

AVIS

relatif à la surveillance nationale des cas autochtones de bilharziose urogénitale

24 avril 2015 - Revu le 2 septembre 2015

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 11 février 2015 une saisine de la Direction générale de la santé relative à la surveillance nationale des cas autochtones de bilharziose urogénitale.

Il est demandé au HCSP d'émettre un avis :

- sur l'opportunité d'ajouter la bilharziose urogénitale autochtone à la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO) figurant à l'article D.3113-6 du code de la santé publique ;
- en cas de réponse positive à la précédente question, de préciser :
 - les critères susceptibles de figurer dans la définition des cas devant faire l'objet du signalement et de la notification,
 - les modalités de confirmation biologique du diagnostic de cette infection à inscrire dans la définition de cas, prenant en compte le développement récent de nouveaux tests « Western blot ».

Le HCSP a pris en considération les éléments 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 six semaines d'évolution via le bulin (mollusque hôte intermédiaire) pour libérer les formes infectantes 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. A la phase d'état, au-delà de trois mois, les femelles pondent dans la sous-muqueuse vésicale.

Les symptômes sont dus pendant la phase de pénétration à une dermatite (furco)cercarienne, pendant la phase d'invasion à des manifestations immuno-allergiques, 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 génito-périnéaux (hémospémie, douleurs pelviennes, granulomes cutanés ou muqueux périnéaux).

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

Le contexte épidémiologique récent

Un foyer de transmission autochtone de bilharziose urogénitale à *Schistosoma haematobium* a été mis en évidence en Corse du Sud, en avril 2014, à l'occasion du diagnostic de bilharziose urogénitale chez des personnes qui n'avaient pas séjourné en zone d'endémie [2,3].

L'enquête réalisée à la suite de ce diagnostic a identifié 12 cas d'infection à *Schistosoma haematobium* en France, au sein de quatre familles, en lien avec des baignades dans la rivière Cavu en 2011 et 2013. De plus, 5 cas de bilharziose urogénitale ont été diagnostiqués dans une famille allemande, en lien avec une baignade dans le Cavu en 2013.

Les investigations réalisées en mai 2014, à la suite de l'identification du foyer de transmission, ont confirmé la présence de bulins dans le Cavu.

Suite à ces cas groupés, et en réponse à une saisine de la Direction générale de la santé (DGS), le HCSP recommandait de réaliser le dépistage sérologique de la bilharziose urogénitale chez toute personne résidant en France ayant eu un contact cutané, même bref, avec l'eau du Cavu à partir de 2011, entre le 1^{er} juin et le 30 septembre [4].

La DGS a lancé en juin 2014 une campagne nationale d'information et de dépistage. En parallèle, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a mis en place un dispositif de recensement des cas autochtones de bilharziose urogénitale auprès des services et des laboratoires de parasitologie et leur signalement auprès des agences régionales de santé (ARS) pour quantifier l'ampleur et la durée du phénomène et identifier d'éventuels nouveaux sites de transmission autochtone en France métropolitaine [5].

Ce signalement s'appliquait à toute personne ayant :

- au moins un test positif : sérologie bilharziose (Elisa, hémagglutination ou Western blot) ; recherche d'œufs de schistosome à l'examen parasitologique des urines, PCR bilharziose ;
- **et** absence, au cours de la vie, d'exposition en zone d'endémie ou absence d'information sur les séjours/exposition en zones d'endémie.

Au cours de l'année 2014, près de 37 000 sérologies « bilharziose » ont été réalisées par les principaux laboratoires faisant ce diagnostic, contre 5 000 à 7 000 par an de 2011 à 2013, attestant de l'importance du dépistage.

Au 21 mai 2015, plus de 120 cas autochtones en lien avec des baignades dans la rivière Cavu, diagnostiqués en majorité chez des enfants et des adolescents, ont été signalés aux ARS. L'ensemble des cas rapportait au moins une baignade en 2013 dans le Cavu. Parmi les patients ne résidant pas en Corse, la majorité rapportait au moins une baignade dans le Cavu en août 2013, témoignant d'une transmission particulièrement active en août 2013.

Deux publications récentes font état de possibles cas de bilharziose urogénitale chez des touristes internationaux en lien avec des baignades en Corse. Dans l'ensemble ces cas présentent des niveaux de preuve sérodiagnostique faible (sérologie faiblement positive, ou non confirmée par Western blot ou tests sérologiques multiples et discordants) [6,7]. Par ailleurs, une étude néerlandaise de 2007 évaluant la fréquence de la bilharziose chez les voyageurs a montré que des faux positifs sérologiques ne sont pas rares, en particulier quand le taux d'attaque de la maladie est faible [8]. Dans ces deux séries de cas publiées dernièrement, seul un cas a été diagnostiqué sur la base de la présence d'œufs de schistosomes dans les urines et répondrait ainsi à la définition de cas confirmé recommandée par l'OMS [9]. Ce cas avait déjà été rattaché à une exposition dans le Cavu lors d'un séjour en 2013 [10]. Pour les cas sans confirmation diagnostique définitive, les investigations menées pour vérifier leurs diagnostics et leurs expositions n'ont pas apporté d'argument en faveur d'une transmission *S. haematobium* dans un autre site de baignades que le Cavu ou après 2013.

➤ L'écologie de l'émergence corse

Le mollusque *Bulinus truncatus*, hôte intermédiaire de *Schistosoma haematobium*, a été retrouvé dans plusieurs rivières du sud-est de la Corse. Cependant, une distribution plus large en Corse comme en France continentale reste possible, comme dans nombre de pays du pourtour de la Méditerranée (Portugal, Espagne, Italie dont la Sardaigne).

Les analyses de biologie moléculaire du CNRS Perpignan montrent que le ver impliqué est un hybride. Les investigations environnementales n'ont pas à ce jour retrouvé d'arguments en faveur d'une persistance du cycle du parasite ou d'un réservoir animal actif à proximité du Cavu.

Toutefois, les modalités d'une réintroduction et d'une transmission autochtone de la bilharziose urogénitale sont donc réunies dans tous les cours et plans d'eau de France colonisés par des bulins.

En l'absence de cartographie précise de la présence de *B. truncatus* en France, les zones de transmission active de la bilharziose urogénitale ne peuvent être identifiées que par l'investigation de cas autochtones. Au vu de possibles retards diagnostiques et de la persistance du parasite chez l'humain, une surveillance épidémiologique pérenne est nécessaire pour détecter des réémergences même tardives.

➤ Le diagnostic clinique difficile [11]

La fréquence des cas asymptomatiques (un cas sur trois) et le caractère fruste, non spécifique ou trompeur des symptômes expliquent l'insuffisance de la sensibilité des arguments cliniques pour le diagnostic. Une sensibilisation des professionnels de santé à cette problématique doit être réalisée.

Le diagnostic de certitude est apporté par la découverte des œufs de *S. haematobium* à l'examen parasitologique des urines (éventuellement à l'examen parasitologie des selles ou la biopsie rectale) dont la réalisation correcte nécessite une certaine habitude. La sensibilité de l'examen direct est plus faible que celle de la sérologie, surtout lorsque la charge parasitaire est faible, comme cela a été observé sur les cas infectés en Corse. La PCR *Schistosoma haematobium* dans les urines n'est pas pratiquée en routine. La présence d'une hématurie microscopique est un bon élément d'orientation, même si sa prévalence est faible (de l'ordre de 20 %) au cours de la bilharziose urogénitale. L'absence de ce signe biologique ne doit donc pas faire écarter le diagnostic de bilharziose.

La sérologie est la méthode la plus sensible pour le diagnostic de la bilharziose urogénitale. Pour une sensibilité optimale, elle doit associer deux techniques de principe différent utilisant deux antigènes parasitaires de stades différents (œuf et parasite adulte) [12-14]. Cependant, les données de la littérature montrent que la sensibilité des tests sérologiques combinés varie de 78 à 100 % pour une spécificité de 87 à 98 % [15] et diminue d'autant plus que l'on s'éloigne de la période de contamination. Par ailleurs, il peut exister des réactions croisées avec d'autres helminthoses.

Concernant le Western blot (WB), à l'occasion de l'épisode corse, il a été mis en évidence d'assez nombreux faux négatifs (utilisation unique d'antigène de *S. mansoni* dans les diagnostics sérologiques). Depuis 2015, une nouvelle version de la trousse WB Schisto dont l'antigène associe *S. mansoni* et *S. haematobium* est disponible ; cette nouvelle version de la trousse a une meilleure sensibilité pour le diagnostic des hybrides de *S. haematobium* en cause en Corse. Le Western blot est considéré habituellement comme un test de confirmation sérologique et ne devrait être utilisé qu'en cas de discordance du dépistage (un test positif sur deux). En pratique, il semble plus raisonnable de proposer le WB systématiquement pour toute confirmation des cas possibles sur les arguments cliniques, biologiques et épidémiologiques. En effet, l'expérience récente du laboratoire expert pour la bilharziose corse a montré qu'il y avait beaucoup de problèmes dans la lecture du test d'hémagglutination (HA), lecture difficile et subjective, qui donne lieu à beaucoup de faux positifs.

D'une façon pratique, devant la suspicion d'une bilharziose urogénitale, le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des urines (EPU). Cet examen, dans l'idéal, doit être fait sur les urines de 24 heures, à défaut celles de la totalité de la première miction matinale ou d'une miction

après une activité physique (marche). La mise en évidence des œufs par l'EPU n'est pas très sensible (5 à 50 %), d'où la nécessité de compléter ce diagnostic par des tests sérologiques (Cf. ci-dessus).

Pour la bilharziose comme pour de nombreuses helminthoses, il existe une phase pré-patente pendant laquelle le diagnostic biologique n'est pas contributif. Les œufs ne sont retrouvés dans les urines que 5 à 10 semaines après l'exposition et pour le sérodiagnostic, les tests ne se positivent en moyenne qu'à partir de la 6^e semaine après la contamination, avec des extrêmes variant de un à trois mois. En cas de négativité d'un premier diagnostic, il est important de le réitérer si le délai entre l'exposition et le prélèvement était inférieur à 6 à 10 semaines au moment de la première détermination.

Tout diagnostic positif de bilharziose urogénitale nécessite la vérification de l'intégrité des voies urinaires par la réalisation au minimum d'une échographie.

➤ La nécessité d'investiguer autour d'un cas

Le diagnostic de bilharziose urogénitale autochtone doit s'accompagner d'une investigation autour du cas, avec pour objectifs :

- l'identification et le dépistage de personnes potentiellement co-exposées ;
- la recherche de lieux d'exposition ;
- la mise en place de mesures de prévention autour des lieux d'exposition identifiés, visant à interrompre le cycle de la maladie.

➤ L'analyse de la pertinence de la mise à déclaration obligatoire de la bilharziose autochtone

L'inscription d'une maladie sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (MDO) traduit la volonté de l'Etat de disposer de données sur une maladie afin de préserver la santé de la population. Pour figurer sur cette liste, les maladies doivent répondre aux critères suivants [16].

▪ Critères principaux

- **maladie qui justifie de mesures exceptionnelles à l'échelon international** : la bilharziose ne requiert pas de mesures internationales. Toutefois, l'existence d'un cycle de transmission autochtone sur le territoire français métropolitain de cette maladie classiquement importée de zones tropicales, a fait l'objet d'une alerte européenne ;
- **maladie pour laquelle une évaluation des programmes de prévention et de lutte menés par les pouvoirs publics est nécessaire pour en mesurer l'efficacité et au besoin les adapter** : la mise en évidence d'une transmission autochtone sur le territoire français métropolitain doit conduire à un programme de prévention et de lutte ciblées sur les sites contaminés et à l'évaluation de l'impact de ce programme ;
- **maladie grave dont il est nécessaire d'évaluer et de suivre la létalité, la morbidité et le risque de séquelles** : en l'absence de traitement, la bilharziose peut avoir des conséquences potentiellement graves.
- **maladie pour laquelle il existe un besoin de connaissances comme pour les maladies émergentes ou mal connues** : l'émergence de la bilharziose autochtone nécessite un suivi :
 - épidémiologique : identification des cas et description des modes et lieux d'exposition ;
 - parasitologique : recherche de l'origine et des modalités de diffusion de la maladie ;
 - malacologique : identification des espèces incriminées comme hôtes intermédiaires et définition de leur distribution géographique, présence du parasite chez l'hôte intermédiaire ;

- clinique : nécessité de documenter les manifestations cliniques et l'évolution de patients contaminés hors contexte endémique.

▪ **Critères de faisabilité**

- **la maladie ne doit pas être trop fréquente** pour garantir un bon niveau de notification et permettre une réponse rapide des services déconcentrés : même si l'ampleur du problème n'est pas connue à ce jour, la fréquence attendue de la bilharziose autochtone est *a priori* faible et compatible avec un bon niveau de notification ;
- **la disponibilité d'une définition ou d'une classification des cas simple et spécifique** pour que la déclaration soit facile : la définition de cas proposée dans le présent avis tente de répondre au mieux à ces critères de simplicité et de spécificité ;
- **la déclaration doit être acceptée par le milieu médical et par la société** : la maladie est potentiellement grave à titre individuel et de traitement facile et bien toléré. Par ailleurs, des programmes de prévention et de lutte peuvent être mis en place ;
- **le coût de mise en œuvre de la surveillance pour les acteurs doit rester proportionné aux enjeux de santé publique** que présente la surveillance de la maladie : l'inscription de la bilharziose autochtone dans la liste des MDO n'entraîne pas de coût de surveillance supplémentaire spécifique. Elle implique néanmoins du temps de travail des médecins déclarants, pour la notification, et des agents de l'InVS et des ARS, pour l'investigation.

En outre, il n'existe pas actuellement de système de surveillance pérenne de la bilharziose en France métropolitaine, au sein et hors de l'InVS.

L'existence d'un réseau de type sentinelle n'est pas adapté à la surveillance d'une pathologie *a priori* rare.

Les bases de données médico-administratives ne sont pas adaptées pour l'objectif de déclenchement d'investigations autour de chaque cas identifié et ne permettent pas de distinguer les rares cas autochtones des nombreux cas importés qu'elles recensent.

Le HCSP rappelle :

- l'émergence récente de la bilharziose urogénitale en Corse ;
- le risque d'extension, au sud de la France dans un premier temps, de la zone de présence du parasite et de son hôte intermédiaire (présent en Espagne, au Portugal et en Corse) ;
- la nécessité de diagnostiquer les cas et d'investiguer autour de ces cas ;
- la nécessité de prendre des mesures pour interrompre la chaîne de transmission.

Le HCSP recommande que la bilharziose urogénitale autochtone soit ajoutée à la liste des maladies à déclaration obligatoire (MDO) figurant à l'article D.3113-6 du code de la santé publique.

Pour les critères susceptibles de figurer dans la définition de cas, le HCSP recommande que soit considérée :

a) comme cas probable

- toute personne avec ou sans symptôme **et** présentant deux tests sérologiques de dépistage positifs utilisant des techniques différentes ou, en cas de discordance, un test sérologique Western blot positif (Ag *S. mansoni* + *S. haematobium*) ;
- sans notion de contact avec de l'eau douce dans une zone d'endémie classique (tropicale).

b) comme cas certain

- toute personne avec présence d'oeufs de *S. haematobium* à l'examen parasitologique des urines ou sur l'examen anatomopathologique d'une biopsie vésicale et/ou rectale ;
- sans notion de contact avec de l'eau douce dans une zone d'endémie classique (tropicale).

Par ailleurs, le HCSP recommande que l'ajout de la bilharziose urogénitale à la liste des maladies à déclaration obligatoire s'accompagne d'une information des professionnels de santé afin de les sensibiliser.

Le HCSP s'est interrogé sur l'opportunité d'étendre ce dispositif de surveillance et de détection aux Antilles où *S. mansoni* a disparu mais où l'hôte intermédiaire *Biomphalaria* est toujours présent. Cependant, il s'agit d'une maladie différente pour laquelle il ne lui a pas semblé pertinent d'étendre le dispositif de surveillance.

Le CMVI a tenu séance le 9 avril 2015 : 6 membres qualifiés sur 12 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 5 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 24 avril 2015 : 12 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Cet avis, modifié le 2 septembre 2015, a été validé par le président du HCSP.

Références

[1] Bilharzioses, ANOFEL, 2014.

[2] Brunet J, et al. An unusual case of hematuria in a French family returning from Corsica. *Int J Infect Dis* 2015;31:59-60.

Disponible sur [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(14\)01684-1/abstract](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(14)01684-1/abstract) (consulté le 8/04/2015).

[3] Berry A, et al. *Schistosomiasis Haematobium*, Corsica, France. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1595-97.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4178424/> (consulté le 8/04/2015).

[4] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif au dépistage et au traitement des infections à *Schistosoma haematobium* du 23 mai 2014.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=428> (consulté le 8/04/2015).

[5] Institut de veille sanitaire. Bilharziose. Juin 2014.

Disponible sur www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Bilharziose consulté le 8/04/2015).

[6] Beltrame A, et al. Schistosomiasis screening of travelers from Italy with possible exposure in Corsica, France [letter]. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct [date cited].

Disponible sur <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150869> (consulté le 23/07/2015).

[7] Gautret P, et al. Local and international implications of schistosomiasis acquired in Corsica, France. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct [date cited].

Disponible sur <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150881> (consulté le 23/07/2015).

[8] Baaten GG, Sonder GJ, van Gool T, Kint JA, van den Hoek A. Travel-related schistosomiasis, strongyloidiasis, filariasis, and toxocarriasis: the risk of infection and the diagnostic relevance of blood eosinophilia. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:84. doi:10.1186/1471-2334-11-84.

[9] World Health Organization. WHO recommended surveillance standards, Second edition, WHO/CDS/CSR/ISR/99/2/EN, p 107.

http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_CSR_ISR_99_2_EN/en

[10] PRO/EDR> Schistosomiasis - France (02): (Corsica) promed at promedmail.org promed at promedmail.org Sun Oct 5 03:56:32 UTC 2014.

Disponible sur <http://promedmail.chip.org/pipermail/promed/2014-October/005501.html> (consulté le 23/07/2015).

[11] Haute Autorité de santé. 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 06/03/2015).

[12] Van Gool T, et al. 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; 40(9): 3432-37.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC130766/pdf/0500.pdf> (consulté le 8/04/2015).

[13] Whitty CJM, et al. Presentation and outcome of 107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 531-34.

[14] Jauréguiberry S, Paris L, Caumes E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(3): 225-31. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03131.x. Review.

Disponible sur [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60826-0/abstract](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60826-0/abstract) (consulté le 8/04/2015).

[15] Kinkel HF, Dittrich S, Bäumer B, Weitzel T. Evaluation of eight serological tests for diagnosis of imported schistosomiasis. *Clin Vaccine Immunol*. 2012; 19(6): 948-53. doi: 10.1128/CVI.05680-11. Epub 2012 Mar 21.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3370443/pdf/zcd948.pdf> (consulté le 8/04/2015).

[16] Institut de veille sanitaire. « La déclaration obligatoire : définition, objectifs, acteurs... » - Juillet 2006.

Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Maladies-a-declaration-obligatoire/Declaration-obligatoire>

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr