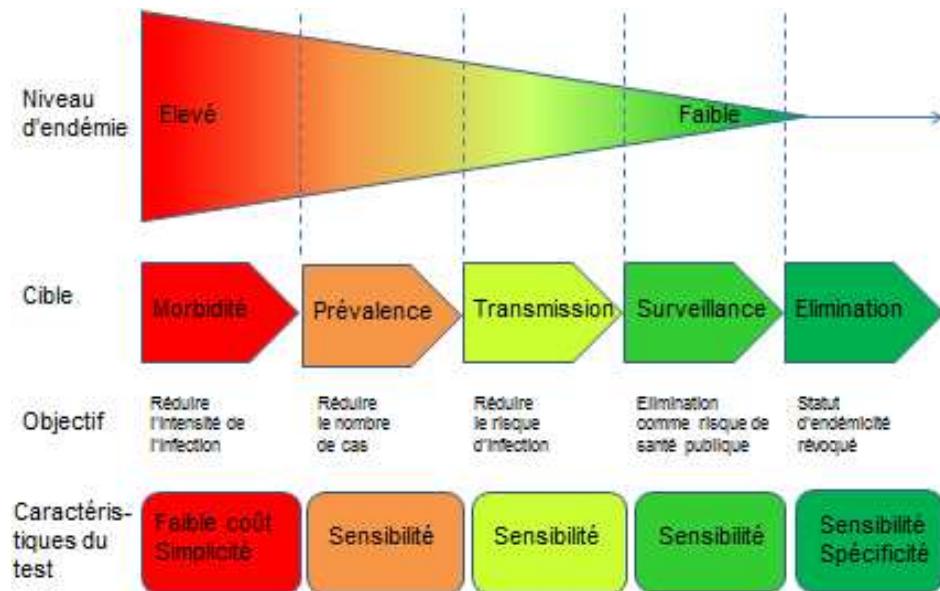
- Détection d'ADN de schistosomes

La détection de l'ADN du parasite par PCR possède une grande sensibilité et spécificité pour *S. haematobium* et permet d'avoir une approche quantitative. Néanmoins, son coût élevé, la complexité de la technique nécessitant un laboratoire ainsi que du personnel expérimenté rend son application très difficile sur le terrain également (Obeng, 2008).

#### **2.1.2. Objectifs des tests de dépistage dans les programmes de lutte**

Les objectifs des tests de dépistage varient selon la progression du programme de lutte. En effet, dans une zone fortement endémique, l'objectif initial est de diminuer la morbidité de la pathologie en réduisant son intensité : les caractéristiques du test de dépistage doivent donc être un compromis entre la quantité et la qualité des tests et sont basés sur le rapport coût-efficacité des tests de dépistage : ainsi un faible coût et une simplicité d'utilisation sont nécessaires dans cette première étape. Au fur et à mesure de la progression d'un programme de lutte, l'intensité de l'infection diminue et les objectifs du programme évoluent vers un contrôle de la prévalence, un contrôle de la transmission, de la surveillance jusqu'à

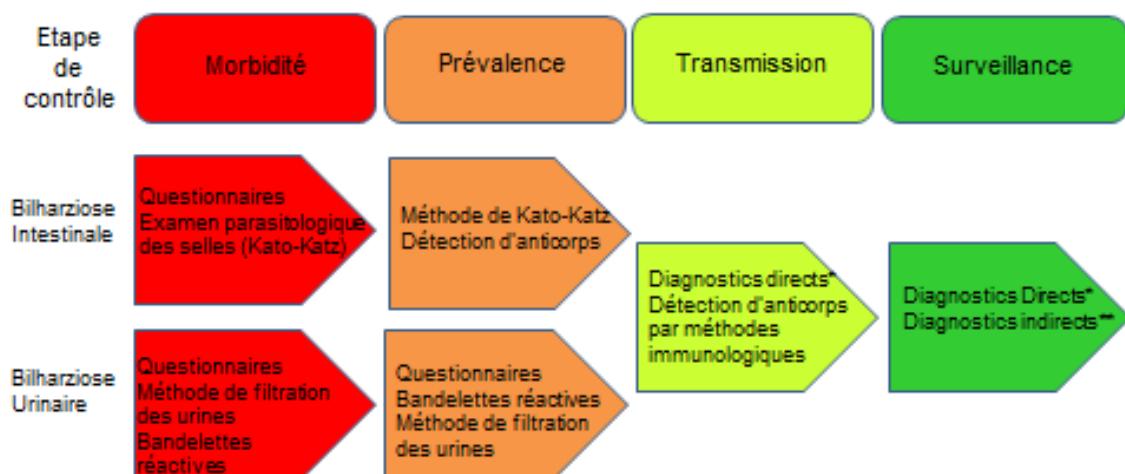
élimination de la parasitose. Les caractéristiques des tests de dépistage évoluent également, ainsi la sensibilité et la spécificité deviennent prépondérants (figure 33) (Bergquist *et al.*, 2009).



**Figure 33 : Schéma de l'influence du niveau d'endémie sur les objectifs de contrôle de la pathologie et les besoins diagnostics (d'après Bergquist *et al.*, 2009)**

### **2.1.3. Utilisation des tests de dépistage dans les programmes de lutte**

La stratégie de dépistage de la bilharziose en zone d'endémie diffère en fonction de l'étape de contrôle de la parasitose et de l'espèce mise en cause (figure 34).



\* Référence aux tests utilisés pour démontrer la présence d'anticorps dans la circulation, les tissus ou excréta (parasites entiers, œufs, antigènes circulants) directement par microscopie, sérologie ou PCR

\*\* référence aux résultats obtenus par bandelettes réactives, questionnaires, examens cliniques, imagerie médicale et détection d'anticorps

**Figure 34 : Schéma de l'utilisation actuelle des outils de dépistage disponibles permettant le diagnostic de la bilharziose (d'après Bergquist *et al.*, 2009)**

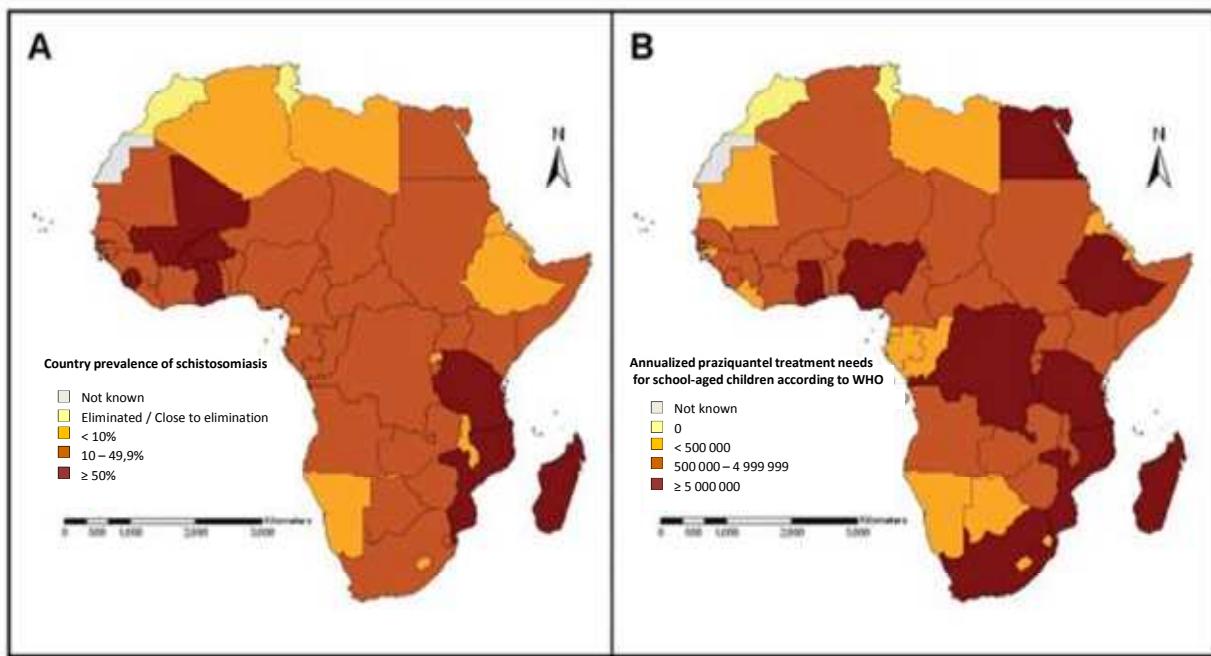
- Première phase : contrôle de la morbidité lors d'une forte prévalence:

Le contrôle de la morbidité constitue la première étape du programme de lutte contre la bilharziose et passe par le traitement de masse au praziquantel. L'OMS, en 2001, s'est fixé pour objectif de traiter au minimum 75% des enfants scolarisés à risque de morbidité d'ici à 2010. En 2002, elle a défini les stratégies de traitement de masse en fonction de la prévalence de la bilharziose dans les écoles (WHO, 2002) :

- Prévalence faible (< 10%), le traitement est délivré à deux reprises pendant la période en école primaire
- Prévalence moyenne (comprise entre 10 et 50%), le traitement est délivré tous les 2 ans
- Prévalence haute (> 50%), le traitement est annuel.

La majorité des enfants à traiter vivent en Afrique et il est estimé que 128 millions d'enfants en âge d'être scolarisés ont besoin d'un traitement par praziquantel par an. En moyenne, par année, entre un comprimé et demi et trois comprimés de praziquantel 600 mg (avec une posologie usuelle de 40 mg/kg) sont nécessaires pour traiter les enfants concernés d'Afrique, ce qui correspond à un nombre de comprimés compris entre 192 et 384 millions. Or en 2005, les cinq compagnies pharmaceutiques qui produisaient la molécule (Merck en Allemagne, Shin Poong en Corée et 3 compagnies chinoises) avaient une capacité de production annuelle de 320 millions de comprimés, soit la quasi-totalité des besoins en comprimés estimés. Cependant, cette volonté de chimiothérapie préventive de masse représente un défi important en terme de capacités logistiques, d'acheminement des comprimés vers les pays concernés, de leur distribution dans les zones difficiles d'accès mais aussi de leur délivrance avant leur date de péremption et ce malgré la réduction du prix du praziquantel (moins de 0,10 US \$ par comprimé) grâce à l'Initiative de Contrôle de la Schistosomiase (SCI). Le traitement annuel de 128 millions d'enfants par an représente tout de même un coût non négligeable, par exemple pour des pays comme le Nigéria où le praziquantel devrait être administré à environ 20 millions d'enfants scolarisés par an. Mais la majorité de ces pays africains ont des besoins compris entre 500 000 à 5 millions de comprimés pour pouvoir traiter chaque enfant concerné par le programme tous les ans (Utzinger *et al.*, 2009) (figure 35).

L'autre défi de ce programme de lutte est de pouvoir traiter les enfants dans des pays où le taux de scolarisation est faible notamment dans certains pays d'Afrique de l'Ouest où il peut avoisiner les 30% (WHO, 2008)



**Figure 35 : Estimation de la prévalence de la bilharziose pour chaque pays africain en 2003 (A) en regard du nombre de traitements par praziquantel nécessaires pour traiter tous les enfants scolarisés à risque de morbidité (B) en 2003 (d'après Utzinger et al., 2009)**

L'Initiative de Contrôle de la Schistosomiase (SCI) assiste six pays africains (i.e. Burkina Faso, Mali, Niger, Uganda, Tanzanie et la Zambie) dans l'instauration et l'implémentation de leurs programmes nationaux de contrôle de la bilharziose. Fenwick *et al.* a estimé à 26 millions le nombre d'enfants à traiter dans ces six pays, et les données publiées par le SCI estimait qu'entre 8,2 et 12,8 millions d'enfants avaient été traités annuellement entre 2005 et 2008, soit un taux de couverture compris entre 31 et 49% (Fenwick *et al.*, 2009). Ce taux paraît relativement faible, mais il illustre bien les difficultés logistiques précédemment évoquées d'un programme d'une telle ampleur.

Pour appliquer ces recommandations de l'OMS, la connaissance des prévalences de la bilharziose dans chaque école est également nécessaire, et les tests diagnostiques rapides permettent d'évaluer celles-ci de façon efficace.

Ainsi, l'utilisation de ces tests est justifiée que s'ils compensent au moins en partie le coût du traitement délivré durant les traitements de masse pour les personnes non infectées. L'étude menée par Stothard en 2009 montre que si le coût des tests de dépistage n'excédait pas 3 US \$ par test, ces derniers étaient rentables par rapport à un traitement préventif (Stothard, 2009). Ainsi, c'est bien l'optimisation du ratio coût/efficacité des tests de dépistage qui est recherché en priorité dans cette étape du programme de lutte contre la bilharziose et non leur sensibilité.

En effet, l'objectif principal des tests de dépistage est basé sur la détection des individus à traiter et non sur l'obtention de données de prévalence exactes. C'est ainsi que les questionnaires ainsi que les examens parasitologiques des selles et/ou urines sont utilisés.

- Deuxième phase : contrôle de la prévalence en vue d'un réduction du nombre de cas

Le contrôle de la prévalence constitue la deuxième étape d'un programme de lutte. Il est principalement rendu possible grâce à la méthode de Kato-Katz pour le diagnostic des infections à *S. mansoni* et par la recherche d'hématurie par bandelettes réactives pour les infections à *S. haematobium*. Ces deux méthodes, couplées à des questionnaires pour la détection de la bilharziose urinaire, permettent d'identifier de façon efficace et à moindre coût les communautés à haut risque d'infection.

- Troisième phase : contrôle de la transmission diminuant le risque d'infection

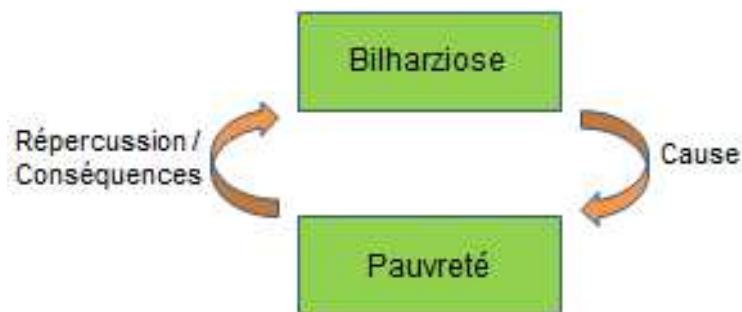
Au fur et à mesure que la performance du programme de lutte avance, l'intensité de l'infection diminue, et les tests diagnostiques doivent gagner en sensibilité. Ainsi, les tests de dépistage utilisés dans les deux précédentes phases ne sont plus adaptés à un niveau plus faible d'endémie. La méthode de détection des anticorps anti-schistosomes apparaît donc comme la méthode de choix malgré les difficultés qu'elle implique, notamment la formation du personnel et un surcoût important.

- Quatrième phase : la surveillance

La lente progression de la bilharziose et ses lésions apparaissant 5 à 15 ans après l'infection, montre la persistance de la morbidité liée aux parasites et ce même après l'élimination des foyers de transmission. Le Japon paraît être un bon exemple, puisque le programme de lutte contre la bilharziose a été un succès et malgré cela, de nombreuses opérations chirurgicales suite à des bilharzioses ont été réalisées dans des anciennes zones d'endémie (Stothard, 2009). Ainsi, les techniques d'imageries médicales sont déterminantes dans la prise en charge des lésions secondaires de la pathologie, associées aux méthodes sérologiques et de diagnostics directs vus précédemment.

Les programmes de lutte contre la bilharziose mis en place par l'OMS ainsi que la facilité d'accès au traitement (praziquantel) et aux tests de dépistage favorisent le contrôle de la parasitose mais restent insuffisants comparés à des pathologies plus « visibles » telles que la malaria, le VIH-sida ou la tuberculose. Les conséquences de la bilharziose dépassent le cadre de la santé publique, et celles sur l'éducation et le développement économique des populations les plus pauvres des zones d'endémie sont encore fortement négligées. En effet, King (2010) a démontré que la bilharziose avait un réel impact économique dans les zones

d'endémie. Elle impacte directement la productivité et la performance au travail des personnes concernées en les affaiblissant, en favorisant le déficit en hémoglobine, en favorisant la malnutrition, en réduisant la tolérance aux efforts physiques bien que les conséquences tardives et sévères restent rares (<1%). De plus elle touche aussi bien la réussite scolaire des enfants que la capacité physique des adultes dans leurs activités manuelles (King, 2010). Les schistosomes entretiennent donc la pauvreté qui elle-même favorise l'entretien de la parasitose (figure 36). La pauvreté réduit les options d'utilisation d'eau saine et augmente les risques d'infections pendant que les infections chroniques et récurrentes réduisent la productivité et accroissent la pauvreté.



**Figure 36 : Cercle « vicieux » de la bilharziose en présence de pauvreté (d'après King, 2009)**

Les difficultés de mise en place et d'efficacité des programmes de contrôle de la bilharziose ainsi que la multiplicité des migrations de population dans un monde globalisé amènent de nombreuses personnes atteintes de l'affection dans des pays industrialisés comme la France et fait de la bilharziose un problème de santé publique également dans les pays d'accueil. Les migrants et professionnels de santé y sont-ils préparés en France ?

## 2.1. En France

La situation en France est très différente de celles des zones d'endémie. En effet, les conditions climatiques ne permettant pas la survie des hôtes intermédiaires, la bilharziose ne peut être endémique en France métropolitaine. Les cas de bilharziose sur le territoire français sont donc uniquement des cas importés, majoritairement par des migrants originaires de ces zones tropicales et subtropicales, mais aussi par des touristes, des expatriés et des voyageurs d'affaires.

La bilharziose est donc relativement rare, et par conséquent mal connue. De plus, très peu de données sont disponibles en France et proviennent principalement des services de parasitologie de centres hospitaliers et des centres de santé accueillant une forte proportion de populations migrantes comme celui du Comede.

Néanmoins, la constante augmentation des mouvements de population due à l'essor de la mondialisation amènera nécessairement à une augmentation des parasitoses telles que la bilharziose dans les pays développés comme la France, et donc à une augmentation des problèmes diagnostics ou de traitements pour les médecins généralistes/spécialistes et plus généralement pour tous les professionnels de santé. En sachant que Ryan *et al.* (2002) estimaient qu'entre 20 et 70% des personnes voyageant des pays industrialisés vers les pays en développement rapportaient une maladie liée à leur voyage bien que la majorité des manifestations cliniques des maladies soient bénignes, entre 1 et 5% des voyageurs étaient malades durant ou à leur retour de voyage sans effectuer de consultation médicale. La sensibilisation des professionnels de santé ainsi que des voyageurs sur les parasitoses telles que la bilharziose est donc probablement insuffisante, notamment en France.

### **2.1.1. Vers une systématisation des tests de dépistage pour les personnes à risque?**

Il n'existe pas en France de recommandations officielles sur la conduite à tenir face à un patient de retour de zone d'endémie. Néanmoins, la Haute Autorité de Santé (HAS), à travers son guide sur la bilharziose compliquée Affection de Longue Durée n°4 (annexe 2), met à la disposition des médecins traitants un outil pragmatique auquel ils peuvent se référer, mais ce document a été conçu dans le but d'établir un protocole d'affection longue durée de bilharziose compliquée et n'a aucun caractère officiel d'un point de vue de la démarche diagnostique à tenir. La méthodologie de dépistage des personnes de retour de zone d'endémie reste donc soumise à la seule décision des praticiens concernés.

En France comme nous l'avons vu précédemment, la bilharziose concerne avant tout les migrants africains en état de précarité sociale (hors du système de remboursement sécurité sociale et couverture médicale universelle), et la majorité de ces patients sont vus et pris en charge soit par les centres hospitaliers, soit par les centres médico-sociaux (HAS, 2007). Or certains d'entre eux comme celui du Comede, ont systématisé leurs tests de dépistage par une recherche d'éosinophiles couplée à un examen parasitologique des urines (plutôt qu'un ECBU) à toutes les personnes originaires d'Afrique de l'Ouest et de l'Est et à un examen parasitologique des selles pour toute personne originaire d'Afrique sub-saharienne et d'Asie du Sud. Cette approche de dépistage permet donc de minimiser le nombre de personnes atteintes non diagnostiquées mais reste une initiative prise par l'association Comede.

L'étude des centres médicaux sociaux de Paris datant de 2003 précédemment citée, avait conclu que si un test de dépistage systématique, similaire à celui du Comede, avait été mis en place dans les consultations de diagnostic et d'orientation des centres médicaux-sociaux de Paris pendant la durée de l'étude, cela aurait permis de détecter une vingtaine de cas

supplémentaire de bilharziose en sus des 25 cas déjà existants soit quasiment 80% d'augmentation du nombre de personnes parasitées.

Mais aucune autre étude réalisée en France à ce jour ne recommande une stratégie de dépistage bien définie de la bilharziose chez les personnes hautement à risque que constituent les migrants originaires de zone d'endémie.

Des recommandations ont pourtant été émises par l'intermédiaire de publications dans d'autres pays industrialisés comme aux Etats-Unis en 2006 et en 2007. En effet, Seybolt et al. ont étudié au centre médical de Boston, entre 1998 et 2002, la prévalence de l'hyper-éosinophilie chez des réfugiés asymptomatiques récemment arrivés sur le territoire américain, son association avec des infections parasitaires et la gestion des hyper-éosinophilies par les professionnels de santé :

- Parmi les 2224 dossiers étudiés, 266 personnes avaient une hyper-éosinophilie (12% du total).
- L'examen parasitologique d'un seul échantillon de selles a permis de mettre en évidence une bilharziose à *S. mansoni* pour 1% des 265 personnes totales, taux augmentés à 5,5% après l'examen de deux à trois échantillons de selles, soit une augmentation de 12 personnes.
- Des examens sérologiques (tests ELISA pour détecter les anticorps anti-schistosomes ayant une sensibilité supérieure à 95%) avaient également été réalisés chez 67 personnes et seulement 15% d'entre elles avaient un résultat positif.

La relation entre la sévérité de l'éosinophilie et la positivité des tests sérologiques à *S. mansoni* n'avait donc pas pu être mise en évidence. Suite à cette étude, les auteurs ont recommandé la réalisation de deux à trois examens parasitologiques des selles couplée à une sérologie de type ELISA chez les migrants originaires de zones d'endémie ayant une hyper éosinophilie (Seybolt et al., 2006).

Une autre étude américaine réalisée par Posey en 2007 auprès de réfugiés originaires du Soudan et de Somalie, a montré que 44% des 462 réfugiés soudanais inclus dans l'étude avaient une sérologie positive (tests FAST-ELISA avec antigènes de *S. mansoni*) et 73% des 100 somaliens. Devant ces taux de séroprévalence très élevés, l'auteur a préconisé un traitement présomptif par praziquantel pour ces réfugiés, voire pour tous les réfugiés originaires de zones d'endémie (Posey, 2007).

Une étude réalisée aux Pays-Bas par Bierman *et al.* (2005) dans le service de consultation de ville de médecine tropicale à Amsterdam entre 1997 et 1999 avait pour objectif de décrire la présentation clinique et biologique des patients atteints de bilharziose.

Parmi les 78 patients inclus dans l'étude, 42 étaient des voyageurs, 20 des immigrés et 16 des expatriés et ils avaient tous une sérologie anti bilharzienne positive (combinaison d'un test IHA et d'un test ELISA). Parmi eux, 39 personnes avaient une hyper-éosinophilie ( $>440/\text{mm}^3$ ), et les examens microscopiques des selles n'ont été réalisés que par 31 d'entre eux. En finalité, 10 bilharzioses ont été diagnostiquées : 3 à *S. mansoni* et 7 à *S. haematobium*.

A l'issue de cette étude, les auteurs ont recommandé d'effectuer une sérologie de préférence six semaines après la dernière exposition chez une personne de retour de zone d'endémie. Si les anticorps anti-schistosomes ne sont pas trouvés, l'infection est à exclure selon eux, considérant que les examens parasitologiques des selles et/ou urines ne possèdent pas assez de sensibilité. Mais si la sérologie est positive, l'examen parasitologique des selles et/ou urines doit être pratiqué.

Ces trois études montrent un aperçu de la diversité des recommandations des techniques de dépistage, mais elles semblent toutes les trois confirmer l'idée qu'un couplage de plusieurs techniques de dépistage est nécessaire pour effectuer un diagnostic de bilharziose à un niveau de sensibilité efficace.

Si une systématisation du diagnostic des personnes à risque devait être mise en place en France, quels seraient les tests diagnostiques à privilégier et quel en serait son coût ?

### **2.1.2. Quels tests utiliser pour un dépistage performant?**

L'hyper-éosinophilie sanguine est une méthode ayant une sensibilité relativement faible, ceci dû au fait que le taux d'éosinophiles varie en fonction du stade de maturation du parasite. Mais le taux suit une évolution caractéristique décrite par la courbe de Lavier précédemment décrite, ainsi l'hyper-éosinophilie constitue donc un élément diagnostic important mais ne peut constituer à lui seul un test de dépistage fiable.

La détection des anticorps anti-schistosomes présente une plus grande sensibilité et spécificité pour le dépistage de l'infection à *S. mansoni*, la sensibilité pour *S. haematobium* semble être nettement inférieure. Néanmoins l'impossibilité pour ce test de différencier une infection ancienne préalablement traitée d'une infection active à traiter reste son inconvénient majeur. L'utilisation seule d'un test sérologique semble être limitée, mais la

combinaison de deux tests sérologiques améliorerait considérablement le dépistage de la parasitose.

Ces tests sont valables pour une détection de tous les schistosomes mais des approches plus spécifiques peuvent être mises en œuvre pour détecter une espèce spécifique.

L'examen parasitologique des selles est considéré comme le test de référence pour le diagnostic de la bilharziose à *S. mansoni*, sa spécificité étant de l'ordre de 100% : elle permet la mise en évidence des œufs du parasite et permet donc d'établir le diagnostic d'infection active à schistosome. Néanmoins, les résultats de ce test restent intimement liés à la qualité de détection et d'identification du technicien de laboratoire. Cette technique possède un avantage non négligeable puisqu'elle permet également le dépistage d'autres parasitoses intestinales associées chez un même patient.

La recherche d'une hématurie par bandelettes réactives, est un test qui en zone de haute endémie, permet de mettre en relation hématurie et infection due à *S. haematobium* mais n'est pas un test doté d'une grande spécificité. La positivité en zone non endémique, liée à la faible prévalence de la pathologie, le rend encore moins spécifique. Il n'est donc pas à privilégier dans une stratégie de dépistage en France.

L'examen parasitologique des urines semble quant à lui avoir une meilleure sensibilité pour la détection des bilharzioses à *S. haematobium* en zone non endémique, mais peut être négatif malgré la présence de l'infection comme le montre un des cas cliniques décrit au C.H.U. de Nancy-Brabois. La qualité de ce test reste lui aussi liée à la qualité d'identification du technicien du laboratoire de biologie médicale.

La stratégie de traitement présomptif plutôt que dépistage, comme elle est suggérée par l'étude américaine de Posey en 2007, semble avoir une bonne efficacité sur les populations originaires de zones d'endémie à haut risque mais ne permet pas d'identifier l'espèce mise en cause dans la pathologie; elle peut avoir son intérêt dans l'exploration de l'évolution de la maladie dans les cas de bilharzioses asymptomatiques. Cette approche prendrait un intérêt plus important en la couplant à un examen parasitologique des selles et/ou urines.

### **2.1.3. Coûts des examens**

Au même titre que dans les zones d'endémie, l'approche cout/efficacité des stratégies de dépistage doit aussi être envisagée en France.

Les examens biologiques de dépistages sont inscrits sur la liste des actes et des prestations remboursables définie par l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale. Chaque acte de biologie médicale est identifié par un code à quatre chiffres. A ce code est affecté une lettre-

clé B unique pour tous les actes de biologie et d'un coefficient, ce coefficient étant précisé en regard de chaque libellé d'examen.

Le prix d'un acte de biologie est donc calculé en multipliant son coefficient par la valeur de la lettre-clé B qui est fixée par la convention nationale des directeurs de laboratoire. En octobre 2011, elle était égale à 0,27 € en France métropolitaine (Cnamts, 2011).

Le cout des examens pour la bilharziose est en 2011 en France métropolitaine est détaillé dans le tableau 15.

**Tableau 15 : Coût des examens pour les schistosomoses en 2011 en France métropolitaine (d'après Cnamts, 2011)**

Intitulé de l'examen	Coefficient	Coût
<u>Examen parasitologique par microscopie:</u>		
- Recherche des œufs de bilharzies	25 B	6,75 €
<u>Sérologie parasitaire:</u>		
- Sérodiagnostic de dépistage	50 B	13,50 €
- Sérodiagnostic de confirmation par Immunoélectrophorèse	120 B	32,40 €
- Sérodiagnostic par Immunempreinte (Western Bolt)	180 B	48,60 €
- Suivi du sérodiagnostic de dépistage et itératif	75 B	20,25 €
- Numération de formule sanguine	32 B	8,60 €

Plusieurs stratégies de dépistage peuvent être mises en place en France notamment:

- Numération de la formule sanguine + Examen parasitologique des urines ou selles = 15,95 € (stratégie 1)
- Numération de la formule sanguine + Examen parasitologique des urines ou selles + sérologie de dépistage = 29,45 € (stratégie 2)
- Traitement présomptif par praziquantel<sup>5</sup> (Biltricide ®) + Examen parasitologique des urines ou selles = 33,68 € (stratégie 3)

---

<sup>5</sup> : A posologie normale (40mg/kg) pour un homme de poids moyen 70 kg, une boîte de praziquantel est nécessaire. Conditionnement (boîte de 6 comprimés de 600mg), prix : 26,93 €

Le ministère de l'intérieur estimait, en 2006, à 331 000 le nombre de ressortissants étrangers vivants sur le sol français originaires d'Afrique sub-Saharienne (9,1% du total des immigrants), en augmentation de plus de 56% depuis 1999 (Regnard, 2009).

Ainsi la mise en place d'un dépistage systématique de la bilharziose pour toutes les personnes originaires d'Afrique sub-Saharienne coûterait :

- 6,8 millions d'euros dans le cadre de la stratégie 1
- 10 millions d'euros dans le cadre de la stratégie 2
- 11,4 millions d'euros dans le cadre de la stratégie 3

La stratégie de traitement présomptif par praziquantel apparaît comme la plus onéreuse et représenterait une dépense (hors coûts de matériel et de temps de travail du personnel) d'approximativement 11,4 millions d'euros, quand le dépistage par numération de la formule sanguine (hyper-éosinophilie) couplé à un examen parasitologique des urines ou selles coûterait environ deux fois moins cher (6,8 millions d'euros)

La différence entre la stratégie 2 et la stratégie 3 montre que l'écart financier n'est pas significatif aux vues des différences d'approches de dépistage. Ainsi, le surcoût représenté par un traitement présomptif de tous les migrants originaires de zone d'endémie (1,4 millions d'euros) n'est pas si évident que cela en termes financiers même si il implique d'autres difficultés comme celle de l'acceptation de la prise d'un traitement alors que le patient est potentiellement « sain ».

Rapportés aux coûts de prise en charge de la bilharziose des 166 personnes étant en ALD<sub>4</sub> pour l'année 2007 (0,54 millions d'euros), ces trois stratégies de dépistages systématiques semblent onéreuses. Mais si l'on compare aux chiffres recalculés précédemment sur la part des hémodialyses dues à des schistosomoses compliquées selon Deniaud *et al.* (2003) (2%), le coût de prise en charge des bilharzioses compliquées en France serait nettement supérieur, de l'ordre de 3,5 millions d'euros annuels, et là la systématisation d'un test de dépistage ou d'un traitement présomptif pourrait avoir un intérêt de santé publique et financier non négligeable.

Néanmoins, cette analyse des coûts ne permet en aucun cas de conclure à quelque avantage financier de la réalisation d'un traitement présomptif ou d'une stratégie de dépistage systématique par rapport au coût global des soins médicaux.

La stratégie de dépistage de la bilharziose reste à déterminer en France. Des études comparatives de la qualité des différents tests diagnostiques devraient être entreprises et

permettraient d'évaluer les sensibilités et spécificités de chacun d'entre eux. De plus, une étude sur l'intérêt économique et médical du bénéfice d'un dépistage/traitement présomptif par rapport aux coûts des soins médicaux liés à la bilharziose permettrait d'aiguiller les autorités de santé pour le choix de la stratégie de dépistage à entreprendre. Enfin, la sensibilisation sur la pathologie, son mode de transmission et ses conséquences sur la santé humaine auprès des professionnels travaillant en laboratoires d'analyses médicales, des voyageurs et migrants de retour de zones d'endémie, pourrait être renforcée et permettrait ainsi de développer des comportements dits préventifs à l'égard de la pathologie chez les personnes se rendant en zone d'endémie.

## **CONCLUSION**

La bilharziose est une infection parasitaire qui touche plus de 200 millions d'individus dans le monde, majoritairement en Afrique Sub-Saharienne.

Les schistosomoses induisent de graves complications (hypertension portale ou complications urogénitales principalement) qui restent silencieuses pendant une longue période et concernent 20 millions de personnes. En fonction de l'espèce du parasite impliquée dans la pathologie, la bilharziose revêt trois formes distinctes : la bilharziose urogénitale liée à *S. haematobium*, la bilharziose intestinale liée à *S. mansoni* ou dans une moindre mesure à *S. intercalatum* et la bilharziose artério-veineuse liée à *S. japonicum* ou *S. mekongi*. De plus, elle peut interagir avec d'autres pathologies graves telles que le VIH (en accélérant son processus de réPLICATION) ou le virus de l'hépatite B (en aggravant l'atteinte hépatique des patients).

La bilharziose d'importation en France métropolitaine est principalement retrouvée sous sa forme chronique et touche en particulier les migrants originaires de zones d'endémie, notamment d'Afrique sub-Saharienne comme l'illustrent bien les trois cas cliniques retrouvés au CHU de Nancy durant ces cinq dernières années. Cette population, le plus souvent en grande précarité sociale, administrative, est en plus confrontée à des difficultés d'accès aux soins ce qui ne fait que renforcer les inégalités de santé.

La sécurité sociale a en partie pris conscience de l'enjeu de santé publique qu'elle représente en incluant sa prise en charge dans la liste des affections de longue durée sous l'appellation « bilharziose compliquée ».

Mais la bilharziose est sous-dépistée en France métropolitaine et les données de prévalence et de morbidité sont très rares et limitées aux services spécialisés des établissements hospitaliers et des centres médicaux-sociaux. Ce manque de données traduit l'insuffisance de l'attention portée à la pathologie par le corps médical et la sécurité sociale. Le renforcement de la sensibilisation, la formation et l'information des professionnels de santé sont donc importants à mettre en œuvre dans les années à venir afin d'améliorer le dépistage de cette pathologie.

Les examens de dépistage sont pourtant nombreux aujourd'hui mais il est important que des recommandations apparaissent en France afin de maximiser la qualité de son diagnostic et ainsi éviter de nombreuses complications pour les patients concernés et des surcoûts pour l'assurance maladie.

La systématisation des tests de dépistages chez tous les migrants originaires de zone d'endémie a pourtant été recommandée par de nombreuses études et mise en place par d'autres pays des zones tempérées, mais reste limitée, en France, à des centres médicaux-sociaux tels que celui du Comede. Son extension aux hôpitaux accueillant une forte population de migrants originaires de zones d'endémie ou la mise en place d'un traitement présomptif par praziquantel pour tous ces individus permettrait un contrôle efficace de la pathologie. Néanmoins, ces campagnes auraient un coût non négligeable et des études évaluant leur rapport coût/efficacité permettraient d'avoir une vision claire de la situation et pourraient orienter les autorités de santé dans leur choix.

Le développement d'un vaccin destiné aux enfants, actuellement en phase III d'essais cliniques, paraît être le moyen le plus efficace pour combattre la pathologie en zone d'endémie et aussi diminuer les cas d'importation dans les pays tempérés. Les résultats de ces études cliniques prévus pour la fin d'année 2012 sont donc très attendus et leur positivité permettrait d'effectuer une avancée considérable dans la lutte contre la bilharziose.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- Algayres J.P., Daly J.P. et Laverdant C.** *Formes aigües de primo-invasion bilharzienne.* La Revue du Praticien, 1993 ; 43(4):440-443
- Alonso D., Munoz J., Gascon J., Valls M. E., Corachan M.** *Failure of standard treatment with praziquantel in two returned travelers with Schistosoma haematobium infection.* Am. J. Trop. Med. Hyg., 2006; 74:342-344
- Ambroise-Thomas P., Goullier A., Bonneville B., Couderc P.** *Bilharziase à Schistosoma mansoni évolutive 30 ans après l'infestation.* Nouv. Presse Médicale, 1979 ; 8:41
- Andrews P.** Praziquantel : mechanisms of anti-schistosomal activity. Pharmacol Ther 1985 ; 29:119-56
- Anofel** Enseignement de Parasitologie et Mycologie, 2<sup>ème</sup> édition, 2006, disponible sur :[consulté le 5 juillet 2011]
- Ansart S., Perz L., Vergely O., Danis M., Bricaire F., Caumes E.** *Illness in Travelers Returning from the Tropics: A Prospective Study of 622 Patients.* J. Travel. Med., 2005; 12:312-318
- Ashley E.A., White N.J.** *Artemisinin-based combinations.* Curr Opin. Infect. Dis., 2005;18 :531-536
- Basset D., Bazelly, Fouret P., Roux P., Broquie F., Lancastre F.** *Bilharziase pulmonaire à S. mansoni avec altération de l'état général.* Med. Trop., 1986, 46 ; 4:405-408
- Berquist R., Johansen M. V., Utzinger J.** *Diagnostic dilemmas in helminthology: what tools to use and when?* Trends Parasitol. 2009 ; 25(4) :151-156
- Bierman W. F., Weststeyn J. C., Van Gool T.** Presentation and Diagnostic of Imported Schistosomiasis: Relevance of Eosinophilia, Microscopy for Ova, and Serology. J. Travel. Med., 2005 ;12 :9-13
- Billard M.** *Paléopathologie et paléoépidémiologie : principes et méthodes.* Master 1 « Histoire, philosophie et didactique des sciences », Option: philosophie du soin et anthropologie médical, année 2009-2010, disponible sur <http://anthropologie-et-paleopathologie.univ-lyon1.fr>, [consulté le 15 juin 2011]

**Bouillard C., Miegeville M, Vermeil C.** *Etudes in vivo et in vitro des relations entre schistosoma et certaines souches d'entérobactéries.* Bull. Soc. Pathol. Exot., 1982 ; 75:426-433

**Bouillac M.** *Diagnostic immunologique des schistosomes : étude comparée de l'IFI sur l'antigène adulte et de l'ELISA avec antigène ovulaire.* Bull. soc. Pathol. Exo., 1981 ;74:668-678

**Bourré P.** *Parasitoses urinaires.* Paris, Annales d'urologie, 2005 ; 39(6), 232-246

**Bourré P.** *Symptômes et évolution de l'infection à Schistosoma mansoni.* Rev. Prat., 1993, 43 ; 46:440-3

**Brooker S.** *Spatial epidemiology of human schistosomiasis in Africa : risk models, transmission dynamics and control.* Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2007; 101(1):1-8

**Brooker S., Kabatereine N. B., Gyapong J. O., Stothard J. R., Utzinger J.** *Rapid mapping of schistosomiasis and other neglected tropical diseases in the context of integrated control programmes in Africa.* Parasitology, 2009:1-12

**Bruun B., Aagaard-Hansen J.** *The social context of schistosomiasis and its control.* WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical diseases, 2008, p 34

**Butterworth A.E.** *Immunology of schistosomiasis.* In : Jordan P, Webbe G, Sturrock FS. Human schistosomiasis. Wallingford: CAB International, 1993, p 331-366

**Capron A., Capron M., Riveau G.** *Vaccine development against schistosomiasis from concepts to clinical trials.* British Medical Bulletin, 2002 ; 62:139–148

**Carbon C., Regnier B., Saimot G., Vilde J.L., Yeni P.** *Antibilharziens in Médicaments anti-infectieux.* Médecine sciences, Editions Flammarion, 1994, p 391-397

**Chevalier B., Martet G., Nicolas X., Klotz F.** *Schistosomoses – Encyclopédies Médico-Chirurgicale.* Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Maladies Infectieuses, 2002, 8-513- A-10, p 20

**Chippaux J.P., Campagne G., Garba A., Vera C.** *Intérêt des indicateurs d'évaluation rapide au cours de la surveillance d'un traitement à large échelle contre Schistosoma haematobium.* Bull. Soc. Pathol. Exot., 2001; 94:36-41

**Chitsulo L., Engels D., Montresor A., Savioli L.** *The global status of schistosomiasis and its control.* Acta Trop., 2000; 77(1):41-51

**Cioli D., Pica-Mattoccia L., Archer S.** *Antischistosomal drugs: past, present ... and future?* Pharmacol. Ther., 1995; 68:35-85

**Cioli D., Pica-Mattoccia L., Archer S.** *Drug resistance in schistosomes.* Parasitol Today, 1993; 9:162-166

**CMIT Bilharzioses (Schistosomoses).** In E. PILLY, Edition Vivactis Plus, 2010; 113:436-439

**Comité medical pour les Exilés (Comede)** *Rapport 2009 sur la santé des exilés.* Comede, Kremlin-Bicêtre, 2009, 65p.

**Corachan M.** *Schistosomiasis and international travel.* Clin. Infect. Dis., 2002; 35:446-450

**Cox F. E.** *History of Human parasitology.* Clinical Microbiology Reviews, 2002; 4(15):595-612

**Danso-Appiah A., De Vals S. J.** *Interpreting low praziquantel cure rates of Schistosoma mansoni infections in Senegal.* Trends Parasitol., 2002; 18 :125-129

**De Gentile L., Cimon B., Chabasse D.** *Schistosomoses.* Encycl. Méd.Chir., Maladies infectieuses, 1996 ; 8-513-A-10 :651-670

**Deniaud F., Collignon A., Guesnon M. S., Squinazi F., Rouvier J., Derouineau J., Ayache B.** *La schistosomose urinaire chez des migrants ayant consulté dans des centres médico-sociaux de Paris.* Bull. Soc. Pathol. Exot., 2006; 99(2) :110-112

**Dessein A., Marquet S., Hillaire D., Rodrigues V., Abel L.** *Susceptibilité génétique aux infections parasitaires humaines : étude de la bilharziose.* Annales de l'Institut Pasteur, 1996; 7(1):59-62

**Doenhoff M. J., Pica-Mattoccia L.** *Praziquantel for the treatment of schistosomiasis: its use for control in areas with endemic disease and prospects for drug resistance.* Expert. Rev. Anti. Infect. Ther., 2006; 4:199-210

**Doumenge J.P., Mott K.E. et al.** *Atlas de la répartition mondiale des schistosomiases.* CNRS, OMS, Presses Universitaires de Bordeaux, 1987

**Duong TH, Barabès A., Bacq Y., Fournon M., Combescot C.H.** *La bilharziose à Schistosoma mekongi le long du fleuve Mekong et de ses affluents Mun et Tonle Sep.* Méd trop 1987 ; 47:321-328

**Elliot DE.** *Schistosomiasis. Pathophysiology, diagnosis and treatment.* Gastroenterol Clin. North Am., 1996 ; 25:599-625

**Fenwick A.** *New initiative against Africa's worms.* Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2006; 100:200-207

**Fenwick A., Webster J.P.** *Schistosomiasis: challenges for control, treatment and drug resistance.* Curr. Opin. Infect. Dis., 2006; 19:577-582

**Fenwick A., Webster J. P., Bosque-Oliva E., Blair L., Fleming F. M., Zhang Y., Garba A., Stothard J. R., Gabrielli A. F., Clements A. C. A., Kabatereine N. B., Toure S., Dembele R. , Nyandindi U., Mwansa J., Koukounari A.** *The Schistosomiasis Control Initiative (SCI): rationale, development and implementation from 2002-2008.* Parasitology, 2009; 136:1719-1730

**Finkelstein J.L., Schleinitz M.D., Carabin H., McGarvey S.T.** *Decision-Model Estimation of the Age-Specific Disability Weight for Schistosomiasis Japonica: A Systematic Review of the Literature.* PLoS. Negl. Trop. Dis., 2008; 2(3): e158.

**Garba A.** *Les techniques de diagnostic rapide dans la bilharziase urinaire.* In : La lutte contre les schistosomoses en Afrique de l'ouest. Editions IRD, 2000, p 47-51

**Garcia L. S.** *Diagnostic Medical Parasitology Fifth Edition.* American Society for Microbiology Press, 2007, p 445-477

**Gendrel D.** *Interaction des salmonelles et des bilharzies.* Rev. Prat., 1993 ; 43:450-452

**Gentilini M., Dufflo B.** *Les maladies parasitaires : les schistosomes.* Médecine tropicale. Cd-Rom AUPFEL, 2000

**Goasgen J., Antoine H.M., Saliou P.** *Bilharziose cérébrale à Schistosoma mansoni.* Rev. Neurol., 1984 ; 140:293-295

**Grassé P.P.** *Traité de zoologie : Anatomie, systématique, biologie.* Editions Masson et Cie, 1968, Tome V, fascicule III, 512-3

**Grossetete G., Diabate I., Pichard E., Keita S., Vignon M, Meyran M.** *Manifestations cutanées des bilharzioses. A propos de 24 observations au Mali.* Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiale, 1989 ; 82:225-232

**Gryseels B.** *Human schistosomiasis.* Lancet, 2006; 368: 1106-1118

**Hafez M., Aboul Assan S., El-Tahan H.** *Immunogenetic susceptibility for post schistosomal hepatic fibrosis.* Am. J. Trop. Med. Hyg., 1991 ; 44:4234-4233

**Jia T.W., Zhou X.N., Wang X.H., Utzinger J., Steinmann P., Wu X.H.** *Assessment of the age-specific disability weight of chronic schistosomiasis japonica.* Bull. World Health Organ., 2007; 85(6):458-65.

**Kave B.** *The metabolism of oxamniquine : a new schistosomicide.* Annals of Tropical medicine and Parasitology, 1999: 324-327

**Kick G., Schaller M., Korting HC.** *Late cutaneous schistosomiasis representing an isolated skin manifestation of S. mansoni infection.* Dermatology, 2000 ; 200:144-146

**King C.H.** *Parasites and poverty: the case of schistosomiasis.* Acta Tropica, 2010: 113:95-104

**King CH., Dangerfield-Cha M.** *The unacknowledged impact of chronic schistosomiasis.* Chronic illness, 2008; 4:65-79

**King CH., Dickman K., Tisch D. J.** *Reassessment of the cost of chronic helminthic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis.* Lancet 2005; 365:1561-1569

**Klotz F., Debonne J.M.** *Bilharzioses.* Revue du Praticien Médecine Générale, 1996 ; 10:43-50

**Klotz F., Chevalier B., Debonne J.M.** *Bilharziose hépatique (schistosomiase hépatique).* Encycl. Med. Chir., Hépatologie, 2002 , 7-030-A-10, p 16

**Klotz F., Hovette P., Mbaye P.S., Fall F., Thiam M., Cloatre G.** *Les manifestations pulmonaires des schistosomiases.* Rev. Pneumol. Clin., 1998 ; 54:353-358

**Kusel J., Hagan P.** *Praziquantel; its use, cost and possible development of resistance.* Parasitol. Today, 1999; 15:352-353

**Lambertucci Jr., Raves A. A. M. Serufo J. C., Ger Spacher-Lara R., Brasileiro-Filho G., Teiseira R., Antunes C. M. F., Goes A. M., Coelho P. M. Z.** *Schistosomiasis and associated infections.* Mem. Inst –Oswaldo crue, 1998, 93(1):135-139

**Lapierre J., Keita A.** *A propos du traitement de 700 cas de bilharziose par les médicaments récents : oxamnique, oltipraz, praziquantel.* Bull. Soc. Path. Exo., 1993 ; 76: 526-533

**Larivière M.** Les bilharzioses in Parasitologie tropicale : Les grandes endémies. Editions Farcher, Paris, 1998, 101-116

**Laville M.** *L'insuffisance rénale chronique terminale en France.* Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Institut de Veille Sanitaire, 2010, n°9-10

**Lee K.F., Hsueh S., Tang M.H.** *Schistosomiasis of the ovary with endometriosis and corpus hemorrhagicum:a case report.* Chang Keng I Hsueh Tsa Chih, 2000 ; 23:438-441

**Lengeler C. Utzinger J., Tanner M.** *Questionnaires for rapid screening of schistosomiasis in sub-Saharan Africa.* Bull. World Health Organisation, 2002; 80:235-242

**Li Y.S., Chen H.G., He H.B., Hou X. Y., Ellis M., McManus D. P.** A double-blind field trial on the effects of arthrometer on Schistosoma japonicum infection in a highly endemic focus in southern China. Acta. Trop., 2005; 96:184-190

**Lim K.C., Sun S.E., Bahgat M., Bucks D., Guy R., Hinz R.S. Cullander C., McKerrow J.H.** *Blockage of skin invasion by schistosome cercariae by serine protease inhibitors.* Am. J. Trop. Med. Hyg., 1999 ; 60:487-492

**Linehan M. Hanson C., Weaver A., Baker M., Kabore A., Zoerhoff K. L., Sankara D., Torres S., Ottesen E. A.** *Integrated implementation of programs targeting neglected tropical diseases through preventive chemotherapy: proving the feasibility at national scale.* American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2011, 84:5-14.

**Lyke K.E., Dicko A., Dabo A. Sangare L., Kone A., Coulibaly D., Guindo A., Traore K., Daou M., Diarra I., Sztein M. B., Plowe C. V., Doumbo O. K.** *Association of Schistosoma Haematobium Infection with Protection against Acute Plasmodium Falciparum Malaria in Malian Children.* Am. J. Trop. Med. Hyg., 2005 ; 73:1124–1130.

**Mansy S. S.** *Cellular constituent intercellular adhesion in S. mansoni granuloma : an ultrastructural study.* J. Egypt Soc. Prarasitology, 1998; 28:169-181

**Mc Cullough F. S., Gayral P. H., Duncan J., Christie J. D.** *Molluscicides in schistosomiasis control .* Bulletin of the World Health Organization, 1980; 58 (5): 681-689

**Michaud C. M. Gordon W. S., Reich M. R.** *The global burden of disease due to Schistosomiasis.* Cambridge, Massachusetts, USA. Disease Control Priorities Project (DCPP) working paper n°19, 2003, 40 p

**Mott K. E.** *Schistosomiasis.* Edited by Murray CJL., Lopez AD, Mathers CD. The global epidemiology of infectious diseases (WHO), 2004; 12:349-391

**N'Goran E. K., Utzinger J., Gnaka H. N., Yapi A., N'Guessan N. A., Kigbafori S. D., Lengeler C., Chollet J., Shuhua X., Tanner M.** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral arthrometer for the prevention of patent *Schistosoma haematobium* infections. AM. J. Trop. Med. Hyg., 2003; 68 :24-32

**Nozaïs J-P., Danis M., Gentilini M.** Symptômes et évolution de l'infestation à *Schistosoma haematobium* vue en métropole. La Revue du Praticien, 1993, 43(4):428-431

**Nozaïs J-P., Datry A., Martin D.** Traité de parasitologie médicale. Editions Pradel, 1996, 729-277

**Obeng B. B.** Application of a cirulating-cathodic-antigen (CCA) strip test and real-time PCR, in comparison with microscopy, for the detection of *Schistosoma haematobium* in urine samples from Ghana. Ann. Trop. Med. Parasitol., 2008; 102(7):625-633

**OMS** Lutte contre la Schistosomiase : 2<sup>e</sup> rapport du Comité d'experts. Bull. OMS, 1993 ; 71(6) :657-662

**Pelloux H., Ambroise –Thomas P.** Diagnostic biologique de l'infestation à *Schistosoma*. La Revue du Praticien, 1993, 43(4):444-449

**Peter W., Pasvol G.** Médecine tropicale et parasitologie. Editions Médecine Sciences-Flammarion, 2004, p 129-142

**Picot H.** The campaign against schistosomiasis. La Revue du Praticien, 1993; 43(4):462-465

**Regnard C.** La population étrangère vivant en France. Infos immigrations n°10. Ministère de l'immigration, l'intégration, l'asile et le développement solidaire, 2009, 4 p., disponible sur <http://www.immigration.gouv.fr/> [consultée le 10 novembre 2011]

**Renoult A. J.** Notice sur l'hématurie qu'éprouvent les Européens dans la Haute-Egypte et la Nubie. Y. Gén. Méd. Chir. Pharm., 1803; 17:366-372.

**Rey L.** Non-human vertebrate hosts of *S. mansoni* in Brazil. Res. Rev. Parasitol, 1993 ; 53: 13-25

**Richard-Lenoble D., Duong T. H.** Bilharzioses ou schistosomiases. La Revue du Praticien, 2007 ; 57(2):149-155

**Riveau G., Dupré L.** Les Schistosomiases. Annales de l'Institut Pasteur. Editions Elsevier Actualités, 1999. 10(1): 5-26.

**Rollinson D.** *Biology of schistosomes and their hosts*. Natural history museum, 2010, disponible sur : <http://www.nhm.ac.uk/projects/schistosomes/> [consulté le 11 juillet 2011]

**Ross A. G. P.** *Schistosomiasis* N. Engl. J. Med. 2002; 346(16):1212-1220

**Sabatier P.** *Pseudo tumeur cérébrale, manifestation isolée d'une Bilharziose à S. mansoni chez l'Européen*. Bull. Soc. Path. Exo., 1993 ; 76:509-513

**Secor W. E.** *Interactions between schistosomiasis and infection with VIH-1*. Parasite Immunology, 2006; 28: 597-603

**Seybolt L. M., Christiansen D., Barnett E. D.** *Diagnostic Evaluation of Newly Arrived Asymptomatic Refugees with Eosinophilia*. Clin. Infect. Dis. 2006; 42(3):363-367

**Shi M.Z., Yu D.B., Wei W.Y., Zhang C., He H., Yang G., Li G., Ren M.** *Experimental study on susceptibility of praziquantel against Schistosoma japonicum in repeated chemotherapy areas in Dongting Lake region*. Chin. J. Schisto. Contr., 2004; 16:171-173

**Silva L. M., Fernandes A. L., Barbosa A. Jr., Oliveira I. R., Andrade Z. A.** *Significance of schistosomal granuloma modulation*. Mem Inst. Oswaldo Cruz, 2000 ; 95:353-361

**Sokhna C, Le Hesran J. Y., Mbaye P. A., Akiana J., Camara P., Diop M., Ly A., Druilhe P.** *Increase of malaria attacks among children presenting concomitant infection by Schistosoma mansoni in Senegal*. Malar. J., 2004 ; 3:43.

**Stelma F. F., Sall S., Daff B., Sow S., Niang M., Gryseels B.** *Oxamniquine cures Schistosoma mansoni infection in a focus in which cure rates with praziquantel are unusually low*. J. Infect. Dis., 1997 ; 176:304-307

**Stohard J. R.** *Improving control of African schistosomiasis: toward effective use of rapid diagnostic tests within an appropriate disease surveillance model*. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2009; 109(4):325-332

**Sy I., Diawara L., Ngabo D., Barbier D., Dreyfuss G., Georges P.** *Schistosomiasis in school children in the Bandafassi region of East Senegal*. Médecine Tropicale, 2008 ; 68(3):267-71

**Theron A.** *Les schistosomes et leurs hôtes : Apport des marqueurs moléculaires à la connaissance de leur phylogéographie, épidémiologie et écologie*. Bulletin de la société zoologique de France, 2005 ; 130(2):205-218

**Touze J., Kacou M.** *Cœur pulmonaire aigu Bilharzien à Schistosoma mansoni*. Bull. Soc. Patho. Exo., 1984 ; 77:666-672

**Traoré M.** *Importance des aménagements hydrauliques dans la transmission des schistosomoses*. La lutte contre les schistosomoses en Afrique de l'Ouest, Editions IRD, 2000: 23-28

**Utzinger J., N'Goran E.K., N'Dri A., Lengeler C., Xiao S., Tanner M.** *Oral arthemeter for prevention of Schistosoma mansoni infection : randomised controlled trial*. Lancet, 2000; 355:1320-1325

**Utzinger J., Raso G., Brooker S., De Savigny D., Tanner M., Ornbjerg N., Singer B. H., N'Goran E. K.** *Schistosomiasis and neglected tropical diseases: towards integrated and sustainable control and a word of caution*. Parasitology, 2009; 136(13):1859-1874

**Van der Werf M. J., De Vlas S. J. Brooker S., Looman C. W. N., Nagelkerke N. J. D., Dik J., Habbema J. D. F., Engels D.** *Quantification of clinical morbidity associated with schistosomoe infection in sub-Saharan Africa*. Acta Tropica, 2003; 86(2-3):125-139

**Van Etten L., Kremsner P. G., Krijger F. W., Deelder A. M.** *Day-to-day variation of egg output and schistosome circulating antigens in urine of Schistosoma haematobium, infected school children from Gabon and follow up after chemotherapy*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1997 ; 57: 337-341

**Whitty C. J., Mabey D. C., Armstrong M., Wright S. G., Chiodini P. L.** *Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country*. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2000; 94:531-4

**WHO** *Soil transmitted helminthiasis. Progress report on number of children treated with antihelminthic drugs: an update towards the 2010 global target*. Weekly Epidemiological Record, 2008;82:237-252

**WHO** *Report of the WHO informal consultation on schistosomiasis in low transmission areas: control strategies and criteria for elimination*. OMS, Londres, 2000, 56p.

**WHO** *Bench Aids for the Diagnosis of Intestinal Parasites*. Plate 4, 1994

**WHO** *Public health impact of schistosomiasis : disease and mortality*. Bulletin OMS, 1993, 71 (6):657-662

## WEBOGRAPHIE

**Assurance maladie** *Guide de l'Assurance maladie : ALD<sub>30</sub> Affection longue durée exonérantes.* Recommandation du Haut Comité Médical de la Sécurité Sociale, 2002, 104p. disponible sur [http://www.handroit.com/ALD30\\_recommandations\\_HCMSS\\_avril2002.pdf](http://www.handroit.com/ALD30_recommandations_HCMSS_avril2002.pdf) [consulté le 1er septembre 2011]

**Aubry P.** *Diagnostic des bilharzioses en phase d'invasion place de la sérologie.* In : lettre d'information du diplôme et de la capacité de médecine tropicale des pays de l'océan indien, 2007, n°10, disponible sur <http://medecinetropicale.free.fr/cours/letinfo10.htm> , [consulté le 4 août 2011]

**Banas S. et Collomb J.** *Atlas de parasitologie médicale*, 2007, disponible sur <http://www.parasitologie.uhp-nancy.fr>, [consulté le 12 juin 2011]

**Bilhvax** *Bilhvax : un vaccin contre les schistosomes*, Inserm U 547, 2011, disponible sur <http://www.bilhvax.inserm.fr/> [consulté le 3 septembre 2011]

**CDC Parasites and Health: Schistosomiasis.** Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern, Division of Parasitic Disease, 2010, disponible sur <http://dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Schistosomiasis.htm> [consulté le 6 juillet 2011]

**Cnamts** *Données statistiques, affection longue durée (ALD).* Mise à jour 6 septembre 2011. Disponible sur <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2009.php> [consultée le 9 septembre 2011]

**Cnamts** Disponible sur [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI) [consulté le 19 octobre 2011]

**HAS** *Liste des actes et prestations – ALD<sub>4</sub> « Bilharziose compliquée».* 2011, 11 p., disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bilharziose\\_final\\_lap\\_janvier\\_2008.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bilharziose_final_lap_janvier_2008.pdf) [consultée le 3 septembre 2011]

**HAS** *Bilharziose compliquée.* Guide affection de longue durée, 2007, actualisé février 2011, disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_609559/ald-n4-bilharziose-compliquee](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_609559/ald-n4-bilharziose-compliquee) [consultée le 15 juillet 2011]

**OMS** Weekly Epidemiological record, n°9, 2011; 86:73-80 , disponible sur <http://www.who.int/wer> [consulté le 17 août 2011]

**OMS.** *Schistosomiase.* Aide-mémoire, février 2010, n°115 disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/fr/index.html> [consulté le 16 juillet 2010]

**OMS** *Schistosomiase et géohelminthes : prévention et lutte. Rapport d'un comité d'experts de l'OMS.* OMS, Série de rapports techniques; 912, 2004, 77p.

**OMS** *Parasitologie médicale techniques de base pour le laboratoire*, 1993, disponible sur [http://whqlibdoc.who.int/publications/9242544108\\_%28part1%29.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/9242544108_%28part1%29.pdf) [consulté de 25 juillet 2010]

**Secrétariat général à l'Immigration et à l'Intégration** *Atlas national des populations immigrées : PRIP 2010-2012.* Ministère de l'Intérieur, de l'Outre-Mer, des Collectivités Territoriales et de l'Immigration, Département des statistiques, des études et de la documentation, 2011, disponible sur <http://www.immigration.gouv.fr/> rubrique RESSOURCES / Études&Statistiques [consultée le 25 septembre 2011]

**WHO** State of the art of vaccine research and development. *Initiative for Vaccine Research*, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, 2006, disponible sur [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/) [consulté le 28 août 2011]

## ANNEXES

### Annexe 1 : Notice du test permettant le sérodiagnostic de la bilharziose par hemagglutination indirecte, bilharziose Fumouze®

(1/2)



#### SÉRODIAGNOSTIC DE LA BILHARZIOSE PAR HEMAGGLUTINATION INDIRECTE

**BUT DU TEST :**  
**BILHARZIOSE FUMOUZE®** permet la détermination quantitative, par hemagglutination indirecte, des anticorps sériques de malades atteints de bilharziose (bilharziose humaine), *Schistosoma haematobium* (localisation urinaire) et *Schistosoma intercalatum* (localisation rectale).

**PRINCIPE :**  
**BILHARZIOSE FUMOUZE®** est basé sur le principe de l'hémagglutination indirecte. Les hématoïdes sensibilisés sont constituées d'hématoïdes de mouton recouverts par un antigène *Schistosoma mansoni*. La présence d'anticorps sériques spécifiques entraîne une agglutination des hématoïdes sensibilisés qui se traduit par un voile rouge / marron (appelé la capsule). En l'absence d'anticorps spécifiques, ces hématoïdes sédimentent au fond de la capsule sous la forme d'un amneau. Les hématoïdes non sensibilisés assurent la spécificité de la réaction et permettent d'éliminer les interférences dues aux agglutinines naturelles, anti-mouton (hétéronoccorps de *Forsomia*), anticorps de la monouncéose infectieuse...).

La réaction s'effectue en microplaque à fond en U. La manipulation est simple et rapide. Les résultats sont obtenus en 2 heures.

**COMPOSITION DU COFFRET :**

- Hématoïdes sensibilisés (origine animale).
- Hématoïdes non sensibilisés (origine animale).
- Tampon phosphate pH 7.2
- Adsorbant (origine animale).
- Contrôle positif titré (origine animale).
- 2 microplaques à fond en U
- 2 compte-gouttes spéciaux
- Notice d'utilisation

**Remarques :** - Utiliser exclusivement les compte-gouttes fournis dans le coffret.

- Ne pas interchanger les compte-gouttes entre les hématoïdes sensibilisés et les hématoïdes non sensibilisées.

**MATERIEL NÉCESSAIRE MAIS NON FOURNI :**

- Micropatelle multicanal distribuant 50 µL.
- Conteneur pour déchets contaminés
- Tubes à hémostyse
- Centrifugeuse

#### STOCKAGE DES RÉACTIFS :

Les réactifs sont pliés à température ambiante.

Ils doivent être stockés à +2°...+8°C, jusqu'à la date de péremption indiquée sur le coffret. Ne pas congeler.

#### RECUEIL / PRÉPARATION / CONSERVATION DES ÉCHANTILLONS :

Utiliser du serum fraîchement prélevé.

Les échantillons sanguins peuvent être conservés 24 heures à +2°...+8°C. Si le test n'est pas effectué dans les 24 heures qui suivent le prélèvement, ils doivent être congelés à -20°C. Il est recommandé de préparer des aliquots pour éviter les congélations et décongélations successives.

Ne pas décomplémenter le serum.

Ne pas utiliser de serum hémolyté, trouble ou contaminé.

#### PRÉCAUTIONS D'UTILISATION :

- Pour usage *in vitro*.
- Pour usage professionnel uniquement.
- Ne pas utiliser de réactifs ni de controles provenant de lots différents.
- Respecter les instructions de la notice d'utilisation.
- Laisser les réactifs et les échantillons revenir à température ambiante avant d'effectuer le test.

- Agiter soigneusement les suspensions d'hématoïdes avant utilisation.
- Lors de la distribution des suspensions d'hématoïdes, veiller à ce que les compte-gouttes soit parfaitement vertical. Vérifier l'absence de bulles d'air dans les gouttes, afin que les volumes délivrés soient constants.
- En cas deversement accidentel de la plan de travail à l'aide de papier absorbant et rincer avec de l'eau. En cas de versement accidentel de sérum, nettoyer le plan de travail à l'aide d'eau de Javel et de papier absorbant.
- Eviter tout contact de réactif avec la peau, les yeux et les muqueuses. Ne pas ingérer.
- Les serums, les réactifs ainsi que le matériel et les produits contaminants doivent être éliminés dans un conteneur pour déchets contaminés, selon les recommandations et la réglementation en vigueur.
- Tous les réactifs, sauf le tampon phosphate, contiennent du sucre et manipuler avec précaution. Ils doivent être considérés comme potentiellement infectieux et manipuler avec précaution.

**MODE OPERATOIRE :**  
Laisser les réactifs et les serums à analyser revenir à température ambiante avant utilisation.

#### 1. Préparation d'une dilution mère du sérum à analyser (1/40)

- Distribuer dans un tube à hémostyse et mélanger :
  - \* 50 µL de sérum à analyser ;
  - \* 1,95 mL de tampon phosphate.

#### 2. Réalisation du test sur microplaque

- a. A l'aide d'une micropatelle multicanal, distribuer 50 µL de tampon phosphate dans 8 capsules de la microplaque.
- b. Distribuer 50 µL de la dilution mère du sérum dans la 1<sup>re</sup> capsule.
- c. Mélanger avec le tampon et reporter, de préférence à l'aide d'un micro-diluteur ("ulipot"), 50 µL de la 1<sup>re</sup> capsule dans la 2<sup>nde</sup>, de la 2<sup>nde</sup> dans la 3<sup>nde</sup>, et ainsi de suite jusqu'à la 6<sup>me</sup> capsule, en repartant 50 µL de la 6<sup>me</sup> capsule.

On obtient les dilutions suivantes :

N° capsule	1 <sup>re</sup> capsule	2 <sup>nde</sup> capsule	3 <sup>nde</sup> capsule	4 <sup>me</sup> capsule	5 <sup>me</sup> capsule	6 <sup>me</sup> capsule
Dilution	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560

- d. Distribuer 50 µL de la dilution mère du sérum dans la 7<sup>me</sup> capsule.
- e. Mélanger avec le tampon et relier 50 µL de sérum dans la 7<sup>me</sup> capsule.
- f. Agiter soigneusement les suspensions d'hématoïdes.

- Déposer 1 goutte d'hématoïdes non sensibilisés dans la 7<sup>me</sup> capsule (témoin sérum).
- Déposer 1 goutte d'hématoïdes sensibilisés dans la 8<sup>me</sup> capsule (témoin reactif) dont le rôle est de contrôler la validité du tampon et des hématoïdes sensibilisés.

**Remarque :** Ne réaliser qu'un seul témoin réactif par série de tests.

- g. Homogénéiser très soigneusement le contenu des capsules :
- soit manuellement, par tapotements fâcheux sur les côtés de la microplaque posée à plat ;
- soit à l'aide d'un agitateur vibré pour plaques à microtitrat (par exemple 1300 tours / minute pendant 10 secondes). Ne pas utiliser d'agitateur orbital.

Laisser ensuite la plaque immobile, à l'aide de toute vibration.

#### f. Lire la réaction 2 heures plus tard

#### ADSORPTION DES AGGLUTININES NATURELLES ANTI-MOUTON EN CAS D'AGGLUTINATION DU TEMOIN SERUM :

- a. Distribuer dans un tube et mélanger :
  - \* 0,1 mL de sérum ;
  - \* 0,3 mL d'adsorbant.

b. Laisser incuber 60 min à température ambiante.

c. Centrifuguer à 2000 trs/min pendant 15 min.

- d. Recueillir le surnageant ; le sérum est alors clairé au 1/4.
- e. Diluer le surnageant au 1/10 dans le tampon phosphate pour obtenir une dilution mère (1/40) adsorbée.

- f. Reprendre le protocole de l'analyse du test sur microplaque en remplaçant la dilution mère par la dilution mère adsorbée.

#### CONTROLE DE QUALITE INTERNE :

Chaque coffret **BILHARZIOSE FUMOUZE®** contient 1 contrôle positif (titre connu) et 1 contrôle négatif. Ils sont

(2/2)

prêts à l'emploi et doivent être traités comme les sérums à analyser. Ils permettent de valider le test. Le titre du contrôle positif doit être égal au titre annoncé sur l'étiquette du flacon à  $\pm$  une dilution. Le contrôle négatif doit présenter une absence d'hémagglutination. Si tel n'est pas le cas, le test n'est pas valide.

LECTURE DES RESULTATS :

ABSENCE D'HEMAGGLUTINATION Présence d'un anneau plus ou moins large au fond de la cupule.	REACTION NEGATIVE
PRESENCE D'HEMAGGLUTINATION Présence d'un voile rouge / marron tapissant la cupule ; parfois, présence d'un fin liseré périphérique.	REACTION POSITIVE

Une image réactionnelle d'hémagglutination, obtenue avec un sérum positif, est représentée ci-dessous :

Exemple :



→ Sérum positif au 1/1280

Le titre est donné par la première dilution présentant un anneau large et périphérique.

Remarques :

- En cas de réaction positive dans les 6 premières cupules, poursuivre les dilutions pour rechercher le titre d'hémagglutination limite.
- Le témoin sérum doit donner une réaction négative (anneau). En cas d'hémagglutination de ce témoin, il est nécessaire de renouveler le test après avoir éliminé les agglutinines naturelles anti-mouton du sérum par adsorption.
- Le témoin réactif doit donner une réaction négative (anneau). En cas d'hémagglutination de ce témoin, le réactif BILHARZIOSE FUMOUZE® n'est pas utilisable.
- Certains sérums, dont la concentration en anticorps est très élevée, peuvent donner lieu à un phénomène de zone (avec rétraction du voile) dans les premières dilutions, qui disparaît dans les dilutions suivantes.
- La qualité des réactifs permet d'exécuter la réaction le soir et d'effectuer la lecture le lendemain matin, à condition que la microplaquette ne subisse aucun déplacement et soit à l'abri des vibrations.

INTERPRETATION DES RESULTATS :

TITRE < 1/160	Réaction non significative d'une infection évolutive. Peut correspondre à une infection ancienne ou traitée. Renouveler le test 2 à 3 semaines plus tard et associer une électrosynthèse ou une immunoélectrophorèse.
TITRE $\geq$ 1/160	Réaction significative. Présomption d'infection évolutive.

PERFORMANCES :

Le réactif BILHARZIOSE FUMOUZE® est constitué d'hématies sensibilisées par un antigène Schistosoma mansoni hautement purifié, qui assure sensibilité et spécificité à cette réaction d'hémagglutination indirecte. Ainsi, les résultats des évaluations du test montrent une sensibilité de 84,4 % et une spécificité de 96,9 %. Dans tous les cas, il est nécessaire d'intégrer l'ensemble des données cliniques, épidémiologiques et biologiques avant d'établir le diagnostic final.

BILHARZIOSE FUMOUZE® précédemment enregistré à l'A.D.M./previously A.D.M. registered (1984).

Fabriqué par / Manufactured by :

SERFIB  
2, rue de la Bourse  
75002 PARIS / FRANCE



Distribué par / Distributed by :

Fumouze Diagnostics  
Le Malesherbes - 110-114, rue Victor Hugo  
92300 LEVALLOIS-PERRET / FRANCE

Nom. : 1300132 - 09/04

## **Annexe 2 : extrait du guide médecin ALD<sub>4</sub> « bilharziose » (HAS, 2007)**

(1/4)

### Guide médecin ALD 4 « Bilharziose »

La contamination de l'homme s'effectue lors des bains dans des eaux douces où se trouvent les mollusques, hôtes intermédiaires. La pénétration transcutanée des cercaires peut se traduire par une dermite. La migration des schistosomules peut générer un syndrome d'invasion immunoallergique. Leur maturation en vers adultes dans les plexus veineux spécifiques à chaque espèce aboutit à la ponte des œufs, dont la migration viscérale est à l'origine des manifestations aiguës. Le développement de granulomes périovulaires (bilharziome) est à l'origine des manifestations chroniques.

## **2. Bilan initial**

### **2.1 Objectifs**

- Poser rapidement un diagnostic pour une mise en route précoce du traitement.
- Faire le bilan des localisations de la maladie.

### **2.2 Professionnels impliqués**

- Le diagnostic de bilharziose peut être porté par tout médecin. Cependant, un avis médical spécialisé est recommandé. Le médecin doit s'appuyer sur toutes les ressources nécessaires notamment les services spécialisés (hépato-gastroentérologie, infectiologie, parasitologie, urologie, laboratoires de biologie médicale expérimentés), ainsi que sur les services sociaux. La majorité de ces patients sont vus et pris en charge soit par les centres hospitaliers, soit par les centres médico-sociaux.

### **2.3 Rappel du bilan de base**

#### **► Interrogatoire**

- Contexte épidémiologique : origine géographique ou notion de voyage en pays d'endémie, notion d'immersion dans des collections d'eau douce et stagnante avec un prurit éventuel ;
- Antécédents, notamment d'une phase initiale d'invasion avec des signes généraux, d'un traitement antibilharzien antérieur et ses modalités.

#### **► Examen clinique**

- Toutes les formes de bilharziose peuvent s'accompagner de **signes généraux**, surtout à la phase d'invasion (syndrome toxi-infectieux

immuno-allergique d'expression parfois polyviscérale). Ceux-ci sont plus exacerbés pour les bilharzioses à *S. japonicum* ou *S. mekongi*: fièvre, amaigrissement, anémie. Sinon, ils sont souvent discrets et inconstants : asthénie, fièvre, sueurs, céphalées, toux, dyspnée astmatiforme, phénomène urticarien, arthralgies, myalgies ;

**Les signes cliniques urinaires** (uniquement pour *S. haematobium*) : dysurie, pollakiurie, douleurs sus-publiennes exacerbées par la miction, hématuries le plus souvent terminales (signe le plus fréquent), infections de l'appareil urinaire (cystites et infections parenchymateuses). L'évolution peut se faire vers une insuffisance rénale.

- **Sur le plan génital :**
  - chez l'homme, conséquences de la spermatocystite (inflammation des vésicules séminales) : hémospermie, funiculite, épididymite chronique ;
  - chez la femme : dyspareunie, leucorrhées, hémorragies, prurit vulvaire. Ces signes, lorsqu'ils sont chroniques peuvent traduire une vulvovaginite, une cervicite, une endométrite, une annexite ;
  - ces complications peuvent entraîner une stérilité et les lésions cervico-vaginales pourraient favoriser chez la femme la transmission d'une infection à VIH.
- **Les signes cliniques rectaux** (*S. intercalatum*) et intestinaux (*S. mansoni*, *S. japonicum* ou *S. mekongi*) : diarrhée parfois dysentérique, douleurs coliques ou anorectales.
- **Les signes hépatospléniques** sont au premier plan dans les bilharzioses à *S. japonicum* ou *S. mekongi* : hépatomégalie, signes d'hypertension portale (hémorragies digestives, splénomégalie, ascite), ictère, et compliquent la bilharziose à *S. mansoni*.
- **Complications** communes aux bilharzioses humaines :
  - cardio-pulmonaires : HTAP, signes d'insuffisance ventriculaire droite,
  - neurologiques (hypertension intra-crânienne, crises convulsives, myélite aiguë, compression médullaire),
  - cutanées : bilharziomes essentiellement des organes génitaux externes, des régions périnéales et fessières,
  - salmonelloses récidivantes,
  - cancérologiques : carcinome épidermoïde vésical, adénocarcinome colique.

► **Bilan parasitologique**

- Diagnostic parasitologique direct :
  - Mise en évidence des œufs bilharziens :
    - dans les urines (*S. haematobium*),
    - dans les selles (*S. mansoni* et *S. Intercalatum*, autres espèces possibles plus rarement),
    - par biopsies rectales multiples (toutes espèces).
  - Mise en évidence des œufs et des granulomes :
    - par des prélèvements anatomo-pathologiques ( vessie, rectum, foie, cutané).
- Diagnostic parasitologique indirect : techniques immunologiques (immunofluorescence indirecte, Elisa, Western blot), surtout utiles à la phase de début de la maladie.

► **Bilan paraclinique**

**Bilharziose urinaire**

- Abdomen sans préparation : calcifications vésicales,
- Échographie urogénitale (pelvienne et rénale) : anomalies de la paroi vésicale, pseudopolypes vésicaux (avec biopsie-exérèse), sténoses et dilatations urétérales, urétéro hydronéphrose, calcifications pariétales et lithiasis, anomalies rénales.
- Rectoscopie : avec biopsies rectales multiples sur lésion (granulations, ulcération, pseudopolype) ou à défaut en zone macroscopiquement saine, si les œufs de *S. haematobium* ne sont pas trouvés à l'examen des urines.

**Si complications et sur avis spécialisé**

En complément du bilan étiologique et lésionnel :

- Uroscanner : plus performant que l'UIV, c'est en France l'examen de première intention,
- UIV : l'UIV garde les indications d'un examen dynamique. Elle peut aussi être prescrite si l'uroscanner ne peut être réalisé ou parfois en complément de ce dernier,
- Urétrocystoscopie avec biopsies : sténoses, granulations, ulcérasions, pseudopolypes, carcinome,
- Autres examens :
  - Échographie par voie endorectale,
  - Échographie par voie endovaginale,
  - Colposcopie avec biopsies,
  - Bilan de stérilité (hystérographie, bilan hormonal...),

### Bilharziose intestinale

- Rectoscopie avec biopsies multiples sur lésion (granulations, ulcération, pseudopolype) ou à défaut en zone macroscopiquement saine,
- Echographie abdominale, pour le dépistage d'une complication hépatosplénique.

### Si complications et sur avis spécialisé

- Coloscopie si subocclusion, hémorragie intestinale,
- Endoscopie oeso-gastro-duodénale si hypertension portale,
- Ponction-biopsie hépatique,
- Angioscanner, angio-IRM si un geste chirurgical est envisagé,
- Cliché thoracique, ECG, échocardiographie pour les complications cardiaques.

### ► Bilan biologique avant mise en route du traitement

#### Pour toutes les bilharzioses :

- Hémogramme : éosinophilie fréquente en phase d'invasion, inconstante et d'intensité variable par la suite ; si hypersplénisme : anémie, leucopénie et thrombopénie.
- Bilan hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines et gamma GT, taux de prothrombine, électrophorèse des protéines).
- La présence d'une perturbation des tests hépatiques doit conduire à rechercher systématiquement une autre cause d'hépatopathie, en particulier une co-infection par les virus des hépatites B et C.

#### Pour la bilharziose urinaire :

- Crétatiniémie, clairance de la créatinine (calculée).
- Bandelette urinaire réactive (hématurie, protéinur.).
- ECBU.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : VENDREDI 6 JANVIER 2012

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par ARNAUD WIECZOREK

Sujet : LA BILHARZIOSE : EPIDEMIOLOGIE,  
PATHOLOGIE ET STRATEGIES DE DEPISTAGE  
LES SCHISTOSOMOSES D'IMPORTATION EN FRANCE  
METROPOLITAINE ILLUSTREES PAR DES CAS  
CLINIQUES DU C.H.U. DE NANCY

Jury :

Président : CHANTAL FINANCE, PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER, FACULTE DE PHARMACIE DE NANCY  
 Directeur : SANDRINE BANAS, MAITRE DE CONFERENCES, FACULTE DE PHARMACIE DE NANCY

Juges : ANNE DE BOURGOGNE, ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE, C.H.U. DE NANCY  
 CELINE HUBERT, PRATICIEN HOSPITALIER, CENTRE HOSPITALIER D'EPINAL

Vu et approuvé,

Nancy, le 9.12.11

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Francine PAULUS

PrMC. FINANCE

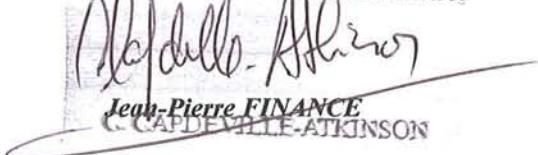
Mme BANAS S.

Vu,

Nancy, le 19.12.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président  
et par Délégation.  
La Vice-Présidente du Conseil  
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE  
CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3863



TITRE

**LA BILHARZIOSE : EPIDEMIOLOGIE, PATHOLOGIE ET STRATEGIES DE DEPISTAGE**  
**Les schistosomoses d'importation en France métropolitaine illustrées par des cas cliniques du C.H.U. de Nancy**

**Thèse soutenue le 6 janvier 2012**  
**Par Arnaud WIECZOREK**

RESUME :

La bilharziose est une maladie parasitaire due aux vers du genre *Schistosoma*. Elle est considérée comme la seconde endémie parasitaire mondiale après le paludisme et sévit principalement en Afrique sub-Saharienne. Plus de 200 millions de personnes sont infectées dans le monde et 800 000 personnes en meurent chaque année.

Les schistosomoses induisent de graves complications qui restent silencieuses pendant une longue période et concernent 20 millions de personnes.

Conscient du problème de santé publique majeur que cette pathologie représente, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis en place depuis 2001 de nombreux programmes de lutte visant à traiter un minimum de 75% des enfants scolarisés atteints de la bilharziose dans les zones où elle est endémique.

Mais son importance ne se limite pas aux seuls pays endémiques. En effet, la constante augmentation des mouvements de population due à l'essor de la mondialisation, mais aussi l'augmentation des voyages touristiques et des flux migratoires amène un fort contingent d'individus contaminés dans les pays des zones tempérées tels que la France.

La bilharziose d'importation en France métropolitaine est principalement retrouvée sous sa forme chronique et touche en particulier les migrants originaires de zones d'endémie, comme l'illustrent bien les trois cas cliniques retrouvés au C.H.U. de Nancy durant ces cinq dernières années.

La sécurité sociale a en partie pris conscience de l'enjeu de santé publique qu'elle représente en incluant sa prise en charge dans la liste des affections de longue durée sous l'appellation « bilharziose compliquée ».

Mais la bilharziose est sous-dépistée en France métropolitaine; les données de prévalence et de morbidité sont très rares et limitées aux services spécialisés des établissements hospitaliers et des centres médicaux sociaux. Ce manque de données traduit l'insuffisance de l'attention portée à la pathologie par le corps médical et la sécurité sociale. Le renforcement de la sensibilisation, la formation et l'information des professionnels de santé sont donc importants à mettre en œuvre dans les années à venir afin d'améliorer le dépistage de cette pathologie.

Les examens de dépistage sont pourtant nombreux aujourd'hui mais il est important que des recommandations apparaissent en France afin de maximiser la qualité de son diagnostic et ainsi éviter de nombreuses complications pour les patients concernés et surcoûts pour l'assurance maladie.

**MOTS CLES :** *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, épidémiologie, diagnostic, traitement, tests de dépistage

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
		Expérimentale <input type="checkbox"/>
<b>Mme Sandrine BANAS</b>	<b>Laboratoire de parasitologie</b>	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <b>1</b>