

Bilharziose (schistosomose) hépatique

T.O. Soko, P.S. Ba, M. Ndiaye, T. Carmoi, F. Klotz

Première cause mondiale d'hypertension portale non cirrhotique, la bilharziose hépatique réalise un bloc intrahépatique présinusoidal par fibrose portale intense et extensive, conséquence d'interactions complexes entre l'hôte et le parasite. Si les manifestations cliniques de la maladie sont connues de longue date, le diagnostic a bénéficié des progrès de la sérologie et de l'apport de l'échographie. Le traitement antiparasitaire, reposant aujourd'hui sur des médicaments aussi efficaces que bien tolérés, a été créé d'un certain effet favorable sur la fibrose hépatique. Cependant, le traitement des complications de l'hypertension portale cliniquement exprimée repose toujours sur la chirurgie et les procédures interventionnelles endovasculaires moins invasives. En effet, la mise en place par voie transjugulaire d'un shunt intrahépatique serait une alternative intéressante à la chirurgie et à la sclérose ou la ligature de varices œsophagiennes. En attendant l'élaboration d'un vaccin efficace, le dépistage et le traitement de tous les sujets infectés ont déjà fait reculer l'incidence de la bilharziose hépatique.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Schistosoma ; Bilharziose ; Fibrose hépatique ; Hypertension portale

Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	2
Agents pathogènes	2
Répartition géographique	2
■ Pathogénie	4
■ Réceptivité humaine	4
■ Anatomopathologie	5
Aspect macroscopique	5
Aspect microscopique	5
■ Symptomatologie	6
Clinique	6
Paraclinique	7
■ Évolution et complications	9
■ Diagnostic	9
Éléments d'orientation	9
Éléments de certitude	10
Marqueurs biologiques de la fibrose hépatique	11
Stratégies diagnostiques	11
■ Traitemen	12
Traitemen étiologique	12
Traitemen de l'hypertension portale	13
■ Prévention de la bilharziose	14
Prophylaxie individuelle	14
Prophylaxie collective	14
Recherche et stratégie vaccinales	14
■ Conclusion	14

■ Introduction

La bilharziose ou schistosomiase est une des helminthiases les plus répandues dans le monde. Elle fait partie des trois premières

endémies parasitaires, avec le paludisme et l'amibiase. Le clinicien doit savoir évoquer le diagnostic parfois difficile de bilharziose aiguë (de primo-invasion) chez un voyageur [1] ou chez un patient de retour d'une zone d'endémie. La bilharziose fait malheureusement partie des « maladies tropicales négligées ». Bien que sa répartition se soit modifiée au cours des 50 dernières années et que des projets de lutte aient été couronnés de succès, le nombre d'individus infectés ou à risque d'infection n'a pas diminué et serait même en augmentation du fait de la croissance démographique et de l'augmentation des projets de développement des ressources en eau dans les zones d'endémie. On estime à plus de 258 millions le nombre d'individus infectés dans le monde (90 % d'entre eux vivant en Afrique), à 700 millions ceux exposés au risque d'infection et à 250 000 le nombre de décès annuels rapportés à cette parasitose, principalement en Afrique subsaharienne [2]. Sévissant à l'état endémique dans la plupart des régions tropicales et subtropicales du globe, la bilharziose est étroitement associée au niveau socioéconomique des populations et pose un problème de santé publique majeur dans les pays à économie de transition.

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

Si le traitement antihelminthique à base de praziquantel est particulièrement efficace, bien toléré à l'échelon individuel et

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

■ Épidémiologie (Tableau 1)

Agents pathogènes

Taxonomie

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

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

- *S. japonicum*, décrit par Mashima en 1888, agent de la bilharziase artérioveineuse ;
- *S. mansoni*, décrit par Manson en 1902, agent de la bilharziase intestinale ;
- *Schistosoma intercalatum*, décrit par Fisher en 1934, agent de la bilharziase rectosigmoïdiennne ;
- *Schistosoma mekongi*, décrit par Voge, Bruckner et Bruce en 1968 ;
- *Schistosoma guineensis*, décrit par Pagès en 2003, agent de la bilharziase rectosigmoïdiennne, confondue jusqu'alors avec *S. intercalatum*.

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

Cycle parasitaire

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

L'homme est l'hôte définitif. Les vers adultes, mesurant 10 à 15 mm de long, vivent dans le système veineux porte hépatique où ils s'accouplent, puis migrent à contre-courant dans les plexus veineux splanchniques pour y pondre leurs œufs. Chaque espèce a un territoire préférentiel, mais non exclusif : vésical pour *S. haematobium*, intestinal pour *S. mansoni*, hémorroïdaire pour *S. guineensis* et *S. intercalatum*, territoire variable et souvent haut situé pour *S. mekongi* et *S. japonicum*. La femelle fécondée de *S. mansoni* pond chaque jour de 200 à 300 œufs, libérés un par un, celle de *S. japonicum* émet 500 à 3500 œufs quotidiennement par paquets de 50 œufs [4]. Libérés dans les veinules des organes profonds, les œufs traversent la paroi vasculaire puis la muqueuse intestinale pour être éliminés dans la lumière des organes creux (tube digestif, vessie) ou bien restent véhiculés dans la circulation portale jusqu'au foie où ils s'immobilisent. Cette migration est rendue possible par des phénomènes mécaniques (progression des vers adultes, péristaltisme des organes, éperon perforateur des œufs), la sécrétion d'enzymes protéolytiques et une réaction inflammatoire locale médiée par des lymphocytes CD4⁺ T-helper. Toutefois, un grand nombre d'œufs vont s'immobiliser dans les tuniques tissulaires et

induire une réaction à corps étranger à l'origine de la bilharziase-maladie ou bien migrer dans le courant veineux mésentérique pour gagner le foie en s'embolisant dans les veinules portes.

Lorsqu'ils sont éliminés dans l'eau douce avec les excrêta, les œufs libèrent un embryon cilié (miracidium) qui doit trouver en moins de 18 heures son hôte intermédiaire : il s'agit de mollusques gastéropodes aquatiques, hermaphrodites et ovipares, différents selon chaque espèce de schistosome, habituellement peu affectés par le développement de l'embryon. Après plusieurs stades évolutifs qui durent trois semaines à deux mois, dans des conditions climatiques favorables, les larves se transforment en sporocystes puis en furcocercaires dont le nombre émis, qui dépend de la taille du mollusque et de l'intensité de l'infection, peut atteindre 100 000 à 500 000 furcocercaires en quelques semaines.

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

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

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

Répartition géographique

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

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

- *S. mansoni*, agent de la bilharziase américaine et africaine, s'observe dans la zone intertropicale d'Amérique latine, s'étendant jusqu'aux Antilles. En Afrique, il n'épargne que le Maghreb ;
- *S. japonicum* a une répartition extrême-orientale. Il sévit en Chine où la population exposée est estimée à cinq millions et la prévalence à 500 000 personnes. La parasitose est aussi présente en Thaïlande, aux Philippines et en Indonésie. Il n'est actuellement plus rapporté de transmission au Japon ;
- *S. haematobium* est l'agent de la bilharziase 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. guineensis* occupe une aire limitée à l'Afrique équatoriale et centrale, mais on observe une tendance à l'extension de son aire géographique. Il est aussi présent sur certaines îles côtières telles que Saõ Tomé-e-Principe [5] ;
- *S. mekongi* a été mis en évidence dans la péninsule indochinoise, le long du fleuve Mékong et de ses affluents le Mun et le Tonlé Sap [6].

Les pays les plus gravement touchés en Afrique sont l'Angola, l'Égypte, le Ghana, Madagascar, le Malawi, le Mali, le Mozambique, le Nigéria, l'Ouganda, la République centrafricaine, le Sénégal, la République unie de Tanzanie, le Tchad, la Zambie et le Zimbabwe. En Amérique, le Brésil a les taux d'infection les plus élevés : 25 millions d'habitants vivent en zones d'endémie, six millions d'entre eux sont infectés. En Asie, la Chine est le pays le plus touché avec quelque 450 000 personnes infectées. Au Moyen-Orient, le Yémen est le pays qui compte le plus de personnes infectées (environ 3 millions).

Tableau 1.
Caractères épidémiologiques et atteintes viscérales des bilharzioses.

Espèce	<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Schistosoma japonicum</i>	<i>Schistosoma haematobium</i>	<i>Schistosoma mekongi</i>	<i>Schistosoma intercalatum</i>	<i>Schistosoma guineensis</i>
Zone d'endémie	Proche-Orient, Afrique intertropicale, Madagascar, Amérique centrale, Amérique du Sud	Chine, Indonésie, Philippines	Afrique du Nord, Afrique subsaharienne, Madagascar	Cambodge, vallée du Mékong	République démocratique du Congo	Angola, Cameroun, Congo, Gabon, Guinée équatoriale, Nigéria, République centrafricaine, Sao Tomé, Tchad
Réservoir des parasites	Homme, primate, rongeurs	Homme, chien, chat, cochon, cheval, bovins, ovins, rongeurs	Homme	Homme, chien, porc	Homme	Homme
Hôte intermédiaire	<i>Biomphalaria</i>	<i>Oncomelania hypensis</i>	<i>Bulinus</i>	<i>Neotricula aperta</i>	<i>Bulinus africanus</i>	<i>Bulinus forskalii</i> , <i>Bulinus globosus</i>
Aspect de l'œuf	Ovalaire Longueur : 115 à 175 µm Largeur : 40 à 60 µm Éperon grand, latéral	Arrondi Longueur : 60 à 80 µm Largeur : 45 à 55 µm Éperon petit, latéral	Ovalaire Longueur : 120 à 170 µm Largeur : 40 à 60 µm Éperon grand, terminal	Rond Longueur : 55 à 77 µm Largeur : 45 à 75 µm Éperon petit, latéral	Losangique Longueur : 140 à 240 µm Largeur : 50 à 80 µm Éperon grand, terminal	Losangique Longueur : 140 à 240 µm Largeur : 50 à 80 µm Éperon grand, terminal
Localisation des vers adultes chez l'homme	Veines mésentériques inférieures	Veines mésentériques supérieures ou inférieures	Veine du tractus urinaire	Veines mésentériques supérieures	Veines mésentériques inférieures	Veines mésentériques inférieures
Atteintes viscérales						
Foie	++	+++	+	+++	+	+
Côlon	+++	++	+	++	++	++
Appareil urogénital	-	-	+++	-	+	+
Ectopiques	++	+++	++	+++	-	-
Ponte journalière des œufs/ver adulte femelle	100-300	500-3500	20-200	Inconnu	250	250

■ Pathogénie

Dominée par l'embolisation des œufs au niveau des veinules portes et par la réaction immunitaire locale qu'ils y induisent, la physiopathologie de la bilharziase hépatique fait intervenir des mécanismes complexes. Les vers adultes n'induisent pas de réaction inflammatoire des vaisseaux mais seulement l'apparition progressive d'une immunité relative [7]. Les manifestations cliniques s'observent chez moins de 10 % des sujets infectés et sont sous la dépendance de facteurs liés au parasite et à l'hôte. Cette pathogénie comprend plusieurs phases chronologiques, souvent intriquées entre elles :

- la phase d'invasion ne concerne que les tissus pulmonaires et hépatospléniques, sièges de réactions immunologiques d'hypersensibilité de caractère labile ;
- la phase d'état est dominée par la ponte des œufs qui débute deux mois après le contage et atteint 300 à 2000 œufs par jour selon l'espèce. Si l'aboutissement normal de la migration est l'élimination de l'œuf dans la lumière d'un organe creux, on estime qu'environ 50 % des œufs vont gagner le foie et s'emboliser dans les veinules de petit calibre, l'intensité et la durée de la ponte ovulaire étant, de ce fait, corrélées à la sévérité des lésions hépatiques [8]. Ainsi, une excréption de plus de 400 œufs par gramme de selles serait, pour certains, un facteur de mauvais pronostic [9]. Puis, la sécrétion par le miracidium de substances protéolytiques et cytotoxiques, au caractère antigénique important, va déterminer la formation du granulome bilharzien, lésion élémentaire spécifique de la bilharziase-maladie. Ce granulome est l'expression de la réaction d'hypersensibilité retardée développée au contact des antigènes ovulaires provenant du miracidium [10]. Il est principalement constitué de monocytes, de macrophages, d'éosinophiles et de fibroblastes recrutés par des lymphokines sécrétées par les lymphocytes Th1 et Th2 activés [11, 12]. La réponse de type Th1 initiée par les antigènes ovulaires débute dès les premiers stades de la formation du granulome et fait intervenir une libération d'interféron-γ (IFN-γ), d'oxyde nitrique (provenant des macrophages et des cellules endothéliales vasculaires) et de *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), cette dernière cytokine jouant un rôle clé dans la formation du granulome (mais pas dans la fibrose hépatique). La réponse de type Th2 avec production d'interleukine-13 (IL-13) stimule la production de collagène par les fibroblastes participant à la formation du granulome [13, 14]. Présents en grand nombre au sein du granulome, les éosinophiles modulent cette réponse immunitaire par l'intermédiaire de nombreuses cytokines, notamment IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 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]) [15]. L'interleukine-12 régulerait à la fois la formation du granulome et l'évolution vers la fibrose, alors que l'IFN-γ n'est impliqué que dans le développement de la fibrose. Outre ces phénomènes inflammatoires (et qui rendent compte de l'absence de granulome en cas d'immunodépression), le pouvoir toxique des œufs est directement à l'origine d'altérations endothéliales avec fuite plasmatische et remaniement vasculaire portal aggravant les lésions. La formation d'un granulome est donc une étape essentielle dans la pathogénie de l'infection, traduisant une réponse défensive de l'hôte face à l'agression induite par les œufs. À terme, ces œufs sont détruits et des cellules géantes de type Müller apparaissent, entourant la coque et les débris ovulaires, puis précédant l'évolution vers la fibrose caractéristique de la bilharziase ;
- la fibrose succède à la réaction granulomateuse. Débutant autour des granulomes, cette fibrose hépatique est particulière car il n'y a pas de processus de régénération, la fibrose atteignant les espaces portes avec respect de l'architecture lobulaire du foie sans que l'hépatocyte soit lésé, sauf dans le stade terminal de l'atteinte hépatique par *S. japonicum* où le lobule atteint prend un aspect comparable à celui de la cirrhose atrophique. Sa topographie portale engainant les vaisseaux rend compte de l'aspect en « tuyau de pipe » décrit en 1904 par Symmers [16] et sa diffusion est proportionnelle à l'intensité de la réponse immu-

nitaire aux antigènes, elle-même sous déterminisme génétique lié au système HLA (*human leukocyte antigen*) [17, 18]. Cette matrice fibrosante extracellulaire réalise un réseau dense de bandes parallèles constituées de fibres de collagène I, III, IV et V entrecroisées, de fibronectine, de laminine, de protéoglycane, au sein desquelles peuvent s'observer polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, lymphocytes, macrophages ou même mastocytes [19]. Dans certains endroits existent des zones de dissolution contenant des prolongements cytoplasmiques ou du matériel amorphe. Des fibres musculaires lisses, isolées, synthétisant de l'élastine, ont été également observées dans les granulomes hépatiques, mais de façon très inégale d'un individu à l'autre. Provenant des cellules musculaires des vaisseaux portes détruits, leur implication dans le processus fibrosant semble transitoire, certaines d'entre elles disparaissant, d'autres se différenciant en fibroblastes ou conservant un pouvoir contractile qui pourrait participer à l'hypertension portale [20].

Bien que longtemps considérée comme irréversible, la fibrogenèse apparaît désormais comme un processus précoce, dynamique, alternant synthèse et dégradation de fibres collagénées, comme semblent le démontrer la coexistence de fibres saines et fragmentées et l'élévation de taux sérologiques de pro-collagène I et III (reflets de la synthèse collagénique) ou de procollagène IV et VI (reflets de la dégradation) [21]. Le dosage de ces marqueurs sérologiques spécifiques, associé ou non à celui de l'acide hyaluronique ou de la pyridinoline urinaire, peut être ainsi utilisé pour suivre l'évolution de la fibrose hépatique qui peut, dans certains cas, régresser spontanément ou après traitement antibilharzien précoce [22, 23].

La bilharziase est une des causes majeures d'hypertension portale dans le monde. Cette hypertension portale est la conséquence de l'oblitération puis de la destruction du réseau veineux portal. Il s'agit habituellement d'un bloc présinusoidal respectant le système centrolobulaire, parfois associé à un bloc sinusoidal consécutif au dépôt de collagène dans l'espace de Disse [24]. Des shunts artérioveineux intraspléniques pourraient également aggraver l'hypertension portale [4].

Des infections répétées accentuent le risque de fibrose périportale par augmentation du recrutement du nombre de lymphocytes sécréteurs de facteurs fibrosants, comprenant notamment les interleukines [25].

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

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

■ Réceptivité humaine

S'il n'y a pas d'immunité naturelle contre les six principales espèces de schistosomes, il existe une immunité acquise, responsable d'une protection partielle retrouvée chez l'adulte en zone tropicale. Cette immunité réduit le niveau de réinfection par diminution de la fécondité parasitaire, sans détruire cependant les vers adultes eux-mêmes. La compréhension des mécanismes effecteurs de la réponse immune a bénéficié de l'utilisation de modèles expérimentaux développés chez l'animal. Dès la pénétration du parasite, l'hôte est en permanence exposé à une grande variété d'antigènes issus des œufs et des vers adultes, entraînant une réponse humorale complexe, adaptée au cycle parasitaire [26]. Chez le jeune enfant, la production d'immunoglobulines M (IgM) dirigées contre les schistosomules et les œufs de schistosomes associée à celle d'IgG2 et IgG4, dirigées contre les vers adultes et les antigènes ovulaires, permet de réduire la réinfection. Les anticorps

227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367	

ainsi produits pourraient intervenir dans le cadre d'une cytoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC) associant des populations cellulaires pro-inflammatoires (macrophages, éosinophiles, plaquettes) à certaines sous-classes d'immunoglobulines, notamment IgM et IgG2, dirigées contre les antigènes de schistosome. Ainsi, l'expression de la susceptibilité ou de la résistance à la réinfection dépend-elle des rapports anticorps effecteurs-anticorps bloquants, c'est-à-dire du rôle régulateur bloquant joué par les différentes classes ou sous-classes d'anticorps dans l'expression de la fonction effectrice des classes d'anticorps cytotoxiques. Il est également démontré que le taux des anticorps bloquants décroît lentement avec l'âge, tandis que celui des IgE s'élève [27]. Ces anticorps de type IgE semblent particulièrement impliqués dans la résistance des individus à la réinfection par *S. mansoni*. Ils sont dirigés contre une protéine de 22 kDa (Sm22) située dans les téguments et le revêtement gastrique des vers adultes et des derniers stades des schistosomules [28]. D'autres mécanismes sont impliqués dans la réduction de la fécondité et la viabilité des œufs pondus : ils reposent sur l'action neutralisante des anticorps de type IgA dont l'antigène cible est une protéine de 28 kDa, la glutathion-S-transférase (Sm28GST) [29]. Enfin, des études menées chez la souris ont montré qu'une immunisation avec l'antigène ovulaire p40 réduisait la formation du granulome.

D'autres travaux ont également souligné le rôle joué par la prédisposition génétique dans la réceptivité à l'infection et dans le développement de la fibrose hépatique. Un gène *SM1*, situé dans la région chromosomique 5q31-q33, contrôlerait les niveaux d'infection par *S. mansoni* en régulant la réponse Th1/Th2. Un gène *SM2*, localisé en 6q22-q23, très proche du gène *IFNGR1* (codant le récepteur de l'IFN- γ), influencerait la progression vers la fibrose hépatique sévère, éventuellement associée à une régulation de l'IFN- γ , cytokine antifibrosante [30].

Par ailleurs, un locus génétique sur le chromosome 6q23 jouerait un rôle majeur dans la forte prédisposition génétique aux fibroses graves lors des infections par *S. mansoni* et *S. japonicum*. À ce locus, plusieurs variants génétiques du *connective tissue growth factor* (CTGF) déterminent la gravité de la fibrose périportale, tout en stimulant l'angiogenèse [31].

L'apparition de shunts portocaves extrahépatiques liés au développement de l'hypertension portale pourrait également intervenir dans la résistance à la réinfection [32].

Cette immunité est lente à acquérir. Elle reste toujours incomplète, doit être entretenue par la présence du parasite et les réinfections itératives, et ne devient réellement efficace qu'au-delà de la 20^e année. Cela explique la gravité et le caractère massif de l'infection chez l'enfant de moins de 15 ans davantage exposé aux contacts avec l'eau douce que l'adulte. Toutefois, les adultes transplantés, originaires de zones non épidémiques, sont exposés au même risque d'infection que les enfants peu ou pas encore immunisés. Dans tous les cas, la sévérité de l'infection et de la morbidité reste très variable selon les individus, dépendant du type de schistosome en cause, de l'état nutritionnel du sujet et de la présence ou non d'une atteinte hépatique infectieuse associée (paludisme, hépatite virale, brucellose, etc.).

Anatomopathologie

L'atteinte hépatique est retrouvée quelle que soit l'espèce de schistosome en cause, le mécanisme physiopathologique étant ubiquitaire. Si les lésions sont constantes sur le plan anatomique, leur gravité et leur expression clinique varient selon l'espèce de schistosome en cause : rapide et grave pour *S. japonicum* et *S. mekongi*, fréquente et sévère pour *S. mansoni*, fréquente et bénigne pour *S. guineensis* et *S. intercalatum*, rare et bénigne pour *S. haematobium* [33].

Aspect macroscopique

Le foie est augmenté de volume, notamment au niveau du lobe gauche. Il a une coloration brun foncé à cause du dépôt de pigment bilharzien. La surface du foie est d'aspect variable selon le stade évolutif, lisse, micro- ou macronodulaire. Dans les stades



Figure 1. Aspect macroscopique de la fibrose périportale.

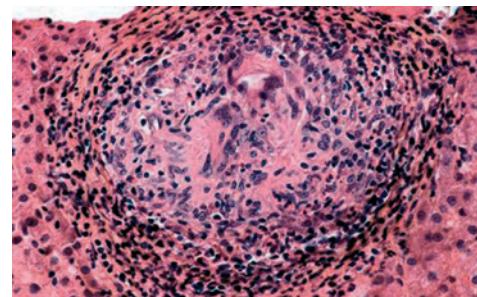


Figure 2. Microscopie d'un granulome bilharzien sur une biopsie hépatique.

avancés s'observent facilement des zones étendues de fibrose portale (Fig. 1), pathognomoniques de la maladie (« tuyaux de pipe » de Symmers). À la coupe, l'architecture du parenchyme hépatique est habituellement bien préservée mais des zones d'infarcissement et des nodules de régénération peuvent s'observer près de la capsule hépatique.

Le péritoine diaphragmatique préhépatique, épaisse et infiltré par blocage lymphatique, peut participer à la constitution d'une ascite [8].

Aspect microscopique

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

Il existe un grand polymorphisme des aspects microscopiques qui peut signifier une inflammation spécifique ou faire redouter une tumeur maligne. Cependant, 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-Hoepli). 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 histiocyttaire et polynucléaire éosinophile. À la phase intermédiaire, le granulome diminue de taille, et macrophages et fibroblastes deviennent prédominants (Fig. 2). Avec le temps s'installe un polymorphisme lésionnel lié à la coexistence des stades évolutifs de l'inflammation sur une même lésion. L'œuf peut disparaître totalement ou persister, imprégné de sels calcaires. L'évolutivité de l'affection se juge sur la persistance d'œufs peu altérés en migration, mais l'appréciation de la viabilité est aléatoire et une décalcification

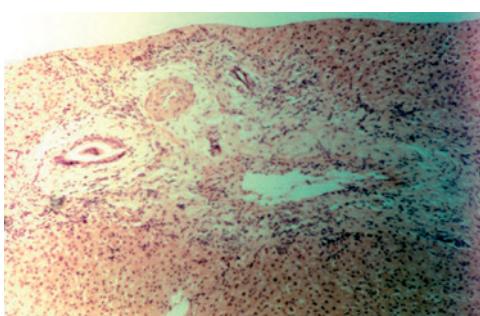


Figure 3. Aspect microscopique de fibrose d'un espace porte en « tuyau de pipe » de Symmers (coloration à l'hématine-éosine) ($\times 100$).

des tissus peut entraîner une fausse interprétation dans le sens d'une viabilité ou d'une mort récente [35].

L'occlusion des petites branches portales est fréquente. La confluence des granulomes entraîne la formation d'une fibrose extensive entourant une artériole et un canalicule biliaire, mais sans veinule. Dans les stades tardifs, le développement de la fibrose s'accompagne d'une hypertension portale. Il s'agit d'abord d'une fibrose en bandes, agencée le long des veines et veinules portes dite fibrose en « tuyau de pipe » ou fibrose de Symmers et engainant les canaux et les artères (Fig. 3). Les veinules ont une lumière comprimée par la sclérose ou effacée par une thrombophlébite avec ou sans bilharziome. Les branches de l'artère hépatique sont augmentées en taille et en nombre, avec hypertrophie de leur muscleuse et sclérose de leur intima. Les vaisseaux principaux sont parfois entourés par un réseau capillaire angiomeux. Cette fibrose conserve longtemps une topographie portale mais peut s'étendre aux septa périlobulaires, aboutissant à des pseudocirrhoses irrégulières. Le parenchyme reste longtemps normal ou très discrètement stéatosique.

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

De nombreux autres prélèvements peuvent être retrouvés porteurs d'œufs de schistosome : pièces d'appendicetomie, de colectomie ou de cholecystectomie [36].

Symptomatologie

Clinique

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

Phase de pénétration

Dans l'heure qui suit le contact infestant, la réaction cutanée à la pénétration des furcocercaires, facilitée par la sécrétion d'une sérine protéase par le ceraire, se traduit par une dermite allergique caractéristique, d'intensité variable : discrète ou inapparente pour *S. haematobium*, *S. guineensis* et *S. intercalatum*, plus intense pour *S. mansoni* et surtout pour *S. japonicum* (« Kabure » en Asie). Rapidement surviennent ensuite un érythème puis des papules parfois centrées par une tache purpurique. Ces lésions se localisent électivement au niveau des parties corporelles immergées, restent prurigineuses plusieurs jours puis peuvent confluer et donner des vésicules persistantes 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).

Cette phase de dermite cercarienne s'observe habituellement chez le sujet non immunisé. Elle peut être parfois très accentuée,

se manifestant par un malaise général fébrile bien contrôlé avec un traitement symptomatique. À l'inverse, les réinfections cercariennes, parfois quotidiennes en zone d'endémie, sont le plus souvent inapparentes.

Phase d'invasion

Survenant après une période muette de durée variable, habituellement comprise entre deux à dix 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 un Européen vierge d'immunisation au cours ou au décours d'un séjour en zone d'endémie, le tableau général, souvent inapparent pour *S. haematobium*, *S. guineensis* et *S. intercalatum*, peut être parfois très intense lorsque l'atteinte est secondaire à *S. mansoni* (fièvre de safari) ou *S. japonicum* (fièvre de Katayama). Les signes cliniques sont d'intensité variable. La fièvre domine ce tableau. Elle est d'origine immunoallergique toxémique liée à la présence dans les vaisseaux de schistosomules [37] : 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 asthmatif, bronchopneumopathie, œdème aigu fébrile), algiques (myalgies, arthralgies), digestifs (douleurs abdominales, diarrhée) ou encore neurologiques (céphalées, épisode confusionnel, crise comitiale).

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

Cliniquement, cependant, une hépatosplénomégalie d'importance variable est présente. Cependant, c'est essentiellement la découverte d'une éosinophilie sanguine atteignant ou dépassant 10 000/mm³ qui fait, par principe, rechercher une helminthiasis que les caractéristiques épidémiologiques (séjour en zone d'endémie, bain en eau douce) recueillies par l'interrogatoire permettent d'orienter vers une schistosomiasis. Il importe dès lors d'insister sur la qualité de l'interrogatoire minutieux qui doit s'attacher à rechercher un contact, même bref, avec l'eau douce : celui-ci peut être évident (baignade dans un marigot ou un fleuve, mais une simple traversée avec des chaussures perméables suffit) ou atypique (douche artisanale, baignade dans une piscine mal équipée). Un prurit après un bain en eau exposée à une grande valeur d'orientation, mais manque parfois [38]. À ce stade, la confirmation diagnostique pourrait être apportée sérologiquement ou par la mise en évidence d'une hépatite granulomateuse après ponction-biopsie hépatique [39].

La durée totale de ces manifestations excède rarement trois mois.

Phase de polarisation intestinale et hépatique

Cette phase de localisation digestive apparaît quelques mois à quelques années après le contact infestant sans qu'il y ait toutefois de passage obligé par une phase intestinale patente (présente chez un tiers des patients). Les manifestations cliniques intestinales et/ou hépatiques peuvent s'intriquer à des degrés divers mais, dans la plupart des cas, l'expression clinique est unifocale. Il semble cependant que le développement d'une hypertension portale sévère chez certains individus soit la conséquence d'une défaillance de l'immunomodulation comme semblent le montrer la réponse humorale de type Th1 et le type des cytokines produites (IL-10 à des taux très bas, parfois indétectables). À l'inverse, une atteinte modérée, plutôt intestinale, serait davantage associée à une réponse humorale de type Th2 [40, 41].

Atteinte du côlon

L'atteinte du côlon est essentielle dans la bilharziase intestinale, même si l'ensemble du tractus intestinal et le foie sont concernés par l'infection. Cela se traduit typiquement par une diarrhée sanguinolente, des ténesmes et des crampes abdominales, l'examen

527	
528	
529	
530	
531	
532	
533	
534	
535	
536	
537	
538	
539	
540	
541	
542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	
549	
550	
551	
552	
553	
554	
555	
556	
557	
558	
559	
560	
561	
562	
563	
564	
565	
566	
567	
568	
569	
570	
571	
572	
573	
574	
575	
576	
577	
578	
579	
580	
581	
582	
583	
584	
585	
586	
587	
588	
589	
590	

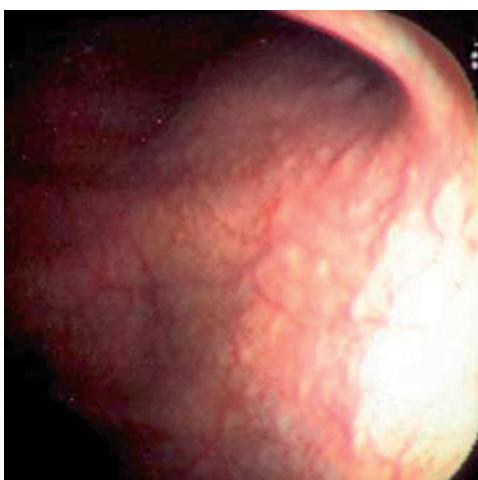


Figure 4. Vue endoscopique d'une rectite bilharzienne granitée.



Figure 5. Vue endoscopique d'un polyte rectal bilharzien.

596 clinique pouvant montrer un abdomen distendu et douloureux [17]. Une anémie ferriprive et une hyperéosinophilie peuvent, 597 dès ce stade, s'observer. L'examen endoscopique peut mettre en 598 évidence de manière inconstante (50 % des cas) des granulations 599 quelquefois confluentes en tache de bougie (Fig. 4) au sein d'une 600 muqueuse œdématisée, avec parfois des plages d'ulcération superficielle. 601 On peut également observer des formations polypoïdes (Fig. 5) et des suffusions hémorragiques [42]. Les complications 602 de la bilharziose intestinale à *S. mansoni* ont été bien décrites 603 par certains auteurs : il peut s'agir d'entéropathie exsudative 604 avec déperdition protéique, d'occlusion intestinale partielle ou 605 complète due à des bilharziomes volumineux, de prolapsus rectal, 606 de fistules anorectales [43]. Ces atteintes étant semblables aux 607 complications habituellement observées dans les atteintes inflammatoires 608 de l'intestin, seul l'examen histologique permet alors de 609 redresser le diagnostic en montrant les granulomes et les œufs de 610 schistosomes. Lorsque l'infection est secondaire à *S. japonicum*, 611 l'atteinte intestinale est souvent plus étendue et plus sévère, pouvant 612 se propager jusqu'à l'estomac et entraîner des hémorragies 613 locales et/ou une obstruction du pylore [44].

Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique observée dans la bilharziose fait la gravité de la maladie. Les circonstances de découvertes sont variées : hépatomégalie, altération de l'état général avec fébricule et douleurs abdominales, méléna, hémorragie digestive inaugurelle (par rupture de varices œsophagiennes), voire des images pathognomoniques fortuitement découvertes à l'échographie hépatique. 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

Tableau 2.

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

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

en l'absence d'hypertension portale, en réponse à une stimulation antigénique. Lorsque la bilharziose est due à *S. mansoni* ou *S. japonicum*, cette splénomégalie peut être volumineuse, plongeant dans le pelvis. La circulation collatérale qui témoigne de l'hypertension portale s'observe sous la peau de l'abdomen, et les varices œsophagiennes, mises en évidence par l'examen endoscopique, peuvent, à tout moment, menacer le pronostic vital. Ces varices sont généralement mieux tolérées que celles compliquant une hypertension portale survenant sur un foie viral ou alcoolique. L'ascite est beaucoup plus tardive, de même que les manifestations d'insuffisance hépatocellulaire du fait d'une perfusion vasculaire artérielle hépatique longtemps conservée. Toutefois, l'absence de symptômes à l'examen clinique ne permet pas d'exclure une schistosomose hépatique, même si l'hépatomégalie est absente.

Paraclinique

Échographie abdominale

L'échographie réalisée par un opérateur entraîné a fortement contribué à une meilleure connaissance de la morbidité liée à *S. mansoni*. Si l'avantage des ultrasons est indiscutable pour la mise en évidence des lésions profondes jusqu'alors inaccessibles sauf par biopsie, il est également très net pour l'appréciation objective des modifications de taille des organes accessibles à la palpation. Des études ont rapporté, sur un même échantillon de patients en zone d'endémie, l'existence de 35 % d'hépatomégalies et de 15 % de splénomégalies quand l'échographie en objectivait respectivement 11 % et 36 % [45]. Ainsi, en raison de l'expression clinique parfois tardive de la bilharziose hépatique, le degré de l'atteinte peut être évalué par l'échographie qui reste la technique de référence pour apprécier l'hypertension portale grâce à sa reproductibilité et à sa simplicité. Différentes classifications échographiques ont été proposées pour quantifier l'importance des anomalies. La spécificité des méthodes employées, bien que non précisément quantifiée, est élevée pour la fibrose péritoneale sévère, mais plus faible pour les complications débutantes vis-à-vis desquelles les performances des diverses classifications peuvent être discordantes. La classification mise au point par le groupe de travail de l'Organisation mondiale de la santé au Caire en 1991 répartit en quatre stades les anomalies d'échostructure du parenchyme hépatique et celles liées à l'hypertension portale (Tableaux 2 à 5). Elle est cependant insuffisante pour faire le diagnostic des formes débutantes de la maladie et pour différencier les deux premiers stades, ce qui explique la disparité d'études réalisées en Afrique noire [46]. Le critère le plus fiable paraît cependant être la mesure de l'épaisseur des branches portales (Fig. 6) périphériques qui semble corrélée à la gravité de la maladie. Une classification plus complexe, élaborée lors d'un atelier au Niger [18], compare les déviations standards de certains paramètres mesurés par rapport aux valeurs normales habituellement

Tableau 3.

Classification Atelier Niger [18] des critères échographiques d'hypertension portale.

Items	Scores	
Structures hyperéchogènes périphériques	Absentes = 0	Présentes = 1
Épaississement de la paroi des vaisseaux portes	< 2 DS = 0	> 2 DS mais \leq 4 DS = 3 > 4 DS = 7
Diamètre de la veine porte	< 2 DS = 0	> 2 DS mais \leq 4 DS = 4 > 4 DS = 6
Veines collatérales	Absentes = 0	Présentes = 3
Ascite	Absente = 0	Présente = 3
Total	0	Normal
	1	Suspicion de bilharziose
	2 à 7	Lésions hépatiques dues à <i>Schistosoma mansoni</i>
	= 8	Idem + hypertension portale

DS : déviation standard.

Tableau 4.

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

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

Tableau 5.

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

Épaississement des vaisseaux portes	
Grades 0 et 1 (< 5 mm)	0
Grade 2 (de 5 à 7 mm)	1
Grade 3 (> 7 mm)	2
Rapport du diamètre de la veine porte (mm) sur la taille (m) du patient	
$\leq 7,5$	0
De 7,5 à 10	1
> 10	2
Rapport du diamètre de la veine splénique (mm) sur la taille (m) du patient	
< 5	0
> 5	2
Aspect de la veine splénique pendant l'inspiration	
Collabée	0
Non collabée	2
Score	0-8

observées dans le groupe ethnique concerné. Bien qu'elle soit séduisante car elle permet de calculer un score prédictif de l'existence d'une hypertension portale, l'appréciation de certains paramètres de mesure tels que les structures hyperéchogènes périphériques, les veines collatérales (Fig. 7, 8), également observés au

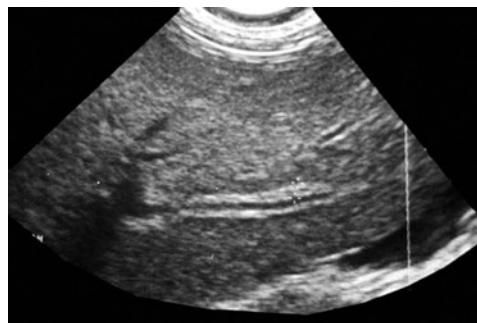


Figure 6. Aspect échographique de l'épaississement « en rails » des parois portes.



Figure 7. Dilatation du tronc porte à 16 mm dans une hypertension portale bilharzienne.

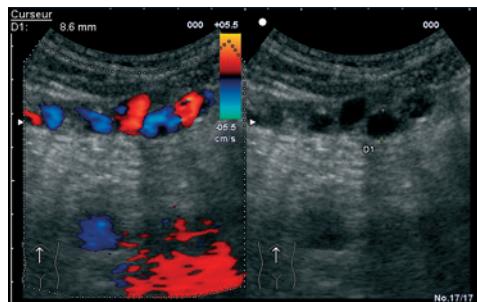


Figure 8. Échodoppler couleur d'une hypertension portale bilharzienne avec dérivations veineuses gastroépiploïques.

cours d'autres hépatopathies chroniques tropicales, notamment virales, reste subjective, opérateur-dépendante, rendant difficile la comparaison de plusieurs séries d'exams échographiques. Un score modifié semble permettre de sélectionner tous les sujets porteurs d'hypertension portale (score ≥ 4), mais aussi de caractériser, dans une zone d'endémie récente et intense, la population à risque (score ≥ 2) qu'il faut surveiller médicalement et explorer par endoscopie digestive si une forte présomption clinique fait suspecter une hypertension portale (Tableau 4) [8, 47]. En outre, si de nombreuses études échographiques tentent d'établir une corrélation entre l'intensité de l'infection à *S. mansoni*, mesurée essentiellement sur l'importance de l'élimination d'œufs et le score échographique de fibrose périportale, les résultats sont très discordants, allant de l'absence totale de relation jusqu'à des corrélations très significatives. De même, au cours de l'infection à *S. japonicum*, il semble que le score échographique sous-estime le degré de fibrose par rapport à l'histologie [48].

Les meilleures applications de l'échographie en matière de bilharziose sont le diagnostic communautaire et le suivi après traitement dans les programmes de lutte. En matière de diagnostic individuel, la valeur prédictive d'un résultat positif est élevée en zone de transmission intense de la bilharziose, mais elle est mal établie lorsque le patient est vu hors d'un contexte connu de forte prévalence, avec un score échographique de fibrose périportale peu élevé ou des examens parasitologiques négatifs [49].

706 Tomodensitométrie

707 La tomodensitométrie, sans et avec injection de contraste iodé,
708 permet d'objectiver :

- 709 • un aspect de pseudocirrhose, prédominant sur un lobe gauche
710 hypertrophié (alors que, habituellement dans les cirrhoses,
711 l'augmentation du volume intéresse plus volontiers le lobe
712 caudé) ;
- 713 • une fibrose périportale extensive, apparaissant sous la forme
714 d'une zone hypodense pathognomonique ;
- 715 • des calcifications intra- et extrahépatiques (pariétale colique,
716 péritonéale, portale, mésentérique supérieure) qui, lorsqu'elles
717 sont intenses et sévères, peuvent se regrouper en « carte de géo-
718 graphie ». Plus rarement ont été rapportées des calcifications
719 spléniques. Les œufs déposés dans la racine du mésentère pro-
720 voquent une fibrose et un épaissement avec rétraction des
721 feuillets du mésentère qui donne un aspect de masse habituel-
722 lement associé à une ascite abondante [50] ;
- 723 • des signes d'hypertension portale dans les formes compliquées :
724 varices péri-gastro-œsophagiennes, collatéralités veineuses por-
725 tales ou spléniques, splénomégalie, ascite.

726 Imagerie par résonance magnétique

727 L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas indi-
728 quée pour dépister les calcifications, mais permet, lors de l'étude
729 pondérée en T2, de distinguer plus rapidement les stades pré-
730 coces (inflammation des veines périportales avec augmentation
731 du signal) des stades tardifs (atteinte sans œdème des veines
732 portales et des artères hépatiques collatérales, baisse du signal)
733 de l'atteinte hépatique avec septa fibreux hypo-intenses en
734 T1 [51].

735 Endoscopie digestive

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

740 Autres explorations

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

744 La biopsie hépatique, pratiquée à l'aveugle ou guidée par
745 l'échographie, retrouve les lésions précédemment décrites, pré-
746 cise l'étendue de la fibrose périvasculaire, confirme l'absence de
747 nodules de régénération et permet d'écartier une pathologie asso-
748 ciée.

749 ■ Evolution et complications

750 L'évolution est menacée par de nombreuses complications.

751 L'hypertension portale domine le pronostic. Les hémorragies
752 digestives par rupture de varices œsophagiennes ont ici classi-
753 quement une meilleure évolution initiale que chez la personne
754 cirrhotique en raison de l'absence d'insuffisance hépatocellulaire.
755 Elles menacent cependant gravement le pronostic vital,
756 notamment dans les régions peu médicalisées où les ressources
757 thérapeutiques sont limitées. De nombreuses équipes ont tenté
758 d'évaluer le risque vital chez ces patients à l'aide d'indices endo-
759 scopiques, ou ultrasonographiques : ainsi, la présence d'une
760 gastropathie congestive avec suffusions hémorragiques, associées
761 ou non à l'augmentation du diamètre de la veine porte et à celle de
762 la taille des varices œsophagiennes, serait prédictive d'un risque
763 important de saignement [52]. L'hypersplénisme peut entraîner
764 une pancytopenie qui doit être prise en compte dans les choix
765 thérapeutiques, de même que l'existence d'une volumineuse
766 splénomégalie, source potentielle de complication mécanique
767 (douleur, compression, rupture).

768 L'insuffisance hépatocellulaire survient de façon tardive et
769 inconstante. Si l'encéphalopathie est favorisée par les interven-
770 tions chirurgicales de dérivation, le syndrome œdématoascitique
771 est relativement fréquent dans les formes évoluées, parfois

772 majeur et réfractaire au traitement médical. Cependant, tout
773 épisode de décompensation doit faire rechercher une affec-
774 tion associée, notamment une hépatopathie chronique virale.
775 *S. japonicum* a comme particularité d'entraîner plus rapidement
776 que les autres schistosomoses une atteinte hépatique sévère et
777 compliquée.

778 La co-infection de la bilharziose par des virus hépatotropes B
779 et C fait l'objet de nombreuses contradictions. Pour certains,
780 les patients atteints de bilharziose sont significativement plus
781 souvent infectés par les virus B et C, en raison notamment
782 de la superposition des zones d'endémie bilharzienne et des
783 zones d'endémie virale [53]. Cette surinfection virale serait
784 secondaire aux transfusions sanguines ou aux traitements par
785 voie parentérale utilisant des aiguilles mal stérilisées [54, 55]. À
786 l'inverse, pour d'autres, ces observations s'appuient sur des
787 études conduites en milieu hospitalier, les études en popula-
788 tion réalisées sur le terrain n'ayant jamais confirmé ce type
789 d'association pour *S. mansoni*, ni pour *S. japonicum* [5]. Quoi
790 qu'il en soit, l'infection bilharzienne potentialise l'hépatopathie
791 virale en prolongeant les phénomènes inflammatoires et en
792 augmentant le risque d'un passage à la chronicité [56]. Il peut
793 être cependant parfois difficile sur un « foie viral » de mettre
794 en évidence histologiquement ou par échographie une fibrose
795 bilharzienne [57]. On souligne enfin la possibilité de sérolo-
796 gie antihépatite C faussement positive par interaction avec les
797 anticorps antischistosomes [58]. La prévention de l'hépatite B
798 par vaccination spécifique permettrait cependant de réduire le
799 risque d'aggravation hépatique. Des études menées en zone
800 d'endémie ont montré chez des enfants infectés par *S. mansoni*
801 une bonne réponse immunitaire à l'immunisation antihépatite B,
802 en dépit d'une hépatosplénomégalie retardant parfois la sérocon-
803 version [59].

804 La dégénérescence néoplasique de la bilharziose hépatique vers
805 un carcinome hépatique a fait l'objet de nombreux travaux en
806 raison de la superposition des zones de prévalence de ces deux
807 affections [60]. Pour certains auteurs, s'il n'y a pas de lien clairement
808 établi entre *S. mansoni* et la survenue d'une néoplasie, des études
809 épidémiologiques menées en Chine et au Japon montreraient une
810 possible association entre *S. japonicum* et un carcinome hépato-
811 cellulaire ou colorectal. Pour la plupart des auteurs, il semble
812 cependant que la fréquence du carcinome hépatocellulaire soit
813 davantage en rapport avec le haut niveau de prévalence du virus
814 de l'hépatite B dans ces mêmes régions et que les perturbations
815 immunologiques induites par les schistosomes favorisent le pas-
816 sage à la chronicité [61]. Le rôle direct de la schistosomose dans
817 la carcinogenèse est d'autant moins probable qu'elle respecte très
818 longtemps les hépatocytes.

819 Les manifestations extrahépatiques des bilharzioses sont
820 nombreuses [24, 62, 63]. Elles peuvent être dues à des phéno-
821 mènes immunologiques comme dans l'atteinte rénale. Elles
822 sont souvent la conséquence de migrations ectopiques des
823 œufs favorisées par les shunts portosystémiques, donnant des
824 manifestations variées (pulmonaires, cutanées, neurologiques,
825 oto-rhino-laryngologique, ophtalmologiques).

826 ■ Diagnostic

827 Éléments d'orientation

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

835 La confirmation du diagnostic repose sur des examens paracli-
836 niques dont l'intérêt et l'utilisation sont fonction des conditions
837 d'exercice et du stade évolutif de la maladie. On peut distin-
838 guer des examens non spécifiques permettant de caractériser
839 l'atteinte hépatique et des examens spécifiques à visée étiologi-
840 que.

841

Éléments de certitude

Diagnostic parasitologique indirect

L'hyperéosinophilie est contemporaine des manifestations d'hypersensibilité. La rattacher à une infection bilharzienne est parfois difficile parce que, d'une part, elle survient chez des sujets souvent polyparasités et, d'autre part, ses valeurs ne sont pas nécessairement très élevées. Une importante augmentation du chiffre des éosinophiles, atteignant 10 000 à 15 000 éosinophiles/mm³, est fréquente lors de l'infection, mais elle peut être beaucoup plus modeste, classiquement lorsque l'espèce en cause est *S. haematobium*, espèce la plus adaptée à l'homme ou lors d'infection peu importante. En phase toxémique, cet examen a donc une valeur d'orientation qui doit conduire, dans le contexte épidémiologique, à la demande d'examens immunologiques. L'hyperéosinophilie apparaîtrait entre 25 et 119 jours (moyenne 45 jours) après la contamination [64]. L'évolution se fait vers une normalisation du chiffre des éosinophiles sanguins ou une stabilisation à un niveau faible, les éventuelles réinfections n'ayant que peu d'influence. Une réascension peut être observée sous l'effet d'une thérapeutique spécifique.

Diagnostic parasitologique direct

La recherche d'œufs dans les excréta de l'hôte (selles, urines) constitue la technique la plus courante pour démontrer la présence de vers adultes et reste la méthode de référence pour toutes les autres techniques de diagnostic. Particulièrement spécifique (proche de 100 %), simple à réaliser même sur le terrain et peu coûteuse, cette technique permet une approche qualitative et quantitative du niveau de l'infection. Cependant, ces examens ne sont contributifs qu'au-delà d'un délai de six à huit 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 deux mois plus tard, délai correspondant à la durée de migration des œufs.

Cette recherche peut être parfois difficile. La collecte d'échantillons est fastidieuse, en particulier pour les échantillons de selles pas toujours acceptés culturellement, ce qui peut nuire à l'observance. De plus, la production d'œufs dans les selles est intermittente, comme de nombreux travaux l'ont montré pour *S. mansoni*, *S. japonicum* et *S. haematobium*. Enfin, dans les régions où l'intensité de l'infection est faible, il est nécessaire de procéder à des examens répétés pour obtenir des données quantitatives et qualitatives fiables. Ainsi utilise-t-on parfois des modèles mathématiques pour mettre au point des outils (par exemple des graphiques) permettant d'obtenir la prévalence « vraie » dans une population à partir d'estimations fondées sur un examen unique [65]. Un diagnostic parasitologique fondé sur un examen unique est également difficile à corrélérer avec la morbidité, surtout au niveau individuel. Il ne remplace donc pas l'examen clinique pour évaluer la morbidité, notamment dans les formes intestinale ou hépatique de la bilharziose.

La mise en évidence à l'état frais d'un œuf (Fig. 9) doit s'accompagner d'une étude de la vitalité de l'œuf, en raison de la possible émission d'œufs non viables chez les personnes traitées ou ancienement infectées. Celle-ci s'apprécie par l'observation de la mobilité des cils périphériques et des flammes vibratiles du miracidium. Cet examen peut être complété par un test d'éclosion en eau hypotonique à 28 °C, en lumière du jour. L'éclosion libère en 30 minutes à une heure le miracidium qui se déplace à la surface de l'eau.

Dans les selles, les œufs des cinq espèces pathogènes peuvent être recherchés, mais quand l'infection est peu intense leur mise en évidence est difficile, d'autant que l'excration est discontinue, en particulier pour *S. japonicum* [66], notamment dans la phase tardive de la maladie où la recherche d'œufs dans les selles ne devrait plus être recommandée pour le diagnostic [48]. En conséquence, le simple examen parasitologique a une sensibilité insuffisante que l'on peut améliorer en répétant les prélèvements des selles et en

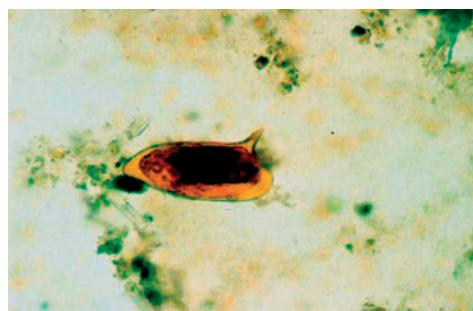


Figure 9. Œuf de *Schistosoma mansoni* à l'examen parasitologique des selles.

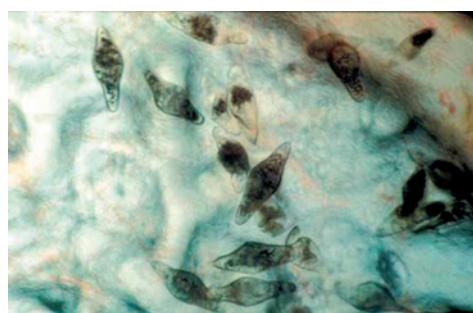


Figure 10. Nombreux œufs de *Schistosoma intercalatum* à l'état frais sur une biopsie rectale.

utilisant une technique de concentration parasitaire. La méthode d'enrichissement de Kato-Katz, simple et utilisable lors d'enquêtes épidémiologiques, 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 examens de selles avant de rendre un résultat parasitologique négatif.

La biopsie rectale est la méthode de recherche la plus sensible, équivalant à une série de trois analyses de selles [67]. 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. 10).

Méthodes immunologiques

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

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

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

L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de vers adultes de *S. mansoni* a une sensibilité de 85 %. Cette technique est positive très précocement car les anticorps mis en évidence sont dirigés contre des antigènes sécrétés par les parasites dès les stades

952 précoces. En outre, elle permet de rechercher les anticorps de
 953 classe M [27].

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

957 L'immunoélectrophorèse met en évidence l'arc 4 spécifique de
 958 l'infection schistosomienne et l'arc 8 spécifique de l'infection à
 959 *S. mansoni* (sensibilité : 80 %). Cette réaction tend à être sup-
 960 plantée par l'électrosynthèse qui exige une moins grande quantité
 961 d'antigène.

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

967 Les anticorps apparaissent, selon la réaction utilisée, trois à six
 968 semaines après l'infection.

969 Les réactions croisées avec les autres helminthiases sont rares,
 970 mais possibles ; aussi, la pratique simultanée de deux réactions et
 971 une interprétation respectant rigoureusement les seuils de posi-
 972 tivité doivent être systématiques [68, 69]. À ces conditions, leur
 973 valeur est telle qu'elles aboutissent fréquemment à une déci-
 974 sion thérapeutique alors même que les méthodes parasitologiques
 975 et la détection des antigènes circulants peuvent être tenues en
 976 échec [70]. Le taux reste élevé même après traitement pendant
 977 plusieurs mois ou années, ce qui ne permet pas de différencier
 978 infection récente et chronique ni de suivre les effets des théra-
 979 peutiques. Il n'y a pas de corrélation entre le taux des anticorps
 980 spécifiques et l'intensité de l'infection.

981 Les schistosomes excrètent et secrètent divers antigènes dans la
 982 circulation de l'hôte. Ces antigènes peuvent être classés en fonc-
 983 tion du stade de développement du parasite. Cependant, rares
 984 sont ceux qui sont utilisables pour le diagnostic en raison d'un
 985 catabolisme rapide ou de l'existence de résistance croisée avec
 986 d'autres parasites.

987 Les plus utilisés sont les antigènes circulants produits par les
 988 parasites adultes au niveau du tube digestif. Ils sont émis par le ver
 989 dans la circulation de l'hôte lors des régurgitations régulières du
 990 contenu non digéré de son tube digestif borgne et traduisent donc
 991 une infection active. Certains centres spécialisés permettent de
 992 rechercher le CAA (*circulating anodic antigen*) et le CCA (*circulating*
 993 *cathodic antigen*), ainsi nommés en raison de leur mobilité électro-
 994 phorétique. Ils sont excrétés dans la circulation sanguine puis
 995 éliminés dans les urines. On les recherche dans ces deux liquides
 996 organiques. Ce test a fait la preuve de son intérêt pour toutes
 997 les espèces de schistosomes, sauf pour *S. mekongi* pour lequel les
 998 études manquent [71].

999 La technique Elisa-sandwich est la plus employée. La sensibi-
 1000 lité de ces tests est de 65 à 100 % des cas parasitologiquement
 1001 prouvés, selon l'intensité de l'infection et sans réaction croisée
 1002 avec d'autres helminthes. La quantité d'antigène circulant CAA
 1003 et CCA dans le sang et les urines est détectable respectivement
 1004 trois et cinq semaines après l'infection. Si ces méthodes étaient
 1005 généralisées en routine, elles permettraient de gagner deux à trois
 1006 semaines pour le diagnostic par rapport aux sérologies. Quantifi-
 1007 tivement, le résultat est étroitement corrélé à l'excrétion des
 1008 œufs et aux lésions tissulaires dans les formes chroniques, et chute
 1009 rapidement après un traitement efficace [72].

1010 L'étude de la cinétique urinaire des antigènes circulants solubles
 1011 ovulaires (*circulating soluble egg antigen* – CSEA), libérés par les œufs
 1012 viables retenus dans les tissus de l'organisme, reste toujours du
 1013 domaine de la recherche. Il existerait une bonne corrélation entre
 1014 le CSEA et la sévérité de l'atteinte hépatique, appréciée sur des
 1015 critères échographiques [73].

1016 Marqueurs biologiques de la fibrose 1017 hépatique

1018 Bien que la biopsie hépatique reste la méthode la plus courante,
 1019 plusieurs marqueurs biologiques sont de nos jours disponibles
 1020 pour évaluer le degré de fibrose hépatique, compte non tenu de
 1021 l'étiologie de celle-ci. Il s'agit d'un groupe de macromolécules
 1022 dénommées matrice extracellulaire dont le taux est six fois plus

1023 élevé que la normale en cas de fibrose hépatique sévère. Parmi ces
 1024 biomarqueurs, l'on peut citer :

- 1025 • le collagène de types I, III et IV ; certaines études ont établi une
 1026 élévation du taux sanguin de procollagène III aminoterminal
 1027 peptide (PIINP) chez les patients porteurs de bilharziose hépa-
 1028 tique à *S. mansoni*, et un retour de ce taux à la normale 18 mois
 1029 après un traitement antibilharzien [74, 75] ;
- 1030 • l'acide hyaluronique dont le taux sérique est plus élevé en cas de
 1031 fibrose périportale sévère, alors qu'il reste bas en cas de fibrose
 1032 modérée [76, 77].

1033 Stratégies diagnostiques

1034 À la chronologie des manifestations cliniques correspond une
 1035 cinétique des résultats des explorations biologiques qu'il faut
 1036 interpréter selon le contexte épidémiologique.

1037 Chez un voyageur de retour d'une zone 1038 d'endémie [1, 78]

1039 Environ 11 millions de Français voyagent hors de France chaque
 1040 année, dont un tiers hors d'Europe vers des destinations tropi-
 1041 cales. Les mises au point réalisées jusqu'alors reposaient sur des
 1042 données des années 1980. L'actualité épidémiologique des fièvres
 1043 au retour des tropiques a changé [79], mais la bilharziose de primo-
 1044 invasion figure toujours en bonne place et le taux d'attaque de
 1045 la maladie peut atteindre 39 à 100 % des cas chez des patients
 1046 exposés, lors d'un séjour en Afrique subsaharienne, à un contact
 1047 avec l'eau douce même très bref (30 minutes) [80]. Dans une étude
 1048 portant sur 622 malades au retour des Tropiques, 7,2 % présen-
 1049 taient une bilharziose de primo-invasion [81]. Toutes les espèces de
 1050 schistosomes peuvent donner un tableau de bilharziose aiguë de
 1051 type syndrome de Katayama [82]. Cependant, les signes cliniques
 1052 de primo-invasion, survenant classiquement deux à six semaines
 1053 après le contage, peuvent être modérés, voire absents dans 10 à
 1054 25 % des cas environ. Le diagnostic peut être fait rapidement par
 1055 l'alerte par les compagnons de voyage chez lesquels le diagno-
 1056 stic a été posé, ou, plus tard, de façon fortuite (hyperéosinophilie
 1057 par exemple) ou devant d'autres signes cliniques. Les signes les
 1058 plus fréquents sont la fièvre (45 à 70 % des cas), la toux (20 à
 1059 75 % des cas). Il semble que la fièvre et les signes urticariens appar-
 1060 aissent plus précocement (3 à 6 semaines après l'exposition) que
 1061 la toux et les signes digestifs (3 à 13 semaines) [83]. Durant la phase
 1062 de migration et de maturation, les arguments du diagnostic sont
 1063 indirects : modifications de l'hémogramme et nature des réactions
 1064 immunologiques. En phase toxémique, l'hyperéosinophilie san-
 1065 guine a une fidèle valeur d'orientation qui doit conduire, dans
 1066 le contexte épidémiologique, à la demande d'examens immu-
 1067 nologiques. L'hyperéosinophilie est présente dans 70 à 80 %
 1068 des cas de primo-invasion [83]. On estime que la séroconver-
 1069 sion intervient en moyenne 46 jours après le contage, en même
 1070 temps que l'éosinophilie. La recherche des anticorps spécifiques
 1071 est un examen très contributif chez le voyageur ne résidant pas
 1072 habituellement en zone d'endémie sous la réserve d'effectuer
 1073 deux techniques (HAI+western blot, HAI+IF). Les recherches
 1074 d'antigènes CAA et CCA seraient à ce stade plus souvent positives
 1075 dans le sérum que dans les urines [84]. Le diagnostic de
 1076 schistosomiase aiguë (de primo-invasion) est donc parfois difficile
 1077 devant un tableau clinique paucisymptomatique, une hyperéosi-
 1078 nophilie discrète et des anticorps spécifiques qui n'apparaissent
 1079 qu'un mois et demi après la contamination. Dans ce cadre, il
 1080 peut être proposé une prophylaxie de la maladie – et non de
 1081 l'infection – par un traitement de première intention au retour
 1082 de la zone d'endémie. Ce traitement est prescrit uniquement sur
 1083 des arguments épidémiologiques (notion de bain contaminant) et
 1084 sérologiques.

1085 La phase d'état est caractérisée cliniquement par le déve-
 1086 loppement d'une pathologie liée à la migration des œufs et
 1087 biologiquement par la possibilité d'un diagnostic parasitologique
 1088 direct, seul diagnostic de certitude. Il peut arriver, bien que les ex-
 1089 amens d'orientation et le délai depuis l'infection présumée soient
 1090 compatibles avec le diagnostic, que les tests parasitologiques rép-
 1091 tés 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 excreta est en dessous du seuil de détection des méthodes parasitologiques.

Après répétition des examens, un malade ne présentant pas de signe biologique d'orientation et restant négatif pour tous les tests immunologiques et parasitologiques est classé indemne d'infection bilharzienne. En revanche, il est avéré que les tests parasitologiques manquent de sensibilité et peuvent être pris en défaut lors des faibles infections, d'où la justification dans les autres cas du traitement présomptif.

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

Dans une population vivant en zone d'endémie

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

Les indicateurs cliniques (aspect macroscopique des urines et microhématurie pour *S. haematobium*) et parasitologiques, comme les méthodes de diagnostic direct, permettent d'éviter le recours systématique à un traitement exhaustif de la population exposée. La méthode de Kato dans les selles et la technique de filtration des urines sur membrane permettent de plus une étude de la charge parasitaire utile pour le suivi des programmes de contrôle. À l'avenir, les méthodes diagnostiques impliquant la biologie moléculaire type *polymerase chain reaction* (PCR) spécifique de *S. mansoni* dans les selles peuvent aussi être envisagées, malgré leur coût actuel et leur disponibilité réduite aux laboratoires spécialisés. Au Brésil, une méthode PCR spécifique de *S. mansoni* dans les selles a permis d'estimer la prévalence de cette bilharziose à 38,1 % dans une population de 194 individus issus d'une zone d'endémie, contre 30,9 % pour la méthode de Kato [85].

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. Dans le programme chinois de contrôle de la bilharziose, les sérologies sont réalisées en détection de routine, complétées par l'examen de selles chez les sujets positifs. Cependant, il existe des écueils : les méthodes sérologiques ne sont pas quantitatives et ne distinguent pas les infections anciennes (et traitées) des infections récentes ; les résultats des sérologies peuvent être croisés avec ceux d'autres helminthiases (en Chine : clonorchiase et paragonimose). Enfin et surtout, l'utilisation de tests sérologiques en dépistage de masse doit répondre à de multiples standards techniques de qualité, de disponibilité et de reproductibilité.

Traitement

Traitement étiologique

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.

Médicaments schistosomicides

Jusqu'en 1960, les dérivés antimoniers intraveineux ont constitué l'unique traitement de la bilharziose. Leur toxicité générale sévère imposa leur abandon. Après une longue période de stagnation, la recherche a permis de découvrir de nouvelles molécules de remplacement. C'est le cas de l'hycanthone, alors administré par voie intramusculaire, qui n'était pas actif contre *S. japonicum* et était 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 [86]. 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 une à deux heures après la prise orale. La demi-vie d'élimination est de 90 minutes, 80 % de la dose absorbée étant éliminé par voie urinaire en 24 heures. Le praziquantel et ses métabolites sont largement distribués dans l'organisme ; de faibles concentrations sont retrouvées dans la bile, les selles, le liquide cébrospinal, le lait maternel. Il ne semble pas y avoir d'accumulation, même en cas de prise répétée.

L'action du praziquantel s'explique par une tétanisation de la musculature du ver adulte et une vacuolisation du revêtement syncytial. Ces effets, associés à une modification de la membrane protectrice sous l'effet d'une entrée 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*, *S. guineensis* et *S. intercalatum*. D'après plusieurs études épidémiologiques, ce schéma permet de guérir 72 à 100 % des bilharzioses urinaires, 90 % des bilharzioses à *S. guineensis* et *S. intercalatum*, et 78 à 90 % des infections à *S. mansoni*. Pour cette dernière, deux doses de 25 mg/kg données à quatre 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 huit heures (trois prises de 20 mg/kg espacées de 4 h) 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 quatre heures, avec des taux de guérison de 60 à 98 %. De plus, une nouvelle cure guérit 80 à 100 % des patients qui continuent à excréter des œufs.

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

Oxamniquine (Vansil®)

La molécule n'est pas commercialisée en France. Sa formule chimique est [6-hydroxyméthyl-2-N-isopropylaminométhyl-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline]. Après administration orale, le pic plasmatique est atteint en une à quatre heures. L'excration est essentiellement urinaire, sous la forme de deux métabolites n'ayant pas d'action schistosomicide. Le médicament agit en désorganisant complètement la structure de surface du ver, aboutissant à des lésions irréversibles plus marquées chez le mâle que la femelle, et donc à sa mort.

Le spectre d'action est étroit car il est limité à *S. mansoni* en raison d'une plus grande concentration du produit dans le système mésentérique. En Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest, une faible posologie (15 à 20 mg/kg en une seule prise) permet d'obtenir chez l'adulte un taux de guérison de 60 à 95 % [70].

Ce médicament est contre-indiqué en début de grossesse, chez l'insuffisant rénal et chez l'épileptique. Il peut être délivré en cas d'atteinte hépatique sévère.

Résistance aux antibilharziens

Chez l'homme, la résistance des schistosomes est confinée à l'hycanthone et à l'oxamniquine [16]. La résistance au praziquantel est décrite en laboratoire sur l'animal mais aucun cas n'a encore été rapporté chez l'homme [67]. Il n'existe actuellement aucune résistance prouvée à cette molécule, y compris lors de retraitements successifs [87]. 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 [33]. On ne peut donc exclure, dans un avenir proche, que des mutations génomiques rendent le praziquantel inefficace. Il faudrait, dans ce cas, recourir aux autres antibilharziens. En pratique, il faut isoler et analyser les hypothétiques mutants résistants, maintenir la production potentielle des « vieux » médicaments tout en développant des alternatives thérapeutiques. Certaines substances antimalariques très efficaces comme l'artémisine ou ses dérivés synthétiques (1,2-4 trioxolanes) se sont aussi révélées actives contre les formes juvéniles et adultes de *S. mansoni* [3] ainsi que contre *S. japonicum*. Les travaux sur *S. haematobium* sont en cours. La molécule avait montré son efficacité en empêchant le développement de *S. mansoni* chez l'animal, à condition d'être utilisée dans le mois qui suit l'infection et particulièrement entre la troisième et la quatrième semaine, avec un taux de réduction parasitaire entre 75 et 82 %. Une étude a évalué l'effet préventif de l'artémisine dans la bilharziose à *S. mansoni* chez des enfants de Côte d'Ivoire. Cette molécule est aussi bien tolérée et surtout efficace en cure séquentielle (toutes les 3 semaines à 6 reprises) sur l'incidence de l'infection [88]. Les restrictions sur l'utilisation de ce médicament viennent du fait qu'il s'agit d'un antipaludique utilisé en traitement curatif en association en Afrique. Le risque est donc de susciter des résistances du paludisme à ce produit en Afrique Noire. Concernant *S. japonicum*, les résultats des expérimentations animales sont en faveur du bénéfice d'une association praziquantel-artéméthér sur l'infection.

De nouvelles molécules sont actuellement à l'essai, notamment le furoxane, inhibiteur d'une puissante enzyme antioxydante des schistosomes, la TGR. Cette molécule est active à toutes les phases de l'infection [89].

Conduite du traitement

Si le malade reste en zone d'endémie sans être soustrait aux réinfestations itératives, il faut mettre en balance l'efficacité du traitement sur une longue durée avec ses dangers et son coût. Dans le cas contraire, il faut utiliser la molécule la plus adaptée au schistosome et préférer le praziquantel. La seule présence d'œufs dans les excrêta suffit à proposer le traitement.

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

Surveillance après traitement

La surveillance post-thérapeutique est fonction du stade évolutif de la maladie. Le résultat d'une cure est différent selon que l'on traite une bilharziose aiguë avec peu de lésions viscérales, ou une bilharziose ancienne avec son cortège de troubles digestifs ou urinaires. Idéalement, les patients devraient être suivis pendant un 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 troisième puis sixième mois. Une persistance de l'excrétion des œufs prolongée de plusieurs mois peut rendre nécessaires d'autres contrôles jusqu'à un an. Une banale réaction hyperéosinophilique peut s'observer vers le 15^e jour, elle disparaîtra en 6 à 12 mois. La surveillance sérologique est inutile. Les anticorps s'élèvent en effet entre la deuxième et quatrième semaine pour disparaître lentement en deux à trois ans.

Les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) prévoient une consultation entre le dixième et le 15^e jour après le début du traitement, puis une consultation au troisième, sixième, puis 12^e mois afin de réaliser un bilan pour confirmer la guérison.

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

Traitemen t de l'hypertension portale

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

Propanolol

Le propanolol a fait la preuve de son efficacité dans la prévention secondaire des hémorragies digestives du cirrhotique mais a été peu étudié au cours de l'hypertension portale d'origine bilharzienne.

Techniques non chirurgicales

Sclérose des varices œsophagiennes

Elle a fait l'objet de quelques études dont les résultats sont concordants pour en souligner l'efficacité dans l'hypertension portale bilharzienne [90, 91]. Le contrôle des hémorragies actives, la prévention des récidives précoces et la survie sont meilleurs dans la bilharziose que dans la cirrhose. Elle est également très efficace dans le traitement des récidives hémorragiques après chirurgie, qui seraient pour certains sa meilleure indication [22]. Les auteurs japonais ont cependant montré que la seule sclérose permettait d'obtenir l'éradication des varices œsophagiennes dans 70 % des cas, avec un recul de 48 à 132 mois.

Ligature des varices œsophagiennes

La ligature des varices œsophagiennes peut également être employée. Une étude randomisée n'a pas montré de différence significative entre les résultats des scléroses de varices et des ligatures [92].

Chirurgie et traitement endovasculaires de l'hypertension portale

Dans les pays en voie de développement où l'accès à la médecine d'urgence n'est pas à la portée de la majorité de la population, le traitement chirurgical reste une alternative intéressante, en particulier lorsque les complications de l'hypertension portale de la bilharziose hépatique sont réfractaires aux traitements médical et endoscopique, d'autant que la fonction hépatocellulaire reste longtemps préservée dans cette affection. Ces techniques peuvent être appliquées à toutes les hypertensions portales non cirrhotiques, leur but principal étant de réduire l'hypertension portale et les risques d'hémorragie sur varices œsophagiennes.

Diverses interventions sont possibles [93-95] : la dévascularisation œsogastrique avec splénectomie, les shunts portosystémiques sélectifs ou non et, mieux, la mise en place par voie transjugulaire d'un shunt portosystémique intrahépatique (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* ou TIPS). Les shunts sont dits non sélectifs lorsque l'intervention dérive l'ensemble du flux portal vers la circulation systémique (dérivation porto-cave, mésentérico-cave, portoauriculaire, mésentérico-auriculaire, mésentérico-innominée). Quant aux shunts sélectifs, ils drainent les varices gastroœsophagiennes vers la veine rénale gauche à travers la petite veine gastrique et la veine splénique. Les complications postopératoires peuvent être précoces (hémorragie, infection, thrombose du shunt) ou tardives (essentiellement la thrombose du shunt). La prise en charge de la thrombose du shunt fait appel à la radiologie interventionnelle pour la thrombolysie in situ [94] ou une thrombectomie suivie de la pose d'un ballonnet.

La surveillance se fait régulièrement en imagerie pour vérifier la perméabilité du shunt, par échodoppler ou, mieux, par scanner avec injection de produit de contraste ; l'IRM reste une technique moins accessible, avec moins de résolution spatiale que le scanner, mais elle peut être utile en cas de contre-indication du scanner [93].

■ Prévention de la bilharziose

Prophylaxie individuelle

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.

Une prophylaxie peut être proposée 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.

La prévention de l'infection est simple et efficace : toute collection d'eau douce est a priori suspecte, et les contacts avec cette eau sont interdits.

En cas de contact accidentel avec une eau suspecte, il faut limiter au minimum la durée de l'exposition au risque et la surface corporelle immergée, ces deux facteurs étant étroitement corrélés à l'intensité de l'infection, puis se frotter énergiquement avec une solution savonneuse ou alcoolique [96].

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.

La lutte contre le réservoir du parasite fait intervenir au premier chef le traitement des malades qui participe aussi à la lutte contre la morbidité. Cette action sur le réservoir de parasite humain fait appel au dépistage des sujets parasités.

La lutte contre la transmission repose sur la gestion de l'environnement et l'éducation sanitaire. Si la destruction des mollusques, hôtes intermédiaires, à l'aide de molluscicides est efficace, cette méthode ne se conçoit qu'après un inventaire des points d'eau à traiter et n'est réalisable que dans les zones où les eaux de surface sont regroupées ou rares. Le niclosamide, actif sur les mollusques et les cercaires, est le plus utilisé. 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 excreta constitue le deuxième volet. Cette action entre dans le cadre plus vaste de la lutte contre les maladies du péril fécal et urinaire. L'éducation sanitaire est sans nul doute importante et ses résultats durables, mais elle est très longue à porter ses fruits et, dissociée d'une amélioration des conditions de vie, elle paraît peu réaliste. L'amélioration du niveau socioéconomique est donc un facteur indispensable au succès de ces projets.

La protection du sujet réceptif en zone d'endémie ramène aux notions ici inapplicables de prophylaxie individuelle. En effet, supprimer tout contact avec une eau douce contenant des mollusques infestés est efficace mais impossible car le point d'eau est le lieu incontournable de nombreuses activités professionnelles et ménagères que l'on ne peut supprimer. La protection du sujet réceptif passe aussi par la mise au point d'un vaccin. À la différence des autres protozoaires, les schistosomes ne se multiplient pas chez leur hôte. La morbidité observée est essentiellement liée à l'étonnante fécondité des vers femelles dont les œufs se déposent chaque jour par centaines dans les muqueuses et les tissus. 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. 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.

Recherche et stratégie vaccinales

Les premières étapes de l'élaboration d'un vaccin ont permis d'identifier les mécanismes effecteurs de l'immunité contre *S. mansoni*. 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 chez des populations humaines. La Sm28GST a suscité de l'espoir pendant un certain temps, mais les essais chez l'homme se sont avérés décevants : le vaccin Bilhavax[®], peu efficace sur les parasites, pourrait entraîner des effets adverses dont l'apparition de maladies auto-immunes.

L'équipe de Capron a réussi, chez des souris et des rats, à immuniser suffisamment avec la protéine parasitaire P28GST pour atténuer l'atteinte bilharzienne inflammatoire chronique de l'intestin [97].

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.

■ Conclusion

Originale par sa physiopathologie, redoutable par son pronostic, la focalisation hépatique de la bilharziose demeure un

“ Points essentiels ”

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

problème préoccupant de santé publique dans les pays en voie de développement où sévissent les schistosomes.

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

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de déclaration d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Jaureguiberry S, Paris L, Caumes E. Difficulties in the diagnosis and treatment of acute schistosomiasis. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1499–506.
- [2] Van der Merf MJ, de Vlas SJ, Brooker S. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub saharian Africa. *Acta Trop* 2003;**86**:125–39.
- [3] Xiao SH, Chollet J. The in vitro and in vivo activities of synthetic trioxolanes on major human schistosomes species. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:1440–5.
- [4] Moore DV, Sandground JH. The relative egg producing capacity of *S. mansoni* and *S. Japonicum*. *Am J Trop Med* 1956;**5**:831.
- [5] Almeda J, Corachan M, Sousaa, Ascaso C, Carvalho JM, Rollinson D, et al. Schistosomiasis in the Republic of Sao Tome and e Principe: human studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;**88**:406–9.
- [6] Duong TH, Barabas A, Bacq Y, Fournon M, Combescot CH. La bilharziose à *Schistosoma mekongi* le long de fleuve Mekong et de ses affluents Mun et Tonle Sep. *Med Trop* 1987;**47**:321–8.
- [7] Bonnard P, Kalach N, Cadrelan JF, Remue F, Riveau G, Capron A. Manifestations digestives et hépatiques de la bilharziose. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;**24**:409–19.
- [8] Klotz F, Debonne JM, Martet G. La bilharziose hépatique. *Ann Med Interne* 1991;**142**:131–9.
- [9] Lehmann JS, Mott KE, Morrow RH. The intensity and effects of infection with *S. mansoni* in a rural community in north eastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1976;**25**:285–94.
- [10] Boros DL. Immunoregulation of granuloma formation in murine *Schistosomiasis mansoni*. *Ann N Y Acad Sci* 1986;**465**:313–23.
- [11] Mansy SS. Cellular constituent and intercellular adhesion in *S. mansoni* granuloma: an ultrastructural study. *J Egypt Soc Parasitol* 1998;**28**:169–81.
- [12] Scott JT, Turner CM, Mutapi F, Woolhouse ME, Chandiwana SK, Mduluza T, et al. Dissociation of interleukine-4 and interleukin-5 production following treatment for *S. haematobium* infection in humans. *Parasite Immunol* 2000;**22**:341–8.
- [13] Caldas IR, Campi-Azevedo AC, Oliveira LF, Silveira AM, Oliveira RC, Gazzinelli G. Human *Schistosomiasis mansoni*: immune responses during acute and chronic phases of the infection. *Acta Trop* 2008;**108**:109–17.
- [14] 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.
- [15] Khepert G, Andrade ZA, Gleich GJ. Localization of eosinophil major basic protein onto eggs of *S. mansoni* in human pathologic tissue. *Am J Pathol* 1988;**133**:389–96.
- [16] Symmers W. Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of *Bilharzia haematobium*. *J Pathol Bacteriol* 1904;**9**:237–9.
- [17] Strickland GT, Abdel-Warib MF. Schistosomiasis. In: Strickland GT, editor. *Hunter's tropical medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 781–802.
- [18] World Health Organization. Ultrasound in schistosomiasis. A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity. Doc. OMS, Genève, 2000, TDR/STR/SCH/00.1, 56 p.
- [19] Silva LM, Fernandes AL, Barbosa Jr A, Oliveira IR, Andrade ZA. Significance of schistosomal granuloma modulation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000;**95**:353–61.
- [20] Andrade ZA, Guerret S, Fernandes AL. Myofibroblasts in schistosomal portal fibrosis of man. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;**94**:87–93.
- [21] Shahin M, Schuppan D, Waldherr R. Serum procollagen peptides and collagen type VI for the assessment of activity and degree of hepatitis fibrosis in schistosomiasis and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1992;**15**:637–44.
- [22] Ricard-Blum S, Hartmann DJ, Grenard P, Ravaoalimala VE, Boisier P, Esterre P. Relationships between several markers of extracellular matrix turn-over and ultrasonography in human *Schistosomiasis mansoni*. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**60**:658–63.
- [23] Stone PJ. Potential use of collagen and elastin degradation markers for monitoring liver fibrosis in schistosomiasis. *Acta Trop* 2000;**77**:97–9.
- [24] Klotz F, Debonne JM, Martet G. Bilharziose hépatique. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-030-A-10, 1995; 6p.
- [25] Farah IO, Mola PW, Kariuki TM, Nyindo M, Blandon RE, King CL. Repeated exposure induces periportal fibrosis in *S. mansoni*-infected baboons: role of TGF-beta and IL4. *J Immunol* 2000;**164**:5337–43.
- [26] Naus CW, Kimani G, Ouma JH. Development of antibody isotype responses to *S. mansoni* in an immunologically naive immigrant population: influence of infection duration, infection intensity and hostage. *Infect Immun* 1999;**67**:3444.
- [27] Butterworth AE, Dunne DW, Fulford AJ, Ouma JH, Sturrock RF. Immunity and morbidity in *Schistosoma mansoni* infection: quantitative aspects. *Am J Trop Med Hyg* 1996;**55**(Suppl. 5):109–15.
- [28] Webster M, Fulford AJ, Braun G, Ouma JH, Kariuki HC, Havercroft JC, et al. Human immunoglobulin E responses to a recombinant 22.6 kilodalton antigen from *S. mansoni* adult worms are associated with low intensities of reinfection after treatment. *Infect Immun* 1996;**64**:4042–6.
- [29] Capron A. Un vaccin contre la bilharziose : stratégies, histoire et perspectives. *Rev Med Interne* 1992;**13**(Suppl. 1):S102–3.
- [30] Abel L, Marquet S, Chevillard C, Ma Elwali NE, Hillaire D, Dessein A. Prédisposition génétique à la bilharziose chez l'homme : méthode de recherche et application à l'étude de l'infection par *S. Mansoni*. *J Soc Biol* 2000;**194**:15–8.
- [31] Dessein A, Arnaud V, He H, Li J, Dessein H, Hou X, et al. Genetic analysis of human predisposition to hepatosplenic disease caused by schistosomes reveals the crucial role of connective tissue growth factor in rapid progression to severe hepatic fibrosis. *Pathol Biol* 2013;**61**:3–10.
- [32] Stelma FF, Sall S, Daff B, Sow S, Niang M, Gryseels B. Oxamniquine cures *Schistosoma mansoni* infection in a focus in which cure rates with praziquantel are unusually low. *J Infect Dis* 1997;**176**:304–7.
- [33] Klotz F. L'hypertension portale de la bilharziose : une entité originale meurtrière. *Acta Endosc* 2000;**30**:555–63.
- [34] Martin E, Feldman G. *Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant*. Paris: Masson; 1983. p. 115–7.
- [35] Cheever AW. Decalcification of schistosome egg during staining of tissue sections: a potential source of diagnostic error. *Am J Trop Med Hyg* 1986;**35**:959–61.
- [36] Ricosse JH, Emeric R, Courbil LJ. Aspects anatomopathologiques des bilharzioses : à propos de 286 pièces histologiques. *Med Trop* 1980;**40**:77–94.
- [37] Catiniaux S, Serratrice J, De Roux-Serratrice C, Disdier Pweiller PJ. Une fièvre collective : la fièvre des safaris. *Rev Med Interne* 2004;**25**:931–3.
- [38] Gras C, Martet G, Renoux E, Lecamus JL, Aubry P. Une épidémie de bilharziose à *S. mansoni*. Cent treize observations dans une collectivité militaire au retour d'Afrique centrale. *Rev Med Interne* 1987;**8**:379–82.
- [39] Algayres JP, Daly JP, Laverdant C. Formes aiguës de primo invasion bilharzienne. *Rev Prat* 1993;**43**:440–3.
- [40] Malaquias LC, Falcão PL, Silveira AM, Gazzinelli G, Prata A, Coffman RL, et al. Cytokine regulation of human immune response to *S. mansoni*: analysis of the role of IL-4, IL-5 and IL-10 on peripheral blood mononuclear responses. *Scand J Immunol* 1997;**46**:393–8.
- [41] Mwatha JK, Kimani G, Kamau T, Mbugua GG, Ouma JH, Mumo J, et al. High levels of TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-1 and IFN-gamma, but low levels of IL-5 are associated with hepatosplenic disease in human *Schistosomiasis mansoni*. *J Immunol* 1998;**160**:1992–9.
- [42] Klotz F, Debonne JM. Le côlon et le foie : deux organes cible de la bilharziose. *Concours Med* 1992;**114**:2913–22.
- [43] Strickland GT. Gastrointestinal manifestations of schistosomiasis. *Gut* 1994;**35**:1334–7.
- [44] Palmer PS. Schistosomiasis. *Semin Roentgenol* 1998;**33**:6.
- [45] Doebring-Schwerdtfeger E, Kaiser C, Schlake J. Ultrasound versus clinical examination as indication for *S. mansoni* associated morbidity in children. *Trop Med Parasitol* 1992;**43**:245–8.

- [46] Lanuit R, Klotz F, Delegue P, Riveau G, Capron A. Intérêt de l'échographie hépatosplénique dans la surveillance de l'endémie à *S. mansoni* (à propos d'une étude réalisée dans la région de Richard Toll au Sénégal). *Med Trop* 1996;56:271-4.
- [47] Richter J, Correia Dacal AR, Vergetti Siqueira JG. Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *S. mansoni*. *Trop Med Int Health* 1998;3:728-35.
- [48] Li Y, Chen D, Ross AG, Burke ML, Yu X, Li RS, et al. Severe hepatosplenic schistosomiasis: clinico-pathologic study of 102 cases undergoing splenectomy. *Hum Pathol* 2011;42:11-9.
- [49] Boisier P. Diagnostic échographique de la morbidité liée à la schistosomose à *S. mansoni* et à *S. haematobium*: intérêt épidémiologique, intérêt individuel. *Med Trop* 2000;60:395-401.
- [50] Zhou KR, Jiang L, Diao WK. Schistosomiasis hépatique : aspects scanographiques. *J Radiol* 1993;74:325-9.
- [51] Manzella A, Ohtomo K, Monzawa S, Lim JH. Schistosomiasis of the liver. *Abdom Imaging* 2008;16:124-32.
- [52] Martins RD, Szejnfeld J, Lima FG, Ferrari AP. Endoscopic, ultrasonographic and US-doppler parameters as indicators of variceal bleeding in patients with schistosomiasis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1013-8.
- [53] Halim AB, Garry RF, Dash S, Gerber MA. Effect of schistosomiasis and hepatitis on liver disease. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:915-20.
- [54] Darwish MA, Raouf TA, Rushdy P, Constantine NT, Rao MR, Edelman R. Risk factor associated with a high prevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:440-7.
- [55] Madwar MA, El Tahawy ME, Strickland GT. The relationship between uncomplicated schistosomiasis and hepatitis B infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;83:233-6.
- [56] Ghaffar YA, Fattah SA, Kamel M, Badr RM, Mahomed FF, Strickland GT. The impact of endemic schistosomiasis on acute viral hepatitis. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:743-50.
- [57] Helal TE, Danial MF, Ahmed HF. The relationship between hepatitis C virus and schistosomiasis: histopathologic evaluation of liver biopsy specimens. *Hum Pathol* 1998;29:743-9.
- [58] Aceti A, Taliano G, Bruni R. Hepatitis C virus infection in chronic liver disease in Somalia. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:581-4.
- [59] Bassily S, Strickland GT, Abdel-Wahab MF, Esmat GE, Narooz S, El-Masry NA, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination in primary school children from a village endemic for *S. mansoni*. *J Infect Dis* 1992;166:265-8.
- [60] Lemmer LB, Fripp PJ. Schistosomiasis and malignancy. *S Afr Med J* 1994;84:211-5.
- [61] Chen MG, Mott KE, Wang KH, Kane M. Hepatitis B and schistosomiasis: interaction or no interaction? *Trop Dis Bull* 1993;90:R97-115.
- [62] Klotz F, Hovette P, Mbaye Ps, Fall F, Thiam M, Cloatre G. Les manifestations pulmonaires des schistosomiases. *Rev Pneumol Clin* 1998;54:353-8.
- [63] Grossetete G, Diabate I, Pichard E, Keita S, Vignon M, Meyran M. Manifestations cutanées des bilharzioses. À propos de 24 observations au Mali. *Bull Soc Pathol Exot Filiale* 1989;82:225-32.
- [64] Jaureguibery S, Perez L, Pais L, Bricaire F, Caumes E. Bilharzioses invasives. *Presse Med* 2005;34:1641-5.
- [65] Van Etten L, Kremsner PG, Krijger FW, Deelder AM. Day-to-day variation of egg output and schistosome circulating antigens in urine of *S. haematobium*-infected school children from Gabon and follow-up after chemotherapy. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:337-41.
- [66] Zhou H, Ross AG, Hartel GF, Sleigh AC, Williams GM, McManus DP, et al. Diagnosis of schistosomiasis japonica in Chinese school children by administration of a questionnaire. *Trans R Soc Med Hyg* 1998;92:245-50.
- [67] Klotz F, Debonne JM, Wade B, Diallo A, Mbaye PS. Le côlon bilharzien. *Acta Endosc* 1996;26:1-7.
- [68] Corrêa-Oliveira R, Malaquias LC, Falcão PL, Viana IR, Bahia-Oliveira LM, Silveira AM, et al. Cytokines as determinants of resistance and pathology in human schistosomiasis infection. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:171-7.
- [69] Raccourt CP, El Samad Y, Chouaki T, Borel A, Schmit JL. Bilharziose à *Schistoma mansoni* au retour de Guinée : défaillance du sérodiagnostic. *Med Trop* 2007;67:175-8.
- [70] Hamilton JV, Klinkert M, Doenhoff MJ. Diagnosis of schistosomiasis: antibody detection, with notes on parasitological and antigen detection methods. *Parasitology* 1998;117(Suppl.):S41-57.
- [71] Kremsner PG, Enyong P, Krijger FW, De Jonge N, Zötter 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;18:408-13.
- [72] 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;71:107-13.
- [73] Hassan MM, Hegab MH, Soliman SZ. Relationship between circulating antigen level and morbidity in *S. mansoni*-infected children evaluated by ultrasonography. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:635.
- [74] Zwingenberger K, Harms G, Feldmeier H, Müller O, Steiner A, Bienzle U. Liver involvement in human schistosomiasis mansoni: regression of immunological and biochemical disease markers after specific treatment. *Acta Trop* 1988;45:263-75.
- [75] Shahin M, Schupp D, Waldherr R, Risteli J, Risteli L, Savolainen ER, et al. Serum procollagen peptides and collagen type VI for the assessment of activity and degree of hepatic fibrosis in schistosomiasis and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1992;15:637-44.
- [76] Pascal M, Abdallahi OM, Elwali NE, Mergani A, Qurashi MA, Magzoub M, et al. Hyaluronate levels and markers of oxidative stress in the serum of Sudanese subjects at risk of infection with *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:66-70.
- [77] Silva CC, Domingues AL, Lopes EP, Morais CN, Santos RB, Luna CF, et al. Schistosomiasis mansoni: ultrasound-evaluated hepatic fibrosis and serum concentrations of hyaluronic acid. *Ann Trop Med Parasitol* 2011;105:233-9.
- [78] Bierman WF, Wetsteyn JC, Van Gool TJ. Presentation and diagnosis of imported schistosomiasis: relevance of eosinophilia, microscopy for ova, and serology. *Travel Med* 2005;12:1-2.
- [79] Freedman O, Weld LH, Kozluk T. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returner travellers. *N Engl J Med* 2006;354:119-30.
- [80] Leshem E, Maor Y, Meltzer E, Schwaetz E. Acute schistosomiasis outbreak: clinical features and economic impact. *Clin Infect Dis* 2008;47:1499-506.
- [81] Ansart S, Perez L, Vergely O, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travellers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med* 2005;12:312-8.
- [82] Meltzer E, Artom G, Marva E, Assous MV, Rahav G, Schwartz E. Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1696-700.
- [83] Agbessi CA, Bourvis N, Fromentin M, Jaspard M, Hanslik T. La bilharziose d'importation chez les voyageurs : enquête en France métropolitaine. *Rev Med Interne* 2006;27:595-9.
- [84] 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.
- [85] Eberl M. A novel and sensitive method to monitor helminth infections by fecal sampling. *Acta Trop* 2002;83:183-7.
- [86] Kusel J, Hagan P. Praziquantel: its use, cost and possible development of resistance. *Parasitol Today* 1999;15:352-3.
- [87] Black CL, Steinauer ML, Mwinzi PN, Evan Secor W, Karanja DM, Colley DG. Impact of intense, longitudinal retreatment with praziquantel on cure rates of *Schistosomiasis mansoni* in a cohort of occupationally exposed adults in western Kenya. *Trop Med Int Health* 2009;14:450-7.
- [88] Xiao SH, Booth M, Tanner M. The prophylactic effects of artemether against *Schistosoma japonicum* infections. *Parasitol Today* 2000;16:122-6.
- [89] Dissous C, Ahier A, Long T. Un nouvel espoir dans le traitement de la schistosomiase. *Med Sci* 2009;25:24-6.
- [90] Cordeiro F. Variceal sclerosis in schistosomal patients. A five-year follow-up study. *Gastrointest Endosc* 1990;36:475-80.
- [91] Mohamed AE, Al Karawi MA, Al Otaibi RA, Hanid MA. Results of sclerotherapy in 100 patients. Comparison of the outcome between schistosomiasis and hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 1989;36:333-6.

- 1768 [92] Siqueira ES, Rohr MR, Libera ED, Castro RR, Ferrari AP. Band
1769 ligation or sclerotherapy as endoscopic treatment for oesophageal
1770 varices in schistosomal patients: results of a randomized study. *HPB Surg*
1771 1998;11:27-32.
- 1772 [93] Taslakian B, Faraj W, Khalife M, Al-Kutoubi A, El-Merhi F, Saade
1773 C, et al. Assessment of surgical portosystemic shunts and associated
1774 complications: the diagnostic and therapeutic role of radiologists. *Eur J Radiol*
1775 2015;84:1525-39.
- 1776 [94] Wu J, Li Z, Wang Z, Han X, Ji F, Zhang WW. Surgical and endovas-
1777 cular treatment of severe complications secondary to non cirrhotic
1778 portal hypertension: experience of 56 cases. *Ann Vasc Surg* 2013;27:
1779 441-6.
- 1780 [95] Richter J, Bode JG, Blondin D, Kircheis G, Kubitz R, Holtfrter MC,
1781 et al. Severe liver fibrosis caused by *Schistosoma mansoni*: man-
1782 agement and treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic
1783 shunt. *Lancet Infect Dis* 2015;15:731-7.
- 1784 [96] Usch MF, Ejizzie G. Modification of behavior attitude in the control
1785 of chistosomiasis. Observations on water-contact patterns and per-
1786 ception of infection. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93:711-20.
- 1787 [97] Driss V, El Nady M, Delbeke M, Rousseaux C, Dubuquoy C, Sarazin
1788 A, et al. The schistosome glutathione S-transferase P28GST, a
1789 unique helminth protein, prevents intestinal inflammation in experi-
1790 mental colitis through a Th2-type response with mucosal eosinophils.
1791 *Mucosal Immunol* 2016;9:322-35.

1792 T.O. Soko, Médecin, radiologue des Hôpitaux des Armées.
1793 P.S. Ba, Médecin, spécialiste des Hôpitaux des Armées en maladies infectieuses.
1794 Hôpital principal, 1, avenue Nelson-Mandela, BP 3006, Dakar, Sénégal.

1795 M. Ndiaye, Docteur en pharmacie, PhD.
1796 Département de parasitologie, UFR des sciences pharmaceutiques, Université de Caen-Normandie, boulevard Becquerel, 14032 Caen cedex, France.
1797 T. Carmoi, Professeur agrégé du Val-de-Grâce, chef du service de médecine interne.
1798 Hôpital d'instruction des Armées Bégin, 69, avenue de Paris-Saint-Mandé, 94160 Saint-Mandé, France.
1799 F. Klotz, Professeur (fklotz2008@yahoo.fr).
1800 École du Val-de-Grâce, 1, place Alphonse-Laveran, 75006 Paris, France.

1801 Toute référence à cet article doit porter la mention : Soko TO, Ba PS, Ndiaye M, Carmoi T, Klotz F. Bilharziose (schistosomose) hépatique. EMC - Hépatologie
1802 2017;0(0):1-17 [Article 7-030-A-10].
1803
1804

Disponibles sur www.em-consulte.com

