

AVIS

relatif au dépistage et au traitement des infections à *Schistosoma haematobium*

23 mai 2014

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 9 mai 2014 une saisine de la Direction générale de la santé concernant le dépistage et le traitement des infections à *Schistosoma haematobium*.

Il est demandé au HCSP d'émettre un avis sur les points suivants :

- 1) Compte tenu des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des infections à *Schistosoma haematobium*, quelles sont les modalités de dépistage et de confirmation du diagnostic à mettre en place et quelles sont celles qui peuvent être mises en place localement ?
- 2) Quelle définition de la population exposée, en termes de type d'exposition (lieux de baignade, années et périodes de baignade, type de contact avec l'eau, durée et fréquence de baignade) doit être retenue ?
- 3) Le dépistage doit-il cibler préférentiellement et prioritairement certaines populations, ou bien doit-il s'appliquer de façon uniforme à l'ensemble des personnes exposées en fonction notamment de leurs caractéristiques, du fait qu'elles soient ou non symptomatiques et de leur lieu de résidence ?
- 4) Quelles sont les modalités de prise en charge thérapeutique à recommander aux professionnels de santé qui auront à traiter les personnes diagnostiquées ?
- 5) Quelles sont les mesures de prévention recommandées notamment s'agissant de la mise en place de précautions en matière d'interdiction de baignade et par rapport aux autres rivières de Corse ?

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les points suivants :

➤ **Le cycle de la maladie [1]**

Il s'agit d'une affection parasitaire due à un plathelminthe, *Schistosoma haematobium*, endémique en Afrique intertropicale, à Madagascar et au Moyen-Orient. Le réservoir est l'homme porteur de vers adultes, qui élimine les œufs dans les urines. Il faut quatre semaines d'évolution *via* le bulin (mollusque hôte intermédiaire) pour libérer les formes infectantes survivant une journée dans l'eau (furcocercaires). L'homme se contamine par pénétration cutanée des furcocercaires lors d'un contact même bref avec de l'eau douce.

La phase d'invasion dure plusieurs semaines et correspond au développement des larves en forme adulte et sexuée, à leur accouplement et à leur migration vers les plexus veineux péri-vésicaux. A la phase d'état, au-delà de 2-3 mois, les femelles pondent dans la sous-muqueuse vésicale.

Les symptômes sont dus pendant la phase d'invasion à des manifestations allergiques (fièvre, urticaire, toux), et pendant la phase d'état à la réaction granulomateuse et fibrosante péri-ovulaire générant des lésions chroniques focales, sources de signes urinaires (hématurie terminale, cystites à répétition) ou génitaux (hémospemie, douleurs pelviennes, granulomes cutanés ou muqueux périnéaux). A la différence de la bilharziose chronique de migrants adultes

infectés massivement dans l'enfance, les bilharzioses faisant suite à une exposition unique (voyageurs) ont une charge ovulaire faible et moins de lésions destructives ; une guérison spontanée est parfois possible.

Le diagnostic et le traitement de la bilharziose permettent au niveau individuel de diminuer le risque de bilharziose urinaire symptomatique et de complications à long terme (infertilité, insuffisance rénale, néoplasie) ; au niveau collectif d'interrompre le cycle de la maladie et donc la survenue de nouvelles contaminations.

➤ Le contexte épidémiologique oriente vers une transmission locale

Plusieurs épisodes de cas groupés d'infections à *Schistosoma haematobium* ont été signalés depuis avril 2014. En date du 19 mai, 14 cas répartis en quatre groupes distincts ont été déclarés à Toulouse, Strasbourg et en Allemagne.

L'interrogatoire de ces quatre familles met en évidence un lieu suspect d'être à risque d'infection bilharzienne du fait : i) de l'absence évidente de contact hydrique à risque de bilharziose dans des zones habituelles d'endémie, ii) de la fréquentation d'un même lieu de baignade en Corse : la rivière Cavu à Sainte-Lucie de Porto Vecchio, seule source commune d'exposition des cas identifiée à ce jour.

Les analyses malacologiques ont mis en évidence la présence de bulins (*Bulinus truncatus*) dans le Cavu, ce qui rend cette hypothèse biologiquement possible.

Il semble s'être établi un cycle parasitaire récidivant chaque été au moins en 2011 et en 2013, à partir de personnes infectées vivant ou séjournant régulièrement en Corse : i) deux patients présentant des signes cliniques en faveur d'une infection antérieure à 2012 ont eu un contact hydrique dans le Cavu en 2011 ; ii) une famille infectée ne s'est baignée dans cette rivière qu'en 2013 ; iii) les deux patients présentant les signes cliniques anciens ne peuvent pas être la source de la famille infectée en 2013 (présence concomitante en 2013 alors qu'il faut quatre semaines pour le développement de furcocercaires infectants).

Du fait de la fréquentation élevée (touristique et professionnelle) du site pendant l'été, de la contagiosité importante de la bilharziose et de la forte proportion de formes asymptomatiques, il faut attendre plusieurs milliers de sujets infectés asymptomatiques.

La température de l'eau du Cavu n'est pas favorable à l'instauration d'un cycle hivernal.

➤ Le diagnostic difficile [2]

La fréquence des cas asymptomatiques (un cas sur 3) et le caractère fruste, non spécifique ou trompeur des symptômes expliquent l'insuffisance de la sensibilité des arguments cliniques pour le diagnostic. Certains arguments sont cependant évocateurs de bilharziose urogénitale : hémospérmié, hématurie terminale, cystites à répétitions, douleurs sus-pubiennes, pollakiurie, lésions granulomateuses vulvaires récidivantes, infertilité. Des complications sont d'ores et déjà possibles : leur rareté et l'absence de séjour en pays connu d'endémie en rendra le diagnostic difficile.

Les examens biologiques standards manquent également de sensibilité : fréquente normalité du dépistage d'une hématurie à la bandelette sur échantillon d'urines fraîches, inconstance de l'hyperéosinophilie sanguine en phase chronique, normalité de la fonction rénale en dehors des formes très anciennes. La réalisation correcte de l'examen parasitologique des urines à la recherche d'œufs nécessite une certaine habitude et s'avère chronophage ; il est moins sensible que la sérologie, d'autant plus que la charge parasitaire est faible comme observé sur les cas index infectés en Corse. La PCR *Schistosoma haematobium* dans les urines est au stade d'évaluation et ne peut donc pas être pratiquée en routine.

La sérologie est l'examen de choix du diagnostic de la bilharziose génito-urinaire. Pour une sensibilité optimale, elle doit associer deux techniques (Elisa et hémagglutination) ainsi que l'utilisation de deux antigènes parasitaires de stades différents (œuf et parasite adulte). Le choix de cette stratégie repose sur les résultats obtenus chez les patients toulousains et sur les données de la littérature [3,4,5]. Il peut exister des réactions croisées avec certaines filarioses tropicales absentes de Corse.

La technique du Western blot, très spécifique, a cependant un coût élevé. Une évaluation du rapport coût/efficacité des stratégies diagnostiques pourrait être envisagée en incluant les coûts de transports de chaque analyse, du traitement et le risque de pénurie du traitement médicamenteux.

➤ Le traitement

Il n'existe en France qu'une seule molécule active sur les formes adultes de *Schistosoma haematobium*, le praziquantel [1, 6-9]. Les autres molécules comme l'oxamniquine et les dérivés de l'artémisinine n'ont pas de place dans cette situation [10,11]. Le schéma thérapeutique recommandé est une dose de 40 mg/kg administrée en une ou deux prises sur un seul jour. L'efficacité est très bonne sur les formes chroniques (70 à 95 %) et nécessite d'attendre la phase d'état, soit deux mois après le dernier contact présumé contaminant avec l'eau du fait de l'absence d'efficacité sur les formes immatures au cours de la phase d'invasion et les œufs [9], et pour éviter des accidents allergiques liés à la lyse parasitaire par le traitement. Cette dose s'avère suffisante dans les infections à faible charge parasitaire [9, 12, 13]. Les résistances vraies de *S. haematobium* au praziquantel semblent exceptionnelles.

Un bilan pré-thérapeutique parasitaire (charge ovulaire urinaire, éosinophilie sanguine) et lésionnel (créatinine, échographie des voies urinaires) est souvent réalisé mais ne modifie en rien le protocole thérapeutique. Le suivi post-thérapeutique est souvent réalisé à 6-12 mois mais l'indication d'une deuxième dose reste débattue en l'absence de critère objectif de guérison.

En termes d'interactions médicamenteuses, il faut souligner que l'administration concomitante d'inducteurs puissants du cytochrome P450 diminue les concentrations plasmatiques du praziquantel. Aussi, l'association avec la rifampicine ou les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques est déconseillée et le traitement par la dexaméthasone doit être interrompu au moins une semaine avant l'administration du praziquantel.

Du fait du risque d'infection à *S. haematobium*, de l'existence de formes pauci- et asymptomatiques, du risque de développement de complications (atteintes sévères des voies urinaires et des organes génitaux) et de l'existence d'un traitement efficace, un dépistage doit être proposé à toutes les personnes appartenant à la population exposée.

De plus, le traitement des personnes infectées permettra de limiter le risque de réensemencement des cours d'eau où sont présents des bulins et donc la transmission.

En conséquence, le HCSP recommande

- **De réaliser le dépistage de la bilharziose urinaire en relation avec l'exposition en Corse**, par la réalisation d'une double sérologie associant deux techniques différentes : Elisa/hémagglutination. Le test est positif si au moins une des deux techniques est positive.

Une filière biologique doit être mise en place allant du laboratoire de proximité jusqu'au laboratoire compétent.

Dans un premier temps, il n'y a pas lieu de réaliser une numération formule sanguine (NFS), un examen parasitologique des urines (EPU) ou une PCR.

En cas de diagnostic positif (cas infecté), le bilan complémentaire nécessite l'évaluation de l'intégrité des voies urinaires (échographie des voies urinaires) ainsi que de la fonction rénale par une créatininémie et selon le contexte, le médecin pourra compléter son bilan par un EPU et une NFS.

Tout cas confirmé doit faire l'objet d'un signalement à l'Agence régionale de santé (ARS).

- **De réaliser ce dépistage dans la population à risque définie comme suit :**

- tout sujet ayant eu un contact cutané même bref avec de l'eau (baignade, trempage d'un membre, etc.) ;
- de la rivière Cavu en Corse du Sud ;
- entre 2011 et 2013 sur une période allant du 1^{er} juin au 30 septembre.

Cette population pourra évoluer avec la définition de nouvelles zones à risque :

- en cas d'identification de cas humains pouvant être liés à une exposition dans une zone ou à une période différente de celles actuellement définies ;
- en cas d'identification de bulins parasités dans d'autres cours d'eau ;
- ou sur la base des recommandations issues de l'expertise sur l'écologie de *Bulinus* sp. en Corse réalisée à la demande de la DGS et pilotée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

➤ **D'organiser ce dépistage selon le niveau de risque de la population**

Pour certaines populations, la probabilité d'infection est plus élevée en raison de l'existence de symptômes ou en raison de la fréquence et de la durée du contact avec l'eau du Cavu. Il s'avère important de distinguer ces populations afin d'adapter la démarche de dépistage, notamment les efforts pour les atteindre et les inciter au dépistage.

Il s'agit par ordre de priorité :

- des personnes présentant une hématurie avec notion de contact cutané avec l'eau du Cavu depuis 2011
- Il est recommandé que les personnes qui présentent une symptomatologie évocatrice de bilharziose dans ce contexte réalisent un bilan pour la confirmation ou l'infirmité du diagnostic et la prise en charge thérapeutique.
- des personnes asymptomatiques avec notion de contact cutané avec l'eau du Cavu depuis 2011

On peut distinguer les personnes co-exposées dans l'entourage des cas confirmés, les personnes exposées fréquemment professionnellement, les personnes exposées lors de loisirs de manière prolongée ou répétée, les personnes exposées ponctuellement.

a) Les personnes co-exposées dans l'entourage d'un cas confirmé

En cas de détection d'un cas confirmé d'infection à *S. haematobium*, tous les membres de la famille et amis/proches du cas, ayant été en contact avec l'eau du Cavu, en même temps que le cas confirmé, seront considérés comme à risque élevé d'infection à *S. haematobium*.

b) Les personnes exposées fréquemment professionnellement : il s'agit des personnes qui ont, de par leur profession, été souvent en contact avec l'eau douce de la rivière Cavu depuis plusieurs années pendant la période identifiée comme à risque (juin-septembre inclus) :

- encadrants et animateurs d'activités sportives nautiques et aquatiques ou de colonies de vacances, centres aérés, centres de loisirs et classes vertes, à proximité de la rivière Cavu ;
- personnels de structures ou d'administrations fréquemment en contact avec l'eau du Cavu (contrôle de la qualité de l'eau...).

c) Les personnes exposées lors de loisirs de manière prolongée ou répétée : il s'agit de personnes qui, dans leurs activités de loisirs, ont été exposées de manière prolongée ou répétée entre juin et septembre inclus, entre 2011 et 2013 :

- vacanciers ayant séjourné régulièrement en été dans les campings et hôtels de proximité du Cavu ;

- personnes ayant participé à des stages ou séjours d'activités aquatiques dans la rivière Cavu ;
 - enfants et adolescents de colonies de vacances, de centres aérés, centres de loisirs ou de classes vertes, avec des activités orientées vers le Cavu ;
 - personnes résidant dans les communes limitrophes et se baignant fréquemment dans le Cavu.
- d) Les personnes exposées ponctuellement à l'eau du Cavu :** il s'agit de toute personne, résident ou vacancier, qui a pu avoir un contact cutané avec l'eau du Cavu à un moment donné depuis 2011, entre juin et septembre inclus.

Modalités de dépistage à envisager

Si toute la population ayant eu, au moins une fois, un contact cutané avec l'eau douce de la rivière Cavu en Corse durant la période estivale (juin à septembre inclus depuis 2011) doit pouvoir bénéficier d'un dépistage, les modalités de réalisation pourraient être menées selon une démarche tenant compte de la symptomatologie et de la fréquence du contact avec l'eau du Cavu.

Les modalités pourront inclure :

- une recherche active de cas : cette recherche active peut être adaptée à des populations limitées et fermées (professionnels, amis et proches de cas confirmés...), permettant un recensement plus efficient ;
- une information active des personnes (résidents et touristes) dans les zones limitrophes de la rivière du Cavu ;
- une information générale sous la forme de communiqués et d'articles de presse régionale et nationale pour la population générale ;
- une information à destination des professionnels de santé dans la presse spécialisée.

Ces recherches actives ou informations auprès de la population orienteront vers une consultation chez le médecin traitant pour le dépistage et la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Dans ce but, il sera nécessaire que soit mis à disposition des médecins (notamment généralistes, gynécologues, urologues, néphrologues, dermatologues, neurologues, infectiologues, urgentistes) :

- une conduite à tenir pour réaliser le diagnostic ;
- une conduite à tenir pour la prise en charge des cas confirmés d'infection à *S. haematobium* ;
- un descriptif du circuit de signalement des cas confirmés.

Recensement des cas et détermination des expositions

Enfin, il apparaît nécessaire d'organiser un dispositif permettant de recenser les cas confirmés et de les interroger pour préciser leurs lieux et les dates de villégiature et de baignade afin de déterminer le plus précisément possible les lieux et les périodes de transmission.

- **De traiter tous les patients ayant une sérologie positive quels que soient le tableau clinique, le résultat de la bandelette urinaire, l'éosinophilie ou le résultat de l'examen parasitologique des urines**

Le praziquantel, (Biltricide®, laboratoire Bayer) est disponible en France sous forme de flacon de 6 comprimés de 600 mg, quadrisécables. Pour rappel, le laboratoire Bayer qui commercialise le Biltricide® a informé les autorités sanitaires d'un problème de production bloquant l'approvisionnement au moins jusqu'au mois de septembre 2014. Au vu des consommations observées, le stock actuellement disponible permet de couvrir la période jusqu'au 1^{er} juillet 2014. Une rupture de stock en Biltricide® 600 mg, comprimé pelliculé est donc à prévoir. Des mesures de contingentement vont donc être mises en place très

prochainement par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Il est également envisagé, en lien avec le laboratoire Bayer, la mise à disposition par importation d'une spécialité à base de praziquantel commercialisée par un autre laboratoire.

La posologie de 40 mg/kg en une prise, telle que recommandée par l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), semble suffisante dans les infections chroniques à faible charge parasitaire [9, 12, 13]. Il n'existe aucune recommandation spécifique dans les libellés d'AMM actuels concernant les posologies dans la population pédiatrique pour laquelle il n'existe pas de forme galénique spécifique. Les comprimés sont cependant dispersibles dans l'eau [9]. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

Concernant la grossesse, bien que le Biltricide® soit actuellement contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le premier trimestre, cette contre-indication sera levée d'ici deux mois. Ainsi, le praziquantel pourra être utilisé pendant la grossesse, si cela est cliniquement justifié, dans la mesure où les données rapportées dans la littérature sont rassurantes sur un nombre important de femmes traitées. Concernant l'allaitement, la période d'interruption de l'allaitement suite à la prise de praziquantel actuellement de 72h sera réduite à 24h post-administration. Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) est en cours d'actualisation concernant les libellés d'information sur la sécurité d'emploi. Cette actualisation fait suite à une procédure européenne d'évaluation des données de sécurité d'emploi du praziquantel [14].

D'autre part, en cas d'antécédents de troubles cardiaques, une surveillance accrue sur ce plan est recommandée.

La tolérance du praziquantel est caractérisée notamment par les effets indésirables suivants : troubles du transit ou des douleurs abdominales modérées, des réactions d'hypersensibilité, prurit, éruption cutanée, système nerveux (vertiges, somnolence, convulsions), système ostéo-musculaire (myalgies, arthralgies), système cardiovasculaire : arythmie (exceptionnelle)

Un délai minimal d'au moins huit semaines doit être respecté entre le bain exposant et le traitement afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique et de diminuer le risque d'effet secondaire. Il est rappelé que le traitement des formes d'invasion repose sur le traitement anti-histaminique et la corticothérapie systémique en cas d'atteinte sévère.

Le suivi des patients exposés traités reposera sur l'examen clinique, le résultat de la bandelette urinaire, l'éosinophilie, l'examen parasitologique des urines. Il n'existe aucun intérêt à réaliser un suivi sérologique. Le traitement anti-helminthique pourra être renouvelé à six mois en cas d'échec (avis spécialisé recommandé).

➤ **En termes de prévention, le HCSP recommande de :**

- **s'abstenir de tout contact cutané avec l'eau douce dans les zones à risque et en particulier dans la rivière Cavu ;**
- **s'abstenir d'uriner dans les rivières de ces mêmes zones compte tenu du mode de contamination et de la présence de bulins.**

De plus, le HCSP recommande la réalisation d'une analyse malacologique visant à évaluer l'infection des bulins du Cavu. L'éradication des bulins n'est pas réalisable dans la rivière et le dépistage/traitement du réservoir humain sera la solution pour empêcher l'implantation de la bilharziose dans le Cavu.

La CSMT a tenu séance le 23 mai 2014 : 8 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

- [1] Bilharzioses, ANOFEL, 2014.
- [2] HAS. Guide – Affection de longue durée – Bilharziose compliquée. Octobre 2007.
Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_609559/fr/ald-n4-bilharziose-compliquee (consulté le 22/05/2014).
- [3] Van Gool T, Vetter H, Vervoort T, Doenhoff MJ, Wetsteyn J, Overbosch D.
Serodiagnosis of imported schistosomiasis by a combination of a commercial indirect hemagglutination test with Schistosoma mansoni adult worm antigens and an enzyme-linked immunosorbent assay with S. mansoni egg antigens. J Clin Microbiol. 2002 Sep;40(9):3432-37.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC130766/> (consulté le 22/05/2014).
- [4] Jauréguiberry S, Paris L, Caumes E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. Clin Microbiol Infect. 2010 Mar;16(3):225-31. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03131.x. Review.
- [5] Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées. Investigation de l'épidémie de bilharziose. Opération Boali XXIX, mai-juillet 2012.
- [6] Danso-Appiah A, et al. Drugs for treating urinary schistosomiasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3.
- [7] Karl-Horst Bichler, et al. EAU Guidelines for the Management of Urogenital Schistosomiasis, European Urology, Volume 49, Issue 6, June 2006, Pages 998-1003.
- [8] Clerynx J, et al. Schistosomiasis in travellers and migrants. Travel Medicine and Infectious Disease 2011; 9(1): 6-24. doi: 10.1016/j.tmaid.2010.11.002. Epub 2011 Jan 7. Review.
- [9] Colley DG, et al. Human schistosomiasis, Lancet. 2014 Mar 31. pii: S0140-6736(13)61949-2. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61949-2. [Epub ahead of print].
- [10] Martinez-Calle N, et al. Asymptomatic Schistosoma haematobium infection in a traveler with negative urine microscopy and late seroconversion presumably linked to artemisinin. J Travel Med. 2013 Sep-Oct;20(5):326-8. doi: 10.1111/jtm.12043. Epub 2013 May 27.
- [11] Pratico L, et al. Failure of repeated treatment with praziquantel and arthemeter in four patients with acute schistosomiasis. J Travel Med. 2014 Mar-Apr;21(2):133-6. doi: 10.1111/jtm.12098. Epub 2014 Jan 24.
- [12] Davis A. Antischistosomal drugs and clinical practice. In: Human schistosomiasis; Jordan P, Webbe G, Sturrock RF eds, 1993, pp 367-404.
- [13] Utzinger J, et al. Efficacy of praziquantel against Schistosoma mansoni with particular consideration for intensity of infection. Trop Med Int Health. 2000.
- [14] Biltricide®. Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60996403&typedoc=R> (consulté le 22/05/2014).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles

Le 23 mai 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr