

Bilharziose aiguë mise au point

Stéphane Jauréguiberry
Service des Maladies Infectieuses
et Tropicales
Hôpital Pitié Salpêtrière
Paris



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



De quoi parle-t-on ?

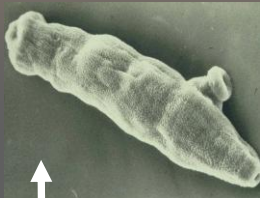
⇒ Bilharziose aiguë :

- Manifestations cliniques lors de la phase d'invasion parasitaire
- « Fièvre des Safaris », « Syndrome ou fièvre de Katayama »
- Ne préjuge pas de l'agent en cause
- Apyrexie non rare

⇒ Bilharziose chronique :

- après oviposition
- granulome

Migration par voie circulatoire
Maturation en vers adultes
Accouplement



Schistosomule

Maturation



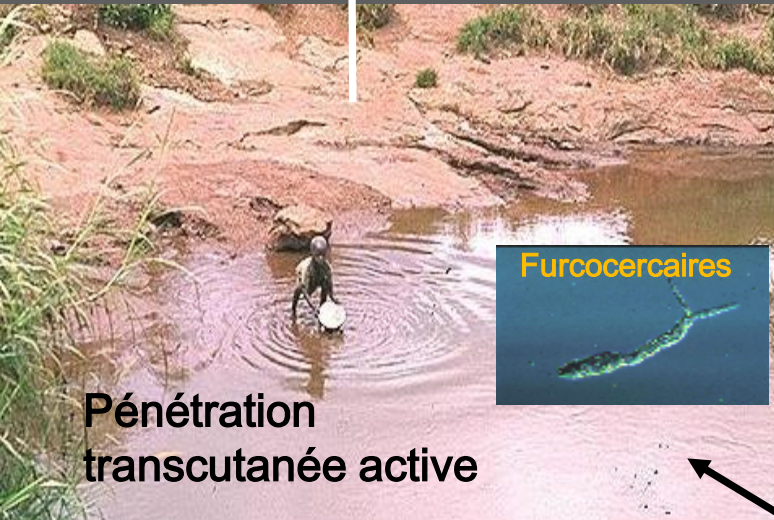
Couple de vers adultes

Migration dans les
vaisseaux mésentériques
Ponte ovulaire



œuf embryonné

Migration



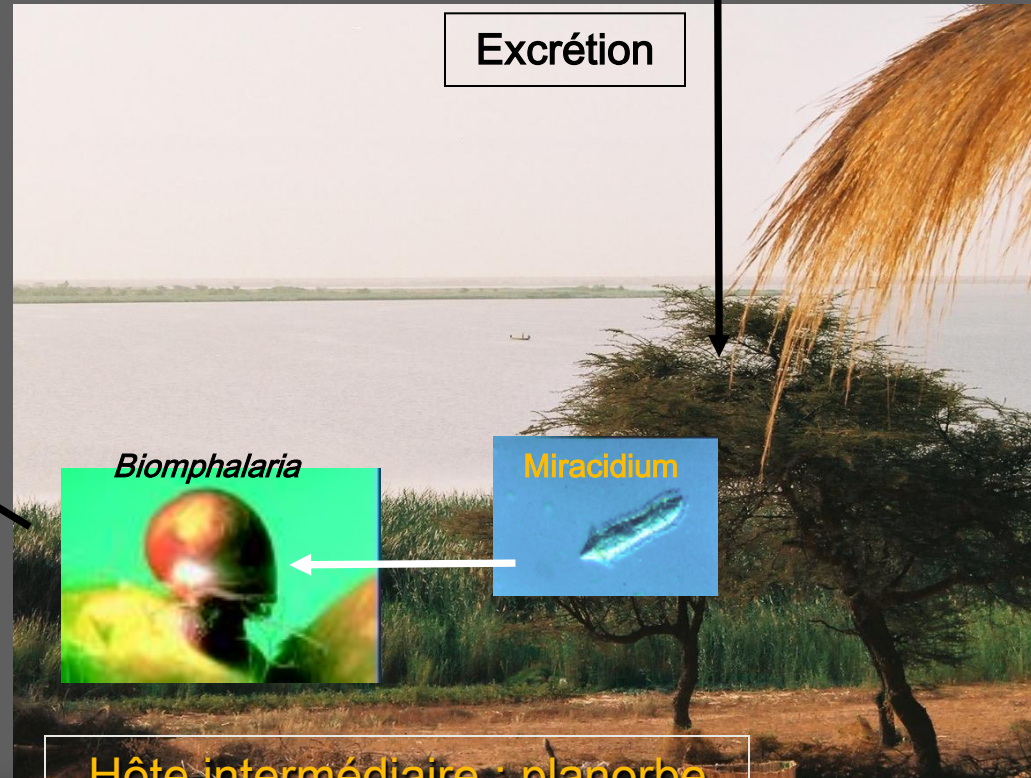
Furcocercaires

Pénétration
transcutanée active

Hôte définitif : Homme

Cycle de *S. mansoni*

Excrétion



Biomphalaria

Miracidium

Hôte intermédiaire : planorbe

Une maladie émergente ?

- ⇒ Geosentinel : 401 cas, 27 sites (1997-2008)
- ⇒ 15/33 labos hospitaliers en France : 77 cas (2000-2004)
- ⇒ 1.6% des voyageurs fébriles

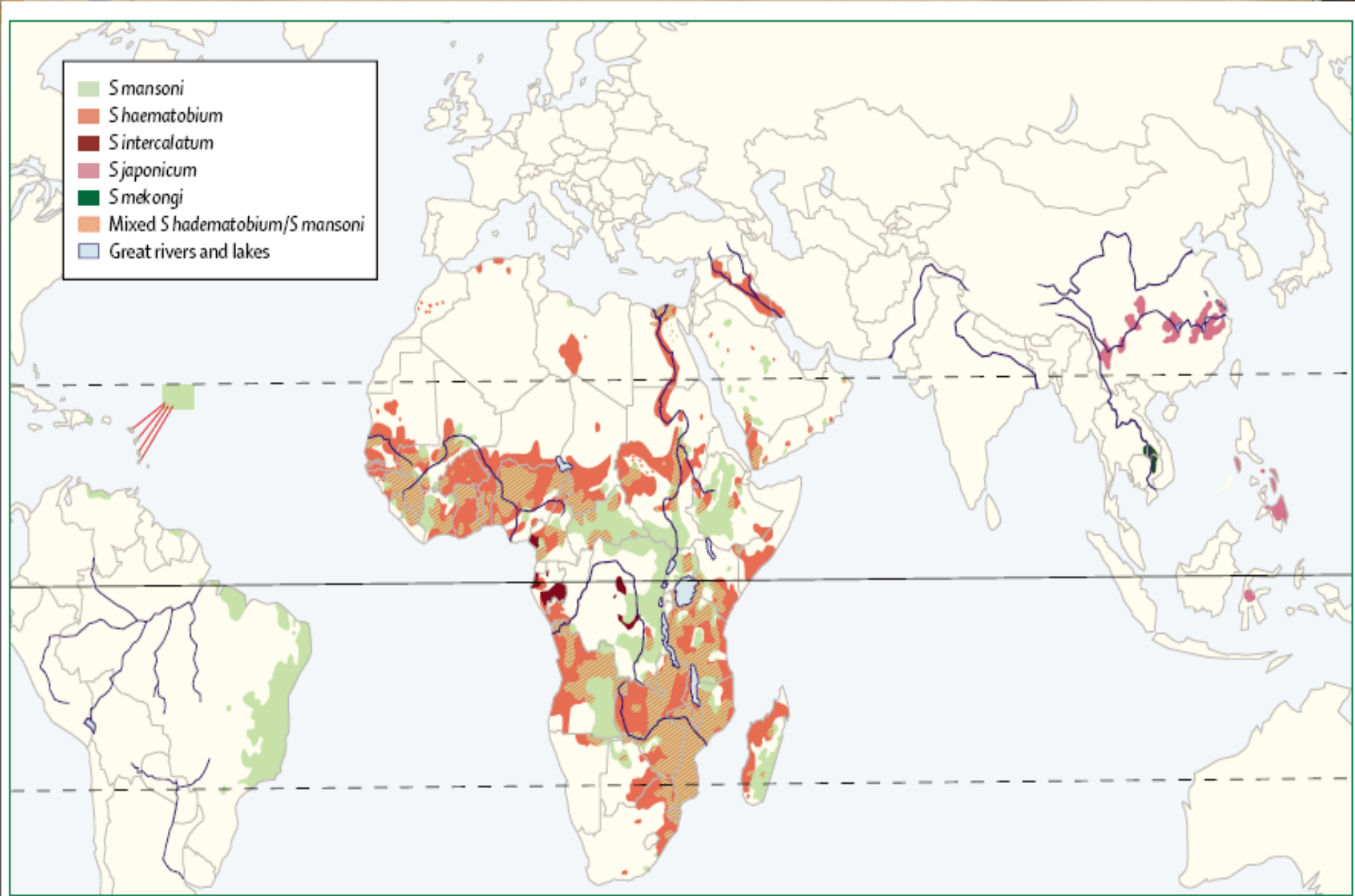
- ⇒ Petites épidémies, sporadique

Provenance...

- Pays Dogon, Mali
- Banfora, Burkina Faso
- Omo River, Éthiopie
- Lac Malawi,
- Lac Eyasi, Tanzanie
- Zambèze
- Abaïs, Brésil
- ...

Chapman. BMJ. 1988
Visser. Clin Infect Dis. 1995
Doherty. BMJ. 1996
Loutan. Schweiz Med Wochenschr. 1996
Elcuaz. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1998
Barbosa. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001
De Jesus. J Infect Dis. 2002
Schwartz. J Travel Med. 2005
Grandiere. Am J Trop Med Hyg. 2006
Bottieau. J Infect. 2006
Leshem. CID. 2008

...



Distribution globale des schistosomoses. Adapté de Doumenge et Gryseels 1984-2006 (Lancet 2006)

5 minutes de contact suffisent...



Banani



Dermatite cercarienne : 5 à 100%

Année	1988	1995	1996	1996	1998	2001	2001	2002	2003
Patients infectés	10	28	16	11	20	11	12	31	18
Infectés/exposés (%)	100	96	np	92	69	92	100	100	100
Pays d'infection	Ghana	Mali	Malawi Mozambique	Burkina Faso	Burkina Faso	Brésil	Brésil	Brésil	Mali
Espèce	<i>Sm</i>	<i>Sh, Sm, Si</i>	<i>Sh</i>	<i>Sm</i>	<i>Sm</i>	<i>Sm</i>	<i>Sm</i>	<i>Sm</i>	<i>Sh</i>
Bilharziose invasive symptomatique (%)	80	53	100	54	70	100	100 %	100	77

np: non précisé ; *Sm*: *Schistosoma mansoni* ; *Sh*: *Schistosoma haematobium* ; *Si*: *Schistosoma intercalatum*.

Année	1988	1995	1996	1996	1998	2001	2001	2002	2003
Patients infectés	10	28	16	11	20	11	12	31	18
Infectés/exposés (%)	100	96	np	92	69	92	100	100	100
Pays d'infection	Ghana	Mali	Malawi Mozambique	Burkina Faso	Burkina Faso	Brésil	Brésil	Brésil	Mali
Espèce	<i>Sm</i>	<i>Sh, Sm, Si</i>	<i>Sh</i>	<i>Sm</i>	<i>Sm</i>	<i>Sm</i>	<i>Sm</i>	<i>Sm</i>	<i>Sh</i>
Bilharziose invasive symptomatique (%)	80	53	100	54	70	100	100 %	100	77

np: non précisé ; Sm: *Schistosoma mansoni* ; Sh: *Schistosoma haematobium* ; Si: *Schistosoma intercalatum*.

Taux d'attaque : de 69 à 100%

Symptômes : 53 à 100%

Espèce : *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*

Tableau clinique

Signes cliniques	<i>Schistosoma mansoni</i> (95 patients)	<i>Schistosoma haematobium</i> (34 patients)
Dermatite cercarienne (%)	5-100	13-94
Durée d'incubation (semaines)	2-6	3-5
Bilharziose aiguë (%)	55-100	77-100
Fièvre	54-100	93-94
Céphalées	33-87	31-93
Cervicalgies	64	71
Myalgies	50-74	14-69
Angioœdèmes fugaces	8-17	13-57
Toux sèche	17-91	44-86
Diarrhée	25-81	14
Douleurs abdominales	33-93	0
Hépatomégalie	17-75	0-25

Tableau clinique

Signes cliniques	<i>Schistosoma mansoni</i> (95 patients)	<i>Schistosoma haematobium</i> (34 patients)
Dermatite cercarienne (%)	5-100	13-94
Durée d'incubation (semaines)	2-6	3-5
Bilharziose aiguë (%)	55-100	77-100
Fièvre	54-100	93-94
Céphalées	33-87	31-93
Cervicalgies	64	71
Myalgies	50-74	14-69
Angioœdèmes fugaces	8-17	13-57
Toux sèche	17-91	44-86
Diarrhée	25-81	14
Douleurs abdominales	33-93	0
Hépatomégalie	17-75	0-25

⇒ Symptômes généraux :

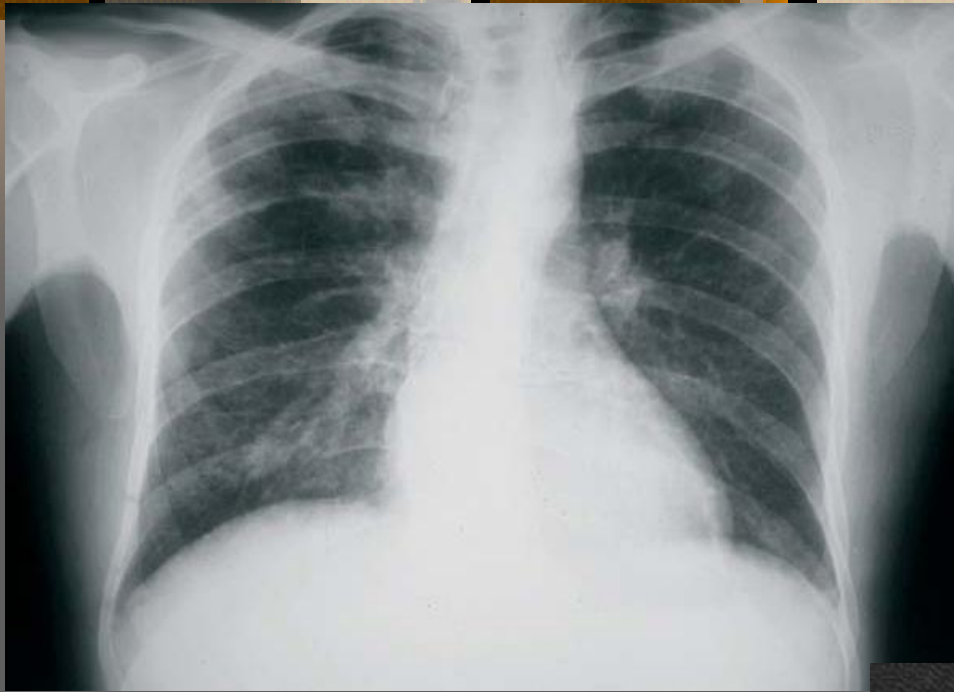
- 2 à 6 semaines (1-12)

⇒ Fièvre :

- Modérée
- $> 39^{\circ}$ dans 1/3 des cas
- Décalée dans le temps (19 jours)

Bottieu. J Infect. 2006

Grandiere. Am J Trop Med Hyg. 2006



Nguyen. Am J Roentgenol. 2006

Infiltrats pulmonaires

Nodules 5-15 mm



Formes graves

⇒ Neurologiques

⇒ Cardiaques :

- Fibrose endomyocardique

- Souffrance myocardique

⇒ D'emblée

⇒ Apparition et aggravation sous traitement

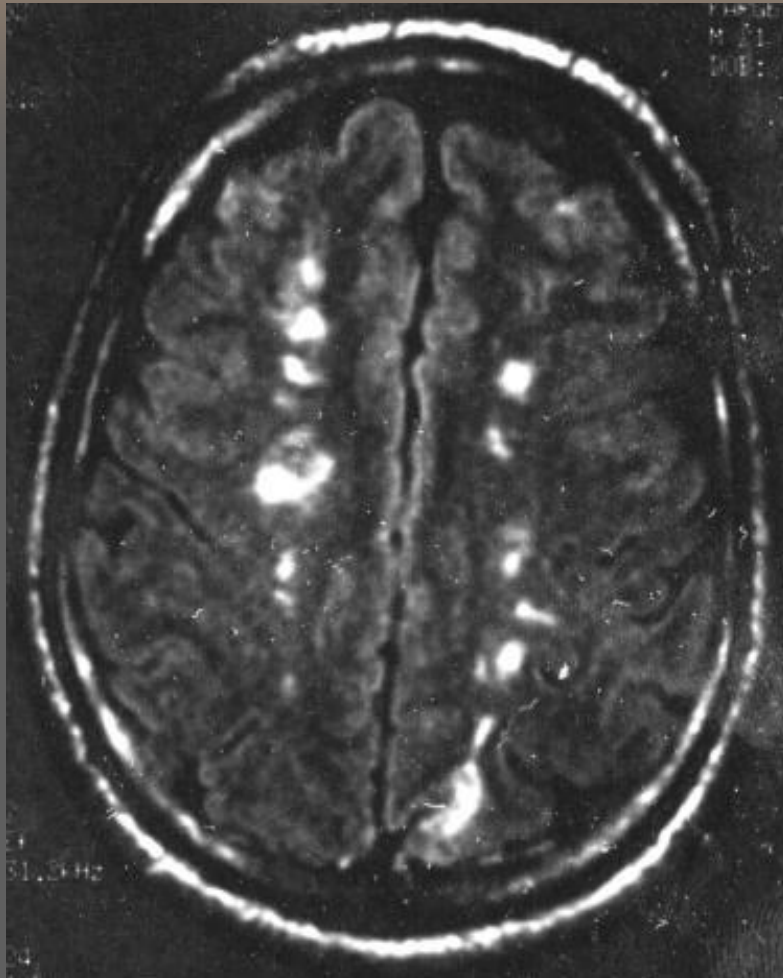
⇒ Incidence : 1% des bilharzioses aiguës

Encéphalite

- Céphalées
- Confusion
- Ralentissement psychomoteur
- Troubles de conscience
- Coma

Signes focaux

- HLH
- Dysarthrie
- Ataxie
- Troubles sphinctériens
- Déficits moteurs



- 2 jours plus tard :
 - Confusion mentale
 - Rires immotivés
 - Interruption du cours de la pensée et des actes
 - Contact curieux, anosognosie, dyscalculie
 - ∅ déficit moteur ou sensitif
 - Asthénie majeure, apyrexie
 - **Hémorragies sous unguéales en flammèches**
- IRM
- APL ⊕



Biologie

⇒ Eosinophilie

⇒ Parasitologie des excréta

⇒ Sérologie

Eosinophilie



⇒ Constante MAIS retardée

- 13 patients fébriles Pays Dogon (*Sh*) :
 - 25-119 jours
 - 3 semaines après la fièvre
- Série rétrospective de 42 patients :
 - 27% des cas : pas d'hyperéosinophilie

⇒ Taux élevés dans les formes graves

Parasitologie des selles et des urines

- ⇒ Cycle parasitaire non achevé : recherche négative
- ⇒ 1993-2005 : 137 voyageurs non immuns
 - 75% des prélèvements restaient négatifs

Delay after onset of fever (weeks)	1 (n=12)	2 (n=6)	3 (n=3)	>3 (n=1)	Total (n=23)
Egg <i>S. haematobium</i> in urine (22 tested)	1	0	1	0	2
Egg <i>S.mansoni</i> in faeces (20 tested)	0	2	0	1	3
IHA \geq 160 (22 tested) 1st visit (seroconversion during follow-up)	8	3 (1)	3	1 (5)	15 (6)
ELISA+ (22 tested) 1st visit (seroconversion during follow-up)	4	2 (1)	2 (1)	1 (5)	9 (7)

- Positivité retardée par traitement antiparasitaire précoce (en moyenne 196 jours)



Meltzer. EID. 2006
Bottieau. J Infect. 2006
Grandiere. Am J Trop Med Hyg. 2006

Sérologie (1)

- Sensibilité : 70-80% (WA/IHA)
- 1ère sérologie négative

TABLE 1. Sensitivity and specificity of the WA/IHA, SEA/ELISA, and the combination of both tests in detecting schistosomiasis

Group studied (no.) and criterion assessed	Test results (%)				
	IHA ⁸⁰	IHA ¹⁶⁰	ELISA positive ^a	IHA ⁸⁰ and/or ELISA positive ^a	IHA ¹⁶⁰ and/or ELISA positive ^a
Sensitivity					
<i>S. mansoni</i> (75)	94.7	88.0	93.3	100	98.7
<i>S. haematobium</i> (25)	92.0	80.0	92.0	100	96.0
<i>S. mansoni</i> and <i>S. haematobium</i> (100)	94.0	86.0	93.0	100	98.0
Katayama (10)	90.0	70.0	50.0	90.0	80.0
Specificity					
Controls (283)	94.7	98.9	98.2	92.9	97.2

^a ELISA OD₄₉₂ > 0.222.

Sérologie (1)

- Sensibilité : 70-80% (WA/IHA)
- 1ère sérologie négative

TABLE 1. Sensitivity and specificity of the WA/IHA, SEA/ELISA, and the combination of both tests in detecting schistosomiasis

Group studied (no.) and criterion assessed	Test results (%)				
	IHA ⁸⁰	IHA ¹⁶⁰	ELISA positive ^a	IHA ⁸⁰ and/or ELISA positive ^a	IHA ¹⁶⁰ and/or ELISA positive ^a
Sensitivity					
<i>S. mansoni</i> (75)	94.7	88.0	93.3	100	98.7
<i>S. haematobium</i> (25)	92.0	80.0	92.0	100	96.0
<i>S. mansoni</i> and <i>S. haematobium</i> (100)	94.0	86.0	93.0	100	98.0
Katayama (10)	90.0	70.0	50.0	90.0	80.0
Specificity					
Controls (283)	94.7	98.9	98.2	92.9	97.2

^a ELISA OD₄₉₂ > 0.222.

Sérologie (2)

⇒ Séroconversion :

- 3 semaines après le début des signes
- 6 semaines après la contamination
- Positivité 65% (15/23) à la première présentation au clinicien

Van Gool. JCM. 2002
Grandiere. Am J Trop Med Hyg. 2006
Corachan. CID. 2002
Bottieau. J Infect. 2006

Divers

- ⇒ Augmentation des transaminases : 5 N
- ⇒ Thrombopénie : 10%

Traitement

Praziquantel (PZQ) et corticoïdes (CT)

⇒ Inactif sur les schistosomules et les œufs

TABLE 2

Outcome of *S. haematobium* infection in 18 travelers

Clinical features at baseline* (group)	18 infected patients		
	12 asymptomatic patients		6 acute schistosomiasis (Group 3)
	8 treated early (Group 1)	4 treated later (Group 2)	
Acute schistosomiasis	8 patients	0	NA
Chronic schistosomiasis†	8 patients: <ul style="list-style-type: none"> • 5 with ova in urine • 1 repeated hematuria • 1 persistent eosinophilia at 190 days • 1 ascending antibody titer (one IFI dilution) at 12 months 	3 patients: <ul style="list-style-type: none"> • 2 with ova in urine • 1 persistent eosinophilia at 240 days 	6 patients: <ul style="list-style-type: none"> • 3 with ova in urine • 1 repeated hematuria • 2 persistent eosinophilia at 100 and 290 days
Patients without signs of chronic schistosomiasis†	0	1 patient	0
Cured	8 patients	4 patients	6 patients

NA, not applicable.

* Day of the first consultation and first treatment with praziquantel.

† After one or two praziquantel doses.

Traitement (2)

- ⇒ Pas d'effet sur l'incidence de la forme aiguë
- ⇒ N'empêche pas l'excrétion des œufs et l'évolution vers les formes chroniques
- ⇒ Aggravation des symptômes sous PZQ : 50%
 - Réaction allergique surajoutée par lyse parasitaire

⇒ Formes sévères

- physiopathologie plus immuno-inflammatoire et allergique que parasitaire pure

⇒ → **Corticothérapie**

Chapman. BMJ. 1988

Visser. Clin Infect Dis. 1995

Doherty. BMJ. 1996

De Jesus. J Infect Dis. 2002

...

⇒ En association (augmenter de 50% le PZQ)

⇒ CT puis PZQ

⇒ TTT spécifique différé

Barbosa. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001

Farid. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987

⇒ **PAS** d'étude randomisée

⇒ Formes sévères

⇒ TTT spécifique **APRES** apparition des œufs

Arthemeter : un mot...

- ⇒ Dérivé de l'artémisinine
- ⇒ Actif sur schistosomule

- ⇒ 2001, Côte d'Ivoire, 322 enfants, *Sh*
 - Randomisée double aveugle VS placebo
 - Réduction de l'excrétion d'œufs dans le groupe traité (49% VS 65%)

- ⇒ Gabon, PZQ+Arth VS PZQ seul, 88 enfants, *Sh*
 - Réduction œufs dans les urines 99% VS 94% pour le PZQ seul

Pour conclure

- ⇒ Pathologie émergente du voyageur
- ⇒ Diagnostic repose :
 - Exposition
 - Clinique
- ⇒ Examens complémentaires : retardés
- ⇒ Traitement à différer
- ⇒ Corticothérapie en cas de symptômes sévères



Pathogénie

- ⇒ Migration et maturation : schistosomule à l'oeuf, 2 mois
- ⇒ Réaction d'hypersensibilité de type I
 - Bronchospasme
 - Angiooedème
 - Hyperéosinophilie
- ⇒ CIC : 55 à 93% des patients

Éosinophile, vascularite ?

Thrombose endovasculaire ?

Stimulation Adhésion Migration Libération

CYTOKINES

- IL-3
- IL-5
- GM-CSF
- ECF-A
- Histamine

MBP-ECP

- Destruction antigènes parasitaires
- Toxicité endothéliale
- Toxicité tissulaire
- Profibrosant

EDN

- Toxicité neurologique

H2O2

EOSINOPHILE

- Pro apoptotique

VCAM

PAF

ICAM-1

Endothélium

