

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « PHILIPPE MAUPAS »

Année 2024

N° 26

THÈSE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLOME DE DOCTEUR D'ÉTAT EN PHARMACIE

Par

Ishimwe Pénélope, née le 05 janvier 1998 à Masisi (99)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 7 juin 2024

**Bilharzioses humaines : présentation et état des lieux des vaccins en
développement contre différentes espèces de *Schistosoma***

JURY

Président : Mme Françoise Debierre-Grockiego, Maître de conférences–HDR,
Faculté de pharmacie Tours

Membres :

Mme Stéphanie Germon, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de
pharmacie Tours

Mme Chloé Lajoie, Pharmacien d'officine, Brou

Mme Maryam Marichatou, Pharmacien d'officine, Orléans

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

Mise à jour du 18/09/2023

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOULLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat)	Soledad	ANGLAIS
-------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 7 juin 2024

L'étudiant : Ishimwe Pénélope

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

C'est avec fierté et le cœur rempli d'émotions que je ferme ce grand chapitre de ma vie. Mais avant toute chose, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont permis d'en arriver là.

À mon jury de thèse

Madame **Françoise Debierre-Grockiego**, merci d'avoir accepté de m'encadrer. Je tiens également à vous remercier pour votre disponibilité et vos nombreux conseils qui m'ont été très utiles dans la rédaction de cette thèse.

Madame **Stéphanie Germon**, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de thèse.

Madame **Chloé Lajoie**, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse. Merci pour tous ces moments partagés depuis ces dernières années et pour ton amitié ainsi que ton soutien sans faille.

Madame **Maryam Marichatou**, merci d'avoir accepté de faire partie du jury thèse. Merci pour tous les moments partagés ensemble qui sont si précieux à mes yeux.

À mes amies

Naïma, merci pour ton amitié depuis toutes ces années. Je chéris chacun des moments passés ensemble.

Shaïma, merci d'être mon amie depuis si longtemps. Merci pour tous les moments partagés ensemble.

À mes copines

Lucie, merci pour tous ces moments et rires partagés, quelle chance de t'avoir rencontrée, tu es un véritable soleil.

Sarah, quelle chance de t'avoir rencontrée. C'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi.

Vatia, merci pour tous les moments passés ensemble.

Ymane, ravie de t'avoir rencontrée, merci d'être toujours aussi solaire.

Et à toutes les personnes que j'ai pu rencontrer au cours de mes études: **Elliot, Lola, Montaine, Salomé...**

Aux membres de mon équipe de stage

Monsieur Rousselet, merci de m'avoir accueillie au sein de votre officine depuis presque 2 ans et de m'avoir permis d'y effectuer mon stage.

Monsieur Amarti, merci pour vos conseils. Je vous remercie également d'avoir pris le temps de relire ma thèse.

Merci à tous les membres de l'équipe.

À ma famille

Merci à mes parents et à mes frères.

Merci à mon oncle et mes tantes ainsi qu'à mes cousins.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	10
1. Introduction.....	11
2. La bilharziose.....	12
2.1. Agents pathogènes	12
2.1.1. <i>S. guineensis</i>	13
2.1.2. <i>S. haematobium</i>	13
2.1.3. <i>S. intercalatum</i>	13
2.1.4. <i>S. japonicum</i>	14
2.1.5. <i>S. mansoni</i>	14
2.1.6. <i>S. mekongi</i>	14
2.2. Mode de transmission.....	17
2.3. Cycle parasitaire	18
2.3.1. Cycle asexué	18
2.3.2. Cycle sexué	19
2.4. Épidémiologie	20
2.5. Pouvoir pathogène.....	21
2.5.1. La phase de contamination	22
2.5.2. La phase d'invasion ou toxémique	23
2.5.3. La phase d'état	23
2.5.4. Phase des complications	24
2.6. Diagnostic	25
2.6.1. Contexte épidémiologie	25
2.6.2. Signes cliniques	25
2.6.3. Signe biologique d'orientation.....	25
2.6.4. Diagnostic de certitude	25
2.6.5. Bilan d'extension	30
2.6.6. Diagnostic différentiel.....	32
2.7. Traitement.....	32
2.7.1. Généralités	32
2.7.2. Cas particuliers	33
2.7.3. Surveillance post thérapeutique.....	33
2.7.4. Prévention et prophylaxie.....	34
3. Vaccins en développement	35
3.1. Contre <i>S. haematobium</i>	37
3.2. Contre <i>S. mansoni</i>	37
3.2.1. Sm-p80.....	37
3.2.2. Sm-TSP-2.....	38
3.2.3. Sm-14.....	39
3.3. Contre <i>S. japonicum</i>	40
3.3.1. La paramyosine (Sj97)	41
3.3.2. La triose phosphate isomerase (SjTPI)	42
3.3.3. Glutathione-S-Transférase (SjGST).....	42
3.3.4. Récepteur à l'insuline	42

3.3.5.	Calpaïne	43
3.3.6.	Glycéraldéhyde déshydrogénase	43
3.3.7.	Protéines de liaisons aux acides gras.....	44
4.	<i>Conclusion</i>	44
5.	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>.....	47

LISTE DES ABREVIATIONS

AcM anti-CD25	Anticorps monoclonal anti-CD25
AcM anti-CTLA-4	Anticorps monoclonal anti-CTLA-4
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
CRISPR-Cas	Répétitions Palindromiques Courtes et Régulièrement Espacées
GLA	Glucopyranosyl lipid A
GST	Glutathion-S-Transférase
HD	Hôte définitif
HI	Hôte intermédiaire
HSP-70	Protéine de choc thermique 70 (<i>Heat Shock Protein</i>)
IgE	Immunoglobuline de type E
IgG	Immunoglobuline de type G
IL-12	Interleukine 12
MPTN	Maladies Parasitaires Tropicales Négligées
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PLA	Protéines liaison aux acides gras
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aiguë
Sh28GST	Protéine de 28 KDa de <i>S.haematobium</i> possédant une activité Glutathion-S-Transférase
Sj23	Protéine membranaire intégrale de 23 KDa de <i>S.japonicum</i>
Sj97	Paramyosine de <i>S. japonicum</i> de 97 kDa
SjGAPDH	Glycéraldéhyde Déshydrogénase de <i>S.japonicum</i>
SjGST	Glutathione-S-Transférase de <i>S. japonicum</i>
SjILP	Peptide analogue à l'insuline de <i>S. japonicum</i>
SjIR1 et SjIR2	Récepteur à l'insuline 1 et 2 de <i>S.japonicum</i>
SjLD	Domaines Ligands du SjIR
SjTPI	Triose-Phosphate Isomérase de <i>S. Japonicum</i>
Sm-14	Protéine recombinante de liaison aux acides gras de 14 KDa de <i>S.mansoni</i>
TPI	Triose Phosphate Isomérase

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Image microscopique des vers adultes de *Schistosoma mansoni*

Figure 2 : Accouplement des schistosomes : la femelle se logeant partiellement dans le canal gynécophore du mâle

Figure 3 : Principaux mollusques retrouvés dans les régions endémiques

Figure 4 : Furcocercaire, forme larvaire infestante des schistosomes

Figure 5 : *S. mansoni* : miracidium libre recouvert de cils

Figure 6 : Cycle parasitaire de la bilharziose

Figure 7 : Répartition géographique de la bilharziose

Figure 8a : Dermatite cercarienne au niveau de la cuisse apparue chez une jeune femme 15 minutes après le bain dans un point d'eau au Mali

Figure 8b : Dermatite cercarienne au niveau du buste apparue chez une jeune femme 15 minutes après le bain dans un point d'eau au Mali

Figure 9 : Technique du western blot

Figure 10 : Technique de flottation de JANECKSO et URBANYL modifiée

Figure 11 : Technique de sédimentation : formol-acétate d'éthyle

Figure 12 : Technique diphasique : acéto-acétique / éther

Figure 13 : Granulome bilharzien au cours d'une bilharziose uro-génitale à *S. haematobium*

Figure 14 : Image échographique des lésions pseudo-tumorales et des calcifications vésicales engendrées par *S. haematobium*

Figure 15 : Image échographique d'une sténose urétrale au cours d'une bilharziose uro-génitale due à *S. haematobium*

Figure 16 : Structure chimique du praziquantel

Figure 17a : Préparation d'un molluscicide

Figure 17b : Principaux mollusques retrouvés dans les régions endémiques

Figure 18 : Étapes de fabrication d'un vaccin par Rino Rappuoli et Alan Aderem

Figure 19 : Schéma moléculaire du tégument apical de *S. mansoni* d'après Wilson

Figure 20 : Structure d'une tétraspanine

Figure 21 : Cycle parasitaire de *S. japonicum* et rôles de vaccins vétérinaires réalisé avec Biorender.com

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux caractères distinctifs des schistosomes humains

Tableau II : Photos des œufs (observés au microscope optique) et des vecteurs (observés à l'œil nu) des différentes espèces de schistosomes humains

Tableau III : Récapitulatif des vaccins humains et vétérinaires et de leur stade dans les essais cliniques

1. Introduction

Les maladies parasitaires tropicales négligées (MPTN) constituent un groupe hétérogène de maladies affectant principalement les populations dans les pays à faibles revenus (1).

Les traitements actuels peuvent parfois éliminer les parasites mais de nombreux cas de réinfections sont observés chaque année. De ce fait la recherche s'est penchée sur le développement de vaccins afin de mieux maîtriser ces MPTN qui constituent un véritable problème de santé publique aussi bien pour les habitants des pays tropicaux que ceux des pays industrialisés comme les pays du sud de l'Europe bordant la méditerranée.

La mise en place de vaccins contre ces MPTN permettrait la réduction de l'incidence, de la morbidité et de la mortalité liées à ces maladies. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il y aurait environ 17 maladies tropicales négligées ne pouvant toutes être traitées, seule une d'entre elles sera abordée dans cette thèse (2).

La bilharziose (ou schistosome), est l'une des maladies parasitaires les plus mortelles après le paludisme. Bien que la bilharziose soit connue depuis l'antiquité, elle constitue toujours aujourd'hui un véritable problème de santé publique touchant principalement les enfants dans les pays à faibles revenus. La transmission s'effectue aux cours des activités exposant à un contact avec l'eau douce infestée, comme les tâches domestiques par exemple (3).

Le but de cette thèse sera de faire un état des lieux sur l'avancée des vaccins en cours de développement contre les différentes espèces de *Schistosoma*, des difficultés rencontrées ainsi que des différents outils mis en œuvre pour y parvenir. Plusieurs éléments relatifs aux différentes espèces parasitaires à l'origine de la bilharziose seront abordés dans la première partie : les agents pathogènes, le mode de transmission, le cycle parasitaire, l'épidémiologie, le pouvoir pathogène, le diagnostic et enfin le traitement. Les différents vaccins en cours de développement seront abordés dans la seconde partie. La dernière partie sera consacrée à la conclusion.

2. La bilharziose

2.1. Agents pathogènes

Les parasites, les œufs et les vecteurs :

Les agents de la bilharziose sont des helminthes de l'embranchement des plathelminthes et de la classe des trématodes, c'est-à-dire des vers plats non segmentés (*Figure 1*). Les différentes espèces ont une morphologie semblable avec 6 à 20 mm de long sur 1 mm de large. Le mâle a une teinte blanchâtre avec des bords latéraux repliés en gouttière formant un canal gynécophore dans lequel se loge la femelle. La femelle est de couleur foncée et plus longue (*Figure 2*). Les deux formes présentent des ventouses :

- une ventouse orale qui s'ouvre au niveau de l'œsophage. Elle leur est nécessaire pour se nourrir.
- une ventouse ventrale qui est un organe de fixation à l'endothélium vasculaire (4).



Figure 1 : Image microscopique des vers adultes de *Schistosoma mansoni* (5)



Figure 2 : Accouplement des schistosomes : la femelle se logeant partiellement dans le canal gynécophore du mâle (6)

Il existe plusieurs espèces de schistosomes pathogènes pour l'Homme :

- *Schistosoma guineensis* (*S. guineensis*)
- *Schistosoma haematobium* (*S. haematobium*)
- *Schistosoma intercalatum* (*S. intercalatum*)
- *Schistosoma japonicum* (*S. japonicum*)
- *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*)
- *Schistosoma mekongi* (*S. mekongi*)

2.1.1. *S. guineensis*

Récemment découverte, cette espèce présente les mêmes caractéristiques cliniques et morphologiques que *S. intercalatum*. Elle est endémique en République Centre Africaine, au Cameroun, au Gabon, au Nigeria, en Angola ainsi qu'en République Démocratique du Congo.

Les vers adultes vivent dans le plexus veineux péri-rectal et la principale voie d'élimination des œufs est le rectum. Les œufs sont ovalaires avec un éperon terminal. On ignore le nombre d'œufs pondus chaque jour. L'hôte intermédiaire (HI) est du genre *Bulinus*.

2.1.2. *S. haematobium*

Les adultes de cette espèce ont été identifiés pour la première fois en 1851 par Théodor Bilharz, professeur à la faculté de médecine du Caire, lors d'une autopsie. Cette espèce se distingue des autres par la présence d'hématurie qui est un symptôme décrit au XVI^e siècle avant notre ère dans les papyrus d'Eber (7).

Bien que l'incidence de la bilharziose urinaire décroît avec l'âge il semblerait que celle de la forme génitale reste constante à tous les groupes d'âge chez des sujets adultes (4,7). Cette espèce est principalement retrouvée sur la côte ouest de Madagascar, sur le pourtour du bassin méditerranéen et dans toute l'Afrique. La bilharziose urinaire est une maladie à déclaration obligatoire en France (8).

S. haematobium est une espèce strictement humaine, les vers adultes présentent un tropisme pour les plexus veineux péri-vésicaux et péri-rectaux. La femelle pond environ 20 à 300 œufs par jour. Ces œufs de 150x60 µm sont caractérisés par un éperon terminal. Les œufs sont majoritairement éliminés dans les urines, certains restent dans les parois viscérales ou seront embolisés à partir du système porte entraînant plusieurs complications. Cette espèce a une durée de vie de 10 ans. Elle a deux principaux hôtes HI du genre *Bulinus* (*Bulinus truncatus*) et *Physopsis* qui sont des mollusques présentant une coquille de forme globuleuse. Ces mollusques sont herbivores et ovipares et sont retrouvés dans les eaux douces.

2.1.3. *S. intercalatum*

Cette espèce est à l'origine d'une bilharziose recto-sigmoïdienne. Beaucoup moins répandue que les autres espèces, elle est uniquement retrouvée en Afrique notamment en République Démocratique du Congo et au Cameroun où de nombreux cas ont été répertoriés.

Les vers adultes vivent dans les plexus veineux péri-rectaux. La principale voie d'élimination des œufs est le rectum. À l'heure actuelle on ignore le nombre d'œufs pondus par jour. Les œufs de cette espèce ont une forme en losange de 200x65 µm avec un éperon terminal. L'HI est un bulin du genre *Bulinus* (*Bulinus africanus*, *Bulinus globosus*, *Bulinus forsakalii*).

2.1.4. *S. japonicum*

Espèce à l'origine de la forme artérioveineuse. L'Homme et les bovins sont ses hôtes définitifs (HD). *S. japonicum* est retrouvée en Asie (en Chine, à Formose, aux Philippines et aux Célèbes) principalement dans les rizières non exploitées ainsi que dans les cours d'eaux lents des canaux d'irrigation.

Les formes adultes vivent principalement dans les plexus veineux mésentériques supérieurs, cependant les migrations erratiques peuvent conduire à des formes artério-pulmonaires. Entre 2 000 à 3 000 œufs sont pondus chaque jour. Les formes adultes ont une durée de vie d'environ 5 ans. Cette espèce infecte aussi bien l'Homme que les animaux sauvages et domestiques. Les mollusques du genre *Oncomelania* (*O. hupensis*, *O. nosophora*) sont ses HI. Ils ont une forme conique, torsadée avec un opercule.

2.1.5. *S. mansoni*

Cette espèce est à l'origine de la bilharziose intestinale et hépatosplénique. Les vers adultes vivent dans les plexus veineux mésentériques inférieurs. *S. mansoni* est l'espèce la plus répandue dans le monde, elle est principalement retrouvée en Afrique tropicale, Côte Est de Madagascar, vallée du Nil, Amérique du sud (Brésil, Venezuela, Suriname), caraïbes (Guadeloupe, Martinique, République Dominicaine : faible risque), mais pas en Asie sauf dans la péninsule arabique.

Environ 100 à 300 œufs de 140x60 µm avec un éperon latéral sont pondus chaque jour. Les vers adultes de cette espèce ont une durée de vie de 10 ans. L'Homme est le principal réservoir mais d'autres espèces comme les rongeurs peuvent également être des HD. Les HI sont des mollusques nommés planorbes du genre *Biomphalaria*, qui ont une forme discoïde et sont aplatis et sans opercule permettant de fermer la coquille.

2.1.6. *S. mekongi*

Il s'agit d'une espèce asiatique dont les vers adultes vivent dans la veine mésentérique supérieure de l'HD. La principale voie d'élimination des œufs est l'intestin grêle. Cette espèce a plusieurs HD : l'Homme et des animaux sauvages et domestiques. L'HI est un mollusque du genre *Neotricula*.

Voici un tableau récapitulant les principaux caractères des différentes espèces (Tableau I) :

Schistosomes	localisation	Voie d'élimination des œufs	Nombre d'œufs pondus par jour	Forme des œufs	Prélèvement pour le diagnostic direct	Hôte intermédiaire	Réservoir	Répartition géographique
<i>S. guineensis</i>	Plexus veineux péri rectal	rectum	inconnu	Ovalaire à éperon terminal	Selles, biopsies rectales	<i>Bulinus</i>	Homme	Afrique équatorial de l'ouest
<i>S. haematobium</i>	Plexus veineux uro-génital	Vessie	20 à 300	Ovalaire à éperon terminal 150x60 µm	Urines, biopsies vésicales et rectales	<i>Bulinus</i> <i>Physopsis</i>	Homme	Afrique Madagascar (côte ouest)
<i>S. intercalatum</i>	Plexus veineux péri rectal	Rectum	inconnu	Losangique à éperon terminal 200x65 µm	Selles, biopsies rectales	<i>Bulinus</i>	Homme	Afrique centrale (République Démographique du Congo)
<i>S. japonicum</i>	Voie mésentérique supérieure	Intestin grêle	500 à 3 500	Ovalaire à éperon latéral peu visible 70x50 µm	Selles	<i>Oncomelania</i>	Homme + rongeurs, animaux sauvages et domestiques	Asie
<i>S. mansoni</i>	Voie mésentérique inférieure	colon	100 à 300	Ovalaire à éperon latéral 140x60 µm	Selles, biopsies rectales	<i>Biomphalaria</i>	Homme + rongeurs	Afrique, Amérique centrale et du sud, péninsule arabique Madagascar (côte est)
<i>S. mekongi</i>	Voie mésentérique supérieure	Intestin grêle	Inconnu	Ovalaire à éperon latéral peu visible 60x40 µm	Selles	<i>Neotricula</i>	Homme + rongeurs, animaux sauvages et domestiques	Asie

Tableau I : Principaux caractères distinctifs des schistosomes humaines (9)

Les œufs et les HI des différentes espèces sont illustrés dans le tableau suivant (Tableau II).

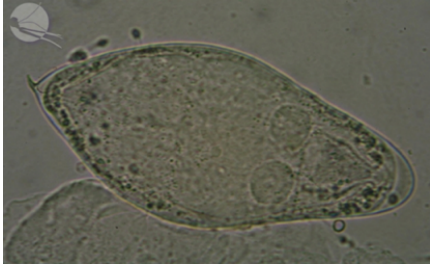
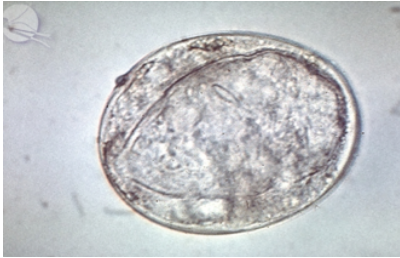
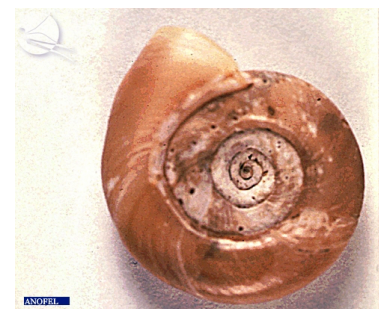
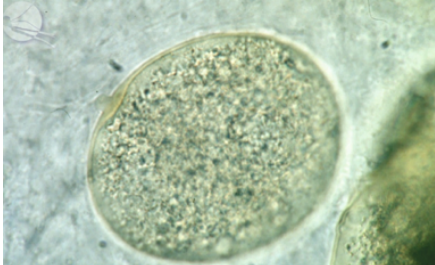
	Les œufs	Les vecteurs
<i>S. heamatobium</i>		
<i>S. intercalatum</i>		
<i>S. japonicum</i>		
<i>S. mansoni</i>		
<i>S. mekongi</i>		

Tableau II : Photos des œufs (observés au microscopique optique) et des vecteurs (observés à l'œil nu) des différentes espèces de schistosomes (10).

Les principaux mollusques sont illustrés dans la figure 3.



Figure 3 : Principaux mollusques retrouvés dans les régions endémiques (11)

2.2. Mode de transmission

La transmission s'effectue via une pénétration transcutanée généralement au niveau des membres inférieurs ou des mains par une larve infestante lors d'un contact même bref (moins de 10 minutes) dans des eaux douces contaminées. Les larves infestantes sont des furcocercaires (*Figure 4*).



Figure 4 : Furcocercaire, forme larvaire infestante des schistosomes (12).

2.3. Cycle parasitaire

Le cycle parasitaire dépend de l'espèce de schistosome. Il se divise en deux parties : cycle asexué chez l'HI et cycle sexué chez l'HD sur une période de 2 mois.

2.3.1. Cycle asexué

Les individus infectés libèrent des œufs de schistosomes dans le milieu extérieur soit par :

- Les selles pour *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalacum* ;
- Les urines pour *S. haematobium*

Lorsque les conditions de température et de pH sont favorables, les œufs éclosent dans l'eau libérant un embryon cilié appelé le miracidium (*Figure 5*). Ce miracidium mesure entre 200 à 250 μm , il correspond au premier stade larvaire libre et aquatique. Grâce à ses nombreux cils vibratiles il peut nager pour rechercher son HI, le mollusque.

Après avoir trouvé son HI qui lui est spécifique, le miracidium le pénètre à travers ses téguments. Par polyembryonie il produit des sporocystes primaires puis secondaires qui gagnent le système hépatopancréatique où ils produisent plusieurs furcocercaires. Elles se libèrent dans l'eau dans laquelle elles ont une durée de vie d'environ 72 heures. Elles infectent l'Homme qui est l'HD par pénétration transcutanée active lors d'un contact même bref (moins de 10 minutes) dans une eau douce ou saumâtre infestée. La glande céphalique des furcocercaires sécrète des substances à action lytique favorisant la pénétration transcutanée.

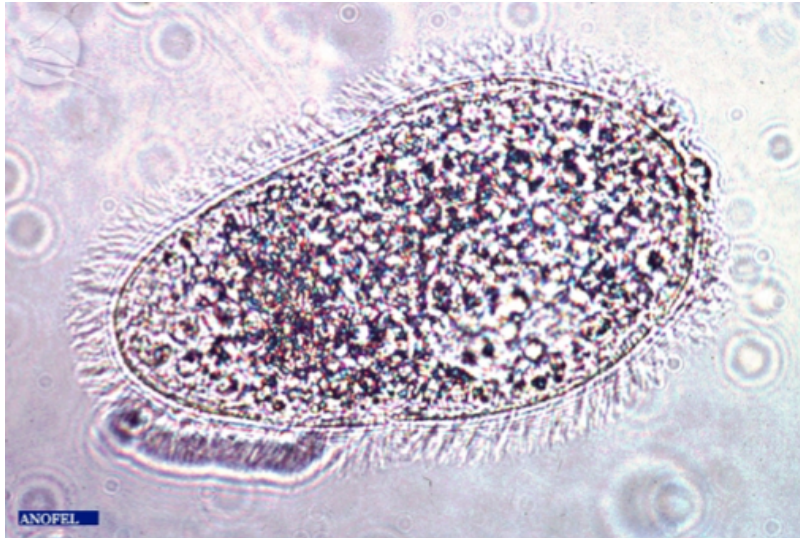


Figure 5 : *S. mansoni* : miracidium libre recouvert de cils (13)

2.3.2. Cycle sexué

Suite à la pénétration transcutanée les larves infestantes deviennent des schistosomules après avoir perdu leurs extrémités terminales dans le milieu extérieur (*Figure 6*). En effet seule la tête pénètre le derme pour donner un schistosomule qui atteint le système vasculaire porte hépatique en passant par le système lymphatique, le cœur droit, les poumons puis le cœur gauche. Les formes larvaires deviennent des vers adultes environ 2 mois après le début du cycle.

Les vers adultes s'apparient, la femelle se love dans le canal gynécophore du mâle puis le couple migre à contre-courant vers les lieux de ponte. Les vers adultes sont retrouvés dans :

- Les plexus péri-veineux et péri-vésicaux pour *S. haematobium*.
- Les plexus péri-coliques et péri-réctaux pour *S. mekongi*. et *S. intercalatum*.
- Le plexus mésentérique supérieur pour *S. japonicum* et *S. mansoni*.

Après fécondation les vers adultes se séparent. La femelle se dirige dans les différents lieux de pontes. La quantité d'œufs pondus est variable en fonction des espèces. Les œufs sont soit éliminés dans les urines ou les selles lorsqu'ils migrent dans les organes creux tels que rectum, colon et vessie ; soit ils subissent une migration dans les organes pleins tels que la paroi vésicale, la paroi viscérale ou le foie ce qui entraîne plusieurs complications qui seront évoquées ultérieurement. Les œufs sont expulsés avec les selles ou les urines comme déjà indiqué (4,14,15).

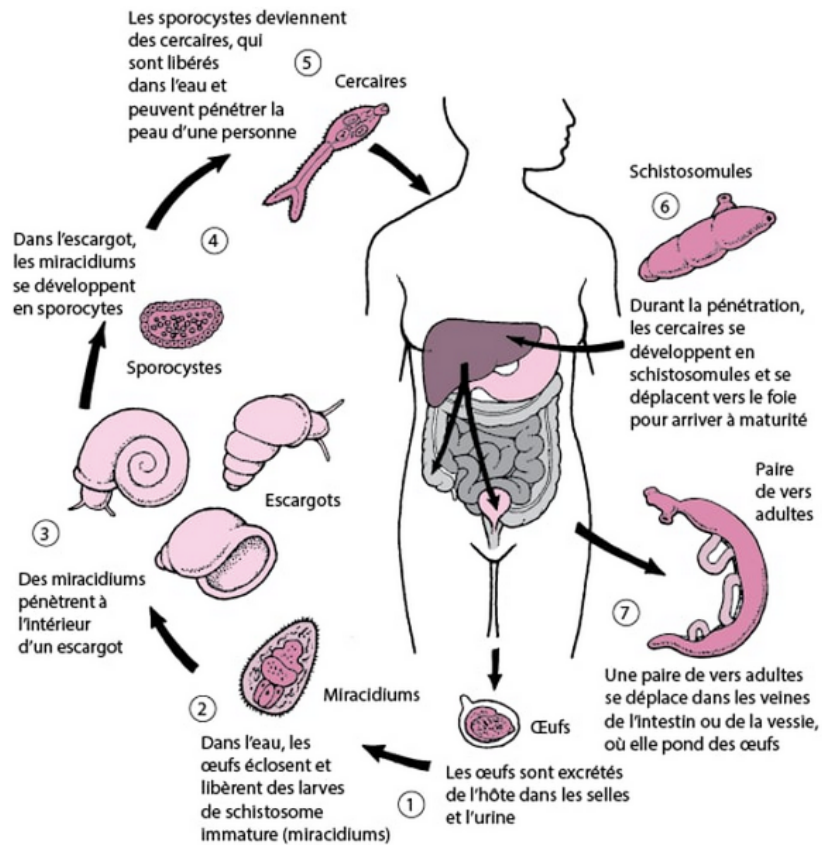


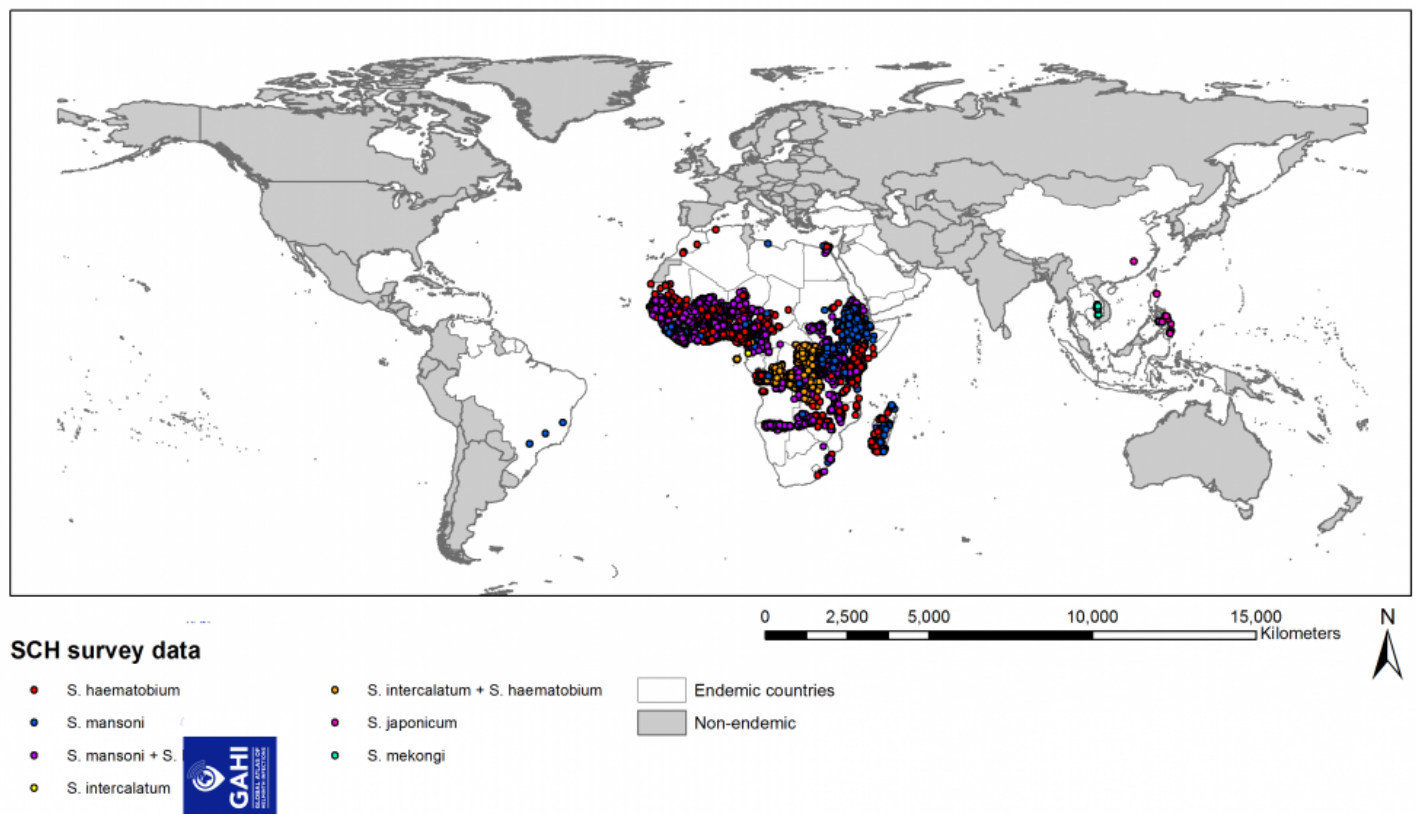
Figure 6: Cycle parasitaire de la bilharziose (16)

2.4. Épidémiologie

La bilharziose (ou schistosomose) est une zoonose liée au péril fécal. Elle est endémique dans 78 pays tropicaux (*Figure 7*). Environ 230 millions d'individus en seraient infectés dans le monde et 732 millions seraient susceptibles d'être touchés par cette maladie. Les jeunes enfants, les agriculteurs, les pêcheurs ainsi que les femmes c'est-à-dire les personnes les plus fréquemment en contact avec l'eau sont particulièrement vulnérables.

S. mansoni est l'espèce la plus communément retrouvée. Elle est endémique dans 55 pays. Environ 12 000 individus en meurent chaque année en Afrique (17–20).

Availability of schistosomiasis parasitological survey data: Global



Copyright: Licensed to the Global Atlas of Helminth Infections (www.thiswormyworld.org) under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Figure 7 : Répartition géographique de la bilharziose (19)

2.5. Pouvoir pathogène

Les signes cliniques de la bilharziose peuvent être classés en 4 phases :

- La phase de contamination ;
- La phase d'invasion ou toxémique ;
- La phase d'état ;
- Les complications.

2.5.1. La phase de contamination

Généralement asymptomatique, cette phase correspond à la pénétration transcutanée des furcocercaires. Dans certains cas elle entraîne une réaction érythémato-prurigineuse survenant 15 à 30 minutes après le bain infestant (*Figure 8A et 8B*), l'ensemble des symptômes correspond à la dermatite cercarienne ou dermatite du nageur.

La dermatite cercarienne est plus marquée en cas de contamination par certaines espèces de schistosomes notamment *S. mansoni*, *S. japonicum* et *S. mekongi*.



Figure 8A: Dermatite cercarienne au niveau de la cuisse apparue chez une jeune femme 15 minutes après le bain dans un point d'eau au Mali (21)



Figure 8B : Dermatite cercarienne au niveau du buste apparue chez une jeune femme 15 minutes après le bain dans un point d'eau au Mali (22)

2.5.2. La phase d'invasion ou toxémique

Survenant 2 à 3 semaines après la contamination, cette phase correspond à la dissémination des schistosomules dans la circulation sanguine. Plus marquée lors d'une primo-infection en cas de contamination par *S. mansoni*, *S. japonicum* et *S. mekongi*, elle se caractérise par :

- Une réaction immuno-allergique toxique avec une altération de l'état général (fièvre, asthénie, céphalée, anorexie, diarrhée...) on parle de la fièvre des safaris ou maladie de katayama ;
- Des signes cutanés de type urticaire et prurit.

2.5.3. La phase d'état

Elle survient 2 mois après la contamination, c'est durant cette phase qu'a lieu la ponte ainsi que la migration des œufs éperonnés par un mécanisme d'effraction à travers l'épithélium vasculaire et tissulaire. La symptomatologie diffère en fonction des espèces de schistosomes.

➤ La bilharziose uro-génitale:

Due à *S. haematobium*, l'atteinte vésicale est prédominante. L'hématurie est le principal signe clinique de la bilharziose uro-génitale, elle s'accompagne des signes d'une cystite :

- Brûlures mictionnelles ;
- Douleurs sus-pubiennes pouvant entraîner une irradiation vers les bourses et le périnée ;
- Une pollakiurie.

Cette maladie peut également être découverte lors d'un bilan de fertilité car elle peut être à l'origine d'une stérilité.

➤ Les bilharzioses intestinales :

Elles sont dues à *S. mansoni*, *S. intercalatum* et *S. guineensis*. Les signes cliniques sont inconstants. Seul l'examen parasitologie des selles permet la mise en évidence des œufs et de diagnostiquer les bilharzioses intestinales avec certitude. Les signes cliniques contribuent tout de même à la mise en évidence du diagnostic lorsqu'ils sont présents. Il y a une alternance d'épisodes diarrhéiques avec des diarrhées glairo-sanglantes et d'épisodes de constipation. Les symptômes intestinaux sont plus marqués avec des rectorragies lors d'une contamination par *S. intercalatum* ou *S. guineensis*.

Le diagnostic de la bilharziose intestinale doit être évoqué chez tout individu présentant des stries de sang dans les selles après un retour d'un pays endémique, ou vivant dans un pays endémique.

➤ **Les bilharzioses artérioveineuses :**

Elles sont dues à *S. japonicum* et *S. mekongi*. La symptomatologie est très grave et se caractérise par une hypertension portale responsable des hémorragies digestives et d'une ascite puis d'une atteinte hépatosplénique.

2.5.4. Phase des complications

Suite à la phase d'état, les œufs sont soit éliminés soit retenus. La rétention des œufs est à l'origine d'une réaction inflammatoire, ce qui entraîne la formation d'un granulome bilharzien pouvant ulcérer, nécroser ou scléroser. Les complications dépendront de la localisation des œufs et de l'espèce infestante.

En cas de bilharziose :

➤ **Uro-génitale** : due à *S. haematobium*, il y a deux types des complications :

Urinaire	La rétention des œufs entraîne une calcification de la paroi vésicale, ce qui entraîne une stase urinaire, une sténose urétrale ainsi qu'une uretéronéphrose et pyonéphrose. L'atteinte chronique de l'arbre urinaire peut aboutir à des carcinomes épidermoïdes de la vessie.
Génitales	- Chez l'homme : urétrite, prostatite, orchépididymite, impuissance... - Chez la femme : salpingite, endométrite, ulcérations cervico-vaginales...

Ainsi l'ensemble des complications de la sphère génito-urinaire peut conduire à une stérilité et des grossesses extra-utérines.

➤ **Intestinales** : dues à *S. mansoni*, *S. intercalatum* et *S. guineensis* :

Les complications sont généralement hépatospléniques avec une hypertension portale ainsi qu'une fibrose dans les cas les plus graves. Les patients doivent être pris en charge le plus rapidement possible car le pronostic vital est engagé.

➤ **Extra-intestinales** dues à presque toutes les espèces :

Les bilharzioses extra-intestinales sont dues à deux phénomènes : une migration erratique du parasite ou une embolisation massive des œufs à partir du système porto-cave. Les œufs sont principalement localisés au niveau :

- Pulmonaire ;
- Cardiaque : il y a un risque d'insuffisance cardiaque (syndrome du cœur bilharzien), d'atteinte myocardique avec un grand risque d'arrêt cardiaque ;
- Neurologique : il y a une atteinte du système nerveux central pouvant conduire à une myélite transverse, une compression médullaire et radiculite, l'ensemble de ces symptômes se caractérise par une paralysie d'évolution progressive et des troubles sensitifs, sphinctériens et parfois cutanés.

Bien qu'elles soient rares, les complications extra-intestinales sont principalement observées en cas d'infection par *S. mansoni* et *S. japonicum*.

2.6. Diagnostic

Il est possible de guérir de la bilharziose sans complications grâce à une prise en charge précoce. L'utilisation d'outils diagnostics appropriés qui doivent être à la fois sensibles et spécifiques permet l'identification des individus infectés. Après avoir identifié le parasite, il est primordial de mettre en place un traitement le plus rapidement possible. En effet plus le traitement est instauré rapidement plus le parasite meurt au stade initial de son évolution.

Le diagnostic repose sur plusieurs éléments :

- Épidémiologiques ;
- Cliniques et paracliniques ;
- Biologiques.

2.6.1. Contexte épidémiologie

Le diagnostic de la bilharziose devra être évoqué chez tout individu revenant d'une zone endémique en cas de bain dans une eau douce ou saumâtre (lac, rivière...) infestée.

2.6.2. Signes cliniques

Durant la phase d'invasion il est possible d'observer :

- La fièvre des safaris ;
- Des selles striés de sang.

Lors de la phase d'état il est possible d'observer :

- Une hématurie ;
- Une rectorragie.

2.6.3. Signe biologique d'orientation

La réalisation d'une numération de la formule sanguine démontre une éosinophilie c'est-à-dire une concentration en polynucléaire éosinophile supérieure à 0,5 G/L. Cette éosinophilie suit une fluctuation en dent de scie suivant la courbe de Lavie. Elle n'est pas spécifique de la bilharziose mais elle est généralement présente durant la phase d'invasion.

2.6.4. Diagnostic de certitude

Les méthodes d'analyses biologiques permettent d'établir le diagnostic de la bilharziose.

➤ **Examen indirect :**

L'examen indirect correspond à l'association de plusieurs techniques consistant à utiliser des antigènes vivants et à mettre en évidence des anticorps anti-*Schistosoma*. Grâce à cet examen il est possible de faire un examen sérologique durant les phases sans œufs c'est-à-dire moins de 2 mois après l'infection ou 5 ans après l'infection.

Les anticorps sont mis en évidence via différentes techniques :

- Techniques de dépistage :
 - L'immunofluorescence indirecte sur coupe de vers adultes ;
 - L'ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), c'est une technique qui permet de faire un dosage immuno-enzymatique sur un support solide ;
 - L'hémagglutination indirecte.
- Technique de confirmation : lorsque le test de dépistage est positif :
 - Le western blot qui permet la mise en évidence des anticorps dirigés contre les protéines de schistosomes après une séparation selon leur poids moléculaire (*Figure 9*).

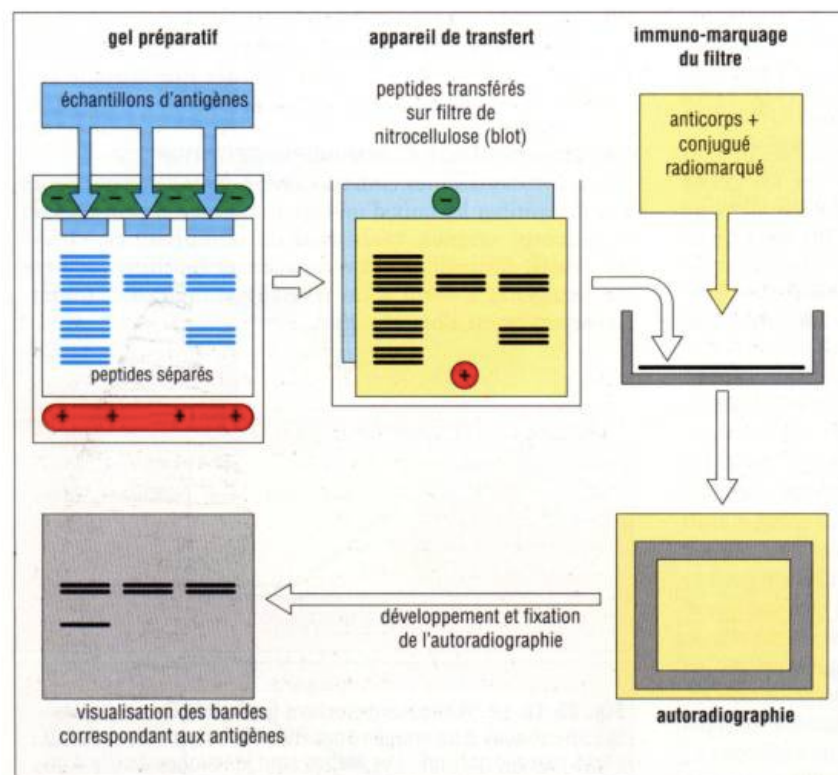


Figure 9 : Technique du western blot (23)

➤ **Examen direct**

La réalisation d'un examen direct permet la mise en évidence des œufs. Cet examen n'est donc réalisable que lors de la phase d'état c'est-à-dire 2 à 3 mois après le début de l'infection. C'est l'examen de certitude, il est très sensible.

Les selles sont prélevées dans un pot stérile dédié à cet effet. Le prélèvement doit être réalisé en dehors de tout traitement. Durant les 3 jours précédents le prélèvement il faut éviter les aliments riches en résidus. Cet examen est réalisé sur 2 voire 3 jours non consécutifs car l'émission parasitaire est discontinue.

L'examen microscopique est réalisé à l'état frais : les fragments de selles sont mélangés à du sérum physiologique ou à un colorant puis observés entre lame et lamelle. La concentration du prélèvement est généralement nécessaire pour une meilleure observation.

Il existe différentes méthodes de concentration :

- La flottation : Les selles sont mélangées à une solution de densité supérieure à celle des éléments parasites. Les éléments surnageant vont se concentrer dans un film superficiel alors que la matière fécale sédimente. Le film superficiel est prélevé grâce à une anse métallique ou une lamelle de verre par capillarité (*Figure 10*).

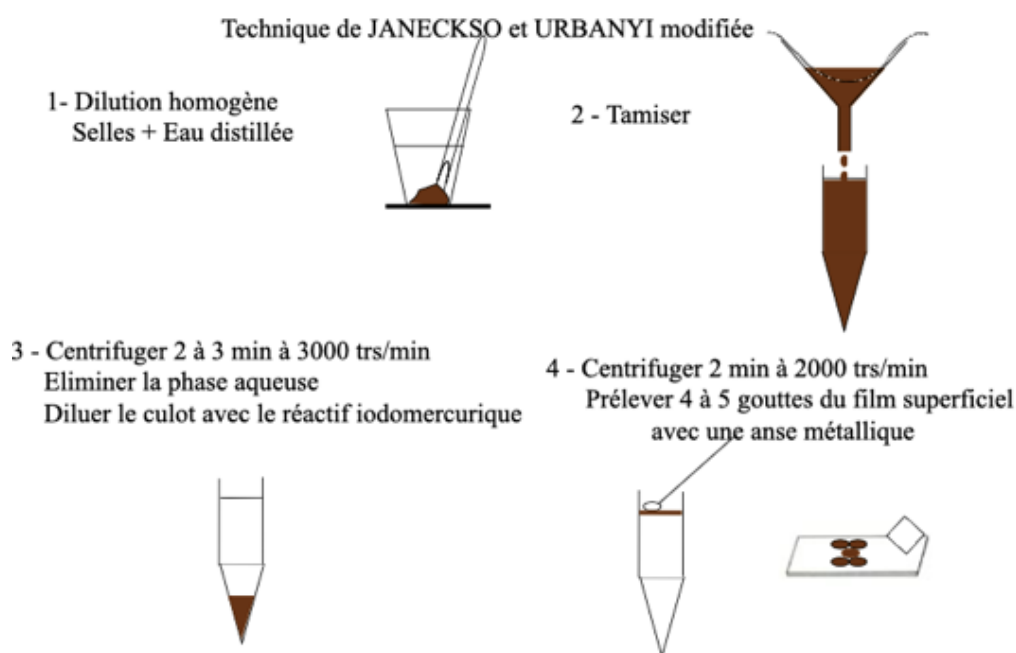


Figure 10 : Technique de flottation de JANECKO et URBANYI modifiée (24)

- La sédimentation : soit par la décantation, méthode relativement longue ou par centrifugation. Les selles sont diluées, puis le prélèvement est tamisé afin de retirer les plus gros morceaux. Le culot est récupéré par décantation ou centrifugation puis observé au microscope. Les œufs de schistosomes sont assez résistants pour supporter la centrifugation sans subir de déformation (*Figure 11*).

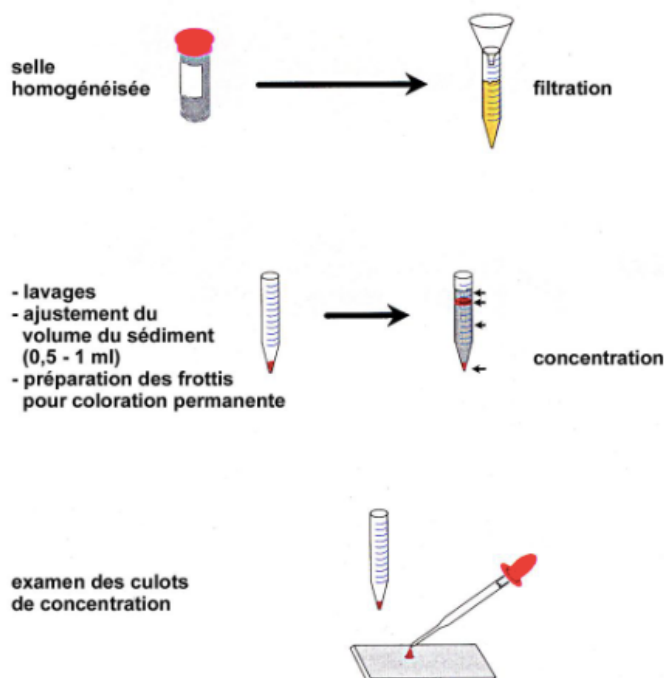


Figure 11 : Technique de sédimentation : formol-acétate d'éthyle (25)

Il est possible d'augmenter la charge parasitaire avant la flottation et la sédimentation en utilisant des produits précipitants ou dissolvant afin d'éliminer les lipides et particules dans les selles. Le sédiment sera plus clair ce qui permettra une meilleure observation et conservation des différentes formes parasitaires.

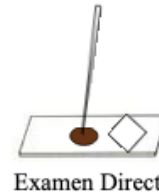
Différentes méthodes existent pour réaliser cette concentration :

- La technique de Kato-Miaura-katz : elle consiste à concentrer le prélèvement en prenant un cellophane de 2 à 3 cm immergé dans une solution de glycérine vert malachite à 3% pendant 24 heures, puis à le déposer sur le frottis de matière fécale sur la lame. L'observation, se fait lorsque l'échantillon est suffisamment éclairci.
- Techniques diphasiques de Baillenger : les selles sont diluées dans une solution aqueuse d'acide acétique 0,5% puis mélangées à de l'éther. Il faut ensuite émulsionner puis centrifuger. Le culot est examiné au microscope (*Figure 12*) (17,23–27).

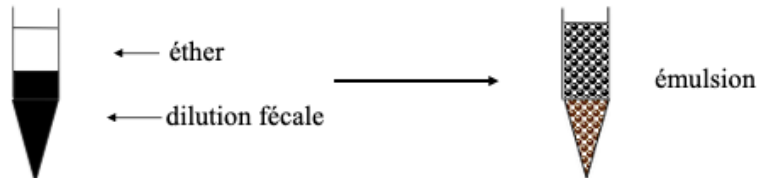
1- Dilution homogène

selles + acéto-acétique

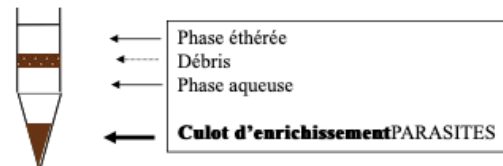
- Pré dilution : 1 goutte pour examen direct
- Poursuivre la dilution
- Laisser sédimenter 10 à 30 sec les gros débris



2- Émulsionner : oblitérer l'orifice avec le pouce et agiter vivement
dilution fécale + éther



3- Centrifuger 3 min à 2500 trs/min : 4 couches se superposent



4- Isolement du culot de centrifugation

- Décoller l'anneau de débris avec les mors d'une pince
- Eliminer d'un geste sec les 2 phases liquides et l'anneau
- Remettre rapidement le tube à l'horizontale
- Passer un tampon de coton sur les parois internes du tube
- Agiter le tube pour remettre en suspension et prélever à la pipette Pasteur

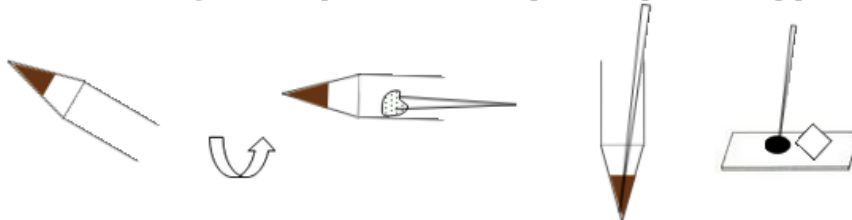


Figure 12 : Technique diphasique : acéto-acétique / éther (24)

Les œufs de *S. haematobium* sont recherchés par un examen cyto bactériologique des urines. La technique consiste à décanter les urines pendant 24 heures, le surnageant est jeté puis les urines sont centrifugées. Le culot de sédimentation est analysé par la suite pour rechercher les œufs du parasite.

Il est également possible de rechercher les œufs sur miction matinale après une activité physique comme la marche à pied par exemple cela permet d'avoir une meilleure sensibilité.

➤ La viabilité des œufs

La viabilité des œufs est évaluée par l'éclosion dans l'eau distillée à 30°C pendant quelques heures. Les œufs vivant libèrent un miracidium alors que les œufs morts sont noirs et calcifiés.

2.6.5. Bilan d'extension

Le bilan d'extension est très important, il repose sur plusieurs éléments diagnostiques comme l'imagerie et les biopsies qui sont des examens plus invasifs.

➤ Les biopsies :

La biopsie rectale consiste à prélever un fragment de la muqueuse et de la sous-muqueuse rectale lors d'une recto sigmoïdoscopie au niveau des ulcérations lorsque l'examen parasitologique des selles est négatif. La biopsie vésicale est beaucoup plus invasive mais elle n'est pas plus performante que la biopsie rectale en cas de bilharziose urogénitale.

Lorsque les lésions ne sont pas visibles le prélèvement est effectué au niveau des valvules de Bauhin (invaginations de la muqueuse iléale dans le colon). Quel que soit le type de biopsie les œufs sont plus ou moins calcifiés et entourés de nombreux polynucléaires éosinophiles ce qui entraîne une réaction granulomateuse (*Figure 13*).

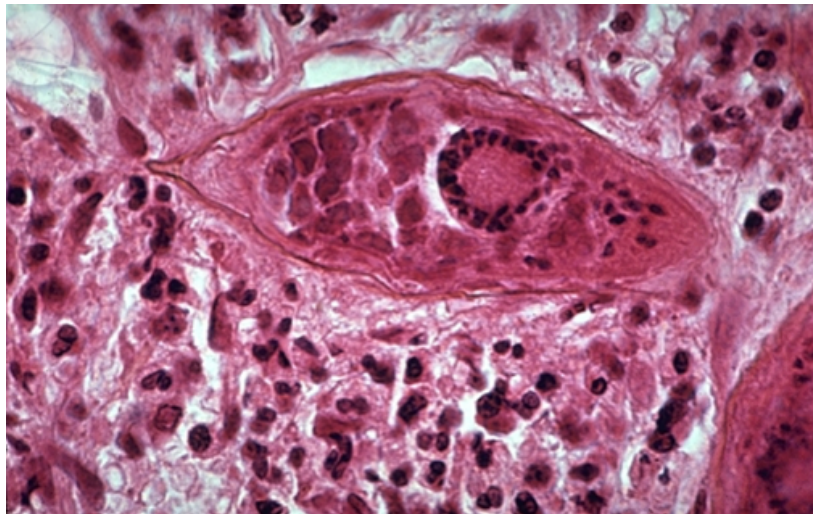


Figure 13 : Granulome bilharzien au cours d'une bilharziose uro-génitale à *S. haematobium* (28)

Parfois l'éperon n'est pas visible, alors la coloration de Ziehl Neelsen est utilisée pour le rendre visible. Cette coloration consiste à mettre en évidence des œufs alcoolo-résistants en colorant leur coque en rouge. Cette réaction est dite positive lorsque la coque est colorée en rouge et négative lorsqu'aucune coloration n'est observée. Seule la coque de *S. haematobium* n'est jamais colorée, cela permet de faire un diagnostic différentiel avec les autres espèces.

➤ **L'imagerie médicale :**

L'imagerie médicale est utilisée comme examen complémentaire pour évaluer l'extension des lésions lors de la bilharziose. En cas de complications intestinales l'échographie abdominale, l'imagerie par résonance magnétique ou d'autres techniques d'imagerie permettent d'évaluer l'extension de la fibrose des espaces portes intra- et extra-hépatiques.

En cas d'atteintes urogénitales, l'échographie permet de rechercher les complications de la sphère vésicale (polypes vésicaux, lithiases, sténose urétrale....) (*Figures 14 et 15*). D'autres techniques telles que l'échotomographie ou l'urographie peuvent être utilisées.



Figure 14 : Image échographique des lésions pseudo-tumorales et des calcifications vésicales engendrées par *S. haematobium* (29).



Figure 15 : Image échographique d'une sténose urétrale au cours d'une bilharziose urogénitale due à *S. haematobium* (30).

2.6.6. Diagnostic différentiel

Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie doit faire penser au paludisme jusqu'à preuve du contraire. De même des examens complémentaires doivent être mis en place afin de différencier les diarrhées tropicales bactériennes ou virales de la bilharziose. Bien que la bilharziose aviaire due à *Trichobilharzia* entraîne une dermatite cercarienne, elle ne doit pas être confondue avec la bilharziose chez l'Homme (31). La cirrhose alcoolique et le virus de l'hépatite B présentent des symptômes semblables aux complications hépatospléniques en cas d'infection par la bilharziose (4,31).

2.7. Traitement

2.7.1. Généralités

La bilharziose doit être prise en charge par un traitement médicamenteux afin d'éviter la survenue de complications. Le seul traitement médicamenteux connu à l'heure actuelle est le praziquantel (Biltricide®) (Figure 16). Toutefois l'apparition des polymorphismes alléliques et les mutations génétiques peuvent conférer une sensibilité réduite et conduire à l'émergence d'une résistance à ce médicament.

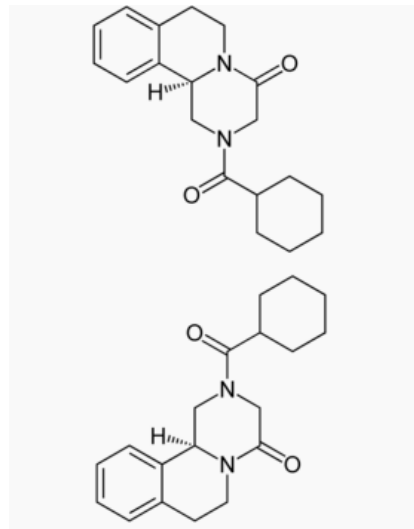


Figure 16 : Structure chimique du praziquantel (32)

Le praziquantel est un antibiotique, antiparasitaire, antihelminthique de la famille des pyrazino-iso-quinoléines. Il agit en augmentant la perméabilité membranaire aux ions calciques ce qui entraîne une contraction ainsi qu'une paralysie parasite et la mort des parasites au cours de la phase d'état. Le médicament est inefficace lors de la phase d'invasion. D'après plusieurs études *in vitro* ce médicament a une action à partir d'une concentration de 0,4 µg/ml (33).

Le praziquantel est indiqué dans les infections dues aux trématodes dont les :

- Schistosomoses (*S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* , *S. mansoni*)
- Distomatoses (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Paragonimus westermani*).

La posologie administrée dépend de l'espèce de schistosome. En cas d'infection par :

- *S. haematobium* : une dose unique de 40mg/kg.
- *S. mansoni* et *S. intercalatum* : 40 mg/kg ou de 2 doses de 20 mg/kg en 24 heures.
- *S. japonicum* : 60 mg/kg ou 2 doses de 30 mg/kg en 24 heures.

Les comprimés sont administrés par voie orale. Ils doivent être pris le soir en cas de prise unique sans être croqués, pendant ou après le repas. L'intervalle entre 2 prises doit être compris entre 4 et 6 heures. Chez les enfants de moins de 6 ans ils peuvent être écrasés et mélangés aux aliments liquides ou semi-solides afin de faciliter l'administration.

En cas de traitement chez une femme allaitante, l'allaitement doit être interrompu durant le traitement et jusqu'à 24 heures après la fin de celui-ci.

D'après l'état des connaissances actuelles le praziquantel peut être utilisé chez les femmes enceintes sans risque de malformation fœtal et néonatale. Cependant la sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins de 12 mois n'est pas établie pour le moment.

Les principaux effets indésirables du praziquantel sont :

- Des troubles neurologiques : céphalées, somnolences, vertiges et convulsions ;
- Des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées ;
- Des troubles hépatiques : élévations des transaminases (alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase) ;
- Des réactions allergiques : urticaire...

Le praziquantel ne doit pas être administré chez des patients consommant des inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 comme la rifampicine puisque cela entraînerait une inefficacité du traitement (32–35).

2.7.2. Cas particuliers

En cas de complications, un traitement chirurgical peut être proposé : une exérèse des calculs vésicaux, urétraux, ligatures des varices œsophagiennes, néphrectomie....

2.7.3. Surveillance post thérapeutique

L'efficacité du traitement est évaluée grâce à des examens biologiques à 2 mois, 6 mois et 12 mois. Ces examens consistent à faire :

- Une numération de la formule sanguine afin de compter les polynucléaires éosinophiles qui sont augmentés 2 mois après le début du traitement par praziquantel, diminués à 6 mois et normaux à 12 mois.
- Un examen sérologique des anticorps anti parasites : ils sont augmentés à 2 mois, diminués à 6 mois et négatifs à 12 mois.

- Une recherche des œufs dans les selles et dans les urines : à 2 mois les œufs sont morts, ils sont calcifiés à 6 mois et leur recherche est négative à 12 mois.

Seul l'absence d'œufs lors de l'examen parasitologique des selles et des urines peut affirmer la guérison d'une bilharziose.

Les éléments pouvant faire penser à une récurrence sont :

- Une persistance de l'hématurie ;
- Une re-ascension des polynucléaires éosinophiles ;
- La présence d'œufs dans les selles ou les urines au-delà de 3 mois de traitement.

En cas de récurrence le traitement doit être réadministré à plus forte dose.

2.7.4. Prévention et prophylaxie

Pour éviter toute contamination il faut faire attention aux principales sources de contaminations c'est-à-dire, les eaux contaminées, marcher avec des bottes dans les rivières, préférer les baignades en eau de mer plutôt que dans les eaux douces.

Il est primordial de lutter contre le péril fécal et d'améliorer l'assainissement des eaux usées. L'OMS a mis au point plusieurs plans d'actions afin de lutter contre cette maladie. Ces actions consistent à :

- Traiter tout individu infecté par la bilharziose en facilitant l'accès au praziquantel ;
- Interrompre le cycle naturel du parasite via l'utilisation des molluscicides et mollusques compétiteurs (*Figure 17a et 17b*) (4,11).



Figure 17a : Préparation d'un molluscicide (11)



Figure 17b : Application de molluscicides dans différentes régions endémiques (11)

a/ Zanzibar ; b/ Cameroun ; c et d/ Chine.

3. Vaccins en développement

La lutte contre la bilharziose s'est toujours appuyée sur l'administration régulière de praziquantel notamment chez les enfants à risques, d'âge scolaire ne présentant aucun antécédent de diagnostic dans les pays endémiques (18,36). Bien qu'une réduction significative de la prévalence a été observée dans quelques régions endémiques, en particulier en Chine où l'on s'attend désormais à une élimination parasitaire, ce bénéfice est en partie attribué à des facteurs autres que l'utilisation du praziquantel tels qu'une bonne gestion des mollusques, des changements environnementaux et l'éducation sanitaire.

Par conséquent, la prévention et le contrôle efficace de la bilharziose nécessitent une stratégie intégrée basée sur plusieurs fronts. Cette situation souligne la nécessité de développer et de déployer un vaccin en tant qu'élément clé dans la lutte contre la bilharziose. La mise au point d'un vaccin est un processus long qui peut prendre plusieurs décennies (*Figure 18*). Le financement des vaccins contre les MPTN étant très limité, il est nécessaire d'augmenter les fonds et d'adopter une approche bien pensée. Avec tous les outils actuels un nouveau vaccin contre la bilharziose permettrait d'atteindre et de maintenir un véritable contrôle de la maladie et à terme son élimination.

Plusieurs vaccins candidats sont en cours de développement depuis plusieurs années. Ces vaccins ont pour principale cible les protéines car elles sont plus immunogènes que les lipides et les glucides. Chez les schistosomes elles ont plusieurs rôles essentiels à la survie des parasites, elles :

- Catalysent des réactions parasitaires ;

- Transportent des molécules ;
- Transmettent des messages entre les cellules...

Il y a 4 principaux vaccins humains contre la bilharziose qui font l'objet d'essais cliniques. Ils sont à différents stades de développement. Plusieurs vaccins vétérinaires dirigés contre *S. japonicum* sont également en cours de développement. Les vaccins sont généralement associés à des adjuvants.

Les adjuvants sont utilisés pour améliorer et compléter les réponses immunitaires des vaccins et peuvent agir comme immunostimulants/immunomodulateurs. Ils facilitent la délivrance et la présentation des antigènes augmentant ainsi leur biodisponibilité. Ils doivent être sûrs et efficaces à tout âge et pour tout individu y compris les personnes âgées et les immunodéprimés. Il est donc important de sélectionner des adjuvants appropriés afin d'améliorer les réponses immunitaires des vaccins candidats.

Malgré les avantages des adjuvants, leurs mécanismes d'action n'ont pas encore été totalement élucidés. Ils stimulent la réponse immunitaire innée en activant les cellules présentatrices d'antigènes, ce qui active la voie de signalisation du récepteur de reconnaissance des antigènes et des signaux de costimulation, la stimulation des cellules T naïves, la libération de cytokines et le renforcement ultérieur de la réponse immunitaire adaptative et de la réponse mémoire.

Pour rappel les réponses de type Th1 permettent la production d'anticorps du type immunoglobuline G (IgG). Après avoir activé le complément, les IgG induisent la lyse des pathogènes. Les réponses Th2 interviennent quant à elles dans les infections impliquant des allergènes et les vers.

Les vaccins permettent de produire des anticorps mémoire qui seront capables de se réactiver et de produire d'autres anticorps lors d'une infection ou réinfection.

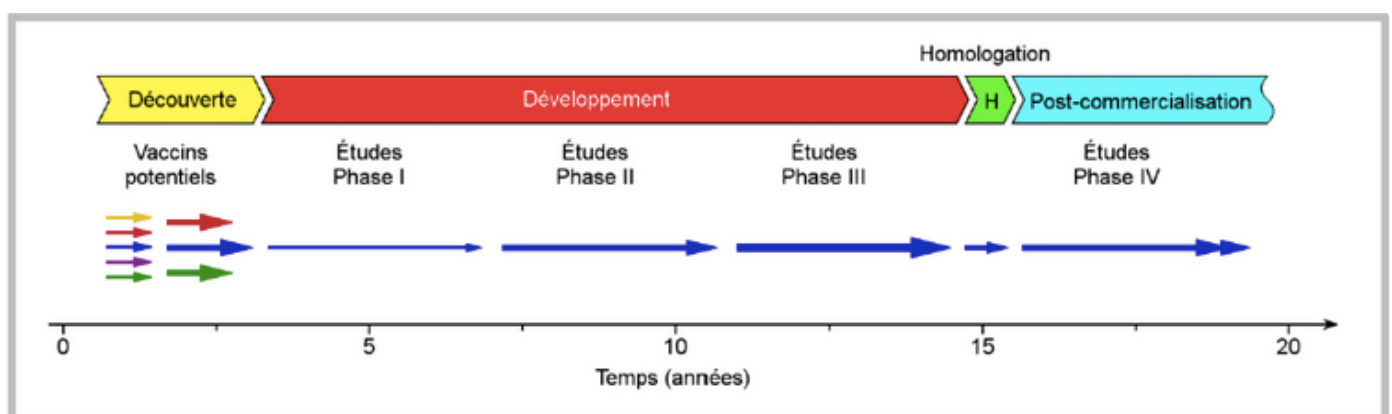


Figure 18 : Étapes de fabrication d'un vaccin par Rino Rappuoli et Alan Aderem (37)

3.1. Contre *S. haematobium*

Le vaccin candidat contre *S. haematobium* nommée Bilhvax est un vaccin associé à une protéine schistosomale de 28 kDa possédant une activité Glutathion-S-Transférase (Sh28GST). Les Glutathion-S-Transférases (GST) agissent principalement comme des protéines de liaison, catalysant la conjugaison du glutathion aux composés électrophiles/ligands du stress oxydatif, fournissant ainsi une protection contre les attaques immunitaires et le stress oxydatif.

Lors d'un essai clinique humain de phase I, le vaccin Bilhvax s'est révélé immunogène, sûr et capable de produire une réponse immunitaire de type Th2 chez les enfants et les adultes de sexe masculin. Au vu de ces résultats les recherches ont été poursuivies et le vaccin est actuellement en phase d'essai clinique III.

L'utilisation d'un adjuvant plus diversifié autre que l'hydroxyde d'aluminium, qui est l'adjuvant utilisé au cours de l'essai de phase I, permettrait d'obtenir une réponse immunitaire plus stable tout en réduisant le nombre d'administrations du vaccin.

3.2. Contre *S. mansoni*

3.2.1. Sm-p80

La calpaïne est une protéase à cystéine neutre activée par le calcium. Elle est retrouvée à tous les stades de développement parasitaire des schistosomes au niveau de leur tégument (*Figure 19*). C'est une protéine antigénique ayant un rôle clé dans la biogenèse et le renouvellement de la membrane de surface des schistosomes. Les helminthes hématophages utilisent la biogenèse et/ou la transformation de leur tégument pour échapper aux réponses immunitaires de leur hôte et/ou les moduler.

La grande sous-unité de la calpaïne appelée Sm-p80 est exprimée à tous les stades de développement de *S. mansoni*. Sm-p80 constitue une excellente cible en tant que vaccin dans la lutte contre la bilharziose. Plusieurs études d'efficacité ont été menées avec un vaccin à base de Sm-p80 au cours des 20 dernières années. Le vaccin a été testé sur différents modèles animaux, tels que les souris, les hamsters et les babouins. Les résultats ont été très concluants et ont démontré une protection remarquable contre l'infection à *S. mansoni*.

Les chercheurs ont constatés que les individus infectés en Afrique et en Amérique du Sud ne présentaient pas d'IgE spécifiques au Sm-p80, ce qui réduit la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité post-vaccinale. En parallèle il a été démontré que la Sm-p80 avait un effet thérapeutique chez les babouins vaccinés en réduisant le nombre de vers adultes, la rétention des œufs dans les tissus et le nombre d'œufs que l'hôte rejette dans les fèces. De plus l'administration du praziquantel avant l'administration du vaccin Sm-p80 réduisait de manière significative la rétention des œufs au niveau tissulaire et leur éclosion chez les primates non humains .

L'association de Sm-p80 à l'adjuvant nommé glucopyranosyl lipid A (GLA), (Sm-p80/GLA) a maintenant reçu l'approbation pour un essai clinique de phase I suite aux réponses positives et aux résultats des études sur les rongeurs et les primates non humains.

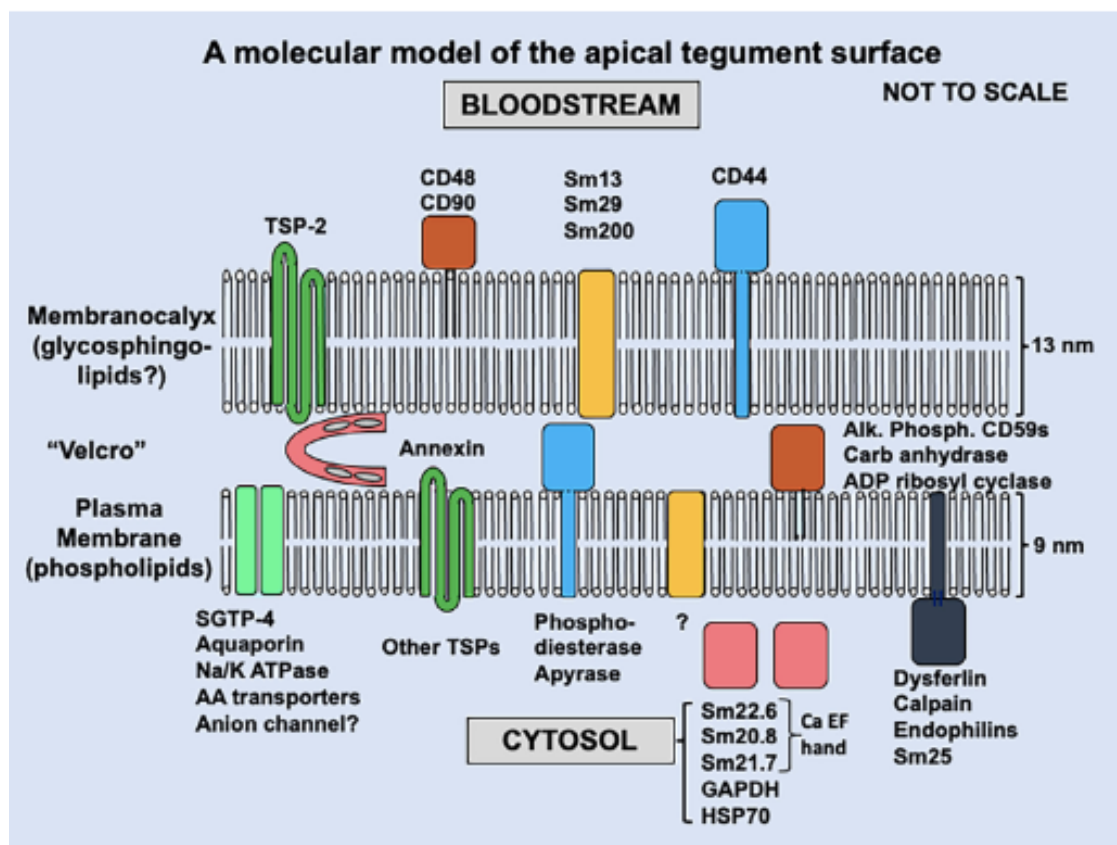


Figure 19 : Schéma moléculaire du tégument apical de *S. mansoni* d'après Wilson (38)

3.2.2. Sm-TSP-2

Le vaccin à base de tétraspanine contre *S. mansoni* est actuellement en phase d'essai clinique I. Les tétraspanines (TSP) sont des protéines à 4 domaines transmembranaires retrouvées à la surface des cellules eucaryotes (Figure 20). Elles sont très abondantes sur la membrane externe de *S. mansoni* à différents stades de son cycle de vie, de plus elles sont très exposées au système immunitaire de l'hôte. Elles interagissent avec d'autres molécules et protéines en formant un réseau appelé « TSP Web ». Les deux domaines extra-cellulaires interviennent dans les interactions protéine-protéine avec d'autres protéines associées latéralement.

Les principales TSP de *S. mansoni* sont Sm-TSP-1 et Sm-TSP-2. La protéine Sm-TSP-2 a un rôle clé dans la création et la maturation des téguments du ver adulte. Ces protéines Sm-TSP constituent la principale cible des vaccins, cependant les anticorps sont principalement dirigés contre la protéine Sm-TSP2.

Un vaccin recombinant Sm-TSP-2/hydroxyde d'aluminium est en phases d'essai clinique en tant que vaccin candidat contre *S. mansoni*. Les études sur la toxicité ayant données des résultats rassurants, plusieurs essais cliniques sur l'Homme sont en cours dans plusieurs régions endémiques notamment au Brésil par exemple où la phase Ib a été réalisée. Lors de cette phase Ib le vaccin a bien été toléré par les patients. Les effets

indésirables les plus fréquents ont été une légère sensibilité et une douleur au point d'injection, ainsi que des légers maux de tête. Aucun effet indésirable grave lié à ce vaccin n'a été observé (37).

Un vaccin vétérinaire dirigé contre *S. japonicum* formulé avec une protéine faisant partie de la famille des tétraspanines est aussi en cours de développement. Il s'agit de la protéine membranaire intégrale de 23 kDa (Sj23). Cette protéine est retrouvée à tous les stades de développement de *S. japonicum*. Elle a un rôle structural et intervient dans le maintien de l'intégrité de la membrane parasitaire, la transduction des signaux et l'activation cellulaire. Un taux élevé d'anticorps anti-Sj23 a été détecté chez 90 % des individus atteints par la bilharziose à *S. japonicum*.

L'administration d'une combinaison de vaccins à ADN plasmidique comprenant 4 protéines membranaires, dont Sj23, Sj62, Sj28 et Sj14-3-3, a réduit la charge en vers de 45 % chez des souris infectées. L'efficacité du vaccin Sj23 a été évaluée sur des bovins et son efficacité a été renforcée lorsqu'il était administré avec la protéine de choc thermique 70 (HSP70).

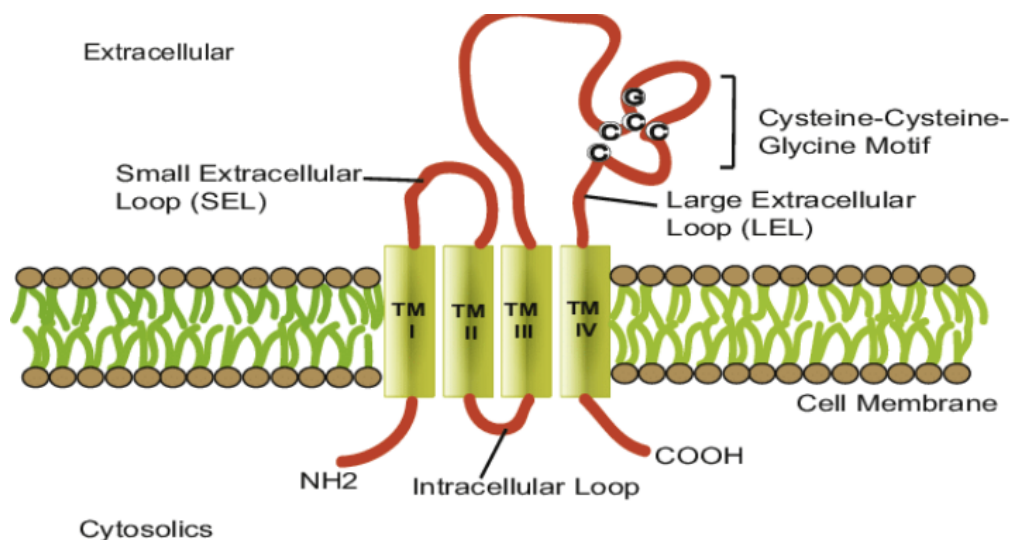


Figure 20 : Structure d'une tétraspanine (39)

3.2.3. Sm-14

Des chercheurs travaillent sur la mise au point d'un vaccin basé sur une protéine recombinante de liaison aux acides gras de 14 KDa de *S. mansoni* (Sm-14). Cette protéine joue un rôle clé dans l'absorption, le transport et la compartimentation des stérols protéiques dérivés de l'hôte. Pour faciliter l'absorption des lipides de l'hôte, les enzymes protéiques de Sm-14 sont situées dans le cytosol et dans les tissus adjacents aux interfaces de contact entre le parasite et l'hôte. Ils sont également présents dans l'épithélium intestinal où ils sont utilisés par le parasite pour le transfert et l'utilisation des lipides. Les anticorps anti Sm-14 agissent en se liant aux tubercules de la surface dorsale du parasite et empêchant ainsi l'absorption des lipides nécessaires à la survie du parasite.

L'étude de phase I du vaccin Sm-14 associé à l'adjuvant GLA a été achevée en 2011. Cette phase a évalué l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin Sm-14. L'adjuvant GLA a également été utilisé dans la formulation du vaccin Sm-14 pour l'essai clinique de phase IIa réalisé chez l'Homme en 2015-2017. Au cours de cette étude clinique les chercheurs ont recruté 30 hommes adultes appartenant tous à une zone fortement endémique pour *S. mansoni* et *S. haematobium*. Cette phase avait pour but d'étudier les effets indésirables les plus fréquents sur des volontaires sains. Au vu des résultats positifs, un plan d'étude de la phase IIb et une procédure scientifiquement éthique ont été élaborés en 2018 et utilisés chez 95 écoliers sénégalais âgés de 7 à 11 ans dans la même région où *S. mansoni* et *S. haematobium* sont présents de manière prédominante. Par conséquent, ces groupes prévoient de mener des essais cliniques de phase IIc, IId et III au Sénégal et au Brésil. L'ensemble des essais de la phase II a pour but de déterminer les effets indésirables les plus fréquents, les réponses immunitaires des individus et enfin les schémas d'administration vaccinal. Les essais cliniques de phase III ont pour but d'évaluer l'efficacité du vaccin chez des individus vaccinés contre l'agent pathogène. C'est grâce aux essais de phase III qu'il est également possible d'observer les effets indésirables à plus long terme (40).

3.3. Contre *S. japonicum*

La bilharziose à *S. japonicum* est endémique en Asie, notamment aux Philippines, en Chine et en Indonésie. Les bovins sont les principaux HD de cette espèce, on estime qu'ils sont responsables de 90% des œufs parasites libérés dans l'environnement dans ces régions (Figure 21). Le développement d'un ou plusieurs vaccins vétérinaires permettraient le blocage de la transmission parasite aux bovins contribuant ainsi à un meilleur contrôle de la maladie chez l'Homme. Développer un vaccin ciblant la fécondité et / ou la viabilité des œufs est une stratégie réaliste dans la lutte contre la transmission de *S. japonicum*.

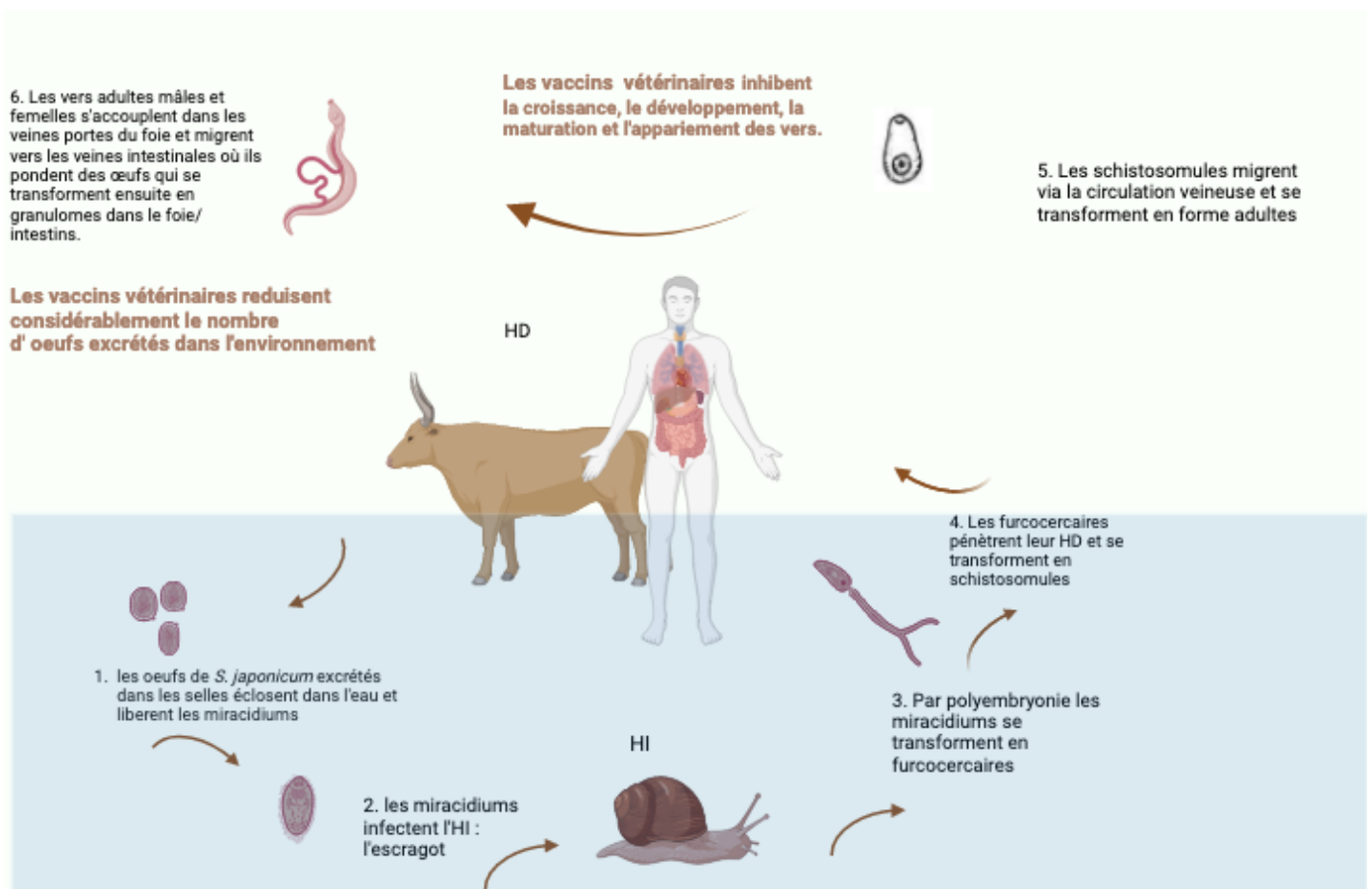


Figure 21 : Cycle parasitaire de *S. japonicum* et rôles de vaccins vétérinaires : réalisée avec Biorender.com (41)

Certains vaccins en cours de développement sont listés ci-après.

3.3.1. La paramyosine (Sj97)

La paramyosine de *S. japonicum* est un antigène de 97 kDa (Sj97) localisé sur ses muscles à différents stades de développement. Bien que Sj97 ne soit pas une protéine tégumentaire, elle a donné des résultats prometteurs en tant que vaccin candidat potentiel.

La paramyosine joue divers rôles en faveur de *S. japonicum* :

- Structurels ;
- Dans la tension musculaire ;
- Dans l'évasion immunitaire ;
- Dans l'interférence avec la cascade du complément et la formation de complexes d'attaque membranaire ;
- Dans la liaison aux immunoglobulines de l'hôte.

L'administration de ce vaccin à des souris a démontré une stimulation des réponses immunitaires des cellules B et T et une réduction significative de la charge en vers de 62-86%. De plus les IgE anti Sj97 joueraient un rôle crucial dans la protection contre la réinfection.

L'administration de ce vaccin à des bovins a montré que la réduction de la charge parasitaire dépendait de la dose à laquelle le vaccin était administré. En effet la réduction de la charge parasitaire passait de 52% à 61% lorsque la dose augmentait de 250µg à 500µg. . L'évaluation de la sécurité du vaccin recombinant a été rassurante.

3.3.2. La triose phosphate isomerase (SjTPI)

La triose phosphate isomérase de *S. japonicum* (SjTPI) est une enzyme clé dans la voie glycolytique du métabolisme du glucose, elle intervient dans le développement du parasite à tous les stades de développement. Cette enzyme est une cible prometteuse dans la lutte contre ce parasite.

Des études ont montré que les vaccins à base d'acide désoxyribonucléique (ADN) codant la triose phosphate isomérase (TPI) seule ou associée à l'interleukine 12 (IL-12) peuvent réduire la charge en vers adultes (46-48%), en particulier la charge en vers femelles (53-59%), et les œufs au niveau hépatique (49-66%) chez les porcs.

Lorsque les vaccins à ADN codant pour la TPI sont administrés avec des adjuvants tels que la HSP-70 et l'IL-12 cela réduit la charge en vers de 55% et le nombre d'œufs de 57%.

Au vu de ces résultats le vaccin à ADN SjTPI-IL-12 est en essai de phase III et pour une durée de 5 ans.

3.3.3. Glutathione-S-Transférase (SjGST)

La SjGST de *S. japonicum* est largement répandue au niveau des œufs, des téguments, du parenchyme des vers adultes ainsi que dans les coquilles d'œufs. Les GST de 26 et 28 kDa de *S. japonicum* ont été bien caractérisées. La GST de 26 kDa a été identifiée comme la principale enzyme de détoxification. Dans les modèles animaux y compris les souris, les moutons, les porcs et les bovins, une Sj26GST recombinante s'est avérée être un vaccin candidat efficace.

L'administration du vaccin à ADN Sj26GST enrobé de nanoparticules a donné des résultats prometteurs dans des études murines entraînant une réduction de 71 % de la charge en œufs au sein des tissus. De même la vaccination utilisant une combinaison d'ADN Sj26GST, de plasmide exprimant l'IL-12 et de Sj26GST recombinant a permis de réduire la charge en vers de 74 %, le taux d'œufs hépatiques de 46 % ainsi que la taille des granulomes tissulaires.

3.3.4. Récepteur à l'insuline

Les schistosomes adultes dépendent de la voie de signalisation de l'insuline pour toute une série de processus biologiques dont la croissance, la maturation et la production d'œufs. Deux récepteurs à l'insuline de *S. japonicum* (SjIR1 et SjIR2) jouant un rôle essentiel dans la régulation du transport du glucose du sang de l'hôte vers les schistosomes ont été isolés.

La liaison entre SjIR1 et l'insuline de l'hôte ou le peptide analogue à l'insuline de *S. japonicum* (SjILP) sur le tégument du ver peut activer la transduction du signal en aval, ce qui entraîne l'importation du glucose du sang de l'hôte vers les parasites. Le glucose consommé par les vers est ensuite transporté vers diverses cellules et tissus à l'intérieur des parasites.

La liaison de SjILP à SjIR-2 se produit dans le parenchyme des cellules vitellines mâles et femelles régulant la croissance du parasite, l'appariement et la fertilité des formes adultes. Les domaines ligands des SjIR1 (SjLD1) et 2 (SjLD2) présentent une forte réactivité immunologique croisée et partagent des propriétés fonctionnelles communes. Le blocage de la liaison de l'insuline/SjILP de l'hôte aux SjLD a entraîné une réduction de l'absorption du glucose par le ver provoquant une famine du ver, un retard de croissance et une baisse de la production d'œufs. Ces résultats ont été étayés par des essais de vaccination chez la souris montrant que l'immunisation des souris avec des protéines de fusion SjLD2 induisait une réduction d'environ 42 % de la longueur des vers et une réduction de 56 à 67 % du nombre d'œufs fécaux. Bien qu'il n'y ait pas eu de réduction observable de la charge en vers, la réduction de la production d'œufs chez les souris vaccinées avec SjLD2 a mis en évidence son effet antiparasitaire.

3.3.5. Calpaïne

La calpaïne est retrouvée dans les sécrétions de la glande acétabulaire de la larve de *S. japonicum*. La calpaïne est impliquée dans la dégradation de la fibronectine et inhibe la coagulation sanguine autour du ver favorisant ainsi la migration larvaire. Elle intervient également dans la production d'œufs chez les vers matures en induisant la sécrétion de micro acide ribonucléique (ARN) dans les vésicules extracellulaires.

La vaccination avec une calpaïne recombinante a induit une réponse immunitaire protectrice du type Th1. Une réduction du taux de la charge en vers d'environ 41% a également été observée. Une étude pilote a démontré la possibilité d'utiliser la calpaïne recombinante de *S. japonicum* (Sj-p80) en tant que vaccin vétérinaire et d'obtenir une protection contre l'infection chez les souris avec des titres d'anticorps élevés et une réduction du nombre d'œufs hépatiques allant jusqu'à 51 %.

3.3.6. Glycéraldéhyde déshydrogénase

La glycéraldéhyde déshydrogénase de *S. japonicum* (SjGAPDH) est une enzyme glycolytique fournissant l'énergie nécessaire à la croissance du parasite. Elle est exprimée à tous les stades du cycle de vie du parasite. Elle joue un rôle clé dans :

- La signalisation intracellulaire ;
- L'activation et la liaison au plasminogène ;
- L'inhibition de la coagulation ;
- L'invasion et de la migration du schistosome dans l'hôte.

La combinaison de SjGAPDH avec des adjuvants tels que l'anticorps monoclonal anti-CD25 (AcM anti-CD25) et anti-CTLA-4 (AcM anti-CTLA-4) a permis d'obtenir une efficacité protectrice suffisante contre l'infection à *S. japonicum*. En effet la combinaison avec l'AcM anti-CD25 a augmenté la réduction de la charge en vers de 32 à 60 % et le nombre d'œufs de 35% à 59 % par rapport à SjGAPDH seule. L'AcM anti-CTLA-4 a quant à lui augmenté la réduction de la charge en vers de 27 % à 55 % .

3.3.7. Protéines de liaisons aux acides gras

Les protéines de liaison aux acides gras (PLA) de *S. japonicum* sont des protéines membranaires de 18 kDa se liant aux acides gras à longue chaîne et les stérols. Ces protéines interviennent dans le développement et la maturation des œufs.

L'administration conjointe de l'AcM anti-CD25 ou de l'AcM anti-CTLA-4 avec la PLA de *S. japonicum* recombinante a permis d'augmenter la réduction de la charge en vers de 30 % à 56% et de 54 % respectivement. Le nombre d'œufs a quant à lui été réduit de 53 % et 59 % respectivement.

Limites et perspectives

Les essais vaccinaux sur des modèles murins ne sont pas suffisants et ne permettent pas de fournir les données les plus fiables. En effet certains parasites n'atteignent pas le stade adulte au niveau des veines portales et leur maturité s'achève dans les poumons des souris infectées. Cela s'explique par la fragilité des capillaires pulmonaires et la mort du parasite au niveau de ses alvéoles.

L'expérience vaccinale *in vitro* n'implique qu'une seule infection de provocation, contrairement aux expositions répétées qui peuvent se produire dans la nature. Malheureusement, le financement des vaccins contre les MPTN reste très limité. Cependant la mise au point d'un ou plusieurs vaccins vétérinaires contribuerait à une meilleure maîtrise de la bilharziose à *S. japonicum*.

4. Conclusion

Le développement d'un vaccin et la prévention contre la bilharziose peuvent avoir un effet synergique lorsqu'ils sont combinés au praziquantel. Un vaccin devrait être considéré comme la prochaine étape dans la poursuite de l'élimination de cette maladie. À l'heure actuelle, 4 vaccins candidats, d'origine protéiques ont été produits selon de bonnes pratiques de fabrication et ont fait l'objet d'essais cliniques de sécurité et d'immunogénicité chez l'Homme : Sh28GST, Sm-p80, Sm-TSP-2 et Sm14.

De plus la mise au point d'un vaccin bloquant la transmission de la bilharziose zoonotique est essentielle pour améliorer la lutte contre cette maladie et obtenir un résultat efficace et réalisable en matière de santé publique. Cette stratégie contribuera à la prévention à long terme des infections humaines et animales.

Pour mieux caractériser les nouvelles cibles vaccinales, comprendre la relation hôte-parasite, les interactions cellulaires et le mécanisme de croissance et de développement des schistosomes, des technologies de pointe telles que la transcriptomique, la protéomique, et les approches médiées par le système CRISPR-Cas (Répétitions Palindromiques Courtes et Régulièrement Espacées) ont été employées pour y parvenir.

La protéomique a été utilisée pour identifier les protéines spécifiques des différents stades du cycle de vie parasitaire. Le système CRISPR-Cas est quant à lui un outil d'édition des gènes, fournissant une méthode plus efficace, efficiente et précise pour éditer le génome. Les séquences génomiques des schistosomes récemment achevées constituent une base d'étude solide pour l'identification d'autres gènes/protéines potentiels de schistosomes en tant que cibles vaccinales.

Au vu du financement limité des vaccins contre les MPTN, la mise au point d'un vaccin à ARN messager (ARNm) permettrait une production rapide, à grande échelle et à moindre coût. En effet après le succès des vaccins ARNm contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aiguë (SARS-CoV-2), l'exploitation des vaccins ARNm apparaît comme une solution pour la prévention et l'élimination des maladies parasitaires. Les avantages de l'ARNm par rapport à d'autres vaccins conventionnels sont notamment un processus de développement simple et rapide avec un rendement élevé, la synthèse d'antigènes naturels *in vivo* et la génération de réponses immunitaires robustes des lymphocytes B et T. Les vaccins à ARNm peuvent également être utilisés comme vaccins multivalents protégeant contre plus d'un agent infectieux et pouvant induire des réponses immunitaires à médiation cellulaire Th1 et Th2. Les formulations vaccinales sont également plus sûres, sans risque d'intégration dans le génome de l'hôte, et sont plus faciles à administrer dans le cytosol que les vaccins à ADN qui doivent traverser les membranes nucléaires. De plus les protéines traduites *in vivo* ont la même conformation naturelle et la même glycosylation que celles de l'agent pathogène ce qui favorise la production d'anticorps hautement spécifiques. Grâce aux progrès rapides des technologies de transcription *in vitro* de l'ARNm, les problèmes posés par l'utilisation de vaccins ARNm, tels que leur taille ainsi que leur charge et leur sensibilité aux nucléases et aux cellules immunitaires ont été résolus grâce à l'utilisation de véhicules tels que les nanoparticules lipidiques à la modification chimique.

Actuellement des vaccins à base d'ARNm contre *Plasmodium malaria*, *Leishmania donovani* et *Toxoplasma gondii* ont été rapportés, mais aucun n'a encore été mis au point contre une infection helminthique. Les recherches récentes sur les vaccins multivalents à ARNm contre le coronavirus ciblant plusieurs mutations du coronavirus ouvrent une nouvelle voie pour surmonter l'obstacle qui a entravé le développement d'un vaccin anti-schistosome. Cette stratégie multivalente permet de stimuler les effets synergiques et de renforcer les réponses immunitaires protectrices, ce qui offre la possibilité de développer des vaccins multivalents vétérinaires bloquant la transmission contre plusieurs infections parasitaires et d'autres maladies zoonotiques majeures transmises entre les animaux et les humains. Cela pourrait déboucher sur une nouvelle approche dans la lutte contre les infections zoonotiques (36,41).

Les différents vaccins en développement sont listés dans les tableaux suivants (Tableaux III).

Vaccins humains	
Vaccins	Phases
Sh28GST	Phase III
Sm-14	
Sm-TSP-2	Phase Ib
Sm-p80	Phase I

Vaccins vétérinaires	
Cibles	Phase
Calpaïne	pré clinique
Gluthathion-S-transférase de <i>S. japonicum</i> (SjGST)	
Glycéraldéhyde déshydrogénase	
Paramyosine (Sj97)	
Protéines de liaison aux acides gras	
Protéine membranaire intégrale de 23 KDa (Sj23)	
Récepteurs à l'insuline (SjIR1 et 2 SjIR)	
Triose phosphate isomérase de (SjTPI)	

Tableaux III : Récapitulatif des vaccins humains et vétérinaires et de leur stade dans les essais cliniques

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Luna EJ de A, Campos SR de SL da C. Vaccine development against neglected tropical diseases. *Cad Saude Publica*. 2020;36Suppl 2(Suppl 2):e00215720.
2. Aubry PP. Maladies tropicales négligées.
3. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Généralités sur la Schistosomiase [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>
4. Guigen Claude , Belaz Sorya , Robert- Gangeux, Gangeux Florence, Gangeux Jean Pierre. Les bilharzioses : aspects épidémio-cliniques et diagnostiques | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1773035X1372269X?token=EFF8B7E1789DC7B8D740A857650D925C9BA20FA3E288BD6EF1F37D6B6939BB7A82A605C73655497BD188B9B0BB4D3DC2&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230130213028>
5. ANOFEL. Vers adultes [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: [http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-\(bilharzioses\)](http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-(bilharzioses))
6. ANOFEL. Accouplement des schistosomes [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: [http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-\(bilharzioses\)](http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-(bilharzioses))
7. Ziskin Bernard. La bilharziose urinaire en ancienne Égypte [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1769725509001412?token=2644808EEE2E0E1D7BD36338C5F0815C44F7BCF019588C72E2AAF5708E4966D75F64A6F85A72407909DC30523D7D85E7&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230205155419>
8. Liste des maladies à déclaration obligatoire [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
9. L. Webster B, R. Southate V, J. Littlewood T. A revision of the interrelationships of *Schistosoma* including the recently described *Schistosoma guineensis*. [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S002075190600107X?token=A0D234C4A7C8A438740BAF6A0FE65934BA9107E3B5430BA172F9D7FB49501016ADA119AE3ED3D71122B9E7177A666173&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230206154521>
10. ANOFEL. Les oeufs et les vecteurs des différentes espèces de schistosomes [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: [http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-\(bilharzioses\)](http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-(bilharzioses))
11. Ali SM, Allan F, Ayi I, Chandre F, Coelho PMZ, Garba A, et al. Utilisation sur le terrain de molluscicides dans les programmes de lutte contre la schistosomiase: un manuel pratique à l'usage des gestionnaires de programmes.
12. ANOFEL. Furcocercaire [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: [http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-\(bilharzioses\)](http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-(bilharzioses))
13. ANOFEL. Miracidium [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: [http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-\(bilharzioses\)](http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-(bilharzioses))
14. La Bilharziose intestinale - Cycle évolutif du *Schistosoma mansoni* | Canal U [Internet]. 1966 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.canal-u.tv/chaines/cerimes/la-bilharziose-intestinale-cycle-evolutif-du-schistosoma-mansoni>
15. Cycle *Schistosoma* [Internet]. 2010 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=dU5Qq7dQ5vo>
16. Manuel MSD. Manuels MSD pour le grand public. [cité 20 avr 2024]. Cycle de vie de parasite de la bilharziose. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/image/cycle-de-vie-de-schistosoma>

17. Suzie D. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la Schistosome (bilharziose) Haute Autorité de santé. 2017;
18. Tahir Eyayu Ayalew Jejaw Zeleke Ligabaw Worku. Current status and future prospects of protein vaccine candidates against *Schistosoma mansoni* infection | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2023 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2405673120300453?token=C5A82BEBEC2C9A5F31E00ADDA7942AD0E70F9B36D8A08D9F2DDD6ADB991697BBF9B14990B773B961FA1D53895C08BA091&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230130130703>
19. Global Atlas Of Helminth Infections (GAHI). Distribution of global schistosomiasis survey data | Global Atlas of Helminth Infections [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.thiswormyworld.org/maps/distribution-of-global-schistosomiasis-survey-data>
20. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Schistosomiase; épidémiologie [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>
21. ANOFEL. Dermatite cercarienne sur la cuisse apparue 15 minutes après un bain dans un point d'eau au Mali [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: [http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-\(bilharzioses\)](http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-(bilharzioses))
22. ANOFEL. Dermatite cercarienne au niveau du buste apparue 15 minutes après un bain dans un point d'eau au Mali [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: http://www.eanofel.fr/4daction/w3_Identification
23. B W. Laboratoire d'immunologie faculté de médecine Cochin-Port Royal. [cité 30 avr 2024]. Méthodes en immunologie. Technique du western blot. Disponible sur: https://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%2024.htm
24. Aglaë Massé. Techniques d'analyses en parasitologie [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3182146/>
25. Bailenger J. Les méthodes diphasiques de concentration parasitaire en Coprologie : Explication de leurs divergences par l'énoncé de leur principe. *Ann Parasitol Hum Comp*. 1966;41(6):607-22.
26. Capron A, VERNES A, Biguet J, Rosé F. Les précipitines sériques dans les bilharzioses humaines et expérimentales à *S.mansoni*, *S.haematobium* et *S.japonicum* [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0399077X75801132?token=ECEDD1A0812755D2CD18A442E47879713F5599D94BE3FD5A8BEBB1FEBF72F360DAED9BAE0C67D58061A52CAC82F90E75&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230326103741>
27. Youtube. western blot technique [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=western+blot&client=firefox-b-d&source=lnms&tbn=vid&sa=X&ved=2ahUKEWjk3drMufn9AhXcVKQEHaVaBXMQ_AUoAnoECAEQBA&biw=922&bih=604&dpr=1#fpstate=ive&vld=cid:06970780,vid:ZJLRR_Inhcc
28. ANOFEL. Granulome bilharzien au cours d'une bilharziose uro-génitale [Internet]. [cité 23 sept 2023]. Disponible sur: [http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-\(bilharzioses\)](http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-(bilharzioses))
29. ANOFEL. Échographie de la vessie-schistosoma haematobium [Internet]. [cité 23 sept 2023]. Disponible sur: [http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-\(bilharzioses\)](http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-(bilharzioses))
30. Échographie - atteinte urétrale au cours d'une bilharziose uro-génitale [Internet]. [cité 23 sept 2023]. Disponible sur: [http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-\(bilharzioses\)](http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Schistosomoses-(bilharzioses))
31. Horák P, Kolárová L, Adema CM. Biology of the schistosome genus *Trichobilharzia*. *Adv Parasitol*. 2002;52:155-233.

32. Wikipédia. Praziquantel. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Praziquantel&oldid=207420418>
33. VIDAL [Internet]. [cité 24 sept 2023]. BILTRICIDE 600 mg cp pellic quadriséc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/biltricide-600-mg-cp-pellic-quadrise-2193.html>
34. Agence Nationale De Sécurité du Médicament (ANSM). Praziquantel : Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0203442.htm>
35. CRAT. Allaitement et Praziquantel [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: http://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=1141
36. Siddiqui AJ, Bhardwaj J, Saxena J, Jahan S, Snoussi M, Bardakci F, et al. A Critical Review on Human Malaria and Schistosomiasis Vaccines: Current State, Recent Advancements, and Developments. *Vaccines*. 4 avr 2023;11(4):792.
37. Diemert DJ, Correa-Oliveira R, Fraga CG, Talles F, Silva MR, Patel SM, et al. A randomized, controlled Phase 1b trial of the Sm-TSP-2 Vaccine for intestinal schistosomiasis in healthy Brazilian adults living in an endemic area. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 30 mars 2023;17(3):e0011236.
38. Wilson RA, Jones MK. Fifty years of the schistosome tegument: discoveries, controversies, and outstanding questions. *International Journal for Parasitology*. déc 2021;51(13-14):1213-32.
39. ResearchGate [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Figure 1. Structure of tetraspanins. The tetraspanin family contains... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-tetraspanins-The-tetraspanin-family-contains-four-membrane-spanning-domains_fig1_296634298
40. Université de Genève. Développement d'un vaccin [Internet]. 2024 [cité 20 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.infovac.ch/fr/faq/developpement-d-un-vaccin>
41. Zumuk CP, Jones MK, Navarro S, Gray DJ, You H. Transmission-Blocking Vaccines against Schistosomiasis Japonica. *IJMS*. 30 janv 2024;25(3):1707.

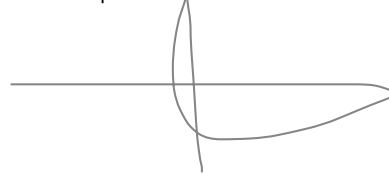
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Ishimwe Pénélope

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

21504057

26

N° Étudiant :

N° Thèse :

Nom et Prénom : Ishimwe Pénélope

Sujet : Bilharzioses humaines : présentation et état des lieux des vaccins en
développement contre différentes espèces de Schistosoma.
.....

7 juin 2024

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s)

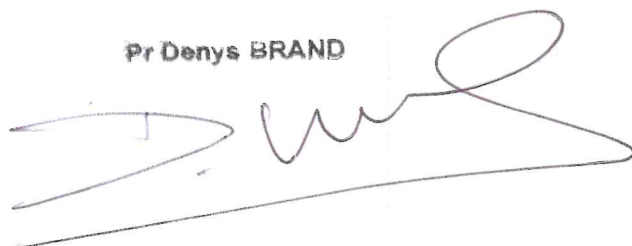
DERIERRE Françoise

Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



Ishimwe Pénélope	N° : 26
TITRE DE LA THÈSE Bilharzioses humaines : présentation et état des lieux des vaccins en développement contre différentes espèces de <i>Schistosoma</i>	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Le séquençage du génome des espèces de schistosomes a permis de découvrir de nombreuses cibles vaccinales. Le ciblage des fonctions biologiques des schistosomes est essentiel dans la lutte contre les parasites à l'origine de la bilharziose. Les différentes cibles clés sont: - L'absorption des nutriments et le métabolisme ; - L'intégrité du tégument ; - La fécondité et la survie parasites. La mise au point d'un vaccin contre la bilharziose s'est avérée très difficile et coûteuse. La bilharziose reste un problème de santé publique important car elle est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité très élevées dans de nombreuses régions du monde. Actuellement le traitement dépend entièrement du praziquantel. L'utilisation exclusive de ce médicament peut conduire à l'émergence de souches résistantes. De plus la fréquence et la rapidité de la réinfection sont les principaux défis à relever. Il y a 4 vaccins candidats en cours de développement depuis plusieurs années : Sh28GST, Sm-p80, Sm-TSP-2 et Sm14. Des vaccins vétérinaires dirigés contre <i>S. japonicum</i> sont également à l'étude. Pour avoir un impact durable une approche intégrée impliquant le praziquantel, la lutte contre les mollusques, les vaccins et d'autres outils innovants seront nécessaires pour combattre les parasites à l'origine des bilharzioses humaines.	
MOTS CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUES PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Bilharzioses humaines, praziquantel, vaccins en développement, parasites.	
JURY Président : Mme Françoise Debierre-Grockiego , Maître de conférences–HDR, Faculté de pharmacie Tours Membres : Mme Stéphanie Germon , Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de pharmacie Tours Mme Chloé Lajoie , Pharmacien d'officine, Brou Mme Maryam Marichatou , Pharmacien d'officine, Orléans	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 7 juin 2024, Faculté de Pharmacie de Tours.	