

Bilharziose hépatique

T. Carmoi, B. Chevalier, J.-M. Debonne, F. Klotz

Parmi les premières causes mondiales d'hypertension portale, la bilharziose réalise un bloc intrahépatique présinusoidal par fibrose portale intense et extensive, conséquence d'interactions complexes entre l'hôte et le parasite. Si les manifestations cliniques de la maladie sont connues de longue date, le diagnostic a bénéficié des progrès de la sérologie et de l'apport de l'échographie. Le traitement antiparasitaire, reposant aujourd'hui sur des médicaments aussi efficaces que bien tolérés, a été crédité d'un certain effet favorable sur la fibrose hépatique, mais le traitement des complications de l'hypertension portale cliniquement exprimée repose toujours sur la chirurgie. Ses modalités et ses résultats dans cette indication sont aujourd'hui bien documentés, l'intérêt et la place exacte des autres moyens, et notamment de la sclérose et des ligatures de varices œsophagiennes, restant encore à définir. En attendant l'élaboration d'un vaccin efficace, le dépistage et le traitement de tous les sujets infectés ont déjà fait reculer l'incidence de la bilharziose hépatosplénique, complication particulièrement grave des schistosomoses.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Bilharziose ; Hypertension portale ; Fibrose en « tuyaux de pipe » ; Échographie hépatique

Plan

| | |
|---|----|
| ■ Introduction | 1 |
| ■ Épidémiologie | 2 |
| Agents pathogènes | 2 |
| Cycle parasitaire | 3 |
| Répartition géographique | 3 |
| Modalités épidémiologiques | 3 |
| ■ Physiopathologie | 4 |
| ■ Réceptivité humaine | 4 |
| ■ Anatomopathologie | 5 |
| Aspect macroscopique | 5 |
| Aspect microscopique | 5 |
| ■ Clinique | 6 |
| Phase d'infection cercarienne | 6 |
| Phase d'invasion | 6 |
| Phase de polarisation intestinale et hépatique | 6 |
| ■ Examens paracliniques | 7 |
| Échographie hépatique | 7 |
| Endoscopie digestive | 8 |
| Tomodensitométrie | 9 |
| Imagerie par résonance magnétique | 9 |
| Autres explorations | 9 |
| ■ Évolution de la bilharziose hépatique | 9 |
| ■ Manifestations associées à l'atteinte hépatique | 9 |
| Atteinte rénale | 9 |
| Autres localisations extrahépatiques | 10 |
| Infections virales ou bactériennes associées | 11 |
| ■ Diagnostic | 11 |
| Circonstances du diagnostic | 11 |
| Diagnostic biologique | 11 |
| Stratégies diagnostiques | 12 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| ■ Traitement | 13 |
| Traitement médical | 14 |
| Traitement de l'hypertension portale | 15 |
| ■ Prophylaxie | 15 |
| Prophylaxie individuelle | 15 |
| Prophylaxie collective | 16 |
| ■ Conclusion | 17 |

■ Introduction

La bilharziose ou schistosomiase est une des helminthiases les plus répandues dans le monde. C'est aussi la troisième endémie parasitaire après le paludisme et l'amibiase. Le clinicien doit savoir évoquer le diagnostic parfois difficile de bilharziose aiguë (de primo-invasion) chez un voyageur ^[1] ou chez un patient migrant de retour d'une zone d'endémie. La bilharziose fait malheureusement partie des « maladies tropicales négligées ». Bien que sa répartition se soit modifiée au cours des cinquante dernières années et que des projets de lutte aient été couronnés de succès, le nombre d'individus infectés ou à risque d'infection n'a pas diminué et serait même en augmentation du fait de la croissance démographique et de l'augmentation des projets de développement des ressources en eau dans les zones d'endémie. On estime à plus de 200 millions le nombre d'individus infectés dans le monde (85 % d'entre eux vivant en Afrique), à 700 millions ceux exposés au risque d'infection et à 250 000 le nombre de décès annuels rapportés à cette parasitose, principalement en

Afrique subsaharienne [2]. Sévissant à l'état endémique dans la plupart des régions tropicales et subtropicales du globe, la bilharziose est étroitement associée au niveau socioéconomique des populations et pose un problème de santé publique majeur dans les pays à économie de transition.

Les schistosomes sont des vers plats dont cinq espèces sont pathogènes pour l'homme. Toutes donnent une atteinte hépatique, mais seuls *S. mansoni*, décrit en 1902 par Manson et les bilharzioses asiatiques avec essentiellement *S. japonicum*, décrit en 1888 par Mashima, sont à l'origine de manifestations hépatiques sévères, dominées par l'hypertension portale, et qui font toute la gravité de la maladie. Ainsi dans certaines régions d'Afrique, du Moyen-Orient et d'Asie, la bilharziose est la cause la plus fréquente de l'hypertension portale, loin devant les cirrhoses posthépatiques ou alcooliques. Cette hypertension portale d'origine parasitaire est originale sur le plan anatomopathologique et physiopathologique, réalisant un bloc présinusoïdal très différent des lésions de cirrhose. Son dépistage a largement bénéficié des progrès de l'échographie hépatique qui, en facilitant les enquêtes de terrain, a permis une meilleure compréhension de la morbidité hépatique.

Si le traitement antihelminthique à base de praziquantel est particulièrement efficace, bien toléré à l'échelon individuel et peu coûteux, son utilisation au cours de traitement de masse expose à de nombreux échecs en l'absence d'amélioration significative des conditions de vie et du niveau d'hygiène. Certaines substances antimalariques très efficaces comme l'artémisine ou ses dérivés synthétiques (1,2-4 trioxolanes) se sont aussi révélées actives contre les formes juvéniles et adultes de *Schistosoma Mansoni* [3], mais leur utilisation expose à l'émergence de résistance du paludisme à ce traitement. De nouvelles molécules sont actuellement à l'essai, notamment le furoxan, inhibiteur d'une puissante enzyme antioxydante des schistosomes, la *thiredoxine glutathion reductase* (TGR). Cette molécule est active à toutes les phases de l'infection. L'espoir repose aussi, dans les pays en voie de développement, sur la mise au point d'un vaccin efficace.

■ Épidémiologie (Tableau 1)

Agents pathogènes

Taxonomie

Les schistosomes sont des métazoaires appartenant à l'embranchement des plathelminthes, à la classe des Trématodes, au sous-ordre des Distomiens et à la famille des Schistosomidés. Ce sont des vers plats non segmentés, sexués et hémato-phages. Plus de 100 espèces de *Schistosomatidae* sont connues, parasitant les vertébrés à sang chaud et ayant toutes en commun un cycle parasitaire intermédiaire chez un mollusque gastéropode d'eau douce.

Depuis les travaux de Bilharz, qui a décrit en 1851 *S. haematobium* l'agent de la bilharziose urinaire, quatre autres espèces du genre *Schistosoma* ont été reconnues parasites de l'homme :

- *S. japonicum*, décrit par Mazimi en 1888, agent de la bilharziose artérioveineuse ;
- *S. mansoni*, décrit par Sambon en 1907, agent de la bilharziose intestinale ;
- *S. intercalatum*, décrit par Fisher en 1934, agent de la bilharziose rectosigmoïdienne ;
- *S. mekongi*, décrit par Vogé, Bruckner et Bruce en 1968.

Certaines autres espèces ont été très exceptionnellement rencontrées tel *S. mattheei*, schistosome du bétail. Elles sont en impasse parasitaire chez l'homme.

Génétique des schistosomes

La plupart des 15 000 gènes sous-tendant l'activité des principaux systèmes biologiques de *S. mansoni* sont connus à ce jour [5]. Ces gènes peuvent être regroupés par famille, chacune d'entre elles participant à la production de protéines vitales pour le développement du parasite dont certaines sont de sérieuses cibles pour un candidat vaccin ou pour de nouvelles thérapeutiques : organisation des tissus, signaux de développement ou de maturation, différenciation sexuelle et interactions avec l'hôte. Concernant *S. japonicum*, le génome est déjà presque complètement séquencé [6]. On sait que de nombreux

Tableau 1.

Caractères épidémiologiques et atteintes viscérales des bilharzioses [4].

| Espèce | <i>S. mansoni</i> | <i>S. Japonicum</i> | <i>S. Haematobium</i> | <i>S. mekongi</i> | <i>S. intercalatum</i> |
|--|---|---|--|--|--|
| <i>Zone d'endémie</i> | Proche Orient Afrique intertropicale Madagascar Amérique centrale Amérique du Sud | Chine Indonésie Philippines | Afrique du Nord Afrique subsaharienne Madagascar | Cambodge Vallée du Mékong | Afrique équatoriale |
| <i>Réservoir des parasites</i> | Homme, primate, rongeurs, insectes | Homme, chien, chat, cochon, cheval, bovins, ovins, rongeurs | Humain | Homme, chien, rongeur | Humain |
| <i>Hôte intermédiaire</i> | <i>Biomphalaria</i> | <i>Oncomelania hypensis</i> | <i>Bulinus</i> | <i>Neotricula aperta</i> | <i>Bulinus forskalii</i> |
| <i>Aspect de l'œuf</i> | Ovale Longueur : 115 à 175 µm Largeur : 40 à 60 µm Éperon grand, latéral | Arrondi Longueur : 60 à 80 µm Largeur : 45 à 55 µm Éperon petit, latéral | Ovale Longueur : 120 à 170 µm Largeur : 40 à 60 µm Éperon grand, terminal | Rond Longueur : 55 à 77 µm Largeur : 45 à 75 µm Éperon petit, latéral | Losangiques Longueur : 140 à 240 µm Largeur : 50 à 80 µm Éperon grand, terminal |
| <i>Localisation des vers adultes chez l'homme</i> | Veines mésentériques inférieures | Veines mésentériques supérieures ou inférieures | Veine du tractus urinaire | Veines mésentériques supérieures | Veines mésentériques inférieures |
| <i>Atteintes viscérales</i> | | | | | |
| Foie | ++ | +++ | + | +++ | + |
| Côlon | +++ | ++ | + | ++ | ++ |
| Appareil urogénital | - | - | +++ | - | + |
| Ectopiques | ++ | +++ | ++ | +++ | - |
| <i>Ponte journalière des œufs/ver adulte femelle</i> | 100-300 | 500-3 500 | 20-200 | Inconnu | 250 |

gènes découverts chez *S. japonicum* lui sont spécifiques. En outre, des hybridations génomiques ont été observées entre *S. intercalatum* et *S. haematobium* [7].

Des travaux se poursuivent actuellement avec la construction d'une banque de gènes permettant de rapporter les gènes identifiés aux différentes étapes du cycle du parasite.

Cycle parasitaire

Les schistosomes sont des parasites hétéroxènes qui présentent deux phases de multiplication, l'une sexuée chez l'hôte définitif, l'homme, et l'autre asexuée chez l'hôte intermédiaire, un mollusque d'eau douce. Entre les deux hôtes, le lien est l'eau douce souvent peu profonde, calme et herbeuse.

L'homme est l'hôte définitif. Les vers adultes, mesurant 10 à 15 mm de long, vivent dans le système veineux porte hépatique où ils s'accouplent, puis migrent à contre-courant dans les plexus veineux splanchniques pour y pondre leurs œufs. Chaque espèce a un territoire préférentiel, mais non exclusif : vésical pour *S. haematobium*, intestinal pour *S. mansoni*, hémorroïdaire pour *S. intercalatum*, territoire variable et souvent haut situé pour *S. mekongi* et *S. japonicum*. La femelle fécondée de *S. mansoni* pond chaque jour de 200 à 300 œufs, libérés un par un, celle de *S. japonicum* émet 500 à 3 500 œufs quotidiennement par paquets de 50 œufs [8]. Libérés dans les veinules des organes profonds, les œufs traversent la paroi vasculaire puis la muqueuse intestinale pour être éliminés dans la lumière des organes creux (tube digestif, vessie) ou bien restent véhiculés dans la circulation portale jusqu'au foie où ils s'immobilisent. Cette migration est rendue possible par des phénomènes mécaniques (progression des vers adultes, péristaltisme des organes, éperon perforateur des œufs), la sécrétion d'enzymes protéolytiques et une réaction inflammatoire locale médiée par des lymphocytes CD4⁺ T-helper. Toutefois, un grand nombre d'œufs vont s'immobiliser dans les tuniques tissulaires et induire une réaction à corps étranger à l'origine de la bilharziose-maladie ou bien migrer dans le courant veineux mésentérique pour gagner le foie en s'embolisant dans les veinules portes.

Lorsqu'ils sont éliminés dans l'eau douce avec les excréta, les œufs libèrent un embryon cilié (miracidium) qui doit trouver en moins de 18 heures son hôte intermédiaire : il s'agit de mollusques gastéropodes aquatiques, hermaphrodites et ovipares, différents selon chaque espèce de schistosome, habituellement peu affectés par le développement de l'embryon. Après plusieurs stades évolutifs qui durent 3 semaines à 2 mois, dans des conditions climatiques favorables, les larves se transforment en cercaires puis en furcocercaires dont le nombre émis, qui dépend de la taille du mollusque et de l'intensité de l'infection, peut atteindre 100 000 à 200 000 furcocercaires en quelques semaines.

La survie des furcocercaires dans l'eau n'excédant pas 48 heures, ils nagent à la surface de l'eau à la recherche de l'hôte définitif vers lequel ils sont attirés par un chimiotactisme puissant lié aux sécrétions cutanées.

Ils traversent ensuite activement le revêtement cutané, perdent leur queue et deviennent des schistosomules (stade larvaire des schistosomes) qui gagnent le cœur droit par voie lymphatico-anguine puis le poumon et enfin le cœur gauche et le système artériel avant de rejoindre le foie où vont s'achever leur maturation et leur accouplement dans les plexus veineux. Les vers adultes ont une longévité variable qui peut atteindre 5 ans (*S. japonicum*) à 30 ans (*S. mansoni*) et être ainsi à l'origine d'infection active chez des sujets qui ont quitté les zones d'endémie depuis plusieurs années.

Le réservoir de parasites est principalement humain et accessoirement animal pour *S. mansoni* tandis que pour *S. japonicum* et *S. mekongi*, il s'agit de zoonoses transmissibles à l'homme.

Répartition géographique

La bilharziose est endémique dans 76 pays et territoires, tous situés dans les zones tropicales et intertropicales du globe (35° de latitude nord, 25° de latitude sud).

Les exigences bioécologiques de l'hôte intermédiaire et le niveau d'hygiène des populations rendent compte de la répartition des différentes bilharzioses. La température est le facteur dominant tandis que le degré d'humidité et la présence de différents types intermédiaires déterminent la distribution de chaque espèce :

- *S. mansoni*, agent de la bilharziose américaine et africaine, s'observe dans la zone intertropicale d'Amérique latine, s'étendant jusqu'aux Antilles. En Afrique, elle n'épargne que le Maghreb ;
- *S. japonicum* a une répartition extrême-orientale. Il sévit en Chine où la population exposée est estimée à 5 millions et la prévalence à 500 000 personnes. La parasitose est aussi présente en Thaïlande, aux Philippines et en Indonésie. Il n'est actuellement plus rapporté de transmission au Japon ;
- *S. haematobium* est l'agent de la bilharziose africaine que l'on observe du Maghreb à l'Afrique australe et sur les îles côtières. On la rencontre aussi dans la partie méridionale du bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et en Inde ;
- *S. intercalatum* occupe une aire limitée à l'Afrique équatoriale et centrale, mais on observe une tendance à l'extension de son aire géographique. Il est aussi présent sur certaines îles côtières telles que Saô Tomé e Príncipe [9] ;
- *S. mekongi* a été mis en évidence dans la péninsule indochinoise, le long du fleuve Mékong et de ses affluents le Mun et le Tonlé Sap [10].

Les pays les plus gravement touchés en Afrique sont l'Angola, l'Égypte, le Ghana, Madagascar, la Malawi, le Mali, le Mozambique, le Nigeria, l'Ouganda, la République centrafricaine, le Sénégal, la République unie de Tanzanie, le Tchad, la Zambie et le Zimbabwe. En Amériques, le Brésil a les taux d'infection les plus élevés : 25 millions d'habitants vivent en zones d'endémie, 3 millions d'entre eux sont infectés. En Asie, la Chine est le pays le plus touché avec quelque 900 000 personnes infectées. Au Moyen-Orient, le Yémen est le pays qui compte le plus de personnes infectées (environ 3 millions).

Modalités épidémiologiques

Les schistosomes sévissent sur un mode endémique en foyers disséminés. Leur transmission est étroitement liée à la nature des contacts de l'homme avec l'eau douce : un niveau socio-économique modeste, la présence de sources d'eau potable en nombre réduit favorisant les regroupements humains, l'absence de moyens de neutralisation des excréta, et des activités professionnelles, agricoles ou pastorales, mais aussi ludiques ou ménagères amplifient les contacts avec l'eau. En outre, les modifications des milieux naturels, souvent provoquées par une poussée démographique mal maîtrisée, créent des conditions favorables à l'extension de l'endémie. Ainsi en est-il des projets d'aménagement hydraulique, du développement de réseaux d'irrigation nécessaires à la mise en valeur de terres agricoles qui, en créant des conditions favorables aux mollusques et en attirant des populations, changent la dynamique de la transmission.

De nombreuses espèces de mollusques sont aujourd'hui identifiées : celles rencontrées en Europe et en Amérique du Nord ne rentrent pas dans le cycle de la bilharziose humaine. Elles peuvent toutefois servir d'hôte intermédiaire dans un cycle animal pouvant, à l'occasion, infecter l'homme, qui se comporte alors comme une impasse parasitaire (dermatite cercarienne).

Les régions à forte prévalence de bilharziose sont aussi celles où la charge parasitaire par individu est très importante. Des variations sont toutefois observées en fonction de l'espèce de schistosome en cause. Ainsi en Asie, dans les régions d'endémie à *S. japonicum*, l'atteinte hépatique est souvent plus importante et l'excrétion fécale des œufs dans les selles plus abondante. À l'inverse, en Afrique et en Amérique du Sud où l'on trouve les zones d'endémie à *S. mansoni*, la prévalence des atteintes hépatiques et celle du nombre d'œufs émis dans les selles sont moins grandes [11, 12]. Il existerait donc une relation étroite entre le nombre d'œufs émis et l'intensité de l'infection et de

nombreux modèles mathématiques ont été développés pour adapter les stratégies de dépistage et de traitement aux variations de la situation épidémiologique.

■ Physiopathologie

Dominée par l'embolisation des œufs au niveau des veinules portes et par la réaction immunitaire locale qu'ils y induisent, la physiopathologie de la bilharziose hépatique fait intervenir des mécanismes complexes. Les vers adultes n'induisent pas de réaction inflammatoire des vaisseaux, mais seulement l'apparition progressive d'une immunité relative [13]. Les manifestations cliniques s'observent chez moins de 10 % des sujets infectés, et sont sous la dépendance de facteurs liés au parasite et à l'hôte. Cette pathogénie comprend plusieurs phases chronologiques, souvent intriquées entre elles :

- la *phase d'invasion* ne concerne que les tissus pulmonaires et hépatospléniques, sièges de réactions immunologiques d'hypersensibilité de caractère labile ;
- la *phase d'état est dominée par la ponte des œufs* qui débute 2 mois après le contact et atteint 300 à 2 000 œufs/j selon l'espèce. Si l'aboutissement normal de la migration est l'élimination de l'œuf dans la lumière d'un organe creux, on estime qu'environ 50 % des œufs vont gagner le foie et s'emboliser dans les veinules de petit calibre, l'intensité et la durée de la ponte ovulaire étant, de ce fait, corrélées à la sévérité des lésions hépatiques [14]. Ainsi, une excrétion de plus de 400 œufs par gramme de selle serait, pour certains, un facteur de mauvais pronostic [15]. Puis, la sécrétion par le miracidium de substances protéolytiques et cytotoxiques, au caractère antigénique important, va déterminer la formation du granulome bilharzien, lésion élémentaire spécifique de la bilharziose-maladie. Ce granulome est l'expression de la réaction d'hypersensibilité retardée développée au contact des antigènes ovulaires provenant du miracidium [16]. Il est principalement constitué de monocytes, de macrophages, d'éosinophiles et de fibroblastes recrutés par des lymphokines sécrétées par les lymphocytes Th1 et Th2 activés [17, 18]. La réponse de type Th1 initiée par les antigènes ovulaires débute dès les premiers stades de la formation du granulome et fait intervenir une libération d'interféron gamma (IFN- γ), d'oxyde nitrique (provenant des macrophages et des cellules endothéliales vasculaires) et de *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), cette dernière cytokine jouant un rôle clé dans la formation du granulome (mais pas dans la fibrose hépatique). La réponse de type Th2 avec production d'interleukine 13 (IL13), stimule la production de collagène par les fibroblastes participant à la formation du granulome [19, 20]. Présents en grand nombre au sein du granulome, les éosinophiles modulent cette réponse immunitaire par l'intermédiaire de nombreuses cytokines, notamment IL2, IL4, IL5, IL10, IL12 et IFN- γ tout en ayant une cytotoxicité directe sur les œufs par l'intermédiaire de la protéine basique majeure (*eosinophilic major basic protein* – EMBP) [21]. L'interleukine 12 régulerait à la fois la formation du granulome et l'évolution vers la fibrose, alors que l'IFN- γ n'est impliqué que dans le développement de la fibrose. Outre ces phénomènes inflammatoires (et qui rendent compte de l'absence de granulome en cas d'immunodépression), 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. À terme, ces œufs sont détruits et des cellules géantes de type Müller apparaissent, entourant la coque et les débris ovulaires, puis précédant l'évolution vers la fibrose caractéristique de la bilharziose ;
- la *fibrose succède à la réaction granulomateuse*. Débutant autour des granulomes, cette fibrose hépatique est particulière, car il n'y a pas de processus de régénération, la fibrose atteignant les espaces portes avec respect de l'architecture lobulaire du foie sans que l'hépatocyte soit lésé, sauf dans le stade terminal de l'atteinte hépatique par *S. japonicum* où le lobule

atteint prend un aspect comparable à celui de la cirrhose atrophique. Sa topographie portale engageant les vaisseaux rend compte de l'aspect en « tuyau de pipe » décrit en 1904 par Symmers [22] et sa diffusion est proportionnelle à l'intensité de la réponse immunitaire aux antigènes, elle-même sous déterminisme génétique lié au système HLA (40,46). Cette matrice fibrosante extracellulaire réalise un réseau dense de bandes parallèles constituées de fibres de collagène I, III, IV et V entrecroisées, de fibronectine, de laminine, de protéoglycane au sein desquelles peuvent s'observer polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, lymphocytes, macrophages ou même mastocytes [23]. Dans certains endroits existent des zones de dissolution contenant des prolongements cytoplasmiques ou du matériel amorphe. Des fibres musculaires lisses, isolées, synthétisant de l'élastine, ont été également observées dans les granulomes hépatiques, mais de façon très inégale d'un individu à l'autre. Provenant des cellules musculaires des vaisseaux portes détruits, leur implication dans le processus fibrosant semble transitoire, certaines d'entre elles disparaissant, d'autres se différenciant en fibroblastes ou conservant un pouvoir contractile qui pourrait participer à l'hypertension portale [24].

Bien que longtemps considérée comme irréversible, la fibrogenèse apparaît désormais comme un processus précoce, dynamique, alternant synthèse et dégradation de fibres collagènes, comme semblent le démontrer la coexistence de fibres saines et fragmentées et l'élévation de taux sérologiques de procollagène I et III (reflets de la synthèse collagénique) ou de procollagène IV et VI (reflets de la dégradation) [25]. Le dosage de ces marqueurs sérologiques spécifiques, associé ou non à celui de l'acide hyaluronique ou de la pyridinoline urinaire, peut être ainsi utilisé pour suivre l'évolution de la fibrose hépatique qui peut, dans certains cas, régresser spontanément ou après traitement antibilharzien précoce [26, 27] ;

- la *bilharziose est une des causes majeures d'hypertension portale dans le monde*. Cette hypertension portale est la conséquence de l'oblitération puis de la destruction du réseau veineux portal. Il s'agit habituellement d'un bloc présinusoidal respectant le système centrolobulaire, parfois associé à un bloc sinusoidal consécutif au dépôt de collagène dans l'espace de Disse [28]. Des shunts artérioveineux intraspléniques pourraient également aggraver l'hypertension portale [8]. Des infections répétées accentuent le risque de fibrose périportale par augmentation du recrutement du nombre de lymphocytes sécréteurs de facteurs fibrosants, comprenant notamment les interleukines [29].

L'hypertension portale, de type présinusoidal, augmente parallèlement au développement de la fibrose, sauf chez les patients cirrhotiques qui ont d'emblée une pression élevée. La fonction hépatique est longtemps préservée aux stades tardifs de la maladie. Des hémorragies digestives peuvent survenir de façon itérative, par rupture des varices œsophagiennes précédant la décompensation hépatique finale.

Une splénomégalie fibrocongestive peut parfois s'observer dans les stades précoces de la maladie ou plus tardivement lorsque l'atteinte hépatique est sévère. Cependant, les vers adultes sont rarement retrouvés dans la veine splénique de même que la présence d'œufs dans le tissu splénique.

■ Réceptivité humaine

S'il n'y a pas d'immunité naturelle contre les cinq espèces de schistosomes, il existe une immunité acquise, responsable d'une protection partielle retrouvée chez l'adulte en zone tropicale. Elle réduit le niveau de réinfection par diminution de la fécondité parasitaire, sans détruire cependant les vers adultes eux-mêmes. La compréhension des mécanismes effecteurs de la réponse immune a bénéficié de l'utilisation de modèles expérimentaux développés chez l'animal. Dès la pénétration du parasite, l'hôte est en permanence exposé à une grande variété d'antigènes issus des œufs et des vers adultes entraînant une réponse humorale complexe, adaptée au cycle parasitaire [30]. Chez le jeune enfant, la production d'immunoglobulines M

(IgM) dirigés contre les schistosomules et les œufs de schistosomes associée à celle d'IgG2 et IgG4, dirigés contre les vers adultes et les antigènes ovulaires, permet de réduire la réinfection. Les anticorps ainsi produits pourraient intervenir dans le cadre d'une cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC) associant des populations cellulaires pro-inflammatoires (macrophages, éosinophiles, plaquettes) à certaines sous-classes d'immunoglobulines, notamment IgM et IgG2, dirigées contre les antigènes de schistosome. Ainsi, l'expression de la susceptibilité ou de la résistance à la réinfection dépend-elle des rapports anticorps effecteurs-anticorps bloquants, c'est-à-dire du rôle régulateur bloquant joué par les différentes classes ou sous-classes d'anticorps dans l'expression de la fonction effectrice des classes d'anticorps cytotoxiques. Il est également démontré que le taux des anticorps bloquants décroît lentement avec l'âge, tandis que celui des IgE s'élève [31]. Ces anticorps de type IgE semblent particulièrement impliqués dans la résistance des individus à la réinfection par *S. mansoni*. Ils sont dirigés contre une protéine de 22 kDa (Sm22) située dans les téguments et le revêtement gastrique des vers adultes et des derniers stades des schistosomules [32]. D'autres mécanismes sont impliqués dans la réduction de la fécondité et la viabilité des œufs pondus : ils reposent sur l'action neutralisante des anticorps de type IgA dont l'antigène cible est une protéine de 28 kDa, la glutathion-S-transférase (Sm28 GST) [33]. Enfin, des études menées chez la souris ont montré qu'une immunisation avec l'antigène ovulaire p40 réduisait la formation du granulome.

D'autres travaux ont également souligné le rôle joué par la prédisposition génétique dans la réceptivité à l'infection et dans le développement de la fibrose hépatique. Un gène *SM1*, situé dans la région chromosomique 5q31-q33, contrôlerait les niveaux d'infection par *S. mansoni* en régulant la réponse Th1/Th2. Un gène *SM2*, localisé en 6q22-q23 très proche du gène *IFNGR1* (codant pour le récepteur de l'IFN- γ), influencerait la progression vers la fibrose hépatique sévère, éventuellement associée à une régulation de l'IFN- γ , cytokine antifibrosante [34].

L'apparition de shunts portocaves extrahépatiques liés au développement de l'hypertension portale pourrait également intervenir dans la résistance à la réinfection [35].

Cette immunité est lente à acquérir. Elle reste toujours incomplète, doit être entretenue par la présence du parasite et les réinfections itératives, ne devient réellement efficace qu'au-delà de la vingtième année. Cela explique la gravité et le caractère massif de l'infection chez l'enfant de moins de 15 ans davantage exposé aux contacts avec l'eau douce que l'adulte. Toutefois, les adultes transplantés, originaires de zones non épidémiques, sont exposés au même risque d'infection que les enfants peu ou pas encore immunisés. Dans tous les cas, la sévérité de l'infection et de la morbidité reste très variable selon les individus, dépendant du type de schistosome en cause, de l'état nutritionnel du sujet et de la présence ou non d'une atteinte hépatique infectieuse associée (paludisme, hépatite virale, brucellose, etc.).

■ Anatomopathologie

L'atteinte hépatique est retrouvée quelle que soit l'espèce de schistosome en cause, le mécanisme physiopathologique étant ubiquitaire. Si les lésions sont constantes sur le plan anatomique, leur gravité et leur expression clinique varient selon l'espèce de schistosome en cause : rapide et grave pour *S. japonicum* et *S. mekongi*, fréquente et sévère pour *S. mansoni*, fréquente et bénigne pour *S. intercalatum*, rare et bénigne pour *S. haematobium* [36].

Aspect macroscopique

Le foie est augmenté de volume, notamment au niveau du lobe gauche. Il a une coloration brun foncé à cause du dépôt de pigment bilharzien. La surface du foie est d'aspect variable selon le stade évolutif, lisse, micro- ou macronodulaire. Dans les stades avancés s'observent facilement des zones étendues de fibrose portale, pathognomonique de la maladie (« tuyaux de pipe » de Symmers). À la coupe, l'architecture du parenchyme

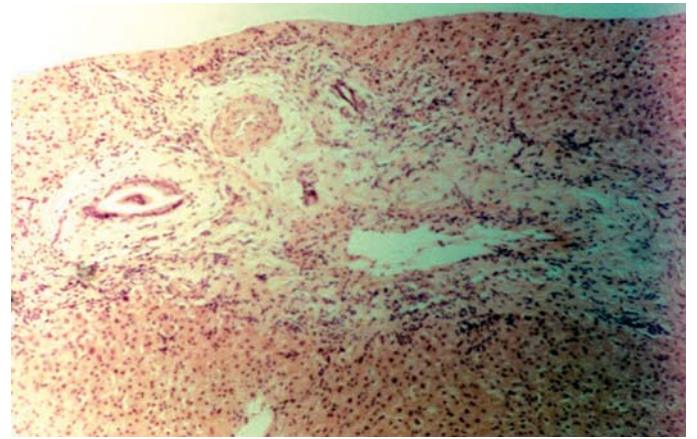


Figure 1. Granulome bilharzien dans une biopsie hépatique.

hépatique est habituellement bien préservée, mais des zones d'infarcissement et des nodules de régénération peuvent s'observer près de la capsule hépatique.

Le péritoine diaphragmatique préhépatique, épaissi et infiltré par blocage lymphatique, peut participer à la constitution d'une ascite [14].

Aspect microscopique [37]

La lésion caractéristique est un granulome centré par un œuf ou bilharziome, embolisé dans une veinule ou un sinusoiide. Cet œuf provoque une nécrose de la paroi vasculaire et pénètre dans les tissus. L'identification de l'œuf est souvent difficile, le plan de coupe ne passant que rarement par celui de l'éperon, d'un œuf de toute façon déformé par la fixation de la pièce (Fig. 1). On peut s'aider d'une recherche de l'acido-alcool-résistance de la coque par une coloration de Ziehl-vert de méthyle. Celle-ci est négative pour *S. haematobium* et positive pour les autres espèces parasites de l'homme.

Il existe un grand polymorphisme des aspects macroscopiques qui peut en imposer pour une inflammation spécifique ou faire redouter une tumeur maligne. Mais, sur le plan histologique, l'unicité du processus inflammatoire gomme les variations liées aux spécificités d'organe. Dans les infections récentes, l'œuf apparaît isolé dans le tissu, peu altéré. Il est alors souvent réduit à une cuticule flexueuse entourée d'une nappe fibrinoïde dense qui irradie dans les cellules avoisinantes (phénomène de Splendore-Hœppli). Il peut être englobé dans un granulome jeune de type exudatif avec un halo central de nécrose. Autour s'organisent les éléments d'un granulome nodulaire à composante histiocyttaire et polynucléaire éosinophile. À la phase intermédiaire, le granulome diminue de taille et macrophages et fibroblastes deviennent prédominants. Avec le temps s'installe un polymorphisme lésionnel lié à la coexistence des stades évolutifs de l'inflammation sur une même lésion. L'œuf peut disparaître totalement ou persister, imprégné de sels calcaires. L'évolutivité de l'affection se juge sur la persistance d'œufs peu altérés en migration, mais l'appréciation de la viabilité est aléatoire et une décalcification des tissus peut entraîner une fausse interprétation dans le sens d'une viabilité ou d'une mort récente [38].

L'occlusion des petites branches portales est fréquente. La confluence des granulomes entraîne la formation d'une fibrose extensive entourant une artériole et un canalicule biliaire, mais sans veinule. Dans les stades tardifs, le développement de la fibrose s'accompagne d'une hypertension portale. Il s'agit d'abord d'une fibrose en bandes, agencée le long des veines et veinules portes dite fibrose en « tuyau de pipe » ou fibrose de Symmers et engainant les canaux et les artères (Fig. 2). Les veinules ont une lumière comprimée par la sclérose ou effacée par une thrombophlébite avec ou sans bilharziome. Les branches de l'artère hépatique sont augmentées en taille et en nombre, avec hypertrophie de leur musculature et sclérose de leur intima. Les vaisseaux principaux sont parfois entourés par

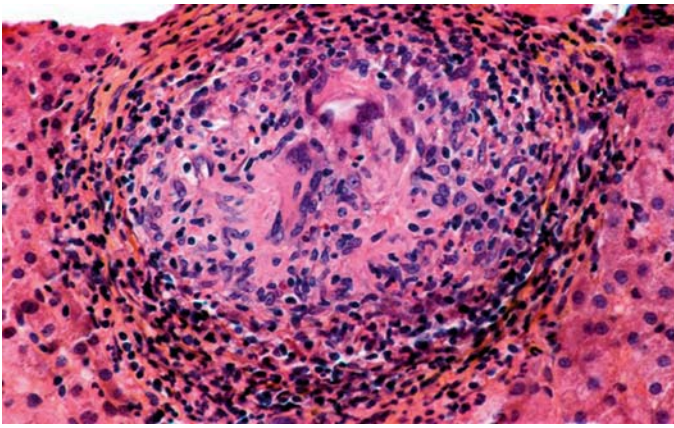


Figure 2. Fibrose d'un espace porte hépatique en « tuyaux de pipe » de Symmers (coloration hématéine-éosine) G x 100.

un réseau capillaire angiomateux. Cette fibrose conserve longtemps une topographie portale, mais peut s'étendre aux septa périlobulaires aboutissant à des pseudocirrhoses irrégulières. Le parenchyme reste longtemps normal ou très discrètement stéatosique.

Le matériel biopsique obtenu par ponction-biopsie hépatique à l'aiguille ne permet pas toujours d'observer la fibrose périportale de Symmers. Son étude permet cependant d'identifier des lésions hépatiques éventuellement associées ou d'écartier un autre diagnostic. Aussi est-il préférable de disposer lorsque c'est possible, de matériel plus abondant (biopsie chirurgicale).

De nombreux autres prélèvements peuvent être retrouvés porteurs d'œufs de schistosome : pièces d'appendicectomie, de colectomie ou de cholecystectomie [39].

■ Clinique

Les manifestations cliniques évoluent en trois phases d'importance inégale correspondant aux différents stades évolutifs du parasite chez l'homme. L'atteinte hépatique s'intègre dans la dernière phase de focalisation viscérale. Elle fait suite aux phases d'infection et d'invasion, cliniquement inconstantes.

Phase d'infection cercarienne

Dans l'heure qui suit le contact infestant, la réaction cutanée à la pénétration des furcocercaires, facilitée par la sécrétion d'une sérine protéase par le cercaire, se traduit par une dermatite allergique caractéristique, d'intensité variable : discrète ou inapparente pour *S. haematobium* et *S. intercalatum*, plus intense pour *S. mansoni* et surtout pour *S. japonicum* (« Kabure » en Asie). Rapidement surviennent ensuite un érythème puis des papules parfois centrées par une tache purpurique. Ces lésions se localisent électivement au niveau des parties corporelles immergées, restent prurigineuses plusieurs jours puis peuvent confluencer et donner des vésicules persistantes 10 à 15 jours. Selon les régions, ce syndrome est appelé « dermatite des baigneurs », « démangeaisons du chercheur de palourdes » ou encore « *koganbyo* » (maladie du bord du lac).

Cette phase de dermatite cercarienne s'observe habituellement chez le sujet non immunisé. Elle peut être parfois très accentuée, se manifestant par un malaise général fébrile bien contrôlé avec un traitement symptomatique. À l'inverse, les réinfections cercariennes parfois quotidiennes en zone d'endémie, sont le plus souvent inapparentes.

Phase d'invasion

Survenant après une période muette de durée variable, habituellement comprise entre 2 à 10 semaines, elle correspond à la période de migration des schistosomules et de maturation en vers adultes. C'est au cours de cette phase (plus courte pour

S. haematobium et *S. mansoni* que pour les autres types de schistosome) que surviennent les manifestations cliniques liées aux réactions immunoallergiques. Symptomatique chez le jeune enfant en zone tropicale et chez l'Européen vierge d'immunisation au cours ou au décours d'un séjour en zone d'endémie, le tableau général, souvent inapparent pour *S. haematobium* et *S. intercalatum*, peut être parfois très intense lorsque l'atteinte est secondaire à *S. mansoni* (fièvre de safari) ou *S. japonicum* (fièvre de Katayama). Les signes cliniques sont d'intensité variable. La fièvre domine ce tableau, elle est d'origine immunoallergique toxémique liée à la présence dans les vaisseaux de cercaires infestantes [40] : elle est habituellement importante (à plus de 39 °C), irrégulière, parfois isolée ou accompagnée de signes fonctionnels cutanés allergiques (prurit, urticaire, œdèmes), pulmonaires (toux sèche persistante, dyspnée asthmatiforme, bronchopneumopathie, œdème aigu fébrile), algiques (myalgies, arthralgies), digestifs (douleurs abdominales, diarrhée) ou encore neurologiques (céphalées, épisode confusionnel, crise comitiale) [4].

Le cortège tropical de cette altération de l'état général est souvent atypique, pouvant alors égarer le diagnostic vers une affection bactérienne (salmonellose), virale (hépatite) ou parasitaire (paludisme, trypanosomiase).

Cliniquement cependant, une hépatosplénomégalie d'importance variable est présente. Mais c'est essentiellement la découverte d'une éosinophilie sanguine atteignant ou dépassant 10 000/mm³ qui fait, de principe, rechercher une helminthiase que les caractéristiques épidémiologiques (séjour en zone d'endémie, bain en eau douce) recueillies par l'interrogatoire permettent d'orienter vers une schistosomiase. Il importe dès lors d'insister sur la qualité de l'interrogatoire minutieux qui doit s'attacher à rechercher un contact même bref, avec l'eau douce : celui-ci peut être évident (baignade dans un marigot ou un fleuve, mais une simple traversée avec des chaussures perméables suffit) ou atypique (douche artisanale, baignade dans une piscine mal équipée). Un prurit après un bain en eau exposée à une grande valeur d'orientation, mais manque parfois [41]. À ce stade, la confirmation diagnostique pourrait être apportée sérologiquement ou par la mise en évidence d'une hépatite granulomateuse après ponction-biopsie hépatique [42].

La durée totale de ces manifestations excède rarement 3 mois.

Phase de polarisation intestinale et hépatique

Cette phase de localisation digestive apparaît quelques mois à quelques années après le contact infestant sans qu'il y ait toutefois de passage obligé par une phase intestinale patente (présente chez un tiers des patients). Les manifestations cliniques intestinales et/ou hépatiques peuvent s'intriquer à des degrés divers, mais, dans la plupart des cas, l'expression clinique est unifocale. Il semble cependant que le développement d'une hypertension portale sévère chez certains individus soit la conséquence d'une défaillance de l'immunomodulation comme semblent le montrer la réponse humorale de type Th1 et le type des cytokines produites (IL10 à des taux très bas, parfois indétectables). À l'inverse, une atteinte modérée, plutôt intestinale, serait davantage associée à une réponse humorale de type Th2 [43, 44].

Atteinte du côlon

L'atteinte du côlon est essentielle dans la bilharziose intestinale, même si l'ensemble du tractus intestinal et le foie sont concernés par l'infection. Cela se traduit typiquement par une diarrhée sanglante, des ténésmes et des crampes abdominales, l'examen clinique pouvant montrer un abdomen distendu et douloureux [45]. Une anémie ferriprive et une hyperéosinophilie peuvent, dès ce stade, s'observer. L'examen endoscopique peut mettre en évidence de manière inconstante (50 % des cas) des granulations quelquefois confluentes en tache de bougie (Fig. 3) au sein d'une muqueuse œdématisée, avec parfois des plages d'ulcération superficielle. On peut également observer des formations polypoïdes (Fig. 4) et des suffusions hémorragiques [46]. Les complications de la bilharziose intestinale à

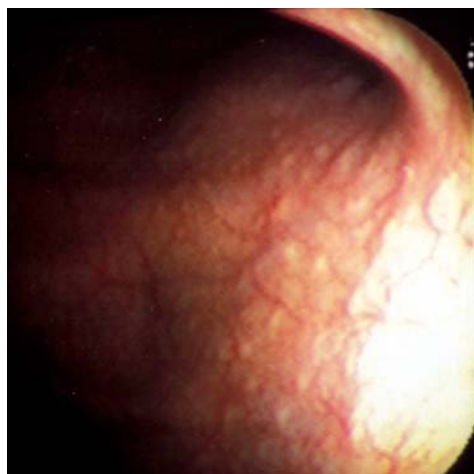


Figure 3. Rectite granitée.

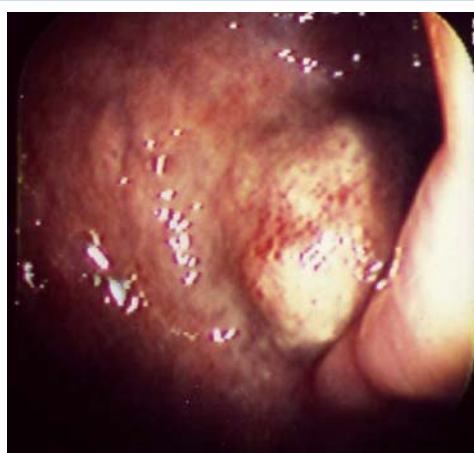


Figure 4. Polype rectal bilharzien.

S. mansoni ont été bien décrites par certains auteurs : il peut s'agir d'entéropathie exsudative avec déperdition protéique, d'occlusion intestinale partielle ou complète due à des bilharziomes volumineux, de prolapsus rectal, de fistules anorectales [47]. Ces atteintes sont semblables aux complications habituellement observées dans les atteintes inflammatoires de l'intestin, seul l'examen histologique permet alors de redresser le diagnostic en montrant les granulomes et les œufs de schistosomes. Lorsque l'infection est secondaire à *S. japonicum*, l'atteinte intestinale est souvent plus étendue et plus sévère, pouvant se propager jusqu'à l'estomac et entraîner des hémorragies locales et/ou une obstruction du pylore [48].

Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique observée dans la bilharziose fait la gravité de la maladie. Les circonstances de découvertes sont variées : hépatomégalie, altération de l'état général avec fébricule et douleurs abdominales, méléna, hémorragie digestive inaugurale (par rupture de varices œsophagiennes), voire échographie hépatique montrant des images pathognomoniques. L'examen clinique révèle assez fréquemment une hépatomégalie modérée, homogène, indolore, prédominant au lobe gauche et ferme à la palpation avec un bord inférieur tranchant. L'association à une splénomégalie est fréquente même en l'absence d'hypertension portale, en réponse à une stimulation antigénique [4]. Lorsque la bilharziose est due à *S. mansoni* ou *S. japonicum*, cette splénomégalie peut être volumineuse, plongeant dans le pelvis, La circulation collatérale qui témoigne de l'hypertension portale s'observe sous la peau de l'abdomen et les varices œsophagiennes, mises en évidence par l'examen endoscopique peuvent, à tout moment, menacer le pronostic

vital. Ces varices sont généralement mieux tolérées que celles compliquant une hypertension portale survenant sur un foie viral ou alcoolique. L'ascite est beaucoup plus tardive, de même que les manifestations d'insuffisance hépatocellulaire du fait d'une perfusion vasculaire artérielle hépatique longtemps conservée. Toutefois, l'absence de symptômes à l'examen clinique ne permet pas d'exclure une schistosomose hépatique, même si l'hépatomégalie est absente.

■ Examens paracliniques

Échographie hépatique

L'échographie réalisée par un opérateur entraîné a fortement contribué à une meilleure connaissance de la morbidité liée à *S. mansoni*. Si l'avantage des ultrasons est indiscutable pour la mise en évidence des lésions profondes jusqu'alors inaccessibles sauf par biopsie, il est également très net pour l'appréciation objective des modifications de taille des organes accessibles à la palpation. Des études ont rapporté, sur un même échantillon de patients en zone d'endémie, l'existence de 35 % d'hépatomégalies et 15 % de splénomégalies quand l'échographie en objectivait respectivement 11 % et 36 % [49]. Ainsi, en raison de l'expression clinique parfois tardive de la bilharziose hépatique, le degré de l'atteinte peut être évalué par l'échographie qui reste la technique de référence pour apprécier l'hypertension portale grâce à sa reproductibilité et sa simplicité. Différentes classifications échographiques ont été proposées pour quantifier l'importance des anomalies. La spécificité des méthodes employées, bien que non précisément quantifiée, est élevée pour la fibrose périportale sévère, mais plus faible pour les complications débutantes vis-à-vis desquelles les performances des diverses classifications peuvent être discordantes. La classification mise au point par le groupe de travail de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au Caire en 1991 répartit en quatre stades les anomalies d'échostructure du parenchyme hépatique et celles liées à l'hypertension portale (Tableaux 2 à 5). Elle est cependant insuffisante pour faire le diagnostic des formes débutantes de la maladie et différencier les deux premiers stades, ce qui explique la disparité d'études réalisées en Afrique noire [51]. Le critère le plus fiable paraît cependant être la mesure de l'épaisseur des branches portales périphériques qui semble corrélée à la gravité de la maladie (Fig. 5). Une classification plus complexe, élaborée lors d'un atelier au Niger, compare les déviations standards de certains paramètres mesurés par rapport aux valeurs normales habituellement observées dans le groupe ethnique concerné. Bien qu'elle soit séduisante car elle permet de calculer un score prédictif de l'existence d'une hypertension portale, l'appréciation de certains paramètres de mesure (structures hyperéchogènes périphériques, veines collatérales)

Tableau 2.

Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des critères échographiques d'hypertension portale.

| Items | Grades | | | |
|--|--------|--------|--------------|----------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Épaississement de la paroi des vaisseaux portes | 0 | + / ++ | + / ++ / +++ | ++ / +++ |
| Présence d'une splénomégalie | 0 | 0 | + | + |
| Augmentation du lobe hépatique gauche | 0 | 0 / + | + | + |
| Augmentation du lobe hépatique droit | 0 | ± | + | + |
| Diamètre de la veine porte supérieur à 14 mm | 0 | 0 | + | + |
| Diamètre de la veine splénique supérieur à 10 mm | 0 | 0 | 0 | + |
| Présence d'une ascite | 0 | 0 | 0 | + |

Tableau 3. Classification Atelier Niger [50] des critères échographiques d'hypertension portale.

| Items | Scores | |
|---|--------------|---|
| Structures hyperéchogènes périphériques | Absentes = 0 | Présentes = 1 |
| Épaississement de la paroi des vaisseaux portes | < 2 DS = 0 | = à 4 DS = 4 |
| Diamètre de la veine porte | < 2 DS = 0 | à 2 DS = 2 |
| Veines collatérales | Absentes = 0 | Présentes = 4 |
| Ascite | Absente = 0 | Présente = 3 |
| Total | 0 | Normal |
| | 1 | Suspicion de bilharziose |
| | 2 à 7 | Lésions hépatiques dues à <i>S. mansoni</i> |
| | = 8 | Idem + hypertension portale |

Tableau 4. Classification d'Abdel-Wahab [1] des critères échographiques d'hypertension portale.

| Items | Grades | | | |
|---|------------|------------|-----------------|------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Épaississement de la paroi des vaisseaux portes | (< à 3 mm) | (3 à 5 mm) | (5 à 7 mm) | (> à 7 mm) |
| Diamètre de la veine porte | < 14 mm | 14 à 19 mm | > à 19 mm | |
| Débord splénique | Non | < à 5 cm | > à 5 cm | |
| Veines collatérales | Absence | Présence | Veine coronaire | |

Tableau 5. Score prédictif de la présence d'hypertension portale chez les sujets infectés par *S. mansoni*.

| | |
|--|-----|
| Épaississement des vaisseaux portes | |
| Grade 0 et 1 (inférieur à 5 mm) | 0 |
| Grade 2 (de 5 à 7 mm) | 1 |
| Grade 3 (supérieur à 7 mm) | 2 |
| Rapport du diamètre de la veine porte (mm) sur la taille (m) du patient | |
| Inférieur ou égal à 7,5 | 0 |
| De 7,5 à 10 | 1 |
| Supérieur à 10 | 2 |
| Rapport du diamètre de la veine splénique (mm) sur la taille (m) du patient | |
| Inférieur à 5 | 0 |
| Supérieur à 5 | 2 |
| Aspect de la veine splénique pendant l'inspiration | |
| Collabée | 0 |
| Non collabée | 2 |
| Score | 0-8 |

(Fig. 5, 6), également observés au cours d'autres hépatopathies chroniques tropicales, notamment virales, reste subjective, opérateur-dépendante, rendant difficile la comparaison de plusieurs séries d'examen échographiques. De nombreux travaux ont tenté de réévaluer l'incidence des principales anomalies échographiques [52]. C'est ainsi qu'un score modifié semble permettre de sélectionner tous les sujets porteurs d'hypertension portale (score ≥ 4), mais aussi de caractériser, dans une zone d'endémie récente et intense, la population à risque (score ≥ 2) qu'il faut surveiller médicalement et explorer par endoscopie digestive si une forte présomption clinique fait suspecter une hypertension portale (Tableau 5) [14, 53]. En outre, si de nombreuses études échographiques tentent d'établir une corrélation entre l'intensité de l'infection à *S. mansoni*, mesurée essentiellement sur l'importance de l'élimination d'œufs et le

**Figure 5.** Échographie hépatique : épaississement caractéristique en rails des parois des vaisseaux portes intrahépatiques.

score échographique de fibrose périportale, les résultats sont très discordants, allant de l'absence totale de relation jusqu'à des corrélations très significatives.

Les meilleures applications de l'échographie en matière de bilharziose sont le diagnostic communautaire et le suivi après traitement dans les programmes de lutte. En matière de diagnostic individuel, la valeur prédictive d'un résultat positif est élevée en zone de transmission intense de la bilharziose, mais elle est mal établie lorsque le patient est vu hors d'un contexte connu de forte prévalence, avec un score échographique de fibrose périportale peu élevé ou des examens parasitologiques négatifs [54].

Endoscopie digestive

L'endoscopie digestive haute précise l'importance des varices œsophagiennes ainsi que l'existence d'une gastropathie d'hypertension portale rendant compte de la gravité de l'hypertension portale.

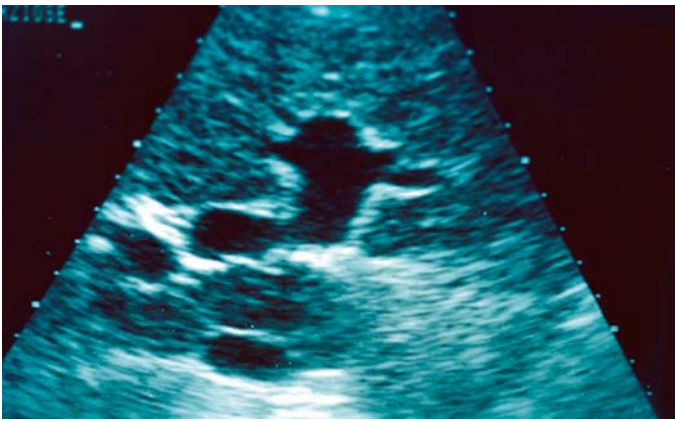


Figure 6. Échographie hépatique : hypertension portale avec dilatation du tronc porte et épaississement des parois vasculaires.

Tomodensitométrie

La tomodensitométrie, avec et sans injection, permet ainsi d'objectiver :

- un aspect évocateur de cirrhose, prédominant sur un lobe gauche hypertrophié (alors qu'habituellement dans les cirrhoses, l'augmentation du volume intéresse plus volontiers le lobe caudé) ;
- une fibrose périportale extensive, apparaissant sous la forme d'une zone hypodense pathognomonique ;
- des calcifications intra- et extrahépatiques (pariétale colique, péritonéale, portale, mésentérique supérieure) qui, lorsqu'elles sont intenses et sévères, peuvent se regrouper en « carte de géographie ». Plus rarement ont été rapportées des calcifications spléniques. Les œufs déposés dans la racine du mésentère provoquent une fibrose et un épaississement avec rétraction des feuillets du mésentère qui donne un aspect de masse habituellement associé à une ascite abondante [55].

Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas indiquée pour dépister les calcifications, mais permet, lors de l'étude pondérée en T2, de distinguer plus rapidement les stades précoces (inflammation des veines périportales avec augmentation du signal) des stades tardifs (atteinte sans œdème des veines portales et des artères hépatiques collatérales, baisse du signal) de l'atteinte hépatique avec septa fibreux hypo-intenses en T1 [56].

Autres explorations

La laparoscopie, qui est moins d'actualité, a longtemps permis une aide au diagnostic montrant des aspects macroscopiques allant du foie à surface granitée à l'hépatomégalie « marquetée ».

La biopsie hépatique, pratiquée à l'aveugle ou guidée par l'endoscopie, retrouve les lésions précédemment décrites, précise l'étendue de la fibrose périvasculaire, confirme l'absence de nodules de régénération et permet d'écarter une pathologie associée.

■ Évolution de la bilharziose hépatique

L'évolution est menacée par de nombreuses complications.

L'hypertension portale domine le pronostic. Les hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes ont ici classiquement une meilleure évolution initiale que chez le cirrhotique en raison de l'absence d'insuffisance hépatocellulaire. Elles menacent cependant gravement le pronostic vital, notamment dans les régions peu médicalisées où les ressources thérapeutiques sont limitées. De nombreuses équipes ont tenté d'évaluer

le risque vital chez ces patients à l'aide d'indices endoscopiques, ou ultrasonographiques : ainsi, la présence d'une gastropathie congestive avec suffusions hémorragiques associées ou non à l'augmentation du diamètre de la veine porte et celle de la taille des varices œsophagiennes serait prédictive d'un risque important de saignement [57]. L'hypersplénisme peut entraîner une pancytopenie qui doit être prise en compte dans les choix thérapeutiques, de même que l'existence d'une volumineuse splénomégalie, source potentielle de complication mécanique (douleur, compression, rupture). De rares cas de lymphomes spléniques ont également été rapportés, associés à la maladie [58].

L'insuffisance hépatocellulaire survient de façon tardive et inconstante. Si l'encéphalopathie est favorisée par les interventions chirurgicales de dérivation, le syndrome œdématoascitique est relativement fréquent dans les formes évoluées, parfois majeur et réfractaire au traitement médical. Cependant, tout épisode de décompensation doit faire rechercher une affection associée, notamment une hépatopathie chronique virale. *S. japonicum* a comme particularité d'entraîner plus rapidement que les autres schistosomoses une atteinte hépatique sévère et compliquée.

La co-infection de la bilharziose par des virus hépatotropes B et C fait l'objet de nombreuses contradictions. Pour certains, les patients atteints de bilharziose sont significativement plus souvent infectés par les virus B et C, en raison notamment de la superposition des zones d'endémie bilharzienne et des zones d'endémie virale [59]. Cette surinfection virale serait secondaire aux transfusions sanguines ou aux traitements par voie parentérale utilisant des aiguilles mal stérilisées [60, 61]. À l'inverse, pour d'autres, ces observations s'appuient sur des études conduites en milieu hospitalier, les études en population réalisées sur le terrain n'ayant jamais confirmé ce type d'association pour *S. mansoni*, ni pour *S. japonicum* [62]. Quoi qu'il en soit, l'infection bilharzienne potentialise l'hépatopathie virale en prolongeant les phénomènes inflammatoires et en augmentant le risque d'un passage à la chronicité [63]. Il peut être cependant parfois difficile sur un « foie viral » de mettre en évidence histologiquement ou par échographie une fibrose bilharzienne [64]. On souligne enfin la possibilité de sérologie anti-hépatite C faussement positive par interaction avec les anticorps antischistosomes [65]. La prévention de l'hépatite B par vaccination spécifique permettrait cependant de réduire le risque d'aggravation hépatique. Des études menées en zone d'endémie ont montré chez des enfants infectés par *S. mansoni* une bonne réponse immunitaire à l'immunisation anti-hépatite B, en dépit d'une hépatosplénomégalie, retardant parfois la séroconversion [66].

La dégénérescence néoplasique de la bilharziose hépatique vers un carcinome hépatique a fait l'objet de nombreux travaux en raison de la superposition des zones de prévalence de ces deux affections. Pour certains auteurs, s'il n'y a pas de lien clairement établi entre *S. mansoni* et la survenue d'une néoplasie, des études épidémiologiques menées en Chine et au Japon montreraient une possible association entre *S. japonicum* et un carcinome hépatocellulaire ou colorectal [67]. Pour la plupart des auteurs, il semble cependant que la fréquence du carcinome hépatocellulaire soit davantage en rapport avec le haut niveau de prévalence du virus de l'hépatite B dans ces mêmes régions et que les perturbations immunologiques induites par les schistosomes favorisent le passage à la chronicité [68]. Le rôle direct de la schistosomose dans la carcinogenèse est d'autant moins probable qu'elle respecte très longtemps les hépatocytes.

■ Manifestations associées à l'atteinte hépatique

Atteinte rénale

L'atteinte rénale survient dans 12 % à 15 % des bilharzioses hépatiques à *S. mansoni* et se manifeste par une glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'IgA ou membranoproliférative [69]. Cette atteinte rénale est essentiellement la conséquence

d'une réponse immune et inflammatoire à la suite du dépôt dans les glomérules rénaux d'immuns complexes générés par le pouvoir antigénique des vers adultes. Elle est révélée par une protéinurie, voire un syndrome néphrotique et progresse vers une insuffisance rénale mal contrôlée par le traitement antiparasitaire, car ces lésions évoluent pour leur propre compte.

Autres localisations extrahépatiques

Les autres localisations extrahépatiques sont favorisées par les shunts portosystémiques, conséquences de l'hypertension portale ou par des embolisations d'œufs dans des territoires vasculaires inhabituels. Elles sont parfois de découverte autopsique et plus fréquentes en cas d'infestation à *S. japonicum*, un peu moins pour *S. mansoni*.

Manifestations pulmonaires

Les manifestations 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 des œufs et de la réponse immunitaire. Les lésions secondaires à une infestation par *S. mansoni* (100 à 300 œufs/j par couple) sont plus souvent des lésions vasculaires par obstruction capillaire responsable d'un shunt artérioveineux. Les lésions pulmonaires dues à *S. haematobium* (20 à 100 œufs/j par couple) sont plus volontiers tissulaires en raison de leur passage à travers l'endothélium et de leur migration tissulaire dans l'interstitium [69]. Les manifestations respiratoires aiguës sont précoces, contemporaines de la phase d'invasion, parfois bruyantes et sévères, de type immunoallergique, toujours transitoires. Les manifestations chroniques sont découvertes au décours d'une hémoptysie, d'une radiographie thoracique révélant une miliaire bilharzienne, ou plus tardivement encore au stade d'hypertension artérielle pulmonaire et de cœur pulmonaire chronique. Des études nécropsiques ont révélé que les atteintes pulmonaires concernaient 20 % à 40 % des patients infectés par *S. mansoni* [70]. Les formes respiratoires infracliniques révélées par une exploration fonctionnelle respiratoire perturbée sont fréquentes et concerneraient 60 % des bilharzioses asymptomatiques. Le diagnostic repose sur le contexte épidémiologique et clinique, la certitude n'étant apportée que par la biopsie pulmonaire exceptionnellement réalisée.

Atteintes cutanées

Les atteintes cutanées sont relativement rares et de diagnostic difficile. Leur aspect clinique est variable, lié aux différentes phases du cycle parasitaire [50, 71]. Les bilharzioses peuvent générer deux types de manifestations cutanées aiguës : la dermatite du baigneur et les manifestations cutanées allergiques contemporaines du syndrome d'invasion (fièvre de Katayama ou des safaris). Notons que la dermatite du nageur n'est pas spécifique et qu'elle peut être provoquée par environ 20 espèces de schistosomiasis animales non obligatoirement pathogènes pour l'homme. Les signes cutanés tardifs sont au nombre de 3 : une dermatite allergique tardive non spécifique, le granulome infiltratif périgénital et les lésions infiltratives extragénitales [72, 73]. Les deux dernières formes cliniques peuvent s'observer lors de la phase d'état. Elles sont la conséquence du dépôt d'œufs de bilharzies dans la peau avec formation d'un granulome inflammatoire. Leur topographie s'explique par les anastomoses (ombilicales, rectales) entre le système porte (dans lequel se trouvent habituellement les schistosomes) et le système cave.

Lésions cutanées extragénitales

Les lésions cutanées extragénitales semblent plus fréquentes avec *S. mansoni* qu'avec les autres espèces de bilharzies. Elles s'observent plus souvent au niveau thoracique, iliaque ou périombilical, sous la forme d'un prurigo en éclaboussure ou en bouquet, constitué de papules de 2 à 3 mm de diamètre, plus ou moins fermes, non douloureuses, parfois prurigineuses (Fig. 7). Elles peuvent confluer entre elles, se recouvrir de squames ou se lichénifier.



Figure 7. Bilharziose cutanée : prurigo périombilical en éclaboussures.

Lésions génitales et périnéales

Les lésions génitales et périnéales sont essentiellement observées avec *S. haematobium*. Elles ne sont apparentes que dans 20 % des cas et se présentent soit sous un aspect pseudotumoral induré, papillomateux pouvant confluer et prendre un aspect bourgeonnant, soit sous un aspect de condylome plan.

Les lésions cutanées sont habituellement précédées ou suivies d'une expression clinique de bilharziose systémique, mais peuvent, dans de rares cas, être un mode de révélation isolé. La biopsie est nécessaire pour mettre en évidence le granulome bilharzien.

Localisations rares

Localisations neurologiques

La migration des œufs de schistosomes au niveau du système nerveux est rare [74].

L'atteinte cérébrale peut être rencontrée avec *S. japonicum*. Les œufs réalisent des bilharziomes intracrâniens tumoraux ou infiltratifs parfois volumineux, responsables d'épilepsie, de syndrome déficitaire et d'hypertension intracrânienne [75].

La bilharziose médullaire, peu fréquente (60 cas décrits en 20 ans, mais des cas sont régulièrement rapportés), est due quasi exclusivement à *S. mansoni* et *S. haematobium*, les cas dus à *S. japonicum* étant exceptionnels [76]. L'atteinte du cône médullaire et de la moelle dorsolombaire est probablement due à l'existence d'anastomoses entre les veines du pelvis et les plexus vertébraux avalvulaires. Trois formes cliniques sont classiquement observées : la forme myélitique transverse aiguë ou subaiguë, la forme compressive et la forme radulaire. Plus rarement a été décrite une occlusion de l'artère spinale antérieure secondaire à une vascularite. Le retard diagnostique après les premiers symptômes neurologiques est en moyenne de 1 mois, mais peut s'étaler jusqu'à 6 ans après l'infestation. Ce diagnostic doit être évoqué chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie, même en l'absence de signes ou d'antécédents de bilharziose intestinale ou urinaire. Le liquide céphalorachidien (LCR) peut être normal ou montrer une pléiocytose avec hyperprotéinorachie, la sérologie (sang, LCR) n'est pas toujours spécifique et l'imagerie médicale, parfois prise en défaut en cas de myélite transverse, peut montrer des images évocatrices de granulomes bilharziens, notamment au niveau du cône médullaire élargi, tuméfié, irrégulier. Le diagnostic de certitude n'est apporté que par l'histologie médullaire qui révèle l'existence d'œufs de schistosomes.

Localisations articulaires

La migration d'œufs puis la constitution de granulomes dans les synoviales articulaires se révèlent par des tableaux d'arthrites aiguës ou chroniques. Mais comme pour le rein, l'atteinte récurrente et polymorphe des articulations peut également être la conséquence d'une réponse immune et inflammatoire, secondaire au dépôt de complexes immuns circulants imputés aux schistosomes [77].

Localisations oto-rhino-laryngologiques et ophtalmologiques

De rares cas de granulomes bilharziens localisés au niveau du larynx, de l'oreille moyenne, du nasopharynx et des structures de l'œil ont été rapportés dans la littérature [35].

Infections virales ou bactériennes associées

Du fait de la superposition des zones d'endémies au virus de l'immonodéficience humaine (VIH) et à *S. mansoni*, de nombreux travaux ont été conduits pour évaluer l'interaction de ces deux infections. Chez les sujets VIH positifs, l'excrétion des œufs dans les selles est significativement moins abondante, le niveau d'excrétion étant en outre directement corrélé au taux des lymphocytes CD4⁺ circulants [78]. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence, chez ces mêmes sujets, de variation significative du taux plasmatique de l'antigène circulant CCA (*circulating cathodic antigen*), antigène corrélé à la charge parasitaire adulte. Enfin, les réponses thérapeutiques au praziquantel sont équivalentes en termes de réduction de l'excrétion fécale des œufs et de réduction du CCA chez les sujets infectés et ceux non infectés par le VIH [79].

Des cas de bactériémie persistante et chronique à *Salmonella*, souvent multispécifique, ont été décrits en association à une infection à *S. mansoni* accompagnée d'un état fébrile silencieux. Ces syndromes seraient surtout observés chez les sujets de sexe masculin âgés de 10 à 30 ans. Bien que les processus de l'interaction parasite-bactérie soient assez mal établis, des études en microscopie électronique montrent, sur la paroi externe des vers adultes et dans leur intestin, une fixation élective des bactéries par l'intermédiaire de leurs pili [80]. La pyélonéphrite est rare dans l'infection à *S. mansoni*, mais fréquente chez les patients infectés par *S. haematobium*. Sa réponse au traitement antibiotique suivi de l'administration de schistosomicides est en général favorable.

Des abcès cutanés et hépatiques à pyogènes (*Staphylococcus aureus*) ont également été rapportés à une association à *S. mansoni*. Leur mécanisme exact de survenue est mal connu.

■ Diagnostic

Circonstances du diagnostic

L'interrogatoire est un temps capital, non seulement pour le diagnostic individuel de la maladie, mais aussi pour un diagnostic communautaire en zone d'endémie dans le cadre des programmes de contrôle des schistosomoses. La notion d'un séjour en zone d'endémie et d'un contact même bref avec de l'eau douce doit faire évoquer de principe une bilharziose et entreprendre des investigations cliniques et paracliniques.

La confirmation du diagnostic repose sur des examens paracliniques dont l'intérêt et l'utilisation sont fonction des conditions d'exercice et du stade évolutif de la maladie. On peut distinguer des examens non spécifiques permettant de caractériser l'atteinte hépatique et des examens spécifiques à visée étiologique.

Diagnostic biologique

Diagnostic parasitologique indirect

L'hyperéosinophilie est contemporaine des manifestations d'hypersensibilité. La rattacher à une infection bilharzienne est parfois difficile, d'une part, parce qu'elle survient chez des sujets souvent polyparasités, d'autre part, car ses valeurs ne sont pas nécessairement très élevées. Une importante augmentation du chiffre des éosinophiles, atteignant 10 000 à 15 000 éosinophiles/mm³, est fréquente lors de l'infection, mais elle peut être beaucoup plus modeste, classiquement lorsque l'espèce en cause est *S. haematobium*, espèce la plus adaptée à l'homme ou lors d'infection peu importante. En phase toxémique, cet examen a donc une valeur d'orientation qui doit conduire, dans le contexte épidémiologique, à la demande d'examens immunologiques. L'hyperéosinophilie apparaîtrait entre 25 et 119 jours (moyenne 45 jours) après la

contamination [81]. L'évolution se fait vers une normalisation du chiffre des éosinophiles sanguins ou une stabilisation à un niveau faible, les éventuelles réinfections n'ayant que peu d'influence. Une réascension peut être observée sous l'effet d'une thérapeutique spécifique.

Diagnostic parasitologique direct

La recherche d'œufs dans les excréta de l'hôte (selles, urines) constitue la technique la plus courante pour démontrer la présence de vers adultes et reste la méthode de référence pour toutes les autres techniques de diagnostic. Particulièrement spécifique (proche de 100 %), simple à réaliser même sur le terrain et peu coûteuse, cette technique permet une approche qualitative et quantitative du niveau de l'infection. Cependant, ces examens ne sont contributifs qu'au-delà d'un délai de 6 à 8 semaines après la contamination, délai correspondant à la durée de la phase de maturation du parasite et de migration des œufs. En outre, les médicaments antibilharziens ne sont efficaces que sur les vers adultes. Il existe donc un décalage important dont il faut tenir compte pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique (mort du ver adulte). Les examens parasitologiques ne sont négatifs que 2 mois plus tard, délai correspondant à la durée de migration des œufs.

Cette recherche peut être parfois difficile. La collecte d'échantillons est fastidieuse, en particulier pour les échantillons de selles pas toujours acceptés culturellement, ce qui peut nuire à l'observance. De plus, la production d'œufs dans les selles est intermittente, comme de nombreux travaux l'ont montré pour *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*. Enfin, dans les régions où l'intensité de l'infection est faible, il est nécessaire de procéder à des examens répétés pour obtenir des données quantitatives et qualitatives fiables. Ainsi, utilise-t-on parfois des modèles mathématiques pour mettre au point des outils (par exemple des graphiques) permettant d'obtenir la prévalence « vraie » dans une population à partir d'estimations fondées sur un examen unique [82]. Un diagnostic parasitologique fondé sur un examen unique est également difficile à corrélérer avec la morbidité, surtout au niveau individuel. Il ne remplace donc pas l'examen clinique pour évaluer la morbidité, notamment dans les formes intestinale ou hépatique de la bilharziose.

La mise en évidence à l'état frais d'un œuf doit s'accompagner d'une étude de la vitalité de l'œuf, en raison de la possible émission d'œufs non viables chez les personnes traitées ou anciennement infectées. Celle-ci s'apprécie par l'observation de la mobilité des cils périphériques et des flammes vibratiles du miracidium. Cet examen peut être complété par un test d'éclosion en eau hypotonique à 28 °C, en lumière du jour. L'éclosion libre en 30 minutes à 1 heure le miracidium qui se déplace à la surface de l'eau.

Dans les selles, les œufs des cinq espèces pathogènes peuvent être recherchés, mais quand l'infection est peu intense, leur mise en évidence est difficile d'autant que l'excrétion est discontinue, en particulier pour *S. japonicum* [83]. En conséquence, le simple examen parasitologique a une sensibilité insuffisante que l'on peut améliorer en répétant les prélèvements des selles et en utilisant une technique de concentration parasitaire. La méthode d'enrichissement de Kato-Katz, simple et utilisable lors d'enquête épidémiologique, est la plus pertinente. Elle permet en outre de rendre un résultat semi-quantitatif. Lors d'infection de faible intensité ou de suivi thérapeutique, il est habituel de proposer trois d'examens de selles avant de rendre un résultat parasitologique négatif (Fig. 8).

La biopsie rectale est la méthode de recherche la plus sensible, équivalente à une série de trois analyses de selles [84]. Elle est réalisée sous contrôle de la vue au cours d'une rectoscopie. Le prélèvement se fait au niveau des granulations ou en muqueuse saine en l'absence de lésion. Il est préférable de pratiquer trois biopsies, cette méthode élevant la sensibilité de la technique. Le prélèvement est examiné à l'état frais, après une légère dilacération, entre lame et lamelle (Fig. 9).

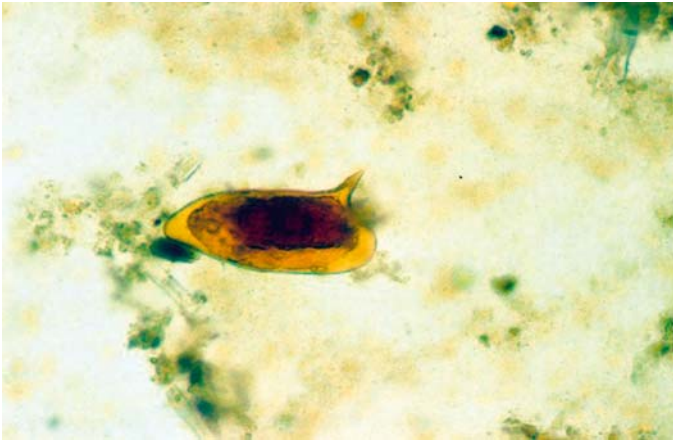


Figure 8. Examen parasitologique des selles : œufs de *S. mansoni*.

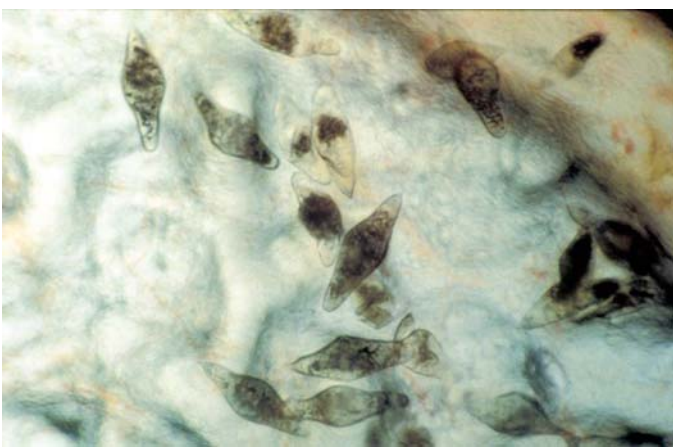


Figure 9. Biopsie rectale à l'état frais : nombreux œufs de *S. intercalatum*.

Méthodes immunologiques

La sérologie ne se positive que tardivement, 3 à 6 semaines après la contamination, donc bien après le début des signes cliniques. Les tests disponibles dans le commerce reposent sur la détection d'anticorps de type IgM ou IgG (technique Elisa [enzyme linked immunoabsorbent assay], immunofluorescence) dirigés contre les antigènes de vers adultes ou d'œufs. Reposant sur la détection des formes adultes de schistosomes ou d'œufs, ces tests sont donc bien souvent mis en défaut pour le diagnostic précoce lorsque seules les schistosomules représentent les antigènes viraux.

De nombreuses techniques ont été développées pour la mise en évidence des anticorps spécifiques bilharziens. Les réactions sérologiques utilisent essentiellement des antigènes de *S. mansoni*. Elles utilisent soit des parasites entiers, soit des antigènes purifiés, voire recombinants et peuvent permettre la mise en évidence des isotypes d'anticorps. De la qualité de cet antigène dépend celle de la réaction.

Les techniques d'agglutination de particules sensibilisées (hémagglutination indirecte – HAI) ont une sensibilité qui varie de 60 % à 90 % selon l'antigène utilisé et l'espèce de schistosome en cause.

L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de vers adultes de *S. mansoni* a une sensibilité de 85 %. Cette technique est positive très précocement car les anticorps mis en évidence sont dirigés contre des antigènes sécrétés par les parasites dès les stades précoces. En outre, elle permet de rechercher les anticorps de classe M [31].

La technique Elisa, utilisant un antigène soluble d'œuf de *S. mansoni*, a une sensibilité de 98 % et une spécificité de 95 %. Les résultats sont d'autant meilleurs que l'on est en phase aiguë.

L'immunoélectrophorèse met en évidence l'arc 4 spécifique de l'infection schistosomienne et l'arc 8 spécifique de l'infection à *S. mansoni* (sensibilité : 80 %). Cette réaction tend à être supplantée par l'électrosynérèse qui exige une moins grande quantité d'antigène.

La méthode western blot est un test qualitatif qui détecte les IgG antischistosomes et ne permet pas le diagnostic d'espèce. La sensibilité est de 90 % à 100 % selon les kits. Elle est proposée comme test de confirmation d'un résultat positif ou douteux obtenu par des tests quantitatifs classiques de dépistage (HAI, IFI, Elisa).

Les anticorps apparaissent, selon la réaction utilisée, 3 à 6 semaines après l'infection.

Les réactions croisées avec les autres helminthiases sont rares, mais possibles, aussi la pratique simultanée de deux réactions et une interprétation respectant rigoureusement les seuils de positivité doivent être systématiques [85, 86]. À ces conditions, leur valeur est telle qu'elles aboutissent fréquemment à une décision thérapeutique alors même que les méthodes parasitologiques et la détection des antigènes circulants peuvent être tenues en échec [87]. Le taux reste élevé même après traitement pendant plusieurs mois ou années, ce qui ne permet pas de différencier infection récente et chronique ni de suivre les effets des thérapeutiques. Il n'y a pas de corrélation entre le taux des anticorps spécifiques et l'intensité de l'infection.

Les schistosomes excrètent et secrètent divers antigènes dans la circulation de l'hôte. Ces antigènes peuvent être classés en fonction du stade de développement du parasite. Mais rares sont ceux qui sont utilisables pour le diagnostic en raison d'un catabolisme rapide ou de l'existence de résistance croisée avec d'autres parasites.

Les plus utilisés sont les antigènes circulants produits par les parasites adultes au niveau du tube digestif. Ils sont émis par le ver dans la circulation de l'hôte lors des régurgitations régulières du contenu non digéré de son tube digestif borgne et traduisent donc une infection active. Certains centres spécialisés permettent de rechercher le CAA (*circulating anodic antigen*) et le CCA (*circulating cathodic antigen*), ainsi nommés en raison de leur mobilité électrophorétique. Ils sont excrétés dans la circulation sanguine puis éliminés dans les urines. On les recherche dans ces deux liquides organiques. Ce test a fait la preuve de son intérêt pour toutes les espèces de schistosomes, sauf pour *S. mekongi* pour lequel les études manquent [88].

La technique Elisa-sandwich est la plus employée. La sensibilité de ces tests est de 65 % à 100 % des cas parasitologiquement prouvés, selon l'intensité de l'infection et sans réaction croisée avec d'autres helminthes. La quantité d'antigène circulant CAA et CCA dans le sang et les urines est détectable respectivement trois et cinq semaines après l'infection. Si ces méthodes étaient généralisées en routine, elles permettraient de gagner 2 à 3 semaines pour le diagnostic par rapport aux sérologies. Quantitativement, le résultat est étroitement corrélé à l'excrétion des œufs et aux lésions tissulaires dans les formes chroniques et chute rapidement après un traitement efficace [89].

L'étude de la cinétique urinaire des antigènes circulants solubles ovulaires (*circulating soluble egg antigen* – CSEA), libérés par les œufs viables retenus dans les tissus de l'organisme reste toujours du domaine de la recherche. Il existerait une bonne corrélation entre le CSEA et la sévérité de l'atteinte hépatique, appréciée sur des critères échographiques [90].

Stratégies diagnostiques

À la chronologie des manifestations cliniques correspond une cinétique des résultats des explorations biologiques qu'il faut interpréter selon le contexte épidémiologique.

Quand évoquer une bilharziose de primo-invasion chez un voyageur de retour d'une zone d'endémie ? [91, 92]

Environ 11 millions de Français voyagent hors de France chaque année, dont un tiers hors Europe vers des destinations tropicales. Les mises au point réalisées jusqu'alors reposaient sur des données des années 1980. L'actualité épidémiologique des

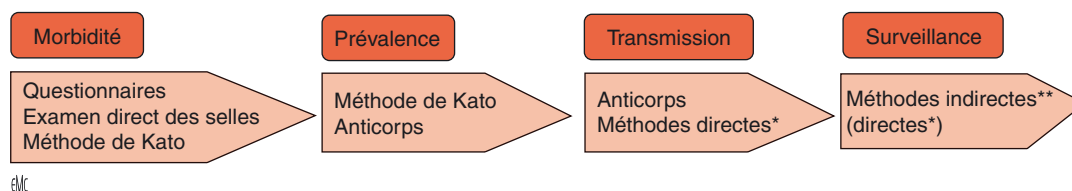


Figure 10. Utilisation des outils diagnostiques actuels pour la bilharziose intestinale. *Méthodes directes : tests diagnostiques utilisés pour mettre en évidence directement tout matériel parasitaire présent dans l'hôte : sang, excreta (selles, recherche d'œufs, antigènes circulants) par microscopie, sérologie ou *polymerase chain reaction* (PCR). **Méthodes indirectes : questionnaires cliniques, examen clinique, imagerie ou recherche d'anticorps. D'après Bergquist [100].

fièvres au retour des tropiques a changé [93], mais la bilharziose de primo-invasion figure toujours en bonne place et le taux d'attaque de la maladie peut atteindre 39 % à 100 % des cas chez des patients exposés, lors d'un séjour en Afrique subsaharienne, à un contact avec l'eau douce même très bref (30 minutes) [94]. Dans une étude portant sur 622 malades au retour des tropiques, 7,2 % présentaient une bilharziose de primo-invasion [95]. Toutes les espèces de schistosomes peuvent donner un tableau de bilharziose aiguë type syndrome de Katayama [96]. Cependant, les signes cliniques de primo-invasion, survenant classiquement 2 à 6 semaines après le contact, peuvent être modérés, voire absents dans 10 % à 25 % des cas environ. Le diagnostic peut être fait rapidement par l'alerte par les compagnons de voyage chez lesquels le diagnostic a été posé, ou, plus tard, de façon fortuite (hyperéosinophilie par exemple) ou devant d'autres signes cliniques. Les signes les plus fréquents sont la fièvre (45 % à 70 % des cas), la toux (20 % à 75 % des cas). Il semble que la fièvre et les signes urticariens apparaissent plus précocement (3 à 6 semaines après l'exposition) que la toux et les signes digestifs (3 à 13 semaines) [97]. Durant la phase de migration et de maturation, les arguments du diagnostic sont indirects : modifications de l'hémogramme et nature des réactions immunologiques. En phase toxémique, l'hyperéosinophilie sanguine a une fidèle valeur d'orientation qui doit conduire, dans le contexte épidémiologique, à la demande d'examens immunologiques. L'hyperéosinophilie est présente dans 70 % à 80 % des cas de primo-invasion [97]. On estime que la séroconversion intervient en moyenne 46 jours après le contact, en même temps que l'éosinophilie. La recherche des anticorps spécifiques est un examen très contributif chez le voyageur ne résidant pas habituellement en zone d'endémie *sous la réserve d'effectuer deux techniques* (HAI + western blot, HAI + IF). Les recherches d'antigènes CAA et CCA seraient à ce stade plus souvent positives dans le sérum que dans les urines [98]. Le diagnostic de schistosomiase aiguë (de primo-invasion) est donc parfois difficile devant un tableau clinique paucisymptomatique, une hyperéosinophilie discrète et des anticorps spécifiques qui n'apparaissent que 1 mois et demi après la contamination. Dans ce cadre, il peut être proposé une prophylaxie de la maladie – et non de l'infection – par un traitement de première intention au retour de la zone d'endémie. Ce traitement est prescrit uniquement sur des arguments épidémiologiques (notion de bain contaminant) et sérologiques.

La phase d'état est caractérisée cliniquement par le développement d'une pathologie liée à la migration des œufs et biologiquement par la possibilité d'un diagnostic parasitologique direct, seul diagnostic de certitude. Il peut arriver, bien que les examens d'orientation et le délai depuis l'infection présumée soit compatible avec le diagnostic, que les tests parasitologiques répétés restent non contributifs. Cela peut être éventuellement en relation avec une infection par un seul sexe, mais beaucoup plus sûrement a une infection peu intense. L'émission des œufs dans les excreta est en dessous du seuil de détection des méthodes parasitologiques.

Après répétition des examens, un malade ne présentant pas de signe biologique d'orientation et restant négatif pour tous les tests immunologiques et parasitologiques est classé indemne

d'infection bilharzienne. En revanche, il est avéré que les tests parasitologiques manquent de sensibilité et peuvent être pris en défaut lors des faibles infections d'où la justification dans les autres cas du traitement présomptif.

La quantification des œufs émis et le dosage des CAA et CCA permettraient un suivi biologique pour juger de l'efficacité du traitement hors risque de réinfection. Les taux d'anticorps spécifiques restent stables pendant plusieurs mois, y compris les IgM, et ne sont donc pas pertinents dans cet objectif.

Dans une population vivant en zone d'endémie

Les enquêtes sur le terrain ont montré qu'aucune méthode diagnostique ne peut apporter tous les renseignements nécessaires à titre individuel et communautaire. Aussi, c'est en fonction des particularités de chaque foyer, notamment la ou les espèces de schistosomes présente(s) et la prévalence attendue, qu'une stratégie est retenue.

Les indicateurs cliniques (aspect macroscopique des urines et microhématurie pour *S. haematobium*), parasitologiques comme les méthodes de diagnostic direct permettent d'éviter le recours systématique à un traitement exhaustif de la population exposée. La méthode de Kato dans les selles et la technique de filtration des urines sur membrane permettent de plus une étude de la charge parasitaire utile pour le suivi des programmes de contrôle. À l'avenir, les méthodes diagnostiques impliquant la biologie moléculaire type *polymerase chain reaction* (PCR) spécifique de *S. mansoni* dans les selles peuvent aussi être envisagées, malgré leur coût actuel et leur disponibilité réduite aux laboratoires spécialisés. Au Brésil, une méthode PCR spécifique de *S. mansoni* dans les selles a permis d'estimer la prévalence de cette bilharziose à 38,1 % dans une population de 194 individus issus d'une zone d'endémie, contre 30,9 % pour la méthode de Kato [99].

Les examens échographiques sont devenus un outil incontournable pour l'évaluation de la morbidité par *S. mansoni* à tous les stades des programmes de contrôle [73]. Bergquist [100] propose un modèle d'utilisation des moyens diagnostiques selon le niveau d'intervention souhaité par rapport à la maladie (morbidité, prévalence, transmission, surveillance) (Fig. 10). Dans le programme chinois de contrôle de la bilharziose, les sérologies sont réalisées en détection de routine, complétées par l'examen de selles chez les sujets positifs. Cependant, il existe des écueils : les méthodes sérologiques ne sont pas quantitatives et ne distinguent pas les infections anciennes (et traitées) des infections récentes ; les résultats des sérologies peuvent être croisés avec ceux d'autres helminthiases (en Chine : clonorchiose et paragonimose), enfin et surtout, l'utilisation de tests sérologiques en dépistage de masse doit répondre à de multiples standards techniques de qualité, de disponibilité et de reproductibilité.

Traitement

La mise en œuvre précoce du traitement médical permet d'éviter le stade des séquelles dont la morbidité nécessite le plus souvent des solutions chirurgicales.

Traitement médical

Médicaments schistosomicides

Jusqu'en 1960, les dérivés antimoniés intraveineux ont constitué l'unique traitement de la bilharziose. Leur toxicité générale sévère imposa leur abandon. Après une longue période de stagnation, la recherche a permis de découvrir de nouvelles molécules de remplacement. Cependant, l'hycanthone, administré par voie intramusculaire, n'était pas actif contre *S. japonicum* et a été à l'origine d'hépatites mortelles. L'oltipraz n'a pas été commercialisé en raison de sa neurotoxicité. Le métrifonate et le niridazole ne sont plus distribués. Aujourd'hui le traitement médicamenteux des schistosomoses est effectué avec deux molécules : le praziquantel, schistosomicide de référence, et l'oxamniquine. On ne peut malgré tout prendre le risque d'occulter les anciennes thérapeutiques par crainte d'émergence de résistance.

Praziquantel (Biltricide®)

La molécule [2-cyclohexylcarbonyl-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino (2,1-a) isoquinoline-4-one] constitue la pierre angulaire du traitement par son spectre étendu à toutes les bilharzioses, son faible coût, son mode d'administration oral en prise unique et sa bonne tolérance [101]. Elle se présente sous forme de comprimé tétrasécable dosé à 600 mg.

L'absorption du praziquantel est rapide et quasi complète, avec un pic sérique 1 à 2 heures après la prise orale. La demi-vie d'élimination est de 90 minutes, 80 % de la dose absorbée étant éliminé par voie urinaire en 24 heures. Le praziquantel et ses métabolites sont largement distribués dans l'organisme, de faibles concentrations sont retrouvées dans la bile, les selles, le LCR, le lait maternel. Il ne semble pas y avoir d'accumulation même en cas de prise répétée.

L'action du praziquantel s'explique par une tétanisation de la musculature du ver adulte et une vacuolisation du revêtement syncytial. Ces effets, associés à une modification de la membrane protectrice sous l'effet d'une rentrée d'ions calciques, entraînent la mort du parasite.

La posologie généralement admise est de 40 mg/kg en une prise pour *S. haematobium*, *S. mansoni* et *S. intercalatum*. D'après plusieurs études épidémiologiques, ce schéma permet de guérir 72 % à 100 % des bilharzioses urinaires, 90 % des bilharzioses à *S. intercalatum* et 78 % à 90 % des infections à *S. mansoni*. Pour cette dernière, deux doses de 25 mg/kg données à 4 heures d'intervalle procurent aussi une guérison dans 63 % à 90 % des cas. Pour *S. japonicum* et *S. mekongi*, la dose est de 60 mg/kg en 8 heures (trois prises de 20 mg/kg espacées de 4 heures) avec un bon résultat parasitologique chez 71 % à 99 % des malades. Concernant *S. mekongi*, il est bien souvent nécessaire de répéter la dose unitaire pour être efficace. En fait, il est tout à fait concevable d'adopter pour l'ensemble des bilharzioses une dose unique de 60 mg/kg, délivrée en trois prises de 20 mg/kg espacées de 4 heures, avec des taux de guérison de 60 % à 98 %. De plus, une nouvelle cure guérit 80 % à 100 % des patients qui continuent à excréter des œufs.

L'absence d'incident sévère prouve l'excellente tolérance médicamenteuse. Les quelques effets secondaires sont discrets ou transitoires, disparaissant en moins de 24 heures. Il s'agit surtout d'inconfort digestif (nausées, diarrhée), de céphalées, de somnolence, de vertiges, de réaction urticarienne ou prurigineuse, voire de fièvre. Aucune précaution d'emploi ne se justifie chez l'enfant ou la personne âgée. À ce jour, il n'a pas été signalé de complication chez les femmes enceintes ayant consommé le médicament par inadvertance. Par précaution, on évite toutefois sa prescription pendant le premier trimestre de grossesse.

Oxamniquine (Vansil®)

La molécule n'est pas commercialisée en France. Sa formule chimique est : [6-hydroxyméthyl-2-N-isopropylaminométhyl-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline]. Après administration orale, le pic plasmatique est atteint en 1 à 4 heures. L'excrétion est essentiellement urinaire sous la forme de deux métabolites n'ayant pas d'action schistosomicide. Le médicament agit en

désorganisant complètement la structure de surface du ver, aboutissant à des lésions irréversibles plus marquées chez le mâle que la femelle, et donc à sa mort.

Le spectre d'action est étroit car il est limité à *S. mansoni* en raison d'une plus grande concentration du produit dans le système mésentérique. En Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest, une faible posologie (15 à 20 mg/kg en une seule prise) permet d'obtenir chez l'adulte un taux de guérison de 60 % à 95 % [87]. Ailleurs, des doses supérieures sont préconisées, allant de 30 mg/kg en Afrique de l'Est et centrale, jusqu'à 60 mg/kg en 2 à 3 jours en Afrique du Sud, en Égypte et au Zimbabwe. Chez l'enfant de moins de 30 kg, la dose est répartie en deux prises identiques à 4 ou 6 heures d'intervalle.

Les principaux effets secondaires sont minimes et transitoires. Il s'agit d'une somnolence, de céphalées, ou de vertiges apparaissant dans les 12 premières heures et pour 6 heures au plus. Une crise convulsive est possible chez des sujets prédisposés. Des hallucinations, des vomissements ou une diarrhée sont également décrits. Une fièvre peut apparaître après 24-72 heures, traduisant la destruction du parasite. Elle s'associe à un infiltrat pulmonaire, une éosinophilie et une excrétion urinaire d'antigènes schistosomiaux. La coloration rouge orangé des urines est due à l'excrétion des métabolites. Le médicament est contre-indiqué en début de grossesse, chez l'insuffisant rénal et chez l'épileptique. Il peut être délivré en cas d'atteinte hépatique sévère.

Résistance aux antibilharziens

Chez l'homme, la résistance des schistosomes est confinée à l'hycanthone et à l'oxamniquine [22]. La résistance au praziquantel est décrite en laboratoire sur l'animal, mais aucun cas n'a encore été rapporté chez l'homme [84]. Il n'existe actuellement aucune résistance prouvée à cette molécule, y compris lors de retraitements successifs [102]. Malgré tout, *S. mansoni* serait déjà tolérant au praziquantel dans la population pédiatrique de certains villages du delta du Nil et au nord du Sénégal [36]. On ne peut donc exclure, dans un avenir proche, que des mutations génomiques rendent le praziquantel inefficace. Il faudrait, dans ce cas, recourir aux autres antibilharziens. En pratique, il faut isoler et analyser les hypothétiques mutants résistants, maintenir la production potentielle des « vieux » médicaments tout en développant des alternatives thérapeutiques. Certaines substances antimalariques très efficaces comme l'artémisine ou ses dérivés synthétiques (1,2-4 trioxolanes) se sont aussi révélées actives contre les formes juvéniles et adultes de *Schistosoma Mansoni* [3] ainsi que contre *S. japonicum*. Les travaux sur *S. haematobium* sont en cours. La molécule avait montré son efficacité en empêchant le développement de *S. mansoni* chez l'animal, à condition d'être utilisée dans le mois qui suit l'infection et particulièrement entre la 3^e et la 4^e semaine, avec un taux de réduction parasitaire entre 75 % et 82 %. Une récente étude a évalué l'effet préventif de l'artémisine dans la bilharziose à *S. mansoni* chez des enfants de Côte d'Ivoire. Elle a montré l'excellente tolérance et surtout l'efficacité de ce médicament en cure séquentielle (toutes les 3 semaines à six reprises) sur l'incidence de l'infection [103]. Les restrictions sur l'utilisation de ce médicament viennent du fait qu'il s'agit d'un antipaludique utilisé en traitement curatif en association en Afrique. Le risque est donc de susciter des résistances du paludisme à ce produit en Afrique Noire. Concernant *S. japonicum*, les résultats des expérimentations animales sont en faveur du bénéfice d'une association praziquantel-artemether sur l'infection.

De nouvelles molécules sont actuellement à l'essai, notamment le *furoxan*, inhibiteur d'une puissante enzyme antioxydante des schistosomes, la *thioredoxine glutathion reductase* (TGR). Cette molécule est active à toutes les phases de l'infection [104].

Conduite du traitement

Si le malade reste en zone d'endémie sans être soustrait aux réinfestations itératives, il faut mettre en balance l'efficacité du traitement avec ses dangers et son coût. Dans le cas contraire,

il faut utiliser la molécule la plus adaptée au schistosome et préférentiellement le praziquantel. La seule présence d'œufs dans les excréta suffit à proposer le traitement.

La découverte d'une sérologie bilharzienne positive, d'une hyperéosinophilie ou de toute autre symptomatologie évocatrice au retour d'une zone d'endémie impose un traitement d'épreuve par le praziquantel.

Surveillance après traitement

La surveillance post-thérapeutique est fonction du stade évolutif de la maladie. Le résultat d'une cure est différent selon que l'on traite une bilharziose aiguë avec peu de lésions viscérales, ou une bilharziose ancienne avec son cortège de troubles digestifs ou urinaires. Idéalement, les patients devraient être suivis 1 an. Outre l'examen clinique, on pratique systématiquement un examen parasitologique de contrôle des selles ou des urines permettant de confirmer la disparition de la ponte ovulaire au 3^e puis 6^e mois. Une persistance de l'excrétion des œufs prolongée de plusieurs mois peut rendre nécessaires d'autres contrôles jusqu'à 1 an. Une banale réaction hyperéosinophilique peut s'observer vers le 15^e jour, elle disparaît en 6 à 12 mois. La surveillance sérologique est inutile. Les anticorps s'élèvent en effet entre la 2^e et 4^e semaine pour disparaître lentement en 2 à 3 ans.

Les recommandations de la haute autorité de santé (HAS) prévoient une consultation entre le 10^e et le 15^e jour après le début du traitement puis une consultation au 3^e, 6^e mois puis 12^e mois afin de réaliser un bilan pour confirmer la guérison.

Sur le plan médicosocial, en France métropolitaine, la bilharziose concerne surtout les patients migrants issus de zone d'endémie et de milieux socioéconomiques défavorisés. En cas de bilharziose compliquée, les patients peuvent être admis en affection de longue durée (ALD) au titre de l'ALD4 : bilharziose compliquée.

Traitement de l'hypertension portale [105-107]

Le traitement d'urgence des hémorragies digestives de l'hypertension portale bilharzienne ne présente pas de particularités et fait appel aux moyens habituels, dans la mesure de leur disponibilité parfois restreinte en zone d'endémie. La prévention des accidents hémorragiques a fait l'objet de nombreux travaux, notamment en Amérique du Sud et au Moyen-Orient ; elle repose sur différents moyens, médicaux, instrumentaux et chirurgicaux.

Techniques non chirurgicales

Propranolol

Le propranolol a fait la preuve de son efficacité dans la prévention secondaire des hémorragies digestives du cirrhotique, mais a été peu étudié au cours de l'hypertension portale (HTP) d'origine bilharzienne. Il diminue de façon significative le flux veineux azygos et s'est montré capable de prévenir la récurrence hémorragique dans la courte période précédant le traitement chirurgical [108].

Sclérose des varices œsophagiennes

La sclérose des varices œsophagiennes est utilisée depuis plus de 10 ans maintenant. Elle a fait l'objet de quelques études dont les résultats sont concordants pour en souligner l'efficacité dans l'hypertension portale bilharzienne [109-111]. Le contrôle des hémorragies actives, la prévention des récurrences précoces et la survie sont meilleurs dans la bilharziose que dans la cirrhose. Elle est également très efficace dans le traitement des récurrences hémorragiques après chirurgie, qui seraient pour certains sa meilleure indication [26]. Les auteurs japonais ont cependant montré que la seule sclérose permettait d'obtenir l'éradication des varices œsophagiennes dans 70 % des cas avec un recul de 48 à 132 mois.

Ligature des varices œsophagiennes

La ligature des varices œsophagiennes peut également être employée. Une étude randomisée récente n'a pas montré de différence significative entre les résultats des scléroses de varices et des ligatures [107].

Traitement chirurgical

Dans ces pays en voie de développement où l'accès à la médecine d'urgence n'est pas à la portée de la majorité de la population, le traitement chirurgical reste le traitement de référence des complications de l'hypertension portale de la bilharziose hépatique, d'autant que la fonction hépatocellulaire reste longtemps préservée dans cette affection. Trois interventions ont surtout été utilisées : la dévascularisation œsogastrique avec splénectomie, le shunt spléno-rénal proximal avec splénectomie et le shunt spléno-rénal distal avec conservation de la rate selon Warren. Les études comparatives avec suivi à long terme des patients sont peu nombreuses et émanent principalement d'Amérique du Sud et d'Égypte [108, 112]. Si l'accord est fait pour abandonner définitivement le shunt spléno-rénal proximal, le choix entre les deux autres méthodes est encore affaire d'école, avec peut-être un avantage pour l'intervention de Warren. Ses résultats sont meilleurs que ceux obtenus au cours des cirrhoses [112]. Le taux d'encéphalopathies postopératoires est de 4,4 % tandis que son efficacité sur la récurrence hémorragique est de 91 %. La thrombose du shunt n'a été notée que dans 7 % des cas. Les auteurs brésiliens [105, 108], dont l'expérience est très importante, restent attachés à la dévascularisation œsogastrique avec splénectomie suivie de sclérose endoscopique en cas de récurrence, en raison de taux moindres d'encéphalopathie et de mortalité. Pour certains également, le caractère illogique de la conservation de la rate, souvent volumineuse, plaide pour la splénectomie [113].

■ Prophylaxie

La prophylaxie individuelle, qui s'applique à des séjours temporaires en zone d'endémie est simple et efficace. Elle vise à protéger le sujet réceptif. La prophylaxie collective, qui est une stratégie globale de lutte contre l'endémie, est très difficile à mener à bien. Après de multiples désillusions, les programmes de contrôle de l'endémie ont été conduits avec succès dans quelques pays, mais les schistosomoses restent un problème de santé publique avec environ trois millions de personnes infectées, surtout en Afrique. L'éradication ne peut être envisagée que dans des conditions géoclimatiques et socioéconomiques très favorables.

Prophylaxie individuelle

Prophylaxie de l'infection

La prophylaxie est simple et efficace : toute collection d'eau douce est a priori suspecte, et les contacts avec cette eau sont interdits. Certaines eaux sont inoffensives ou rendues telles en raison de l'absence ou de l'élimination des cercaires : eaux de mer, eau de puits profonds, eau filtrée, eau ayant reposée en l'absence de mollusques, hôtes intermédiaires, pendant 48 heures.

Lors de contacts obligatoires avec une eau suspecte, on peut conserver chaussures hautes et pantalon de toile serré aux chevilles. Les furcocercaires ne peuvent passer au travers d'un tissu sans perdre leur queue et devenir inoffensifs. En cas de contact accidentel avec une eau suspecte, il faut limiter au maximum la durée de l'exposition au risque et la surface corporelle immergée, ces deux facteurs étant étroitement corrélés à l'intensité de l'infection, puis se frotter énergiquement avec une solution savonneuse ou alcoolique [114].

Prophylaxie de la maladie

Il peut être proposé une prophylaxie de la maladie par prescription, au retour de la zone d'endémie, par traitement de principe par praziquantel, dans un contexte de contamination

probable, argumenté sur le contexte anamnestique, la présence d'une hyperéosinophilie sanguine et une sérologie bilharzienne positive.

Prophylaxie collective

La lutte contre l'endémie bilharzienne est théoriquement possible, mais se heurte à de grandes difficultés de réalisation. Les programmes actuels recherchent une amélioration de la situation et une limitation de l'extension de cette endémie.

Lutte contre le réservoir de parasite

La lutte contre le réservoir du parasite fait intervenir au premier chef le traitement des malades qui participe aussi à la lutte contre la morbidité. Cette action sur le réservoir de parasite humain fait appel au dépistage des sujets parasités. L'emploi d'indicateurs d'évaluation permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte bilharzienne dans une population, en vue d'adapter la stratégie. Le traitement fait appel essentiellement au praziquantel. En ce qui concerne *S. japonicum*, l'intérêt du traitement médical du réservoir de parasites humains de cette zoonose ne permet pas d'envisager une éradication, mais concourt à la lutte contre la morbidité. En l'absence d'une stérilisation du réservoir de virus, cette action ne peut prévenir la réinfection.

Lutte contre la transmission

La lutte contre la transmission repose sur la gestion de l'environnement et l'éducation sanitaire. Si la destruction des mollusques, hôtes intermédiaires, à l'aide de molluscicides est efficace, cette méthode ne se conçoit qu'après un inventaire des points d'eau à traiter et n'est réalisable que dans les zones où les eaux de surface sont regroupées ou rares. Le niclosamide, actif sur les mollusques et les cercaires, est le plus utilisé. Les stratégies d'application doivent être évaluées pour éviter une recolonisation à partir de zones de transmission persistante [115]. La lutte écologique, qui consiste à modifier les composantes de l'environnement indispensables à l'installation et à la reproduction du mollusque, ne peut être appliquée que pour des actions géographiquement limitées (assèchement des canaux, destruction périodique des végétaux aquatiques) et doit être envisagée systématiquement lors des aménagements du réseau hydrique de surface. La protection de l'eau par l'hygiène des excréta constitue le deuxième volet. Cette action rentre dans le cadre plus vaste de la lutte contre les maladies du péril fécal et urinaire. Face aux habitudes et aux mœurs ancestrales, on doit opposer une approche collective et à long terme des problèmes par l'éducation sanitaire. L'éducation sanitaire est sans nul doute importante et ses résultats durables, mais elle est très longue à porter ses fruits et, dissociée d'une amélioration des conditions de vie, elle paraît peu réaliste. L'amélioration du niveau socioéconomique est donc un facteur indispensable au succès de ces projets.

Protection du sujet réceptif en zone d'endémie

La protection du sujet réceptif en zone d'endémie ramène aux notions ici inapplicables de prophylaxie individuelle. En effet, supprimer tout contact avec une eau douce contenant des mollusques infestés est efficace, mais impossible car le point d'eau est le lieu incontournable de nombreuses activités professionnelles et ménagères que l'on ne peut supprimer [116]. Une mesure alternative est de promouvoir le creusement de puits, l'aménagement des points d'eau de surface et la construction de latrines. La protection du sujet réceptif passe aussi par la mise au point d'un vaccin. Cette protection immunitaire est indispensable pour contrôler cette endémie même si le traitement médical est efficace. En effet, la thérapeutique seule, même itérative, ne permet pas d'éviter les réinfections survenant de façon quasi constante chez les jeunes enfants. À la différence des autres protozoaires, les schistosomes ne se multiplient pas chez leur hôte. La morbidité observée est essentiellement liée à l'étonnante fécondité des vers femelles dont les œufs se déposent chaque jour par centaine dans les muqueuses et les tissus. 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 manière importante la pathologie liée au dépôt des œufs et affecterait à terme la transmission parasitaire. Le vaccin a pour cible l'œuf. Il apparaît en effet difficile de neutraliser directement le furcocercaire en raison de la difficulté de mise en place d'une immunité cutanée, et/ou le ver adulte du fait de ses nombreux mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire [117]. Ainsi, les travaux visent à réduire la population parasitaire, à diminuer la fécondité et la viabilité des œufs émis, et donc à affecter le potentiel de transmission et l'incidence ultérieure de la maladie.

Démarche vaccinale

Les premières étapes de l'élaboration d'un vaccin ont permis d'identifier les mécanismes effecteurs de l'immunité contre *S. mansoni* [118]. Le profil immunitaire est de type TH2, aboutissant à la production d'anticorps IgA et IgE dont le rôle protecteur est essentiel. L'antigène cible de cette réponse effectrice est une enzyme de 28 kDa, une glutathion S transférase (Sm28GST). La reconnaissance par les IgE de cette protéine de surface déclenche une réaction de cytotoxicité cellulaire provoquant la mort du schistosome. L'inhibition de l'activité enzymatique de la 28GST par les IgA est associée à une forte réduction de la fécondité parasitaire et de la viabilité des œufs pondus. Diverses expériences vaccinales ont montré une protection allant de 50 % jusqu'à 80 % chez certains animaux. Ce mode d'action a récemment été confirmé dans des populations humaines. La Sm28GST représente à l'heure actuelle toujours le candidat vaccinal le plus prometteur.

Stratégie vaccinale

La population cible pour une vaccination est représentée par les enfants, largement exposés à l'infection et naturellement dépourvus de défense immunitaire. Ce faisant, l'acquisition d'une immunité capable de stériliser le parasite éviterait l'apparition de pathologies liées aux réinfections multiples. Une

“ Points forts

- La bilharziose est la troisième endémie parasitaire mondiale après le paludisme et l'amibiase, c'est la première cause d'hypertension portale au monde.
- La pathogénie hépatique est directement liée à l'embolisation des œufs dans les veinules portes générant une hypertension portale présinusoidale ainsi qu'à la formation de granulomes spécifiques centrés sur les œufs, sources de fibrose hépatique.
- Le diagnostic peut être évoqué précocement en phase d'invasion chez un patient voyageur fébrile au retour de zone d'endémie lorsqu'il y a eu baignade en eau douce. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et les données épidémiologiques.
- L'hyperéosinophilie, indice essentiel, est parfois retardée ainsi que l'apparition des anticorps (45 jours après le bain infestant en moyenne). Deux méthodes sérologiques doivent être associées. La recherche d'œufs n'a aucun intérêt en phase d'invasion.
- Le praziquantel est une molécule efficace et bien tolérée pour le traitement à la phase d'état ; il doit être employé avec précautions en phase aiguë car il peut provoquer une exacerbation clinique transitoire par une lyse parasitaire.
- En matière de prévention, un seul message : « pas de baignade en eau douce, pas de bilharziose ! ». Si le contact avec l'eau douce ne peut être évité, pour la toilette par exemple, l'eau peut être chauffée à plus de 50 °C au moins 5 minutes et/ou chlorée.

synergie entre le vaccin 28GST et le praziquantel a été démontrée chez la souris. Cette approche associant chimiothérapie et vaccin devrait permettre une réduction notable de l'incidence de l'infection dans les zones d'endémie.

■ Conclusion

Originale par sa physiopathologie, redoutable par son pronostic, la focalisation hépatique de la bilharziose demeure un problème préoccupant de santé publique dans les pays en voie de développement où sévissent les schistosomes.

L'amélioration de l'hygiène générale, l'apparition de traitement en prise unique et la prochaine administration d'un vaccin, devraient permettre, à moyen terme, une forte régression de cette forme grave du « foie parasitaire ».



■ Références

- Jauréguiberry S, Paris L, Caumes E. Difficulties in the diagnosis and treatment of acute schistosomiasis. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1499-506.
- Van der Merf MJ, de Vlas SJ, Brooker S. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub saharian Africa. *Acta Trop* 2003;**86**:125-39.
- Xiao SH, Chollet J. The in vitro and in vivo activities of synthetic trioxolanes on major human schistosomes species. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:1440-5.
- Klotz F, Debonne JM. Bilharzioses. *Rev Prat Méd Gén* 1996;**10**(344): 43-50.
- Verjovski-Almeida S, DeMarco R, Martins EA, Guimarães PE, Ojopi EP, Paquola AC, et al. Transcriptome analysis of the acelomate human parasite *Schistosoma mansoni*. *Nat Genet* 2003;**35**:148-57.
- Hu W, Yan Q, Shen DK, Liu F, Zhu ZD, Song HD, et al. Evolutionary and biomedical implications of a *Schistosoma japonicum* complementary DNA resource. *Nat Genet* 2003;**35**:139-47.
- Elliott DE. Schistosomiasis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;**25**:599-625.
- Moore DV, Sandground JH. The relative egg producing capacity of *S. mansoni* and *S. japonicum*. *Am J Trop Med Hyg* 1956;**5**:831.
- Almeda J, Corachan M, Sousaa, Ascaso C, Carvalho JM, Rollinson D, Southgate VR. Schistosomiasis in the Republic of Sao Tome and e Principe: Human studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;**88**:406-9.
- Duong TH, Barrabes A, Bacq Y, Fourmon M, Combescot CH. La bilharziose à *Schistosoma mekongi* le long de fleuve Mekong et de ses affluents Mun et Tonle Sep. *Méd Trop* 1987;**47**:321-8.
- Hatz C, Murakami H, Jenkins JM. A review of the literature on the use of ultrasonography in schistosomiasis with special reference to its use in field studies. 3. *S. japonicum* *Acta Trop* 1992;**51**:15.
- Olds GR, Olveda R, Wu G, Wiest P, McGarvey S, Aligui G, et al. Immunity and morbidity in schistosomiasis japonicum infection. *Am J Trop Med Hyg* 1996;**55**(suppl5):121-6.
- Bonnard P, Kalach N, Cadranet JF, Remue F, Riveau G, Capron A. Manifestations digestives et hépatiques de la bilharziose. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;**24**:409-19.
- Klotz F, Debonne JM, Martet G. La bilharziose hépatique. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;**142**:131-9.
- Lehmann JS, Mott KE, Morrow RH. The intensity and effects of infection with *S. mansoni* in a rural community in north eastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1976;**25**:285-94.
- Boros DL. Immunoregulation of granuloma formation in murine *Schistosomiasis mansoni*. *Ann N Y Acad Sci* 1986;**465**:313-23.
- Mansy SS. Cellular constituent and intercellular adhesion in *S. mansoni* granuloma: an ultrastructural. Study. *J Egypt Soc Parasitol* 1998;**28**: 169-81.
- Scott JT, Turner CM, Mutapi F, Woolhouse ME, Chandiwana SK, Mduluzza T, et al. Dissociation of interleukine-4 and interleukin-5 production following treatment for *S. haematobium* infection in humans. *Parasite Immunol* 2000;**22**:341-8.
- Caldas IR, Campi-Azevedo AC, Oliveira LF, Silveira AM, Oliveira RC, Gazzinelli G. Human *schistosomiasis mansoni*: immune responses during acute and chronic phases of the infection. *Acta Trop* 2008;**108**: 109-17.
- Pearce EJ, Laflamme A, Sabin E, Brunet LR. The initiation and function of Th2 response during infection with *S. mansoni*. *Adv Exp Med Biol* 1998;**452**:67-73.
- Khepart G, Andrade ZA, Gleich GJ. Localization of eosinophil major basic protein onto eggs of *S. mansoni* in human pathologic tissue. *Am J Pathol* 1988;**133**:389-96.
- Symmers W. Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of *Bilharzia haematobium*. *J Pathol Bacteriol* 1904;**9**:237-9.
- Silva LM, Fernandes AL, Barbosa Jr. A, Oliveira IR, Andrade ZA. Significance of schistosomal granuloma modulation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000;**95**:353-61.
- Andrade ZA, Guerret S, Fernandes AL. Myofibroblasts in schistosomal portal fibrosis of man. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;**94**:87-93.
- Shahin M, Schuppan D, Waldherr R. Serum procollagen peptides and collagen type VI for the assessment of activity and degree of hepatic fibrosis in Schistosomiasis and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1992;**15**:637-44.
- Ricard-Blum S, Hartmann DJ, Grenard P, Ravaoalimala VE, Boisier P, Esterre P. Relationships between several markers of extracellular matrix turn-over and ultrasonography in human *Schistosomiasis mansoni*. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**60**:658-63.
- Stone PJ. Potential use of collagen and elastin degradation markers for monitoring liver fibrosis in schistosomiasis. *Acta Trop* 2000;**77**:97-9.
- Klotz F, Debonne JM, Martet G. Bilharziose hépatique. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-030-A10, 1995 : 6p.
- Farah IO, Mola PW, Kariuki TM, Nyindo M, Blandon RE, King CL. Repeated exposure induces periportal fibrosis in *S. mansoni*-infected baboons: role of TGF-beta and IL4. *J Immunol* 2000;**164**:5337-43.
- Naus CW, Kimani G, Ouma JH. Development of antibody isotype responses to *S. mansoni* in an immunologically naive immigrant population: influence of infection duration, infection intensity and host age. *Infect Immun* 1999;**67**:3444.
- Butterworth AE, Dunne DW, Fulford AJ, Ouma JH, Sturrock RF. Immunity and morbidity in *Schistosoma mansoni* infection: quantitative aspects. *Am J Trop Med Hyg* 1996;**55**(suppl5):109-15.
- Webster M, Fulford AJ, Braun G, Ouma JH, Kariuki HC, Havercroft JC, et al. Human immunoglobulin E responses to a recombinant 22.6 kilodalton antigen from *S. mansoni* adult worms are associated with low intensities of reinfection after treatment. *Infect Immun* 1996;**64**: 4042-6.
- Capron A. Un vaccin contre la bilharziose : stratégies, histoire et perspectives. *Rev Med Interne* 1992;**13**(suppl1):S102-S103.
- Abel L, Marquet S, Chevillard C, Ma Elwali NE, Hillaire D, Dessein A. Prédiposition génétique à la bilharziose chez l'homme : méthode de recherche et application à l'étude de l'infection par *S. Mansoni*. *J Soc Biol* 2000;**194**:15-8.
- Stelma FF, 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**:304-7.
- Klotz F. L'hypertension portale de la bilharziose : une entité originale meurtrière. *Acta Endosc* 2000;**30**:555-63.
- Martin E, Feldman G. In: *Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant*. Paris: Masson; 1983. p. 115-7.
- Cheever AW. Decalcification of schistosome egg during staining of tissue sections: a potential source of diagnostic Error. *Am J Trop Med Hyg* 1986;**35**:959-61.
- Ricosse JH, Emeric R, Courbil LJ. Aspects anatomopathologiques des bilharzioses : à propos de 286 pièces histologiques. *Méd Trop* 1980;**40**: 77-94.
- Catiniaux S, Serratrice J, De Roux-Serratrice C, Disdier Pweiller PJ. Une fièvre collective : la fièvre des safaris. *Rev Med Interne* 2004;**25**: 931-3.
- Gras C, Martet G, Renoux E, Lecamus JL, Aubry P. Une épidémie de bilharziose à *S. mansoni*. Cent treize observations dans une collectivité militaire au retour d'Afrique centrale. *Rev Med Interne* 1987;**8**:379-82.
- Algayres JP, Daly JP, Laverdant C. Formes aiguës de primo invasion bilharzienne. *Rev Prat* 1993;**43**:440-3.
- Malaquias LC, Falcão PL, Silveira AM, Gazzinelli G, Prata A, Coffman RL, et al. Cytokine regulation of human immune response to *S. mansoni*: analysis of the role of IL-4, IL-5 and IL-10 on peripheral blood mononuclear responses. *Scand J Immunol* 1997;**46**:393-8.
- Mwatha JK, Kimani G, Kamau T, Mbugua GG, Ouma JH, Mumo J, et al. High levels of TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-1 and IFN-gamma, but low levels of IL-5 are associated with hepatosplenic disease in human *schistosomiasis mansoni*. *J Immunol* 1998;**160**: 1992-9.
- Strickland GT, Abdel-Warib MF. Schistosomiasis. In: Strickland GT, editor. *Hunter's tropical medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 781-802.
- Klotz F, Debonne JM. Le côlon et le foie : deux organes cible de la bilharziose. *Concours Med* 1992;**114**:2913-22.

- [47] Strickland GT. Gastrointestinal manifestations of schistosomiasis. *Gut* 1994;**35**:1334-7.
- [48] Palmer PS. Schistosomiasis. *Semin Roentgenol* 1998;**33**:6.
- [49] Doehring-Schwerdtfeger E, Kaiser C, Schlake J. Ultrasound versus clinical examination as indication for *S. mansoni* associated morbidity in children. *Trop Med Parasitol* 1992;**43**:245-8.
- [50] Kick G, Schaller M, Korting HC. Late cutaneous schistosomiasis representing an isolated skin manifestation of *S. mansoni* infection. *Dermatology* 2000;**200**:144-6.
- [51] Lanuit R, Klotz F, Delegue P, Riveau G, Capron A. Intérêt de l'échographie hépato-splénique dans la surveillance de l'endémie à *S. mansoni* (à propos d'une étude réalisée dans la région de Richard Toll au Sénégal). *Med Trop* 1996;**56**:271-4.
- [52] Abdel-Wahab MF, Esmat G, Farrag A, El-Borsei YA, Strickland GT. Grading of hepatic schistosomiasis by use of ultrasonography. *Am J Trop Med Hyg* 1992;**46**:403-8.
- [53] Richter J, Correia Dacal AR, Vergetti Siqueira JG. Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *S. mansoni*. *Trop Med Int Health* 1998;**3**:728-35.
- [54] Boisier P. Diagnostic échographique de la morbidité liée à la schistosomose à *S. mansoni* et à *S. haematobium* : intérêt épidémiologique, intérêt individuel. *Méd Trop* 2000;**60**:395-401.
- [55] Zhou KR, Jiang L, Diao WK. Schistosomiase hépatique : aspects scanographiques. *J Radiol* 1993;**74**:325-9.
- [56] Manzella A, Ohtomo K, Monzawa S, Lim JH. Schistosomiasis of the liver. *Abdom Imaging* 2008;**16**:124-32.
- [57] Martins RD, Szejnfeld J, Lima FG, Ferrari AP. Endoscopic, ultrasonographic and US-doppler parameters as indicators of variceal bleeding in patients with schistosomiasis. *Dig Dis Sci* 2000;**45**:1013-8.
- [58] Dunn M, Kamel R. Hepatic schistosomiasis. *Hepatology* 1981;**1**:653-61.
- [59] Halim AB, Garry RF, Dash S, Gerber MA. Effect of schistosomiasis and hepatitis on liver disease. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**60**:915-20.
- [60] Darwish MA, Raouf TA, Rushdy P, Constantine NT, Rao MR, Edelman R. Risk factor associated with a high prevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1993;**49**:440-7.
- [61] Madwar MA, El Tahawy ME, Strickland GT. The relationship between uncomplicated schistosomiasis and hepatitis B infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;**83**:233-6.
- [62] Almeda J, Corachan M, Sousa A, Ascaso C, Carvalho JM, Rollinson D, et al. Schistosomiasis in the Republic of Sao Tome and principe: human studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;**88**:406-9.
- [63] Ghaffar YA, Fattah SA, Kamel M, Badr RM, Mahomed FF, Strickland GT. The impact of endemic schistosomiasis on acute viral hepatitis. *Am J Trop Med Hyg* 1991;**45**:743-50.
- [64] Helal TE, Danial MF, Ahmed HF. The relationship between hepatitis C virus and schistosomiasis: histopathologic evaluation of liver biopsy specimens. *Hum Pathol* 1998;**29**:743-9.
- [65] Aceti A, Taliano G, Bruni R. Hepatitis C virus infection in chronic liver disease in Somalia. *Am J Trop Med Hyg* 1993;**48**:581-4.
- [66] Bassily S, Strickland GT, Abdel-Wahab MF, Esmat GE, Narooz S, el-Masry NA, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination in primary school children from a village endemic for *S. mansoni*. *J Infect Dis* 1992;**166**:265-8.
- [67] Lemmer LB, Fripp PJ. Schistosomiasis and malignancy. *S Afr Med J* 1994;**84**:211-5.
- [68] Chen MG, Mott KE, Wang KH, Kane M. Hepatitis B and schistosomiasis: interaction or no interaction? *Trop Dis Bull* 1993;**90**:R97-R115.
- [69] Duvic C, Nedelec G, Debord T, Herody M, Didelot F. Néphropathies parasitaires importées : mise au point à partir de la littérature récente. *Nephrologie* 1999;**20**:65-74.
- [70] Klotz F, Hovette P, Mbaye Ps, Fall F, Thiam M, Cloatre G. Les manifestations pulmonaires des schistosomiases. *Rev Pneumol Clin* 1998;**54**:353-8.
- [71] Grossetete G, Diabate I, Pichard E, Keita S, Vignon M, Meyran M. Manifestations cutanées des bilharzioses. À propos de 24 observations au Mali. *Bull Soc Pathol Exot Filiale* 1989;**82**:225-32.
- [72] Davis Reed L, Theis JH. Cutaneous schistosomiasis: report of case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:678-80.
- [73] Jacobson C, Abel E. Parasitic infestations. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:1026-42.
- [74] Chevalier B, Zagnoli F, Sagui E, Klotz F. Neuroschistosomiases. *Med Armees* 2001;**29**:691-5.
- [75] Pitella JE. Vascular changes in cerebral *S. mansoni*: a histological study of fifteen cases. *Am J Trop Med Hyg* 1985;**34**:898-902.
- [76] Donnet A, Verrot D, Graziani N, Dufour H, Grisoli F, Weiller PJ. Méningoradiculite et bilharziose. *Rev Med Interne* 1995;**16**:344-6.
- [77] Atkin SL, Kamel M, El-Hady AM, El-Badawy SA, El-Ghobary A, Dick WC. Schistosomiasis and inflammatory polyarthritis: a clinical, radiological and laboratory study of 96 patients infected by *S. mansoni* with particular reference to the diarthrodial joint. *Q J Med* 1986;**59**:479-87.
- [78] Karanja DM, Boyer AE, Strand M, Colley DG, Nahlen BL, Ouma JH, et al. Studies on schistosomiasis in western Kenya: efficacy of praziquantel for treatment of schistosomiasis in persons coinfecting with human immunodeficiency virus-1. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**59**:307-11.
- [79] Karanja DM, Colley DG, Nahlen BL, Ouma JH, Secor WE. Studies on schistosomiasis in western Kenya: Evidence for immune-facilitated excreta of schistosome eggs from patients with *S. mansoni* and human immunodeficiency virus coinfections. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:515-21.
- [80] Bouillard C, Miegerville M, Vermeil C. Etudes in vivo et in vitro des relations entre schistosome et certaines souches d'entérobactéries. *Bull Soc Pathol Exot* 1982;**75**:426-33.
- [81] Jaureguibery S, Perez L, Pais L, Bricaire F, Caumes E. Bilharzioses invasives. *Presse Med* 2005;**34**:1641-5.
- [82] Van Etten L, Kreamsner PG, Krijger FW, Deelder AM. Day-to-day variation of egg output and schistosome circulating antigens in urine of *S. haematobium*-infected school children from Gabon and follow-up after chemotherapy. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**57**:337-41.
- [83] Zhou H, Ross AG, Hartel GF, Sleight AC, Williams GM, McManus DP, et al. Diagnosis of schistosomiasis japonica in Chinese schoolchildren by administration of a questionnaire. *Trans R Soc Med Hyg* 1998;**92**:245-50.
- [84] Klotz F, Debonne JM, Wade B, Diallo A, Mbaye PS. Le côlon bilharzien. *Acta Endosc* 1996;**26**:1-7.
- [85] Corrêa-Oliveira R, Malaquias LC, Falcão PL, Viana IR, Bahia-Oliveira LM, Silveira AM, et al. Cytokines as determinants of resistance and pathology in human schistosomiasis infection. *Braz J Med Biol Res* 1998;**31**:171-7.
- [86] Raccurt CP, El Samad Y, Chouaki T, Borel A, Schmit JL. Bilharziose à *Schistoma mansoni* au retour de Guinée : défaillance du sérodiagnostic. *Méd Trop* 2007;**67**:175-8.
- [87] Hamilton JV, Klinkert M, Doenhoff MJ. Diagnosis of schistosomiasis: antibody detection, with notes on parasitological and antigen detection methods. *Parasitology* 1998;**117**(suppl):S41-S57.
- [88] Kreamsner PG, Enyong P, Krijger FW, De Jonge N, Zotter GM, Thalhammer F, et al. Circulating anodic and cathodic antigen in serum and urine of *Schistoma haematobium*-infected Cameroonian children receiving praziquantel: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:408-13.
- [89] Barsoum IS, Colley DG, Kamal KA. *Schistoma mansoni*: detection of circulating antigens in murine schistosomiasis by antigen-capture sandwich ELISA using a monoclonal antibody. *Exp Parasitol* 1990;**71**:107-13.
- [90] Hassan MM, Hegab MH, Soliman SZ. Relationship between circulating antigen level and morbidity in *S. mansoni*-infected children evaluated by ultrasonography. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**61**:635.
- [91] Jauréguibery S, Paris L, Caumes E. Difficulties in the diagnosis and treatment of acute schistosomiasis. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1499-506.
- [92] Bierman WF, Wetsteyn JC, van Gool TJ. Presentation and diagnosis of imported schistosomiasis: relevance of eosinophilia, microscopy for ova, and serology. *Travel Med* 2005;**12**:1-2.
- [93] Freedman O, Weld LH, Kozrky T. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returner travellers. *N Engl J Med* 2006;**354**:119-30.
- [94] Leshem E, Maor Y, Meltzer E, Schwaetz E. Acute schistosomiasis outbreak: clinical features and economic impact. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1499-506.
- [95] Ansart S, Perez L, Vergely O, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travellers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med* 2005;**12**:312-8.
- [96] Meltzer E, Artom G, Marva E, Assous MV, Rahav G, Schwartz E. Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:1696-700.
- [97] Agbessi CA, Bourvis N, Fromentin M, Jaspard M, Hanslik T. La bilharziose d'importation chez les voyageurs: enquête en France métropolitaine. *Rev Med Interne* 2006;**27**:595-9.
- [98] Van Lieshout L, Polderman AM, Deelder AM. Immunodiagnosis of schistosomiasis by determination of the circulating antigens CAA and CCA, in particular in individuals with recent or light infections. *Acta Trop* 2000;**77**:69-80.

- [99] Eberl M. A novel and sensitive method to monitor helminth infections by fecal sampling. *Acta Trop* 2002;**83**:183-7.
- [100] Bergquist R, Vang Johansen M, Utzinger J. Diagnostic dilemmas in helminthology: what tools to use and when? *Trends Parasitol* 2009;**25**:151-6.
- [101] Kusel J, Hagan P. Praziquantel; its use, cost and possible development of resistance. *Parasitol Today* 1999;**15**:352-3.
- [102] Black CL, Steinauer ML, Mwinzi PN, Evan Secor W, Karanja DM, Colley DG. Impact of intense, longitudinal retreatment with praziquantel on cure rates of *Schistosomiasis mansoni* in a cohort of occupationally exposed adults in western Kenya. *Trop Med Int Health* 2009;**14**:450-7.
- [103] Xiao SH, Booth M, Tanner M. The prophylactic effects of artemether against *Schistosoma japonicum* infections. *Parasitol Today* 2000;**16**:122-6.
- [104] Dissous C, Ahier A, Long T. Un nouvel espoir dans le traitement de la schistosomiase. *Med Sci (Paris)* 2009;**25**:24-6.
- [105] Da Silva LC, Carrhilo FJ. Hepatosplenic schistosomiasis. Pathophysiology and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;**21**:163-77.
- [106] Ezzat FA, Abu-Elmagd KM, Sultan AA, Aly MA, Fathy OM, Bahgat OO, et al. Schistosomal versus non Schistosomal variceal bleeders. Do they respond differently to selective shunt. *Ann Surg* 1989;**209**:489-500.
- [107] Siqueira ES, Rohr MR, Libera ED, Castro RR, Ferrari AP. Band ligation or sclerotherapy as endoscopic treatment for oesophageal varices in schistosomal patients: results of a randomized study. *HPB Surg* 1998;**11**:27-32.
- [108] Raia S, Mies S, Naacedo AL. Portal hypertension in schistosomiasis. *Clin Gastroenterol* 1985;**14**:57-82.
- [109] Cordeiro F. Variceal sclerosis in schistosomal patients. A five-year follow-up study. *Gastrointest Endosc* 1990;**36**:475-80.
- [110] Mohamed AE, Al Karawi MA, Al Otaibi RA, Hanid MA. Results of sclerotherapy in 100 patients. Comparison of the outcome between schistosomiasis and hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 1989;**36**:333-6.
- [111] Sakai P, Boaventura S, Capacci ML, Macedo TM, Ishioka SZ. Endoscopic sclerotherapy of bleeding oesophageal varices. A comparative study of results in patients with schistosomiasis and cirrhosis. *Endoscopy* 1988;**20**:134-8.
- [112] Ezzat FA, Abu-Elmagd KM, Sultan AA, Aly MA, Fathy OM, Bahgat OO, et al. Schistosomal versus non Schistosomal variceal bleeders. Do they respond differently to selective shunt. *Ann Surg* 1989;**209**:489-500.
- [113] Cornet L, Richard-Kadio M, Mobio M, N'Guessan HA, Dick R, Aguehoude C, et al. Traitement chirurgical de la bilharziose hépatosplénique en Côte-d'Ivoire. *Ann Gastroentérol Hépatol* 1984;**20**:13-6.
- [114] Useh MF, Ejazzie G. Modification of behaviour attitude in the control of chistosomiasis. I. Observations on water-contact patterns and perception of infection. *Ann Trop Med Parsitol* 1999;**93**:711-20.
- [115] Sarquis O, Pieri OS, Dos Santos JA. Effect of Bayluscide WP 70 on the survival and water-leaving behaviour of *Biomphalaria straminea*, snail host of schistosomiasis in northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1997;**92**:619-23.
- [116] Cornet L, Richard-Kadio M, Mobio M, N'guessan HA, Dick R, Aguehoude C, et al. Traitement chirurgical de la bilharziose hépatosplénique en Côte-d'Ivoire. *Ann Gastroentérol Hépatol* 1984;**20**:13-6.
- [117] Capron A, Dessaint JP, Capron M, Bazin H. Specific IgE antibodies in immune adherence of normal macrophages to *S. mansoni* schistosomes. *Nature* 1975;**253**:474-5.
- [118] Capron A. Schistosomiasis: forty years war on the worm. *Parasitol Today* 1998;**14**:379-84.

Pour en savoir plus

- OMS. Rapport de la consultation informelle de l'OMS sur la lutte contre la schistosomiase. Genève, décembre 1998.
- Cairo Working Group. Meeting on ultrasonography in schistosomiasis: proposal for a practical guide to standardized use of ultrasonography in the assessment of pathological changes. UNDP/World Bank/WHO, document TDR/SCH/ULTRASON/91.3/CTD.
- Niamey Working Group. (1999). Ultrasound in schistosomiasis. A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity. WHO/TDR/SCH/Ultrasound Geneva, Switzerland, 2000.
- Guide HAS affection de longue durée « bilharziose compliquée, octobre 2007.

T. Carmoi, Médecin spécialiste des hôpitaux des Armées (t.carmoi@wanadoo.fr).
Hôpital d'instruction des Armées du Val de Grâce, 74, boulevard du Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France.

B. Chevalier, Biologiste des hôpitaux des Armées.
Service de biologie, Hôpital d'instruction des Armées Desgenettes, 108, boulevard Pinel, 69275 Lyon cedex 03, France.

J.-M. Debonne, Professeur Agrégé.

F. Klotz, Professeur Agrégé.
Hôpital d'instruction des Armées du Val de Grâce, 74, boulevard du Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Carmoi T., Chevalier B., Debonne J.-M., Klotz F. Bilharziose hépatique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-030-A-10, 2010.

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique