

Schistosomoses

B Chevalier
G Martet
X Nicolas
F Klotz

Résumé. – Les schistosomoses ou bilharzioses font partie des endémies parasitaires majeures. Elles atteignent plusieurs centaines de millions d'individus dans le monde.

Ces infections sont dues à des vers plats, les schistosomes, parasites des plexus veineux viscéraux. La symptomatologie est le reflet de lésions provoquées par la migration ou l'embolisation des œufs. Maladies à transmission fécale et urinaire, leur cycle évolutif fait intervenir obligatoirement des hôtes intermédiaires qui sont des mollusques gastéropodes d'eau douce.

Elles sévissent en foyers, sur un mode endémique, dans les zones tropicales et subtropicales où elles posent un problème de santé publique étroitement lié au niveau socioéconomique. Leurs complications entraînent une morbidité importante et une mortalité souvent sous-estimée. On assiste actuellement à une extension de la maladie dans les zones de réceptivité, extension directement liée au développement agricole et à l'augmentation des réseaux d'irrigation. Le traitement-minute par le praziquantel est très simple, mais il est de peu d'intérêt en l'absence de prophylaxie individuelle et collective. La mise au point du vaccin, et son administration combinée à la prise médicamenteuse devraient diminuer l'incidence de la maladie dans les zones où ce problème de santé prioritaire inquiète les responsables de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Dans les régions tempérées, la place des schistosomoses est celle d'une pathologie d'importation survenant chez le voyageur ou le migrant.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : schistosomes, granulome bilharzien, hypertension portale, praziquantel, oxamniquine.

Introduction

Endémie parasitaire majeure, la schistosomose reste un sujet de préoccupation pour les responsables de la santé publique des zones atteintes. Sur le plan épidémiologique, sa répartition géographique varie peu. Sa transmission est pérennisée par le mode de vie des habitants des pays tropicaux au niveau d'hygiène insuffisant. La construction de barrages et l'augmentation des réseaux d'irrigation entraînent une intensification de certains foyers d'endémie. La physiopathologie des lésions séquellaires est actuellement mieux expliquée. Le diagnostic précoce bénéficie des avancées de l'immunologie. L'échographie a bien amélioré le dépistage de la bilharziose hépatique et des séquelles du tractus urogénital. Le traitement médical est devenu très simple, grâce à la prise unique de praziquantel. L'avenir est à l'éducation sanitaire avec prophylaxie individuelle et traitement de masse couplé au futur vaccin, permettant de diminuer de manière significative la prévalence de cette parasitose polymorphe aux séquelles dévastatrices.

Benoit Chevalier : Biologiste des hôpitaux des Armées, service de biologie clinique.
Xavier Nicolas : Assistant des hôpitaux des Armées, service de médecine interne et tropicale.
Hôpital d'instruction des Armées Clermont-Tonnerre, 29240 Brest Naval, France.
Gérard Martet : Professeur agrégé du service de santé des Armées, sous-directeur du centre de recherche du service de santé des Armées, 38702 La Tronche, France.
Francis Klotz : Professeur titulaire de la chaire de médecine tropicale, EA55 – Val de Grâce, 75230 Paris, France.

Épidémiologie (tableau I)

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. Il existe de très nombreuses espèces pathogènes pour l'animal.

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

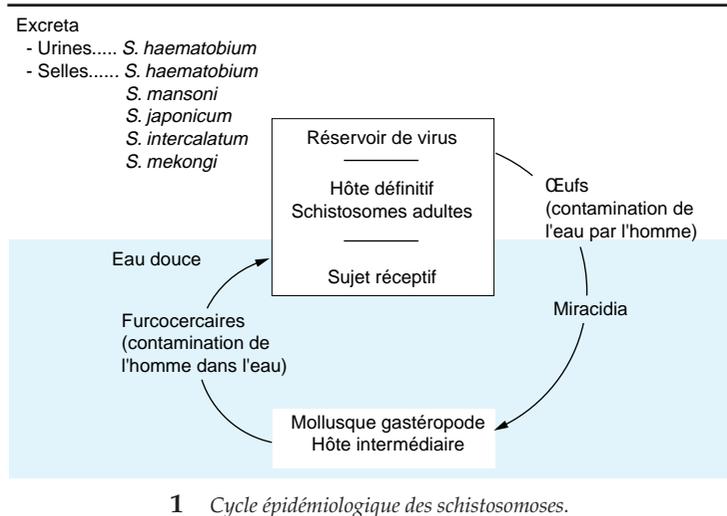
- *S. japonicum*, Katsurada, 1904, agent de la bilharziose artérioveineuse ;
- *S. mansoni*, Sambon, 1907, agent de la bilharziose intestinale ;
- *S. intercalatum*, Fisher, 1934, agent de la bilharziose rectosigmoïdienne ;
- *S. mekongi*, Voge, Bruckner et Bruce, 1968.

Des hybridations génomiques ont été récemment observées entre *S. intercalatum* et *S. haematobium* [40].

Certaines autres espèces ont été très exceptionnellement rencontrées tels *S. mattheei*, schistosome du bétail. Elles sont en impasse parasitaire chez l'homme. D'autres espèces, parasites habituels des animaux, peuvent provoquer chez l'homme des dermatites cercariennes [86].

Tableau I. – Caractères épidémiologiques et atteintes viscérales des bilharzioses ^[60].

Espèce	<i>S. haematobium</i>	<i>S. mansoni</i>	<i>S. intercalatum</i>	<i>S. japonicum</i>	<i>S. mekongi</i>
Zone d'endémie	Afrique du Nord Afrique subsaharienne Madagascar	Proche-Orient Afrique intertropicale Madagascar Amérique centrale Amérique du Sud	Afrique équatoriale	Chine Indonésie Philippines	Cambodge Vallée du Mékong
Hôte intermédiaire	<i>Bulinus</i>	<i>Biomphalaria</i>	<i>Bulinus forskalii</i>	<i>Oncomelania hupensis</i>	<i>Neotricula aperta</i>
Aspect de l'œuf	ovalaire L 120 à 170 µm l 40 à 60 µm éperon grand, terminal	ovalaire L 115 à 175 µm l 40 à 60 µm éperon grand, latéral	losangique L 140 à 240 µm l 50 à 80 µm éperon grand, terminal	arrondi L 60 à 80 µm l 45 à 55 µm éperon petit, latéral	rond L 55 à 77 µm l 45 à 75 µm éperon petit, latéral
Atteintes viscérales					
Foie	+	++	+	+++	+++
Côlon	+	+++	++	++	++
Appareil urogénital	+++	-	+	-	-
Ectopiques	++	++	-	+++	+++



■ Morphologie des adultes

Ce sont des vers blanchâtres mesurant de 10 à 15 mm de long. Ils sont pourvus de deux ventouses, l'une antérieure péribuccale, l'autre ventrale, assurant la fixation. Les différences morphologiques entre les espèces, et dans une même espèce entre les souches, tiennent en particulier à la taille des adultes, à l'aspect du tégument, au nombre et à la disposition des lobes testiculaires.

Les sexes sont séparés : le corps du mâle est plat et forme, par suite de l'enroulement de ses bords, le canal gynécophore, où vient se loger la femelle. Le nombre de testicules varie selon l'espèce. La femelle est cylindrique et plus longue que le mâle. À la partie postérieure du corps, on observe ovaire, glande vitellogène et utérus. Le nombre d'œufs mûrs présents dans ce dernier est très variable selon l'espèce. Il n'est pas corrélé à l'importance de la ponte.

■ Morphologie des œufs

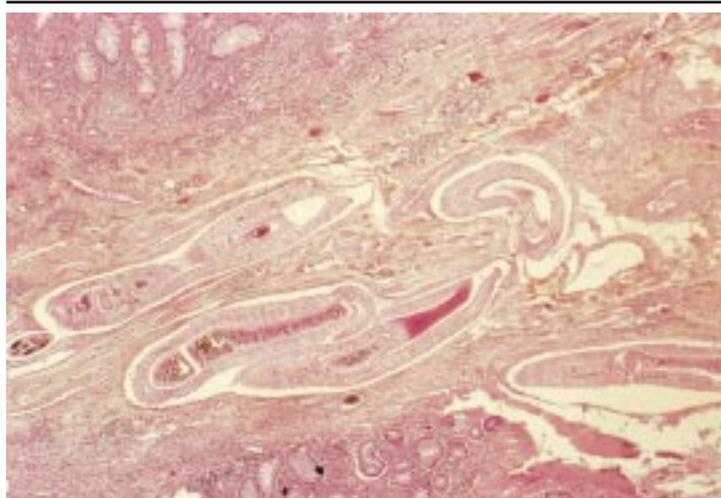
Les œufs pondus par la femelle ont pour caractéristiques communes d'être ovalaires, clairs, embryonnés et munis d'un éperon.

CYCLE PARASITAIRE

Les schistosomes sont des parasites hétéroxènes qui présentent deux phases de multiplication, l'une sexuée chez l'hôte définitif, l'autre asexuée chez l'hôte intermédiaire, un mollusque d'eau douce. Entre les deux hôtes, le lien est l'eau douce (fig 1). La phase de multiplication parasitaire, observée chez l'hôte définitif, et le processus de polyembryonie chez l'hôte intermédiaire pallient les grandes déperditions constatées durant les phases purement aquatiques.

■ Cycle chez l'hôte définitif

Après la maturation et l'accouplement qui se font dans les plexus veineux portes, les couples, mais parfois les femelles seules, migrent



2 Schistosomes adultes dans les veinules de la sous-muqueuse colique (coloration HES) (collection du professeur Martet).

vers les plexus veineux splanchniques, chaque espèce ayant 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*. Les schistosomes se nourrissent de sang qui est digéré dans un tube digestif borgne.

La femelle fécondée pond des milliers d'œufs (500 à 3 000 par jour) dans les veinules des organes profonds (fig 2). Ces œufs, pour être éliminés par les excreta, effectuent un trajet transtissulaire aboutissant, en traversant les tuniques vésicales ou intestinales, dans la lumière de l'organe creux. Le mécanisme de cette migration fait appel, entre autres, à des moyens mécaniques (action des vers adultes, mobilité des organes, action de la coque et de l'éperon des œufs) mais aussi action d'enzymes protéolytiques sécrétées par l'embryon. Néanmoins, de nombreux œufs restent bloqués durant cette phase. Ils se comportent alors comme des corps étrangers exposés aux réactions de défense spécifique et non spécifique de l'hôte. Ce phénomène de migration inachevée rend compte de la bilharziose maladie.

■ Cycle chez le mollusque hôte intermédiaire

Les œufs ne peuvent poursuivre leur évolution que dans l'eau douce. Sous l'effet de la pression osmotique, l'œuf éclôt, libérant un embryon cilié, le miracidium, qui mesure environ 100 µm. Il nage à la rencontre des mollusques aquatiques. La survie du miracidium dans l'eau douce n'excède pas 18 heures.

L'embryon pénètre activement les pieds ou un tentacule du mollusque. Pour que le cycle se poursuive, il faut que le mollusque soit spécifiquement celui chez lequel l'évolution du genre parasitaire

peut se poursuivre. Chez celui-ci, les larves passent par plusieurs stades évolutifs, sporocystes primaires, sporocystes secondaires, enfin cercaires. La cercaire à maturité est la forme infectante du parasite pour l'hôte définitif. Elle mesure 500 µm de long. Le corps, ovoïde, est prolongé par une queue bifurquée à sa partie postérieure, d'où son nom de furcocercaire. Le profil d'émergence des cercaires du mollusque est adapté à la transmission avec une sortie diurne, aux heures chaudes et ensoleillées de la journée. Cette élimination, qui commence 3 semaines à 2 mois après la pénétration du miracidium, dure toute la vie du mollusque, soit de 3 mois à 3 ans selon l'espèce. Le nombre de cercaires émises dépend de la taille du mollusque et de l'intensité de l'infection. Il peut atteindre 15 000 cercaires par jour.

Les furcocercaires nagent à la surface de l'eau à la recherche de l'hôte définitif vers lequel elles sont attirées par un chimiotactisme puissant lié aux sécrétions cutanées. La survie des cercaires dans l'eau n'excède pas 48 heures.

■ Transformation de la larve infectante chez l'hôte définitif

La pénétration active se fait presque exclusivement au niveau du revêtement cutané. Elle se fait en quelques minutes, sous l'action combinée de la mobilité de la cercaire, des sécrétions de ses glandes céphaliques. Elle s'accompagne de la perte de la queue. Le parasite prend alors le nom de schistosomule. Par voie sanguine ou lymphatique, il gagne, après une étape pulmonaire, le cœur gauche puis le foie par la grande circulation. C'est dans les plexus veineux portes que se fait la maturation.

RÉSERVOIR DE PARASITES

L'homme est réservoir de parasites en raison de la longue durée de vie des schistosomes. On a pu observer des infections actives chez des sujets ayant quitté les zones d'endémie depuis plusieurs années, de 5 ans pour *S. japonicum* à 30 ans pour *S. mansoni*^[6]. En réalité, la qualité du réservoir de virus tient aussi à la charge ovulaire moyenne excrétée. Or, la durée moyenne pendant laquelle l'élimination d'œufs embryonnés se poursuit ne paraît pas excéder 2 à 3 ans pour *S. mansoni*. La contamination en zone d'endémie survenant dès le plus jeune âge, les enfants et les adolescents représentent la part la plus active du réservoir de parasites humains. Ce réservoir varie en outre selon l'adaptation et la spécificité du parasite pour l'hôte définitif. *S. haematobium* est un parasite strictement humain. *S. intercalatum* ne possède probablement pas une telle spécificité, et certains animaux pourraient être infestés. Les autres espèces de schistosomes sont des zoonoses, ce qui n'est pas sans conséquence pour la lutte contre ces parasitoses. De nombreuses espèces de mammifères (primates, bétail, rongeurs) ont été retrouvées porteuses de *S. mansoni*, mais il semble que ces animaux ne soient que des hôtes occasionnels^[83], l'homme restant le réservoir essentiel. *S. mekongi* infecte classiquement l'homme et le chien domestique mais expérimentalement d'autres animaux sont réceptifs^[95]. La bilharziose à *S. japonicum* comporte le réservoir animal le plus varié. C'est une véritable zoonose transmissible à l'homme, où le réservoir animal sauvage et domestique (buffle de rivière *Bubalus bubalus*, chien et porc) joue un rôle important pour l'infection de l'homme et le maintien de l'endémie.

HÔTES INTERMÉDIAIRES

■ Caractères communs

Les hôtes intermédiaires des schistosomes sont des mollusques gastéropodes aquatiques, hermaphrodites et ovipares. Quatre genres sont impliqués dans la transmission des schistosomes humains : *Bulinus*, *Biomphalaria*, *Onchomelania*, *Tricula*.

Ils ont pour caractères communs de vivre dans des eaux douces, peu profondes, immobiles ou animées d'un faible courant. La végétation aquatique leur sert de support et de nourriture. Ils ne tolèrent pas l'eau saumâtre et sont absents des lagunes.

Les rapports entre le mollusque et le parasite sont complexes, et gouvernent la répartition géographique de la maladie. Il existe en effet une étroite spécificité d'espèce entre l'hôte intermédiaire et le schistosome et même une spécificité de souche, un schistosome ne pouvant parfois se développer dans une espèce de mollusque pourtant excellent support d'une autre souche de la même espèce^[96]. Sauf portage massif, qui expérimentalement entraîne la mort du mollusque, le développement du parasite est bien supporté. Ce cycle est particulièrement lié à la température. Une température inférieure à 25 °C inhibe la phase de multiplication asexuée, une température trop élevée déparasite le mollusque.

■ Caractères et comportements particuliers

Les gastéropodes du genre *Bulinus* sont des pulmonés dulçaquicoles. Leur coquille est ovale ou globuleuse et à ouverture senestre. Ce sont les hôtes intermédiaires de *S. haematobium* et de *S. intercalatum*. Ils supportent des températures élevées et sont susceptibles de survivre en anhydrobiose. Le genre comprend environ 30 espèces, essentiellement africaines, mais aussi retrouvées en Méditerranée, océan Indien et Asie du Sud-Est. Une douzaine d'espèces sont susceptibles d'être des hôtes intermédiaires de *S. haematobium*, dont *Bulinus truncatus* qui est le grand vecteur africain. *Bulinus forskalii* est l'hôte intermédiaire habituel de *S. intercalatum*.

Les gastéropodes du genre *Biomphalaria* sont des pulmonés dulçaquicoles. Leur coquille est discoïde, à spirale plane. Ce sont les hôtes intermédiaires de *S. mansoni*. Ils ne résistent pas à la dessiccation et peuplent les mares permanentes. Ils trouvent leur gîte dans les eaux claires mais chargées en matières organiques, et offrant une végétation dense. Leurs préférences écologiques expliquent leur localisation prédominante en zone humide et en forêt. Il existe une dizaine d'espèces africaines et une vingtaine d'espèces américaines dont *Biomphalaria glabrata* est le vecteur antillais et sud-américain.

Les gastéropodes prosobranches du genre *Onchomelania* sont les hôtes intermédiaires de *S. japonicum*. La coquille est conique, torsadée. Ils sont amphibies et capables de résister à la dessiccation. On les rencontre partout en eau douce où le courant est lent, et leur population est souvent abondante. Plusieurs espèces sont en cause, en particulier *Oncomelania hupensis* dans le bassin du Yang-Tsé, *Oncomelania nosophora* en Chine du Sud.

Les *Neotricula aperta* sont des gastéropodes strictement aquatiques. Il existe trois variétés hôtes de *S. mekongi*^[30]. Le mollusque se fixe à la végétation aquatique. On le retrouve abondamment le long du fleuve Mékong et de ses affluents, mais aussi dans les rizières à récoltes pluriannuelles qui sont constamment inondées.

CAUSES FAVORISANTES

Les causes favorisant l'endémie bilharzienne sont étroitement liées au cycle parasitaire et à la bioécologie de l'hôte intermédiaire.

■ Causes permettant l'existence et la pérennisation de l'endémie

Elles sont géoclimatiques et socioculturelles. L'existence de collection d'eau douce hébergeant l'hôte intermédiaire et une température convenant au développement du cycle parasitaire sont les premiers éléments. La contamination de l'eau par l'hôte définitif est assurée par l'absence d'hygiène fécale et urinaire des populations et les possibilités d'accès à ces points d'eau des espèces animales, réservoirs de parasites. Les contacts mollusque-homme sont liés aux activités professionnelles : agriculteurs, pêcheurs, riziculteurs, mais aussi les femmes qui sont en contact prolongé avec l'eau pour leurs travaux ménagers, et les enfants et adolescents qui se baignent à toute heure du jour et ne connaissent aucune contrainte dans leurs ébats aquatiques comme dans la satisfaction de leurs besoins naturels^[78]. Ils assurent ainsi une part importante de la contamination de l'eau par l'homme (fig 3).

■ Causes favorisant l'extension de l'endémie

Elles sont essentiellement en relation directe avec la création de nouveaux points d'eau, qui, pour peu que les conditions soient



3 Le lac de Guer en zone d'endémie à *S. mansoni* au nord du Sénégal (collection du professeur Klotz).

favorables, sont très rapidement colonisés par les mollusques hôtes intermédiaires. Il se pose donc le problème du contrôle des eaux de surface, qu'il s'agisse de méthode d'irrigation traditionnelle ou de grands travaux destinés à la mise en valeur des terres agricoles dans les régions tropicales et subtropicales : grands barrages, réseaux d'irrigation, rizicultures intensives^[89]. De plus, les déplacements de population que crée toute mise en valeur agricole peuvent entraîner, en raison du brassage de populations, l'introduction de populations bilharziennes dans une zone de réceptivité et l'apparition de nouveaux foyers dans des régions jusque-là indemnes.

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

L'aire générale de répartition des schistosomoses est vaste (fig 4). Elle intéresse les zones tropicales et intertropicales du globe du 35° de latitude nord au 25° de latitude sud. Le grand facteur limitant est la température. Dans ces aires de réceptivité, c'est la présence ou l'absence des mollusques gastéropodes hôtes intermédiaires et les caractères bioécologiques propres à chaque espèce qui conditionnent pour une large part la répartition des différentes bilharzioses. Ainsi, la capacité de résistance à la dessiccation du vecteur de *S. haematobium* a permis l'implantation de cette espèce sur la côte Ouest (sèche) de Madagascar, dans les mares temporaires de la zone sahélienne. Dans ces zones, *S. mansoni* est absent, alors que les deux parasites coexistent et se superposent en zone humide de forêt.

Ainsi, la présence de *S. mekongi* et l'absence de *S. japonicum* dans la péninsule indochinoise seraient liées à la présence ou à l'absence de leurs hôtes intermédiaires respectifs.

– *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 le rencontre aussi dans la partie méridionale du bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et en Inde.

– *S. mansoni* est l'agent d'une bilharziose américaine et africaine. En Amérique latine, il touche la zone intertropicale et s'étend aux Antilles. En Afrique, il n'épargne que le Maghreb.

– *S. intercalatum* occupe une aire limitée à l'Afrique équatoriale et centrale, mais on observe une tendance à l'extension de son aire géographique^[40]. Il est aussi présent sur certaines îles côtières telles que Saô Tomé et Príncipe^[5].

– *S. japonicum* est de 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.

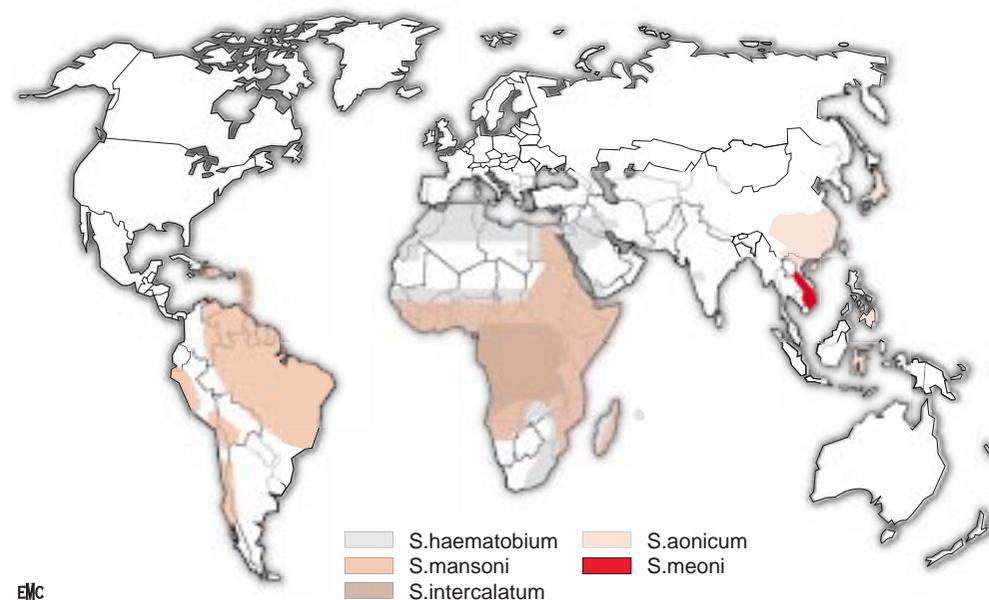
– *S. mekongi* a été mis en évidence dans la péninsule indochinoise^[37], le long du fleuve Mékong et de ses affluents le Mun et le Tonlé Sap.

MODES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les schistosomoses sont focalisées autour de points d'eau contaminés dans les aires de répartition de la maladie. La distribution géographique n'est donc pas homogène, mais se fait par foyers. Ceux-ci sont innombrables, extrêmement variés en taille mais souvent ponctuels, limités à un village, un quartier. Ils sont plus rarement coalescents, atteignant alors de façon exhaustive une région. L'étude des aires endémiques bénéficie de l'apport des systèmes d'informations géographiques par satellites^[10]. L'étude des communautés vivant dans les foyers nécessite des enquêtes en population^[74].

Dans ces foyers, les schistosomoses sévissent sur le mode endémique à un niveau stable, la longévité des parasites et la chronicité de l'affection gommant les possibles fluctuations de la transmission. Il s'agit là de l'aspect essentiel de la maladie mais des aspects épidémiques, anadémiques, peuvent se voir, quand une collectivité indemne séjourne en zone d'endémie sans appliquer de mesures prophylactiques.

Dans les zones d'endémie, les schistosomoses se posent comme un problème de santé publique étroitement lié à un problème



4 Aires de répartition géographique des bilharzioses.

socioéconomique. C'est en particulier le cas pour les schistosomoses d'Asie dont le pouvoir pathogène est particulièrement marqué. Dans les zones tempérées, la place des bilharzioses est celle d'une simple pathologie d'importation survenant chez le migrant ou le touriste.

Physiopathologie

Durant les phases d'infection, pénétration transcutanée des cercaires, invasion tissulaire, migration et maturation des schistosomes, c'est essentiellement la libération dans l'organisme de substances antigéniques qui est à la base des réactions immunologiques d'hypersensibilité de caractère labile. Des réactions d'hypersensibilité par complexes immuns circulants ont été décrites dans la schistosomiase aiguë, telle la fièvre de Katayama. Mais l'essentiel de la pathologie est lié à l'embolisation des œufs au niveau des veinules, et à la réaction immunitaire induite localement. Les vers adultes n'induisent pas de réaction inflammatoire des vaisseaux, mais seulement l'apparition progressive d'une immunité relative^[11]. 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'état est dominée par la ponte des œufs et débute 2 mois après le contagement. 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 s'emboliser dans des veinules tissulaires de petit calibre, l'intensité et la durée de la ponte ovulaire étant, de ce fait, corrélées à la sévérité des lésions^[59]. Ainsi, une excrétion de plus de 400 œufs par gramme de selle serait pour certains, un facteur de pronostic défavorable. Puis, la sécrétion par l'embryon 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^[76]. Il est principalement constitué de monocytes, de macrophages, d'éosinophiles et de fibroblastes recrutés par des lymphokines sécrétées par les lymphocytes théophyllines 1 (Th1) et Th2 activés^[70, 91]. La réponse de type Th1 fait intervenir une libération d'interféron γ (IFN- γ), de *tumor necrosis factor α* (TNF- α) et d'oxyde nitrique (provenant des macrophages et des cellules endothéliales vasculaires), et permettrait de moduler les effets délétères sur le foie de l'arrivée des œufs. 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^[77]. 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 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])^[54]. La progression de la réponse immune et de la morbidité de l'infection est arbitrée en partie par l'IL10 et le *transforming growth factor* (TGF)- β ^[29]. Outre ces phénomènes inflammatoires (et qui rendent compte de l'absence de granulomes en cas d'immunodépression), le pouvoir toxique des œufs est directement à l'origine d'altérations endothéliales avec fuite plasmatique et remaniement vasculaire tissulaire 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, précédant l'évolution vers la fibrose caractéristique de la bilharziose.

La fibrose succède à la réaction granulomateuse. Débutant autour des granulomes, 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 et de protéoglycane, au sein desquelles peuvent s'observer polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, lymphocytes, macrophages ou même

mastocytes. Dans certains endroits existent des zones de dissolution contenant des prolongements cytoplasmiques ou du matériel amorphe.

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, au sein du granulome, la coexistence de fibres saines et de fibres fragmentées et, sur le plan sérologique, l'élévation des taux de procollagène I et III (reflets de la synthèse collagénique) ou de procollagène IV et VI (reflets de la dégradation). Le dosage de ces marqueurs sérologiques, qui sont spécifiques mais pas toujours très sensibles, associé ou non à celui de l'acide hyaluronique ou de la pyridinoline urinaire, pourrait être ainsi utilisé pour suivre l'évolution de la fibrose qui peut dans certains cas, régresser spontanément ou après traitement antibilharzien précoce^[84, 98]. Le plus souvent cependant survient la phase cicatricielle du granulome, avec destruction de la coque ovulaire et du miracidium puis calcification définitive du granulome.

La modulation de la réponse immunitaire à l'infection par les schistosomes pourrait bien faire intervenir un déterminisme génétique. Des travaux considérables ont été menés ces dernières années pour tenter de comprendre les réponses individuelles des individus face au niveau d'infection par *S. mansoni* et au développement ultérieur d'une fibrose hépatique. L'identification de marqueurs de risque pour les formes graves de la maladie a conduit de ce fait à identifier des gènes de prédisposition. C'est ainsi que l'intensité de l'infection par le parasite (que l'on peut estimer par ailleurs selon le nombre d'œufs dans les selles) serait sous la dépendance d'un gène majeur dénommé SM1, localisé dans la région chromosomique 5q31-q33, permettant de contrôler la différenciation des lymphocytes T auxiliaires et la balance Th1/Th2. D'un autre côté, bien que le risque d'hypertension portale soit relativement faible (2 à 10 % des sujets infectés), le développement de la fibrose hépatique semble très inégal selon les individus, et dépendrait d'un autre gène majeur SM2, localisé dans la région 6q22-q23, où se trouve également le gène IFNGR1 codant l'une des chaînes du récepteur de l'IFN-gamma, cytokine connue pour son action antifibrogénique^[2].

Clinique

Chronologiquement, et quel que soit le type de schistosome en cause, les manifestations cliniques évoluent classiquement en trois phases d'importance inégale, correspondant aux différents stades évolutifs du parasite chez l'homme :

- une phase immédiate d'infection cercarienne, d'expression cutanée ;
- une phase d'invasion survenant après un intervalle libre de durée variable, correspondant à la migration des vers et dont l'expression clinique, inconstante, est de type immunoallergique ;
- une phase d'état de focalisation viscérale consécutive à la ponte des œufs et à leur migration dont les symptômes, polymorphes, sont variables en intensité et en durée selon l'espèce de schistosome en cause, et pouvant évoluer ou non vers des complications.

À un stade plus tardif, les lésions bilharziennes évoluent vers la fibrose puis la calcification, stade séquellaire irréversible.

PHASE D'INFECTION CERCARIENNE

Dans l'heure qui suit un bain en eau douce infestée, la pénétration transcutanée des furcocercaires, favorisée par une sérine protéase sécrétée par la cercaire, entraîne une dermatite allergique caractéristique, d'intensité variable : discrète ou inapparente pour *S. haematobium* et *S. intercalatum*, elle peut être plus intense pour *S. mansoni* et surtout pour *S. japonicum* (« Kabure » en Asie)^[69]. Quelques minutes après le contact infestant, un prurit localisé apparaît en regard de la zone de peau traversée par le parasite, suivi

1 à 2 heures plus tard d'un érythème en placard précédant l'apparition, vers la 10^e heure, de papules de 3 à 5 mm de diamètre, parfois centrées par une tache purpurique. Ces lésions qui se localisent électivement au niveau des parties corporelles immergées, restent prurigineuses plusieurs jours puis peuvent confluer et donner des vésicules persistant 10 à 15 jours. Selon les régions, ce syndrome est appelé « dermite des baigneurs », « démangeaisons du chercheur de palourdes » ou encore « koganbyo » (maladie du bord du lac).

Ces réactions cutanées sont plus intenses lorsqu'elles sont causées par des cercaires de schistosomes d'animaux, en impasse parasitaire chez l'homme. Ubiquitaires en zone tropicale mais aussi en France métropolitaine, elles s'observent lors d'infection humaine par des trématodes infestant les oiseaux (*Ornithobilharzia*, *Gigantobilharzia*, *Austrobilharzia*, *Trichobilharzia*, *Orientobilharzia*), les rongeurs ou les ongulés (*S. bovis* en Afrique, *S. spindale* en Asie).

La phase de dermite cercarienne qui s'observe habituellement chez le sujet non immunisé 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 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)^[58].

Le cortège tropical de cette altération de l'état général est souvent atypique, pouvant alors égarer le diagnostic vers une affection bactérienne (salmonellose), virale (hépatites) 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) recueillis 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, en 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 a une grande valeur d'orientation mais manque parfois^[45]. À ce stade, la confirmation diagnostique pourrait être apportée sérologiquement ou par la mise en évidence d'une hépatite granulomateuse après ponction-biopsie hépatique^[3].

La durée totale de ces manifestations excède rarement 3 mois.

PHASE D'ÉTAT

Cette phase de localisation viscérale correspond à l'installation des vers adultes dans leur site définitif, et se révèle de plusieurs semaines à quelques années après le contage. Les signes cliniques

observés sont ainsi la conséquence des pontes massives des vers adultes dans les territoires vasculaires électifs, mais non exclusifs, propres à chaque espèce de schistosome, et des séquelles entraînées par la formation du granulome bilharzien autour de ces œufs^[76].

Les manifestations cliniques peuvent être ainsi rapportées à l'organe cible préférentiel de l'infestation parasitaire. On distingue classiquement :

- la bilharziose urogénitale due à *S. haematobium* ;
- les bilharzioses intestinales dues à *S. mansoni* et *S. intercalatum* ;
- la bilharziose d'Extrême-Orient, artérioveineuse, due à *S. japonicum* ;
- les autres localisations bilharziennes, rares, communes aux quatre espèces.

■ Bilharziose urogénitale

La localisation préférentielle de ponte des schistosomes femelles migrant à contre-courant dans les veines du plexus hypogastrique rend compte de la topographie des lésions au niveau de l'appareil urinaire (vessie, uretères), mais aussi de l'appareil génital et du rectum. Les œufs déposés dans les capillaires veineux des organes du petit bassin, notamment la vessie, entraînent une réaction congestive puis inflammatoire de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Les œufs les plus superficiels sont éliminés dans la vessie, ceux situés plus profondément dans la paroi meurent et se calcifient.

Manifestations d'appel

L'hématurie est le signe essentiel qui fait suspecter la maladie et en fait le motif de consultation urologique le plus fréquent tant en zone d'endémie (« hématurie d'Égypte ») qu'en France. Cette hématurie, volontiers terminale, vésicale, est souvent indolore ou bien associée à des signes évocateurs de cystite (dysurie avec pollakiurie, brûlures mictionnelles ou douleurs sus-pubiennes). Elle est capricieuse, intermittente, récidivante, provoquée par l'effort. N'inquiétant jamais en zone d'endémie (« menstruations » des jeunes garçons), sa prévalence rend cependant compte de l'intensité de la maladie bilharzienne.

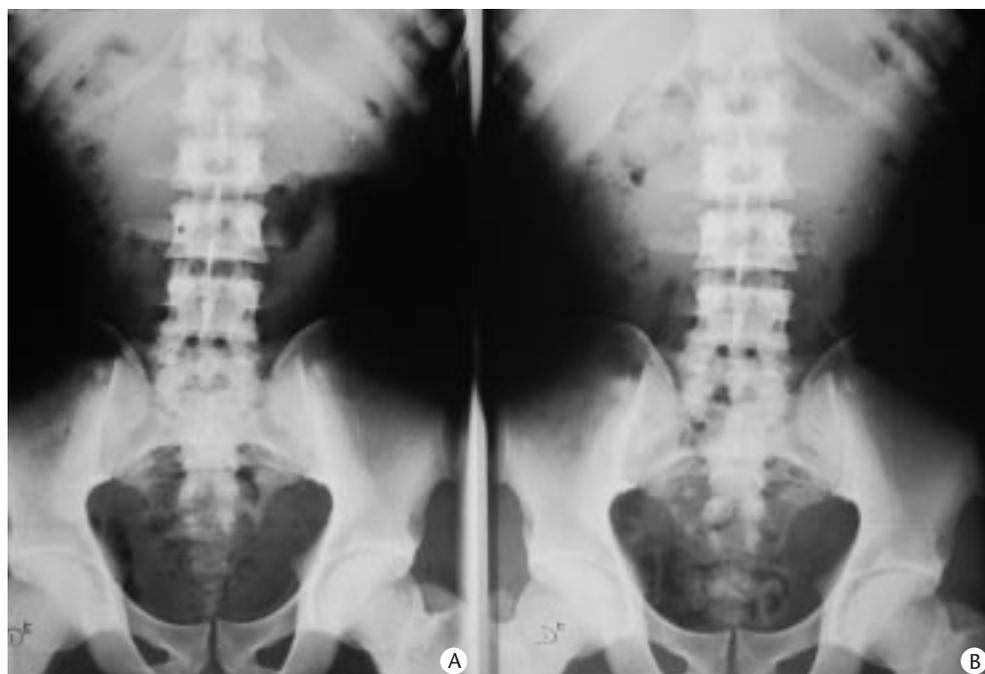
Plus rarement, le diagnostic peut se révéler par une infection urinaire, une crise de colique néphrétique, une obstruction urétérale, une atteinte de la sphère génitale (hémospermie, épидидymite, hydrocèle chez l'homme, métrorragie ou ulcération cervicogénitale chez la femme) ou encore au décours d'un bilan de stérilité dans les deux sexes^[1]. Mais c'est aussi parfois un examen systématique des urines en zone d'endémie qui permettra de mettre en évidence des œufs de *S. haematobium*.

Atteinte de l'appareil urinaire

Constante, bien que très progressive et d'intensité variable, l'hématurie en est le symptôme révélateur et évocateur, qui doit toujours être recherché en raison de son caractère longtemps microscopique n'attirant pas l'attention. L'examen clinique est non spécifique, les signes cliniques étant en règle absents.

La confirmation du diagnostic et l'évolution du retentissement reposent sur des examens paracliniques simples, dont l'intérêt et l'utilisation varient selon les conditions d'exercice. Le diagnostic de certitude se fait directement par la mise en évidence des œufs dans les urines, dans les selles ou sur une biopsie de la muqueuse rectale. Le retentissement est évalué au cours d'examens radiographiques et échographiques, complétés éventuellement par une cystoscopie.

La radiographie permet de reconnaître les lésions urinaires qui conditionnent le pronostic de la maladie. Une radiographie de l'abdomen sans préparation permet de mettre en évidence des calcifications vésicales en liseré continu ou non, dessinant les contours de la vessie et réalisant un aspect en « coquille d'œuf », ou au maximum l'image classique de la « vessie porcelaine » sur un cliché en réplétion (*fig 5*). Ces calcifications siègent le plus souvent



5 Vessie bilharzienne calcifiée.
A. Vessie pleine, présence d'un liseré calcifié.
B. Vessie vide, amas calcifié sus-pubien (collection du professeur Briant).

dans la sous-muqueuse, respectant longtemps le muscle vésical dont la contractilité est conservée [88]. Les calcifications urétérales sont plus rares (5 %), bilatérales, souvent asymétriques, n'intéressant habituellement que le bas-uretère, et se présentant comme deux fins liserés oblongs irréguliers. L'abondance des calcifications est proportionnelle à la durée et à la gravité de l'infection. Des lithiases vésicales, urétérales, ou des vésicules séminales sont également décrites.

L'échographie est incontournable pour évaluer les répercussions de l'infestation bilharzienne sur l'arbre urinaire. Non contributive pour dépister correctement les calcifications, elle est l'examen de choix, facilement utilisé en zone d'endémie à l'aide d'échographes portables, pour déceler une hydronéphrose uni- ou bilatérale, apprécier le degré de dilatation pyélocalicielle, l'état du parenchyme rénal et évaluer la nature des lésions vésicales [14, 32]. Une classification des lésions ainsi observées peut être réalisée par ordre de gravité croissante au niveau du rein (hydronéphrose légère, débutante ou présence d'un sinus rénal fusiforme ; hydronéphrose modérée mais nette ou dédoublement arrondi du sinus rénal ; hydronéphrose majeure multiloculaire ou aspect en sac anéchogène), ainsi qu'au niveau de la vessie (épaississement irrégulier de la paroi avec muqueuse conservée ; paroi irrégulière mamelonnée ; hypertrophie localisée révélatrice de polypes uniques ou multiples, sessiles ou pédiculés, réguliers ou végétants prédominant dans la région du trigone, du bas-fond ou de la paroi postérieure) [50].

L'urographie intraveineuse permet de juger des conséquences de la sténose des bas uretères en précisant le degré d'urétéro-hydronéphrose habituellement bilatérale et asymétrique, en recherchant une association avec une lithiase urétérale ou pyélique, en évaluant l'excrétion fonctionnelle des reins et en objectivant un reflux vésico-urétéral quasi constant, actif ou passif, au cours d'une cystographie mictionnelle.

La cystoscopie est moins souvent réalisée de nos jours. Elle permet cependant de voir in situ les lésions responsables à différents stades évolutifs :

- stade 1 : muqueuse vésicale érythémateuse parsemée de fines granulations (environ 1 mm) réfringentes en « grains de semoule », correspondant chacune à un granulome bilharzien ;
- stade 2 : muqueuse congestive, parsemée de papules blanchâtres (1 à 2 mm de diamètre) plus ou moins confluentes ;
- stade 3 : présence, au niveau du bas-fond vésical et du trigone, d'une ou plusieurs tumeurs framboisées pseudopolypoïdes, sessiles ou pédiculées, hémorragiques au contact [88].

Parfois, des aspects non spécifiques de cystite hémorragique, pseudomembraneuse ou ulcéreuse faisant craindre un processus néoplasique, peuvent s'observer et faire l'objet de biopsies dirigées qui redressent le diagnostic.

Tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique permettent de retrouver ces aspects lésionnels. Urétérocystographie et urétéropyélographie sont d'indications plus restreintes.

Atteintes de l'appareil génital

Plus fréquemment, chez la femme, peuvent s'observer :

- des lésions basses (70 %) à type de pseudotumeurs végétantes vulvaires, et des lésions congestives ou ulcérovégétantes cervicovaginales, avec hémorragies intermittentes, pouvant se compliquer de fistules vésicovaginales ;
- des lésions hautes d'endométrites ou d'annexite avec inflammation granulomateuse des trompes, pouvant entraîner une obstruction tubaire [67].

La présence d'œufs dans le placenta est fréquente, mais sans conséquence sur le fœtus [93]. Mais si les infections bactériennes sont les plus souvent en cause, l'étiologie bilharzienne n'est pas négligeable dans les grossesses ectopiques, les stérilités secondaires et les avortements dans les zones d'endémie où sévissent *S. haematobium* et *S. intercalatum* [68].

L'homme n'est pas épargné, l'atteinte bilharzienne pouvant s'exprimer sous la forme d'une urétrite purulente ou hémorragique, d'une prostatite, d'une orchépididymite avec funiculite ou d'une atteinte des vésicules séminales (spermatocystite) à l'origine de douleurs à l'éjaculation ou d'une hémospérme. Des calcifications peuvent s'observer radiologiquement.

L'évolution des lésions urogénitales et de leurs séquelles se fait progressivement sur 10 à 15 ans. Longtemps discutée, l'infection par *S. haematobium* est désormais considérée comme facteur de risque néoplasique, comme le suggère la prévalence élevée du cancer de la vessie en zone d'endémie notamment en Égypte, où il représente la tumeur la plus fréquente chez l'homme. Il s'agit essentiellement d'un épithélioma épidermoïde spinocellulaire d'extension locale, peu métastatique. Les signes urinaires non spécifiques cliniques (hématurie, douleurs mictionnelles) ou paracliniques (hypertrophie localisée bourgeonnante ou végétante de la muqueuse vésicale, TDM) retardent le diagnostic, lequel est redressé par une biopsie dirigée au cours d'une cystoscopie [73].

■ Bilharziose hépatosplénique

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). La ponte des œufs débute 2 mois après la transmission, et environ la moitié des œufs se déposent dans les ramifications du système porte, expliquant la topographie hépatosplénique et intestinale des lésions, ainsi que les séquelles entraînées par la formation du granulome bilharzien autour de ces œufs. Il existe une corrélation entre l'intensité de la ponte ovulaire et l'importance des lésions hépatiques^[59]. La sécrétion par le miracidium de substances protéolytiques et cytotoxiques est à la base du pouvoir pathogène des œufs qui vont organiser la formation du granulome^[57]. Débutant autour des granulomes, la fibrose hépatique est particulière car il n'y a pas de processus de régénération, cette fibrose atteignant les espaces portes en respectant 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 engainant les vaisseaux rend compte de l'aspect en « tuyau de pipe » décrit au début du siècle par Symmers^[99] et sa diffusion est proportionnelle à l'intensité de la réponse immunitaire aux antigènes, sous contrôle génétique lié au système *human leucocyte antigen* (HLA)^[47, 51]. 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^[7]. L'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. Des shunts artérioveineux intraspléniques participent également à l'aggravation de l'hypertension portale^[59].

Les cinq espèces de schistosomes sont concernées par ces localisations pathologiques à des degrés variables. 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*.

Clinique de l'atteinte hépatosplénique

Les circonstances de découvertes sont variées : hépatomégalie, altération de l'état général avec fébricule et douleurs abdominales, 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^[58]. 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. L'ascite est beaucoup plus tardive, de même que les manifestations d'insuffisance hépatocellulaire. L'état général est alors très altéré. 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

En raison de l'expression clinique parfois tardive de la bilharziose hépatique, le degré de l'atteinte peut être évalué grâce à l'échographie qui reste la technique de référence pour apprécier l'hypertension portale, grâce à sa grande reproductibilité et à sa simplicité. Différentes classifications échographiques ont été proposées pour quantifier l'importance des anomalies. La classification mise au point par le groupe de travail de l'OMS au Caire en 1991 répartit en quatre stades les anomalies d'échostructure du parenchyme hépatique et celles liées à l'hypertension portale^[15]. 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^[66]. Le critère le plus fiable paraît cependant être la mesure de l'épaisseur des branches portales périphériques, qui semble corrélée avec la gravité de la maladie (*tableau II*). 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^[75]. Bien que séduisante car permettant de calculer un score prédictif de l'existence d'une hypertension portale, l'appréciation de certains paramètres de mesure (structures hyperéchogènes périphériques, veines collatérales) (*fig 6, 7*) 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^[1]. C'est ainsi qu'un score modifié semble permettre de sélectionner tous les sujets porteurs d'hypertension portale (score supérieur ou égal à 4), mais aussi de caractériser dans une zone d'endémie récente et intense, la population à risque (score supérieur ou égal à 2) qu'il faut surveiller médicalement et explorer par endoscopie digestive si une forte présomption clinique fait suspecter une hypertension portale (*tableau III*)^[12, 85].

• 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. Elle permet de réaliser une sclérose ou une ligature des varices.

• Tomodensitométrie

Lorsqu'elle est disponible, 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 une rétraction des feuillettes du mésentère qui donne un aspect de masse habituellement associé à une ascite abondante^[109].

• Résonance magnétique nucléaire

L'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.

Tableau II. – Principales classifications des critères échographiques d'hypertension portale ^[12].

Classification OMS ^[15]		Grades			
Items	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	+	

Classification Atelier Niger ^[75]		Scores	
Items	Absentes = 0 < 2 DS = 0	Présentes = 1 ≥ 2 DS = 2	= à 4 DS = 4 = à 4 DS = 4
Structures hyperéchogènes périphériques			
Épaississement de la paroi des vaisseaux portes			
Diamètre de la veine porte	< 2 DS = 0	≥ 2 DS = 2	
Veines collatérales	Absentes = 0	Présentes = 4	
Ascite	Absente = 0	Présentes = 3	
Total	0 1 2 à 7 = 8		Normal Suspicion de bilharziose Lésions hépatiques dues à <i>S. mansoni</i> idem + hypertension portale

Classification d'Abdel-Wahab ^[1]		Grades			
Items	0	1	2	3	
Épaississement de la paroi des vaisseaux portes	Absent (< 3 mm)	Stade I (3 à 5 mm)	Stade II (5 à 7 mm)	Stade III (> 7 mm)	
Diamètre de la veine porte	< 14 mm	14 à 19 mm	> 19 mm		
Débord splénique	Non	< à 5 cm	> à 5 cm		
Veines collatérales	Absence	Présence	Veine coronaire		

DS : déviation standard.



6 Échographie hépatique avec image d'épaississement en rail des parois d'un vaisseau porte caractéristique d'une bilharziose hépatique (grade 2 de la classification de l'Organisation mondiale de la santé) (collection du docteur Leonetti).

- 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'écartier une pathologie associée (fig 8).



7 Échographie hépatique avec dilatation majeure des vaisseaux portes et épaississement des parois vasculaires caractéristiques d'un grade 3 (classification de l'Organisation mondiale de la santé) (collection du docteur Leonetti).

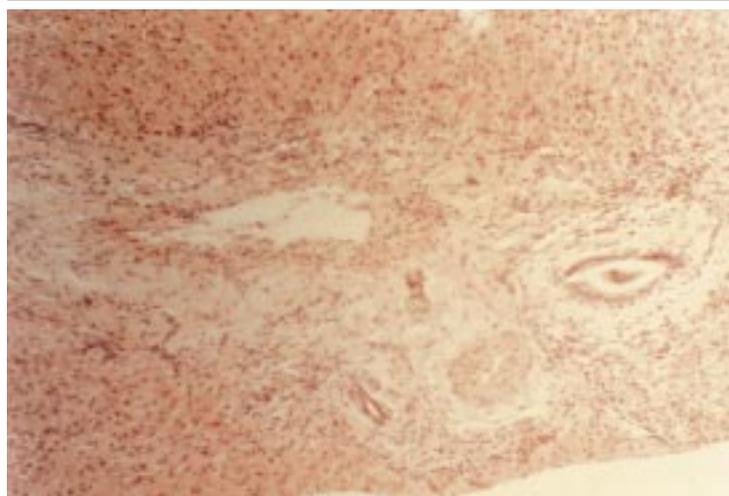
- Évolution de la bilharziose hépatique

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, seraient prédictifs d'un risque important de saignement ^[71]. L'hypersplénisme peut entraîner une pancytopenie qui doit être prise en compte dans les choix thérapeutiques, de

Tableau III. – Score prédictif de la présence d'hypertension portale chez les sujets infectés par *S. mansoni* ^[12].

Épaississement des vaisseaux portes		
Grades 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		
Score		0-8



8 Biopsie hépatique (coloration HES ; G × 100). Sclérose périvasculaire concentrique en « tuyau de pipe » (collection du professeur Klotz).

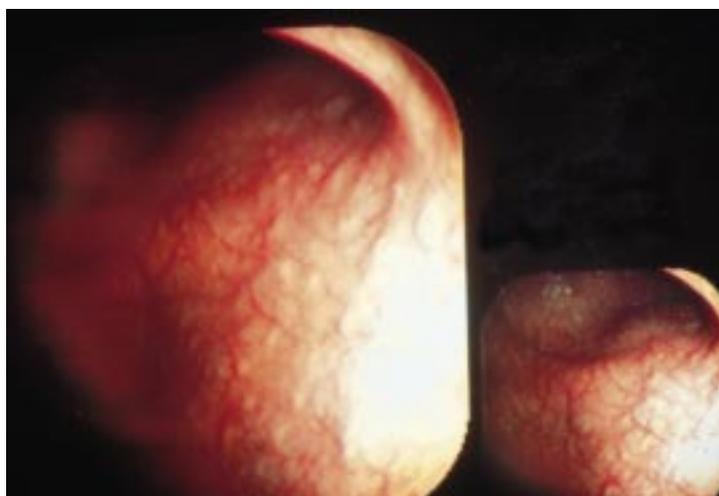
même que l'existence d'une volumineuse splénomégalie, source potentielle de complication mécanique (douleur, compression, rupture). De rares cas de lymphomes spléniques ont également été rapportés, associés à la maladie ^[35].

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, bénéficiant d'une courte corticothérapie. Cependant, tout épisode de décompensation doit faire rechercher une affection associée, notamment une hépatite chronique virale. *S. japonicum* a comme particularité d'entraîner plus rapidement que les autres schistosomoses une atteinte hépatique sévère et compliquée.

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 la plupart des auteurs, il semble bien acquis désormais 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 ^[21]. Le rôle direct de la schistosomose dans la carcinogenèse est d'autant moins probable qu'elle respecte très longtemps les hépatocytes.

■ **Localisations au niveau du tractus digestif**

La migration des vers adultes dans les différents territoires veineux du tractus intestinal varie selon l'espèce en cause : *S. mansoni* se



9 Aspect granité caractéristique de la muqueuse rectale. Bilharziose à *S. mansoni* (collection du professeur Klotz).

retrouve préférentiellement dans les veines drainant le côlon, *S. intercalatum* et *S. haematobium* dans celles du rectosigmoïde, *S. japonicum* et *S. mekongi* dans tous les territoires veineux intestinaux, avec une prédilection pour les veines de l'iléon. L'élimination des œufs dans la lumière colique est une constante de toutes les bilharzioses. Mais, bien que les manifestations digestives soient communes, leur fréquence et leur intensité varient selon l'espèce : *S. intercalatum* donne plus souvent que *S. mansoni* une symptomatologie intestinale, qui n'est qu'occasionnelle pour les autres espèces. Il s'agit de douleurs abdominales souvent localisées dans la fosse iliaque gauche, de diarrhées glairosanglantes, de rectorragies isolées parfois abondantes et spoliatrices, notamment pour *S. intercalatum*. D'autres tableaux cliniques plus rares ont été rapportés plus particulièrement avec *S. mansoni*, rendant compte des différentes localisations possibles à tous les niveaux du tractus digestif : appendicite bilharzienne ^[39], occlusion intestinale secondaire à une tumeur granulomateuse ^[42], duodénite consécutive au développement de shunts portosystémiques ^[28], entéropathie exsudative par granulomatoses jéjuno-iléale, bilharziomes pancréatiques asymptomatiques.

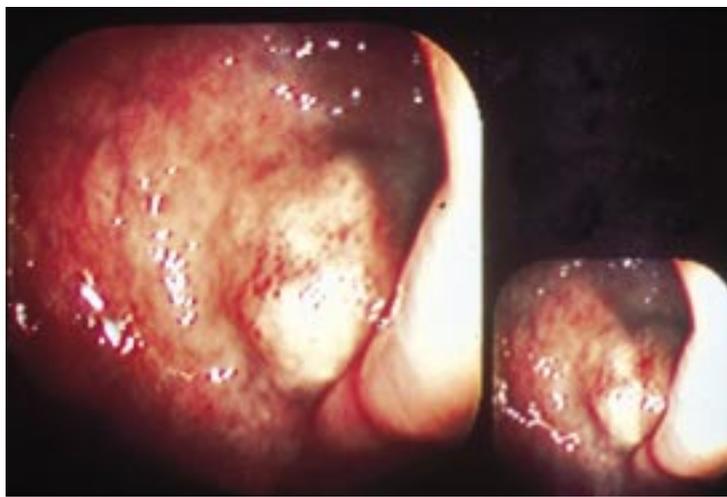
Aspects endoscopiques

La rectosigmoïdoscopie permet d'observer des lésions quelle que soit l'espèce en cause. Dans 50 % des cas, la muqueuse est macroscopiquement normale, alors que la biopsie révèle la présence de nombreux œufs ^[56]. De nombreux aspects pathologiques ont été décrits sous la forme de :

- lésions spécifiques, expression macroscopique du granulome bilharzien : granulations blanchâtres (20 à 40 %) saupoudrant une muqueuse congestive, pouvant ou non confluer, réalisant alors des images en pastille ou en tache de bougies, polypes bilharziens jaunâtres à large base, à l'origine parfois d'un syndrome occlusif, notamment en Égypte où le taux de prévalence de la bilharziose à *S. mansoni* est très élevé (fig 9, 10) ^[60] ;
- lésions non spécifiques : hyperhémie de la muqueuse, souvent associée à des varicosités rectales (20 à 30 %), suffusions hémorragiques (20 %), ulcérations de taille variable (5 à 20 %) ;
- des rectites graves associant granulations, ulcérations et suffusions hémorragiques ont été rapportées, même avec *S. haematobium*.

Dégénérescence de la bilharziose intestinale

Le voisinage de polypes adénomateux aux côtés de polypes bilharziens a été observé plus fréquemment chez les malades atteints par *S. japonicum* que dans une population témoin, notamment dans certaines régions d'endémie à *S. japonicum*, où le taux de prévalence du cancer rectocolique atteint 44 pour 100 000 habitants (alors qu'il est de 30 pour 100 000 aux États-Unis). En outre, dans un travail



10 Polype bilharzien de la charnière rectosigmoïdienne. Bilharziose à *S. mansoni* (collection du professeur Klotz).

portant sur l'examen histologique de 1 200 biopsies rectales (et pièces de colectomie), provenant de malades atteints de schistosomiase, il a été observé sur 37,1 % des prélèvements une néoplasie du côlon [41]. Comme cela a déjà été rapporté dans la rectocolite hémorragique, il semble que l'inflammation chronique puisse être responsable à long terme de dysplasie épithéliale puis de néoplasie [20, 72].

■ Manifestations associées à l'atteinte hépatique

Atteinte rénale

Elle survient dans 12 à 15 % des bilharzioses hépatiques à *S. mansoni*, et se manifeste par une glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'immunoglobuline A (IgA) ou membranoproliférative [63]. 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

Elles 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

Elles 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/jour par couple) sont plus souvent des lésions vasculaires par obstruction capillaire responsables 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 [38]. 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



11 Bilharziose cutanée à *S. Haematobium*, prurigo en « éclaboussures » (collection du docteur Grossetête).

20 à 40 % des patients infectés par *S. mansoni* [61]. 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

Elles sont relativement rares et de diagnostic difficile. Leur aspect clinique est variable, lié aux différentes phases du cycle parasitaire [46, 55]. En dehors de la dermatite cercarienne déjà décrite au cours de la phase d'invasion, deux 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.

Les lésions cutanées extragénitales semblent plus fréquentes avec *S. mansoni* qu'avec *S. haematobium*. 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 11). Elles peuvent confluer entre elles, se recouvrir de squames ou se lichenifier.

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 (fig 12).

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 [44].

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 [79].

La bilharziose médullaire, peu fréquente (60 cas décrits en 20 ans) [4], mais régulièrement rapportée, est due quasi exclusivement à *S. mansoni* et *S. haematobium*, les cas dus à *S. japonicum* étant



12 Bilharziose génitale à *S. Haematobium, pseudopapillomateuse* (collection du docteur Grossetête).

exceptionnels^[34]. La contamination 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 radiculaire. 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 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^[8].

• 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^[80, 101].

■ Infections bactériennes associées^[43]

Les bilharzioses semblent responsables d'une résistance pseudo-apparente aux antibiotiques de certaines infections dues à des salmonelles (fièvre typhoïde, septicémie, infection urinaire) ou à des klebsielles. Toutes les espèces de schistosomes sont concernées. Bien que les mécanismes de l'interaction parasite-bactérie soient assez mal connus, des études en microscopie électronique montrent, sur la paroi externe des vers adultes, une fixation élective des bactéries par l'intermédiaire de leurs pili^[13]. C'est ainsi que des schistosomes porteurs de bactéries peuvent réaliser de véritables corps étrangers intravasculaires, responsables de décharges bactériennes répétées. Dans ces cas, le traitement concomitant de la bilharziose est indispensable pour obtenir la guérison de l'infection bactérienne.

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^[108].

■ Chez l'Européen revenant d'un bref séjour en zone d'endémie

Le diagnostic doit être évoqué devant les manifestations immunoallergiques de la phase d'invasion :

– fièvre à 39 °C associée à une hépatosplénomégalie et éventuellement à une diarrhée, réalisant le tableau de « fièvre de safari » ;

– bronchopneumopathie aiguë bilatérale avec infiltrats labiles, ou miliaire à gros nodules dans un contexte fébrile.

Ces signes sont associés à une hyperéosinophilie sanguine.

Le diagnostic est fortement suspecté par l'anamnèse, qui découvrira la notion de bain infestant en eau douce.

■ Chez l'autochtone en zone d'endémie ou chez un sujet ayant longtemps séjourné dans une région infestée

Les circonstances de diagnostic sont multiples et plus ou moins spécifiques d'un type de schistosome :

– des signes urinaires à type de dysurie, d'hématurie, de pollakiurie ; des douleurs abdominopelviennes ; des troubles de l'éjaculation, font penser à une atteinte par *S. haematobium* ;

– une diarrhée volontiers glairo-sanglante ou des rectorragies peuvent faire évoquer une bilharziose à *S. intercalatum* ou *S. mansoni* ;

– une hépatosplénomégalie avec signes d'hypertension portale d'apparition rapide, sans notion d'œnolisme ou de portage chronique du virus B, peut faire évoquer une bilharziose hépatosplénique à *S. mansoni* ou *S. japonicum*, selon la provenance du malade ;

– un tableau de cœur pulmonaire chronique, associé le plus souvent à une hépatosplénomégalie, est parfois un mode révélateur de bilharziose à *S. mansoni* ou *S. japonicum* ;

– un prurigo en « bouquets » thoraciques ou des lésions végétantes périnéogénitales chez un malade en provenance d'Afrique pourront évoquer une bilharziose cutanée à *S. haematobium* ou *S. mansoni*,

– la découverte, à l'occasion d'un bilan systématique, d'œufs de bilharzies dans les selles ou les urines.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Idéalement, les tests diagnostiques doivent avoir une sensibilité et une spécificité performantes permettant d'identifier les sujets infectés. Le clinicien en attend d'autres informations, telles que l'intensité et l'activité de l'infection, l'évaluation des lésions morbides et l'efficacité du traitement^[105]. En outre, dans une optique de lutte contre l'endémie, les tests doivent pouvoir être utilisés dans les enquêtes impliquant un grand nombre d'examenés. À ces exigences techniques s'ajoute le fait qu'à la chronologie d'installation de la parasitose correspond une cinétique des résultats des explorations biologiques, et que la valeur des différentes méthodes varie selon la population à laquelle s'adressent les examens.

■ Méthodes diagnostiques

Méthodes indirectes

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, parce que ses valeurs ne sont pas nécessairement très élevées. Une importante augmentation du chiffre des éosinocytes, atteignant 10 000 à 15 000 éosinocytes/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'infections peu importantes. 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'évolution se fait vers une normalisation du chiffre des éosinocytes 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.

L'intérêt de l'éosinophilurie a été évalué dans le cadre de l'infection par *S. haematobium*. En zone d'endémie, une éosinophilurie supérieure à 5 % peut être considérée comme significative, en raison d'une bonne corrélation avec l'excrétion d'œufs^[52]. L'éosinophilurie, quantifiée par le dosage de la protéine cationique de l'éosinocyte, serait un bon marqueur de l'infection par *S. haematobium*, mais aussi des lésions inflammatoires de la paroi vésicale^[82].

Méthodes immunologiques

Les méthodes immunologiques se limitent encore au diagnostic indirect par la mise en évidence des anticorps spécifiques, le dosage des antigènes circulants en particulier CAA (*circulating anodic antigen*) et CCA (*circulating cathodic antigen*) n'étant encore réalisés que par un nombre limité de laboratoires.

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 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) ont une sensibilité qui varie de 60 à 90 % selon l'antigène utilisé et l'espèce de schistosome en cause.

L'immunofluorescence indirecte 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^[36].

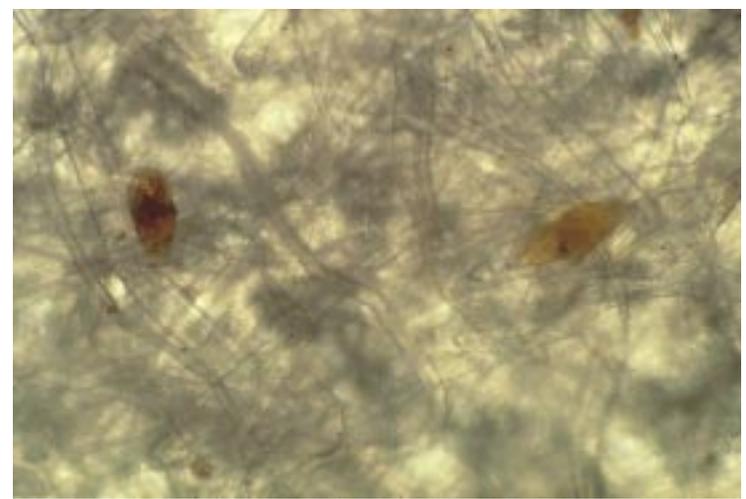
La technique d'« enzyme-linked immunosorbent assay » (Elisa), utilisant un antigène soluble d'œuf de *S. mansoni*, a une sensibilité de 98 % et une spécificité de 95 %. Les résultats sont d'autant meilleurs que l'on est en phase aiguë^[105].

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

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^[29], aussi la pratique simultanée de deux réactions et une interprétation respectant rigoureusement les seuils de positivité doivent être systématiques. 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^[48]. 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 sécrètent 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



13 Filtration des urines sur membranes. Présence d'œufs de *Schistosoma haematobium* (coloration par le Lugol, G x 100) (collection du professeur Martet).

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. On recherche essentiellement le CAA et le CCA, ainsi nommés en raison de leur mobilité électrophorétique^[105]. 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^[62], sauf pour *S. mekongi* pour lequel les études manquent.

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'antigènes circulants CAA et CCA dans le sang et les urines est détectable respectivement 3 et 5 semaines après l'infection^[104]. Quantitativement, le résultat est étroitement corrélé à l'excrétion des œufs^[9], aux lésions tissulaires dans les formes chroniques^[49] et chute rapidement après un traitement efficace.

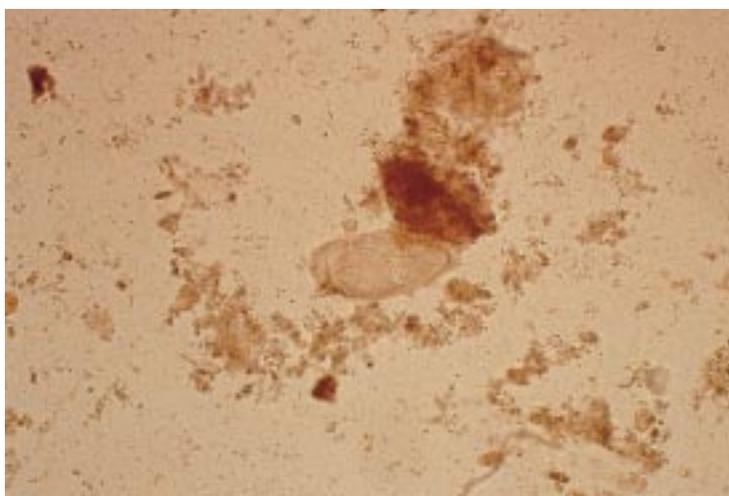
Techniques parasitologiques

Celles-ci reposent sur la mise en évidence des œufs. 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 difficile, d'une part parce que la densité parasitaire dans les excréta est faible, d'autre part parce que l'émission des œufs est discontinue^[104]. La mise en évidence à l'état frais d'un œuf doit s'accompagner d'une étude de la vitalité de l'œuf. 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 dans l'eau surnageante^[87].

Dans les urines, l'excrétion des œufs de *S. haematobium* varie selon l'activité physique et la concentration des urines. Le prélèvement est donc profitablement réalisé sur les urines de fin de miction et après un effort physique. Ces variations peuvent être importantes, et rendent compte de la difficulté à standardiser le protocole de recueil des urines quand on souhaite pratiquer une étude quantitative. Le culot de centrifugation est examiné entre lame et lamelle en totalité. Les techniques de filtration sur membranes (fig 13) permettent une meilleure quantification de l'ourie.

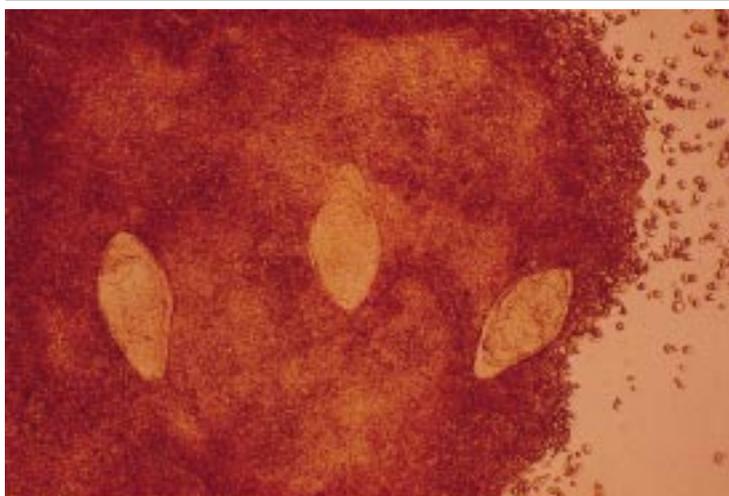
Dans les selles, les œufs des cinq espèces pathogènes peuvent être recherchés (fig 14). Mais quand l'infection est peu intense, leur mise



14 Examen de selles : œufs de *Schistosoma mansoni* (état frais ; G × 250) (collection du professeur Martet).



16 Examen de biopsie rectale à l'état frais : œufs de *Schistosoma intercalatum* (état frais ; G × 100) (collection du professeur Klotz).



15 Examen de biopsie rectale à l'état frais : œufs de *Schistosoma haematobium* (état frais ; G × 250) (collection du professeur Martet).



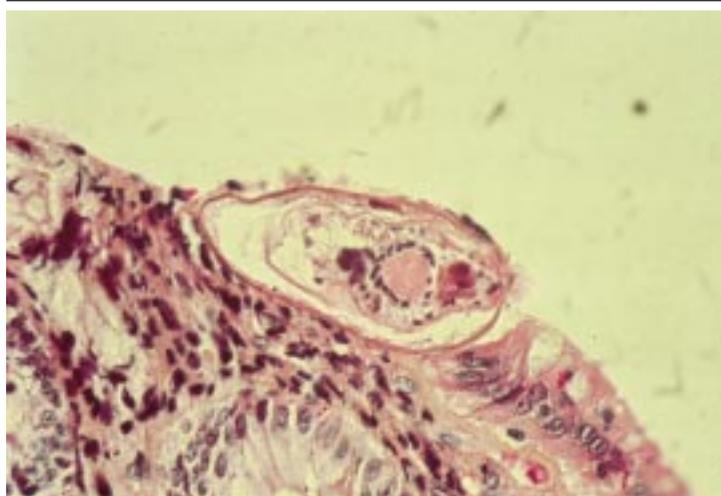
17 Examen de biopsie rectale à l'état frais : œufs de *Schistosoma mekongi* calcifiés (état frais ; G × 250) (collection du professeur Martet).

en évidence est difficile, d'autant que l'excrétion est discontinue, en particulier pour *S. japonicum*^[108]. En conséquence, le simple examen parasitologique a une sensibilité insuffisante que pallient une étude après concentration et la répétition des examens de selles. La méthode d'enrichissement de Kato, 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^[31] avant de rendre un résultat parasitologique négatif.

La *biopsie rectale* est la méthode de recherche la plus sensible, équivalente à une série de trois analyses de selles^[60]. 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 15, 16, 17). On peut s'aider d'une coloration au Lugol double.

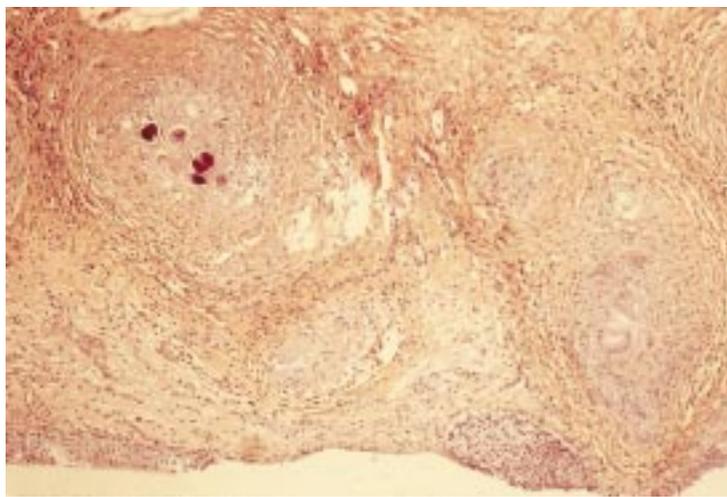
Apport de l'anatomie pathologique

Dans un but diagnostique, c'est essentiellement une biopsie rectale qui est réalisée, mais les techniques histologiques sont moins performantes que l'examen à l'état frais. L'identification de l'œuf est 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 18). On peut s'aider d'une recherche de l'acido-alcool-résistance

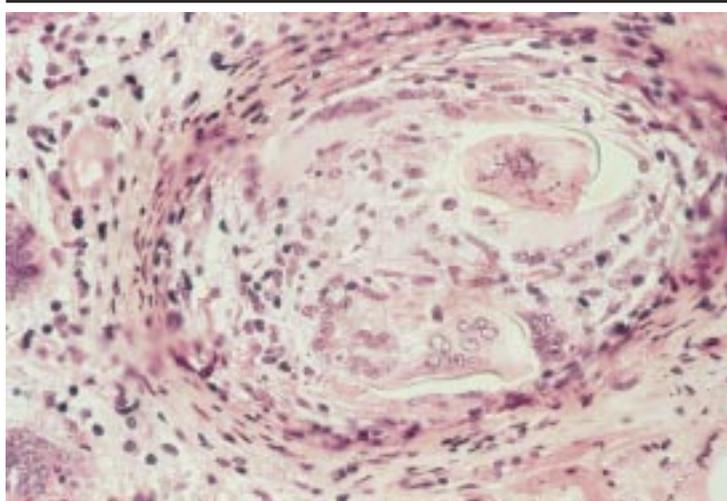


18 Examen de biopsie rectale : œufs de schistosomes affleurant à la surface de la muqueuse colique (coloration HES ; G × 400) (collection du professeur Martet).

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. De nombreux autres prélèvements peuvent être retrouvés porteurs d'œufs de schistosome : ponction-biopsie hépatique, pièces d'appendicectomie, de colectomie, biopsie vésicale en particulier^[86].



19 Examens de la paroi vésicale : multiples granulomes bilharziens à *S. Haematobium* dans la paroi vésicale (coloration HES ; G \times 100) (collection du professeur Martet).



20 Granulome bilharzien : un œuf est englobé par des cellules géantes (coloration HES ; G \times 400) (collection du professeur Martet).

Il existe un grand polymorphisme des aspects macroscopiques qui peut en imposer pour une inflammation spécifique ou faire redouter une tumeur maligne (fig 19). 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-Hoeppli). Il peut être englobé dans un granulome jeune de type exsudatif avec un halo central de nécrose. Autour s'organisent les éléments d'un granulome nodulaire à composante histiocytaire et polynucléaire éosinophile. À la phase intermédiaire, le granulome diminue de taille, et macrophages et fibroblastes deviennent prédominants (fig 20). À la phase chronique, la fibrose prédomine. Dans chaque organe, 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. La confluence des granulomes entraîne la formation d'une fibrose extensive. 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 [19].

STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES

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

■ Chez un voyageur de retour d'une zone d'endémie

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 valeur d'orientation qui doit conduire, dans le contexte épidémiologique, à la demande d'examen immunologiques. La recherche des anticorps spécifiques est un examen très contributif, chez le voyageur ne résidant pas habituellement en zone d'endémie. Les recherches d'antigènes CAA et CCA sont à ce stade plus souvent positives dans le sérum que dans les urines [105]. 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 soient compatibles 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 avec une infection peu intense. L'émission des œufs dans les excréta 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 et les tests de recherche des antigènes CAA et CCA 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 permettent 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 de la ou des espèces de schistosomes présentes et de 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 [16]. 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 [31]. 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 [15, 16].

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 [26]. 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 [64]. 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 éliminée 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 syncythial. 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, un nouveau traitement guérit 80 à 100 % des patients qui continuent à excréter des œufs [40].

L'absence d'incident sévère prouve l'excellente tolérance médicamenteuse. Les quelques effets secondaires sont discrets ou transitoires, et disparaissent 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 ni la personne âgée. À ce jour, on n'a pas signalé de complication chez les femmes enceintes ayant consommé le médicament par inadvertance. Par précaution, on évite toutefois sa prescription pendant le 1^{er} trimestre de grossesse.

Oxamniquine (Vansil®)

La molécule a comme formule chimique : [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 limité à *S. mansoni*, peut-être en raison d'une plus grande concentration du produit sans 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 % [97]. 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 à 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-orangée 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 aux schistosomes est confinée à l'hycanthone et à l'oxamniquine [25]. La résistance au praziquantel est décrite en laboratoire sur l'animal, mais aucun cas n'a encore été rapporté chez l'homme [64]. 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 [97]. 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. À cet égard, arthémeter possède une action antischistosomale contre *S. mansoni* et *S. japonicum*. Les travaux sur *S. haematobium* sont en cours. La molécule a montré son efficacité en empêchant le développement de *S. mansoni* chez l'animal, à condition d'être utilisée dans le mois suivant l'infection et particulièrement entre la 3^e et la 4^e semaine, avec un taux de réduction parasitaire entre 75 et 82 % [92]. Une récente étude a évalué l'effet préventif de l'artémisinine 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 de réserve et qu'il y a un risque de susciter des résistances à ce produit en Afrique Noire. Concernant *S. japonicum*, les résultats des expérimentations animales sont en faveur du bénéfice d'une association praziquantel-artémether sur l'infection [107].

■ Conduite du traitement

Formes aiguës immunoallergiques

Une courte corticothérapie devrait être administrée préalablement au traitement schistosomicide, à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 5 à 10 jours. L'influence du traitement antibilharzien n'est en effet pas négligeable dans la recrudescence ou l'aggravation des symptômes en phase précoce, par lyse brutale des parasites et libération de complexes immuns [3]. La corticothérapie, qui n'est pas recommandée en monothérapie, permet alors d'atténuer les signes cliniques et la fièvre. Il est conseillé de décaler l'instauration du traitement antibilharzien de cette préparation corticoïde. Ainsi,

lorsque la phase d'invasion est bruyante, il vaut mieux surseoir au traitement antiparasitaire jusqu'à sédation des signes cliniques, et attendre que les corticoïdes atténuent la symptomatologie. L'antiparasitaire n'est introduit qu'à demi-dose, la posologie entière n'étant délivrée que 15 jours plus tard, puis 1 à 2 mois après. Bien qu'il n'existe pas de schéma clairement défini, ni d'essai thérapeutique publié, ces règles de précaution sont recommandées [65].

Période d'état

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 prise en charge des lésions neurologiques (myélopathie, méningoradiculite) est plus délicate. Elle associe une corticothérapie (1 mg/kg/j pendant 14 jours) au praziquantel (40 mg/j pendant 1 à 7 jours). La corticothérapie seule donne une efficacité rapide mais incomplète. Dans les formes modérées, le praziquantel est utilisable sans corticothérapie associée.

Cas particuliers

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.

Traitement médical des complications

L'endoscopie digestive haute réalisée lors du bilan d'une bilharziose hépatique ou lors d'une hématomérose peut mettre en évidence des varices œsophagiennes volumineuses qui peuvent être traitées soit par sclérose, soit par ligature selon les habitudes du centre de référence. Il ne semble pas y avoir de différence significative de résultats entre les deux méthodes [94]. Un traitement par β -bloqueurs de type propranolol est mis en place seul ou en adjuvant du geste instrumental, en l'absence de contre-indication, tout en sachant que ce type de traitement au long cours en zone d'endémie pose des problèmes d'observance.

■ Surveillance après traitement

La surveillance post-thérapeutique varie selon le 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 malades 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 au 6^e mois. Une persistance de l'excrétion des œufs prolongée de plusieurs mois peut rendre nécessaire 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 la 4^e semaine pour disparaître lentement en 2 à 3 ans.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Les bilharzioses anciennes sont caractérisées par les séquelles induites par la fibrose pour lesquelles les traitements médicaux ne peuvent apporter de solution. Le traitement chirurgical est souvent le recours, tant pour pallier aux complications de l'hypertension portale que pour corriger les lésions du tractus urinaire.

■ Traitement de l'hypertension portale

Le traitement chirurgical reste la référence, d'autant que la fonction hépatocellulaire reste longtemps préservée dans cette affection. Trois

interventions sont pronées : la dévascularisation œsogastrique avec splénectomie (EGDS), le shunt spléno-rénal proximal avec splénectomie (PSS), et le shunt spléno-rénal distal avec conservation de la rate (DSS), appelé intervention de Warren. Les études comparatives, avec suivi à long terme des patients [81], convergent pour abandonner le shunt spléno-rénal proximal. Le choix entre les deux autres méthodes est affaire d'école. Les auteurs égyptiens penchent pour l'intervention de Warren. Le taux d'encéphalopathies postopératoires n'étant que de 4,4 %, la thrombose du shunt de 7 % et l'efficacité sur la récurrence d'hémorragie de 91 %. Les Brésiliens restent attachés à la dévascularisation œsogastrique avec splénectomie suivie de sclérose des varices œsophagiennes en cas de récurrence, en raison des taux moindres de mortalité et d'encéphalopathies [27].

■ Traitement des séquelles urogénitales

Les lésions urologiques se traduisent surtout par une sténose sévère de l'urètre ou de l'uretère, une sclérose du col vésical, avec ou sans hydronéphrose et des bilharziomes. Le but thérapeutique prioritaire est de sauver le rein et de prévenir l'insuffisance rénale. En zone d'endémie, le traitement doit tenir compte du contexte, de la difficulté de surveillance postopératoire, et de l'absence de réanimation lourde en dehors de quelques grands centres. Dans tous les cas, le bilan préopératoire évalue la lésion et son retentissement, avec une attention toute particulière sur la recherche d'une lithiase, d'un rétrécissement urétral ou d'un cancer de la vessie associé. La fonction rénale doit être correctement évaluée car la nature du geste peut en dépendre. Selon la nature lésionnelle il s'agit, par exemple, d'une néphrostomie, d'une résection suture de l'uretère, d'une résection-réimplantation urétérale dans une corne vésicale, d'une urétroplastie, d'une cystoplastie, d'une iléo-urétéro-plastie, d'une résection endoscopique du col vésical, ou encore d'une résection-électrocoagulation d'un bilharziome.

Les lésions génitales proliférantes, en particulier annexielles, relèvent d'une plastie tubaire.

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 [53], 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 200 millions de personnes infectés, surtout en Afrique [24]. L'éradication ne peut être envisagée que dans des conditions géoclimatiques et socioéconomiques très favorables [100].

PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

■ Prophylaxie de l'infection

Elle 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 reposé 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 avec l'intensité de l'infection [102], puis se frotter énergiquement avec une solution savonneuse ou alcoolique.

■ **Prophylaxie de la maladie**

Il peut être proposé une prophylaxie de la maladie par prescription, au retour de la zone d'endémie, d'un 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**

Elle fait intervenir au premier chef le traitement des malades, qui participe aussi de 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 [11, 22, 23]. Le traitement fait appel essentiellement au praziquantel [106]. En ce qui concerne *S. japonicum*, l'intérêt du traitement médical du réservoir de parasite humain 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**

Elle comporte deux volets. Le premier, la destruction des mollusques hôtes intermédiaires, se pratique essentiellement à l'aide de molluscicides. 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 [90]. 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 second 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 doute importante et ses résultats durables. Mais elle est très longue à porter ses fruits et, dissociée d'une amélioration des conditions de vie, 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**

Elle ramène aux notions ici inapplicables de prophylaxie individuelle. En effet, supprimer tout contact avec une eau douce

contenant des mollusques infestés est efficace [102], mais impossible, car le point d'eau est le lieu incontournable de nombreuses activités professionnelles et ménagères que l'on ne peut supprimer. Une mesure alternative est de promouvoir le creusement de puits, l'aménagement des points d'eau de surface. 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 parasites, 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 centaines 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 [11]. 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 [18]. 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* [17]. 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 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 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.

Références

- [1] Abdel-Wahab MF, Esmat G, Farrag A, El-Borsey YA, Strickland GT. Grading of hepatic schistosomiasis by use of ultrasonography. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46 : 403-408
- [2] Abel L, Marquet S, Chevillard C, Mae Lwali NE, Hillaire D, Dessein A. Prédisposition génétique à la bilharziose chez l'homme : méthodes de recherche et application à l'étude de l'infection par *S. mansoni*. *J Soc Biol* 2000; 194 : 15-18
- [3] Algayres JP, Daly JP, Laverdant C. Formes aiguës de primo-invasion bilharzienne. *Rev Prat* 1993; 43 : 440-443
- [4] Alla PH, Valance J, Drouet A. Méningomyéloradiculite bilharzienne. *Méd Armées* 1998; 26 : 3-6
- [5] Almeda J, Corachan M, Sousa A, Ascaso C, Carvalho JM, Rollinsom D et al. Schistosomiasis in the Republic of Sao Tome and Principe: Human studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88 : 406-409
- [6] Ambroise Thomas P, Goullier A, Bonneville B, Couderc P. Bilharziose à *Schistosoma mansoni* évolutive 30 ans après l'infestation. *Nouv Presse Méd* 1979; 8 : 41
- [7] Andrade ZA, Guerret S, Fernandes AL. Myofibroblasts in schistosomal portal fibrosis of man. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 : 87-93
- [8] 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 : 479-487
- [9] Barsoum IS, Colley DG, Kamal KA. *Schistosoma mansoni*: detection of circulating antigens in murine schistosomiasis by antigen-capture sandwich ELISA using a monoclonal antibody. *Exp Parasitol* 1990; 71 : 107-113
- [10] Bavia ME, Hale LF, Malone JB, Braud DH, Shane SM. Geographic information systems and the environmental risk of schistosomiasis in Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60 : 566-572
- [11] Bonnard P, Kalach N, Cadranel JF, Remue F, Riveau G, Capron A. Manifestations digestives et hépatiques de la bilharziose. *Gastroentérol Clin Biol* 2000; 24 : 409-419
- [12] Bonnard P, Lanuit R, Dompnier JP, Remoue F, Diop A, Ly A et al. Critères échographiques prédictifs d'hypertension portale due à *S. mansoni* dans une zone d'endémie récente. *Méd Trop* 2000; 60 : 43-46
- [13] Bouillard C, Miegerville M, Vermeil C. Études in vivo et in vitro des relations entre schistosoma et certaines souches d'entérobactéries. *Bull Soc Pathol Exot* 1982; 75 : 426-433
- [14] Burki A, Tanner M, Burnier E. Comparison of ultrasonography, intravenous pyelography and cystoscopy in detection of urinary tract lesions due to *S. haematobium*. *Acta Trop* 1986; 43 : 130-151
- [15] 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
- [16] Campagne G, Vera C, Barkire H, Tinni A, Tassie JM, Garba A et al. Évaluation préliminaire des indicateurs utilisables au cours d'un programme de lutte contre la bilharziose urinaire au Niger. *Méd Trop* 1999; 59 : 243-248
- [17] Capron A. Schistosomiasis : forty years war on the worm. *Parasitol Today* 1998; 14 : 379-384
- [18] Capron A, Dessaint JP, Capron M, Bazin H. Specific IgE antibodies in immune adherence of normal macrophages to *S. mansoni* schistosomules. *Nature* 1975; 253 : 474-475
- [19] Cheever AW. Decalcification of schistosome egg during staining of tissue sections: a potential source of diagnostic error. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35 : 959-961
- [20] Chen MC, Chang PY, Chuang CY, Chen YJ, Wang FP, Tang YC et al. Colorectal cancer and schistosomiasis. *Lancet* 1981; 1 : 971-973
- [21] Chen MG, Mott KE, Wang KH, Kane M. Hepatitis B and schistosomiasis: interaction or no interaction? *Trop Dis Bull* 1993; 90 : R97-R115
- [22] Chippaux JP, Campagne G, Garba A, Vera C. Intérêt des indicateurs d'évaluation rapide au cours de la surveillance d'un traitement à large échelle contre *Schistosoma haematobium*. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; 94 : 36-41
- [23] Chippaux JP, Garba A, Boulanger D, Ernoult JC, Engels D. Réduire la morbidité des schistosomoses : compte rendu d'un atelier d'experts sur le contrôle des schistosomoses réunis au CERMES (15-18 février 2000, Niamey, Niger). *Bull Soc Pathol Exot* 2000; 93 : 356-360
- [24] Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2000; 77 : 41-51
- [25] Cioli D, Pica-Mattocia L, Archer S. Drug resistance in schistosomes. *Parasitol Today* 1993; 9 : 162-166
- [26] Cioli D, Pica-Mattocia L, Archer S. Antihistosomal drugs: past, present... and future? *Pharmacol Ther* 1995; 68 : 35-85
- [27] Conn HO. Randomized comparison of three types of surgery in schistosomal portal hypertension: many fewer answers than questions. *Hepatology* 1994; 20 : 526-528
- [28] Contractor QQ, Benson L, Schulz TB, Contractor TQ, Kasturini N. Duodenal involvement in *S. mansoni* infection. *Gut* 1988; 29 : 1011-1012
- [29] Correa-Oliveira R, Malaqias LC, Falcao 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 : 171-177
- [30] Davis GM, Kitikoon V, Temcharoen P. Monograph on "Lithoglyphopsis" aperta, the snail host of Mekong river schistosomiasis. *Malacologia* 1976; 15 : 241-287
- [31] De Vlas J, Gryseels B, Van Ostermarssen GJ, Polderman AM, Habbema JD. A pocket chart to estimate true *Schistosoma mansoni* prevalences. *Parasitol Today* 1993; 9 : 305-307
- [32] Doehring-Schwerdfeger E, Kardoff R. Ultrasonography in schistosomiasis in Africa. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995; 90 : 141-145
- [33] Doenhoff, Kimani G, Cioli D. Praziquantel and the control of schistosomiasis. *Parasitol Today* 2000; 16 : 364-366
- [34] Donnet A, Verrot D, Graziani N, Dufour H, Grisoli F, Weiller PJ. Méningoradiculite et bilharziose. *Rev Méd Interne* 1995; 16 : 344-346
- [35] Dunn M, Kamel R. Hepatic schistosomiasis. *Hepatology* 1981; 1 : 653-661
- [36] Dunne DW, Hagan P, Abath FG. Prospects for immunological control of schistosomiasis. *Lancet* 1995; 345 : 1488-1492
- [37] Duong TH, Barrabas A, Bacq Y, Fournon M, Combescot CH. La bilharziose à *Schistosoma mekongi* le long du fleuve Mekong et de ses affluents Mun et Tonle Sep. *Méd Trop* 1987; 47 : 321-328
- [38] Duvic C, Nedelec G, Debord T, Herody M, Didelot F. Néphropathies parasitaires importées : mise au point à partir de la littérature récente. *Néphrologie* 1999; 20 : 65-74
- [39] Duvie SO, Diffang C, Guirguis MN. The effects of *S. haematobium* infestation on the vermiform appendix: the Nigerian experience. *J Trop Med Hyg* 1987; 90 : 13-18
- [40] Elliott DE. Schistosomiasis. Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25 : 599-625
- [41] El-Masry NA, Farid Z, Bassily S, Kilpatrick ME, Watten RH. Schistosomal colonic polyposis: clinical, radiological and parasitological study. *J Trop Med Hyg* 1986; 89 : 13-17
- [42] Fedail SS, Gadir AF. The pathology of the small intestine in human *Schistosomiasis mansoni* in the Sudan. *Trop Med Parasitol* 1985; 36 : 94-96
- [43] Gendrel D. Interactions des salmonelles et des bilharzies. *Rev Prat* 1993; 43 : 450-452
- [44] Goasgen J, Antoine HM, Saliou P. Bilharziose cérébrale à *Schistosoma mansoni*. *Rev Neurol* 1984; 140 : 293-295
- [45] 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 Méd Interne* 1987; 8 : 379-382
- [46] Grossetete G, Diabate I, Pichard E, Keita S, Vignon M, Meyran M. Manifestations cutanées des bilharzies. À propos de 24 observations au Mali. *Bull Soc Pathol Exot Filiale* 1989; 82 : 225-232
- [47] Hafez M, Aboul Assan S, El-Tahan H. Immunogenetic susceptibility for post-schistosomal hepatic fibrosis. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 44 : 4234-4233
- [48] Hamilton JV, Klunkert M, Doenhoff MJ. Diagnosis of schistosomiasis: antibody detection, with notes on parasitological and antigen detection methods. *Parasitology* 1998; 117 (suppl) : S41-S57
- [49] Hassan MM, Hegab MH, Soliman SZ, Gaber OA, Shalaby MM, Kamel FM. Relation between circulating antigen level and morbidity in *Schistosoma mansoni*-infected children evaluated by ultrasonography. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61 : 635-638
- [50] Heurtier Y, Lamothe F, Develoux M. Urinary tract lesions due to *S. haematobium* infection assessed by ultrasonography in a community based in Niger. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35 : 1163-1172
- [51] Hirayama K, Matsushita S, Kikuchi I, Iuchi M, Otha N, Sasaki T. HLA-DQ in epistatic to HLA-DR in controlling the immune response to *Schistosoma* antigen in humans. *Nature* 1987; 327 : 426-430
- [52] Issa RM, Shalaby MA. Eosinophilia as a diagnostic value in patients suffering from *Schistosomiasis haematobium* comparing to eosinophiluria and egg count in the urine. *J Egypt Soc Parasitol* 1999; 29 : 431-449
- [53] Jordan P. From Katayama to the Dakhla Oasis: the beginning of epidemiology and control of bilharzia. *Acta Trop* 2000; 77 : 9-40
- [54] 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 : 389-396
- [55] Kick G, Schaller M, Korting HC. Late cutaneous schistosomiasis representing an isolated skin manifestation of *S. mansoni* infection. *Dermatology* 2000; 200 : 144-146
- [56] Klotz F. Diagnostic et expression clinique de la bilharziose à *Schistosoma intercalatum*. *Acta Endosc* 1988; 18 : 373-378
- [57] Klotz F. L'hypertension portale de la bilharziose : une entité originale meurtrière. *Acta Endoscopica* 2000; 30 : 555-563
- [58] Klotz F, Debonne JM. Bilharzioses. *Rev Prat Méd Gén* 1996; 10 : 43-50
- [59] Klotz F, Debonne JM, Martet G. La bilharziose hépatique. *Ann Méd Interne* 1991; 142 : 131-139
- [60] Klotz F, Debonne JM, Wade B, Diallo A, Mbaye PS. Le côlon bilharzien. *Acta Endoscopica* 1996; 26 : 1-7
- [61] Klotz F, Hovette P, Mbaye PS, Fall F, Thiam M, Cloatre G. Les manifestations pulmonaires des schistosomiasis. *Rev Pneumol Clin* 1998; 54 : 353-358
- [62] Kremser PG, Eryong P, Krijger FW, De Jonge N, Zotter GM, Thalhammer F et al. Circulating anodic and cathodic antigen in serum and urine of *Schistosoma haematobium*-infected Cameroonian children receiving praziquantel: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 1994; 18 : 408-413
- [63] Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med* 2000; 248 : 171-183
- [64] Kusel J, Hagan P. Praziquantel; its use, cost and possible development of resistance. *Parasitol Today* 1999; 15 : 352-353
- [65] Lambertucci JR. Acute schistosomiasis: clinical, diagnostic and therapeutic features. *Rev Instit Med Trop Sao Paulo* 1993; 35 : 399-404
- [66] Lanuit R, Klotz F, Deleque 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). *Méd Trop* 1996; 56 : 271-274
- [67] Lee KF, Hsueh S, Tang MH. Schistosomiasis of the ovary with endometriosis and corpus hemorrhagicum: a case report. *Chang Keng I Hsueh Tsa Chih* 2000; 23 : 438-441
- [68] Leutscher P, Ravaulimalala VE, Rahariso C, Ramarokoto CE, Rasendramino M, Raobelison A et al. Clinical findings in female genital schistosomiasis in Madagascar. *Trop Med Int Health* 1998; 3 : 327-332
- [69] Lim KC, Sun SE, Bahgat M, Bucks D, Guy R, Hinz RS et al. Blockage of skin invasion by schistosome cercariae by serine protease inhibitors. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60 : 487-492
- [70] Mansy SS. Cellular constituent and intercellular adhesion in *S. mansoni* granuloma: an ultrastructural study. *J Egypt Soc Parasitol* 1998; 28 : 169-181
- [71] 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 : 1013-1018
- [72] Meybehm M, Dworak O, Gugler R. Granulomatous colitis with pseudopolyp in schistosomiasis. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114 : 19-22
- [73] Muscheck M, Abol-Enein H, Chew K, Moore D, Bhargava V, Choneim MA et al. Comparison of genetic changes in schistosome-related transitional and squamous bladder cancers using comparative genomic hybridisation. *Carcinogenesis* 2000; 21 : 1721-1726
- [74] N'goran EK, Utzinger J, Traore M, Lengeler C, Tanner M. Identification rapide par questionnaire des principaux foyers de bilharziose urinaire au centre de la Côte-d'Ivoire. *Méd Trop* 1998; 58 : 253-260

- [75] 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
- [76] Nozais JP. Le granulome bilharzien. Aspects immunopathologiques. *Méd Trop* 1981 ; 41 : 607-612
- [77] 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
- [78] Picq JJ, Roux J. Épidémiologie des bilharzioses. *Méd Trop* 1980 ; 40 : 9-21
- [79] Pitella JE. Vascular changes in cerebral *S. mansoni*: a histological study of fifteen cases. *Am J Trop Med Hyg* 1985 ; 34 : 898-902
- [80] Pitella JE, Orefice F. Schistosomatic choroiditis: Report of first case. *Br J Ophthalmol* 1985 ; 69 : 300-302
- [81] Raia S, Da Silva LC, Gayotto LC, Forster SC, Fukushima J, Strauss E. Portal hypertension in schistosomiasis. A long term follow-up of a randomized trial comparing three types of surgery. *Hepatology* 1994 ; 20 : 398-403
- [82] Reimert C, Mshinda H, Hatz C, Kombe Y, Nkulila T, Poulsen L et al. Quantitative assessment of eosinophiluria in *Schistosoma haematobium* infections: a new marker of infection and bladder morbidity. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; 62 : 19-28
- [83] Rey L. Non-human vertebrate hosts of *S. mansoni* in Brazil. *Res Rev Parasitol* 1993 ; 53 : 13-25
- [84] 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 : 658-663
- [85] Richter J, Correia Dacal AR, Vergettsiqueira JG. Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *S. mansoni*. *Trop Med Int Health* 1998 ; 3 : 728-735
- [86] Ricosse JH, Emeric R, Courbil LJ. Aspects anatomopathologiques des bilharzioses. À propos de 286 pièces histologiques. *Méd Trop* 1980 ; 40 : 77-94
- [87] Ripert C. Les bilharzioses : Diagnostic et traitement. *Presse Méd* 2000 ; 29 : 1583-1585
- [88] Roy C, LeBras Y, Beaujeux R. Pathologie acquise non tumorale de la vessie. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic - Urologie-Gynécologie, 34-402-A-10, 1995 : 1-17
- [89] Saliba EK, Tawfiq MR, Kharabsheh S, Rahmned J. Urinary schistosomiasis contracted from an irrigation pool in Ramah, the southern Jordan Valley, Jordan. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 57 : 158-161
- [90] Sarquis O, Pieri OS, DosSantos 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 : 619-623
- [91] Scott JT, Turner CM, Mutapi F, Woolhouse ME, Chandiwana SK, Mduluzi T et al. Dissociation of interleukine-4 and interleukin-5 production following treatment for *S. haematobium* infection in humans. *Parasitol Immunol* 2000 ; 22 : 341-348
- [92] Shushua X, Chollet J, Weiss NA, Bergquist RN, Tanner M. Preventive effect of artemether in experimental animals infected with *Schistosoma mansoni*. *Parasitol Int* 2000 ; 49 : 19-24
- [93] Silva LM, Fernandes AL, Barbosa A Jr, Oliveira IR, Andrade ZA. Significance of schistosomal granuloma modulation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000 ; 95 : 353-361
- [94] 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
- [95] Sornmani S, Kitikoon V, Thirachantra S, Harinasuta C. Epidemiology of Mekong schistosomiasis. *Malacol Rev* 1980 ; 2 (suppl) : 9-18
- [96] Southgate VR, De Clercq D, Sene M, Rollinson D, Ly A, Vercruyse J. Observations on the compatibility between *Bulinus* spp. and *Schistosoma haematobium* in the Senegal River basin. *Ann Trop Med Parasitol* 2000 ; 94 : 157-164
- [97] 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 : 304-307
- [98] Stone PJ. Potential use of collagen and elastin degradation markers for monitoring liver fibrosis in schistosomiasis. *Acta Trop* 2000 ; 77 : 97-99
- [99] Symmers W. Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of *Bilharzia haematobium*. *J Pathol Bacteriol* 1904 ; 9 : 237-239
- [100] Tanaka H, Tsuji M. From discovery to eradication of schistosomiasis in Japan: 1847-1996. *Int J Parasitol* 1997 ; 27 : 1465-1480
- [101] Topozada HH. Laryngeal bilharzia. *J Laryngol Otol* 1985 ; 99 : 1039-1041
- [102] Useh MF, Ejeezie GC. Modification of behaviour attitude in the control of schistosomiasis. 1. Observations on water-contact patterns and perception of infection. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; 93 : 711-720
- [103] Utzinger J, N'Goran EK, N'Dri A, Lengeler C, Shuhua X, Tanner M. Oral artemether for prevention of *Schistosoma mansoni* infection: randomised controlled trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1320-1325
- [104] Van Etten L, Kreamsner PG, Krijger FW, Deelder AM. Day-to-day variation of egg output and schistosome circulating antigens in urine of *Schistosoma haematobium*-infected school children from Gabon and follow-up after chemotherapy. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 57 : 337-341
- [105] 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
- [106] Webbe G. Community-wide treatment of schistosomiasis with praziquantel. *Trop Doct* 1999 ; 29 : 172-176
- [107] Xiao SH, Booth M, Tanner M. The prophylactic effects of artemether against *Schistosoma japonicum* infections. *Parasitol Today* 2000 ; 16 : 122-126
- [108] 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 : 245-250
- [109] Zhou KR, Jiang L, Diao WK. Schistosomiase hépatique : aspects scanographiques. *J Radiol* 1993 ; 74 : 325-329