

## Introduction à l'étude de la bilharziose

PAR

A. FAIN

Anvers

---

Le bilan de ces dix dernières années de lutte contre la bilharziose est dans l'ensemble peu satisfaisant.

Si on se réfère au dernier rapport, publié en 1965 par le Comité des experts de l'Organisation Mondiale de la Santé, il y aurait dans le monde près de deux cent millions de personnes atteintes de bilharziose.

En dépit de la découverte de nouveaux produits plus efficaces dans le traitement des malades ou dans la destruction des mollusques transmetteurs, on constate que la maladie est restée très active dans tous les grands foyers mondiaux. Jusqu'à présent l'éradication n'a pu être réalisée que dans quelques régions très peu étendues.

Dans certains pays la bilharziose a même augmenté en intensité au cours de ces dernières années.

C'est un fait bien connu que les progrès de la maladie vont de pair avec le développement économique de la région intéressée. Ce sont principalement les travaux d'irrigation, effectués dans des buts agricoles, qui, en créant des nouveaux gîtes pour les mollusques vecteurs, sont responsables de cette extension. Une autre cause importante et qui est d'ailleurs souvent liée à la précédente, est le mouvement des populations provoqué par la mise en valeur de la région.

Cette progression de la maladie affecte généralement les régions rurales mais dans certains cas elle peut se manifester aussi dans les agglomérations urbaines. Un exemple particulièrement spectaculaire est celui de la ville de Sao Paulo, au Brésil, où des gîtes de mollusques infectés par *Schistosoma mansoni* ont été découverts tout récemment dans des canaux de drainage et des petits ruisseaux situés en pleine ville.

Il ne m'est pas possible, dans le court laps de temps qui m'est dévolu d'examiner tous les aspects du problème de la bilharziose. Je voudrais seulement m'arrêter ici à ceux qui intéressent directement

la lutte contre la maladie et en particulier la destruction des mollusques vecteurs et la stérilisation du réservoir humain.

De l'avis de tous les auteurs c'est la lutte contre les mollusques vecteurs qui doit rester à la base de notre action contre la bilharziose.

Comme l'a signalé Hubendick en 1958, l'histoire naturelle des mollusques vecteurs est encore très mal connue. Les facteurs qui conditionnent l'habitat des mollusques ont cependant fait l'objet de nombreuses observations de la part de malacologistes ou d'hygiénistes travaillant sur le terrain mais ce n'est là qu'un aspect de la biologie du mollusque et par ailleurs dans bien des cas les données ainsi obtenues n'ont pu être interprétées de façon adéquate et leur vraie signification demeure donc encore incertaine.

Un point très important dans l'épidémiologie de la bilharziose et dans l'application des mesures de contrôle est la propriété que présentent les mollusques vecteurs de bilharziose de pouvoir survivre hors de l'eau, pendant un temps souvent très long.

Cette résistance à la dessiccation se manifeste surtout dans les régions où le régime des pluies est intermittent. Lorsque la rivière se dessèche les mollusques se réfugient dans la boue qui se dessèche à son tour. Dans cette boue séchée les mollusques peuvent survivre pendant de nombreux mois. Cette résistance a été observée aussi bien pour les planorbes vecteurs de *Schistosoma mansoni* que pour les bullins transmetteurs de *Schistosoma haematobium*. Il est important au point de vue épidémiologique de savoir comment évolue l'infection bilharzienne chez ces mollusques soumis à la dessiccation. Au Brésil, Barbosa et Coelho (1953 et 1955) et Barbosa (1962), étudiant le comportement de *Schistosoma mansoni* chez des *Australorbis glabratus* soumis à la dessiccation, ont constaté que la résistance du schistosome dépendait de l'âge de l'infection chez le mollusque. Chez les mollusques qui renfermaient déjà des stades évolués du parasite au moment de la dessiccation les sporocystes et les cercaires dégénéraient rapidement et complètement. Par contre chez ceux qui renfermaient seulement des sporocystes très jeunes l'infection persistait, sous une forme latente, pendant au moins cinq mois. Quand ces mollusques étaient replacés dans l'eau les sporocystes continuaient leur développement. Cette persistance de l'infection bilharzienne chez des mollusques qui échappent complètement aux mesures habituelles de contrôle pose un problème très difficile à l'hygiéniste.

L'identification exacte des mollusques vecteurs de la bilharziose est indispensable si l'on veut combattre la maladie avec le maximum d'efficacité. Or, jusqu'en ces dernières années une grande confusion régnait dans la classification des Planorbidae africains.

C'est à Mandahl-Barth (1959) que l'on doit le premier travail d'ensemble sur les genres *Biomphalaria* et *Bulinus*, les deux genres les plus directement intéressés dans la transmission des schistosomes africains.

Avant le travail de cet auteur on basait les identifications presque exclusivement sur la forme de la coquille, or il est admis actuellement que cette forme peut présenter d'importantes variations en rapport non seulement avec l'âge du mollusque mais également la nature de l'habitat. Mandahl-Barth, s'inspirant des travaux de Baker et de Hubendick sur l'anatomie des Planorbidae, a redécrit toutes les espèces africaines en se basant à la fois sur la forme de la coquille et sur la structure interne du mollusque.

Le travail de Mandahl Barth a grandement contribué à nos connaissances des Planorbidae africains. Il faut toutefois reconnaître que l'identification des mollusques de ce groupe est restée une opération délicate et qui dans la plupart des cas n'est pas à la portée de l'hygiéniste travaillant sur le terrain.

Dans la lutte contre les mollusques vecteurs des bilharzioses africaines le sulfate de cuivre a été pendant longtemps le seul produit utilisé. En 1948, un nouveau radical chimique, le Pentachlorophénate de sodium fut lancé sur le marché. En dépit de certains inconvénients comme par exemple celui d'être décomposé et inactivé par la lumière solaire, ce produit présentait sur le sulfate de cuivre plusieurs avantages appréciables. Il était dans l'ensemble plus efficace et plus économique dans la plupart des habitats. Ces qualités l'ont d'ailleurs fait adopter à l'époque par un certain nombre de pays.

Le Pentachlorophénate de sodium fut bientôt concurrencé par un nouveau produit qui se révéla d'emblée comme un très bon molluscicide. Il s'agit du Bayer 73, qui sera appelé dans la suite Bayluscide. Étudié d'une façon plus approfondie au cours de ces dernières années ce produit s'est révélé d'une façon générale plus efficace que les deux précédents. Non seulement il est plus actif sur les mollusques mais en outre il exerce son action dans une plus grande variété d'habitats.

A ces trois produits qui restent les molluscicides de base dans la lutte antibilharzienne il faut en ajouter plusieurs autres qui sont plutôt des produits de complément. Parmi ceux-ci les plus intéressants sont le WL 8008 et le ICI 24223. Ces produits possèdent des propriétés molluscicides énergiques mais contrairement aux précédents ils sont sans action sur les œufs des mollusques. On les utilise quelquefois en combinaison avec le Bayluscide surtout lorsqu'on désire obtenir une action létale rapide sur les mollusques adultes.

L'éradication de l'hôte intermédiaire au moyen de molluscicides constitue évidemment l'objectif idéal dans la lutte contre la bilhar-

ziose mais ce n'est pas nécessairement le seul but à atteindre. La simple réduction de la population des mollusques maintenue pendant un temps suffisamment long pour permettre d'interrompre le cycle du parasite serait probablement suffisante et elle pourrait être obtenue à beaucoup moins de frais. Dans ce même ordre d'idées il semble qu'une lutte localisée contre les mollusques, c'est-à-dire limitée aux gîtes les plus importants serait certainement très efficace dans un certain nombre de foyers.

Jusqu'en ces dernières années la lutte antibilharzienne était dirigée presque exclusivement contre les mollusques vecteurs. La stérilisation du réservoir humain n'avait pas été envisagée faute de pouvoir disposer d'un médicament adéquat. D'après Newsome (1962) un bon médicament antibilharzien devrait répondre aux critères suivants : il ne doit pas être toxique ni présenter des réactions secondaires désagréables pour le malade. Il doit être très actif sur les trois espèces de schistosomes humains. Il doit être bon marché et utilisable à la fois par voie buccale et en injection. Il faudrait aussi qu'il soit efficace contre tous les stades du parasite chez l'homme. Enfin une dernière propriété, qui est très importante sous les tropiques, est sa stabilité chimique. Cette drogue idéale n'existe pas encore et n'existera peut-être jamais mais on peut espérer que les efforts des chimistes et des pharmacologues permettront de s'en rapprocher toujours davantage.

Pendant longtemps les antimoniaux ont été pratiquement les seuls médicaments utilisés dans le traitement de la bilharziose. Ces produits présentent cependant de graves inconvénients dont les principaux sont la toxicité et le fait qu'ils doivent être administrés en injection. L'un des derniers nés de ce groupe est l'Astiban ou *rw sb* (dimercaptosuccinate d'antimoine). Une injection unique de 0,5 g intramusculaire pour un adulte, arrêterait la production des œufs pendant plusieurs mois sans pour autant guérir le malade. Cette propriété permet de l'utiliser comme médicament suppressif. Le produit peut également être employé comme curatif mais sa toxicité semble plus élevée que celle des autres antimoniaux.

Un autre médicament sur lequel on avait fondé de grands espoirs et qui présentait l'avantage de pouvoir être administré par voie buccale est le Miracil D, un dérivé des Xanthonés.

À l'usage, on s'est aperçu que ce produit était souvent mal toléré et moins actif que les premiers résultats ne l'avaient laissé entrevoir. Il est assez actif sur *Schistosoma haematobium*, mais il est par contre peu efficace sur *S. mansoni* et pratiquement sans effet sur *S. japonicum*.

Mac Mahon, dans l'Est africain, l'a utilisé en thérapeutique suppressive chez des enfants infectés par *S. mansoni*, à la dose de

250 mg répétée tous les quinze jours pendant trois mois. A cette dose il s'est montré complètement inefficace.

Depuis peu de temps la thérapeutique antibilharzienne dispose d'un nouveau produit dérivé du nitrothiazole, qui est apparemment plus actif et moins toxique que tous ceux utilisés jusqu'à présent. Il s'agit du Ciba 32.644 Ba appelé encore Ambilhar.

Ce produit s'est montré actif sur les trois principaux schistosomes humains. C'est également un bon amoebicide agissant à la fois sur les amibes tissulaires et sur les amibes présentes dans la lumière intestinale. Le produit est généralement bien toléré. Certains malades ont accusé des symptômes d'intolérance tels que crampes épigastriques, vomissements, céphalées, ou encore des troubles allergiques. On a aussi noté des effets secondaires plus importants mais transitoires. Ils consistent en modifications électrocardiographiques, en inhibition de la spermatogenèse et en troubles psychiques. En Afrique orientale ce médicament a été utilisé en thérapeutique suppressive à la dose de 25 mg/kg par semaine pendant plusieurs semaines. Les résultats furent très encourageant sur *S. mansoni* et un peu moins bons sur *S. haematobium*.

Si ces premiers résultats favorables se confirment on posséderait dans l'Ambilhar enfin une arme efficace et peu toxique dans le traitement de la bilharziose.

Je ne voudrais pas quitter le domaine de la thérapeutique antibilharzienne sans dire un mot du mécanisme de l'action antihelminthique. A vrai dire nos connaissances dans ce domaine sont encore très fragmentaires. Il est admis que certains produits agissent par contact alors que d'autres manifesteraient leur action toxique seulement après avoir été ingérés par le ver. La nature des altérations provoquées chez le ver varie d'après le produit utilisé. Certains produits agissent électivement sur les organes sexuels du ver, d'autres perturbent le métabolisme du glucose. Les antimoniaux trivalents inhiberaient l'activité des enzymes glycolytiques. Dans le cas de l'Astiban les petites doses provoqueraient simplement l'inhibition de l'ovogenèse alors que des doses plus élevées seraient léthales probablement par altération du métabolisme du glucose. D'après Standen (1955, 1962) les diphénoxyalkanes produiraient une importante modification de la cuticule des schistosomes qui la rendrait moins perméable au glucose et en même temps vulnérable à l'action des phagocytes de l'hôte. Cette phagocytose commencerait déjà longtemps avant la mort du parasite. Elle n'aurait rien de commun avec les phénomènes immunitaires que l'on observe lorsque les schistosomes adultes sont mis en contact avec des immunsérums. Il semble que ce n'est pas le produit lui-même qui est responsable de cette lésion cuticulaire mais plutôt certains de ses métabolites. A cet égard

il ne me paraît pas déplacé d'attirer ici l'attention des pharmacologues sur l'intérêt qu'il y aurait de mieux connaître ces métabolites. Il semble indiqué de tenter d'isoler et d'identifier systématiquement ces métabolites pour tous les produits antibilharziens dont l'activité s'est révélée seulement *in vivo*. Cette recherche permettrait peut-être de découvrir des substances nouvelles plus actives que le produit lui-même. La preuve qu'une telle recherche est techniquement possible nous a été donnée récemment par la découverte d'un nouvel antihelminthique très actif contre les nématodes. Comme le relatent Thienpont et ses collaborateurs (1966) cette nouvelle substance fut isolée chez des animaux auxquels on avait administré un produit synthétique très complexe. Ce produit s'était montré modérément actif contre les nématodes qu'on voulait combattre, par contre l'un de ses métabolites qui fut décrit sous le nom de tétramisole l'était considérablement plus.

En dehors des grands moyens de lutte dont je viens de parler et qui doivent rester à la base de notre action contre la bilharziose, il existe encore un certain nombre de méthodes qui, pour être moins directement efficaces ne devraient cependant pas être négligées.

La lutte biologique contre les mollusques vecteurs est l'une de ces méthodes. Elle consiste à rechercher et à utiliser les ennemis naturels des mollusques ou encore à exploiter certaines concurrences vitales. En dehors des oiseaux aquatiques dont l'activité molluscophage est bien connue on a découvert que des poissons et des grenouilles se nourrissent occasionnellement ou électivement de mollusques. Ce rôle de prédateur peut également être joué par des invertébrés comme des crustacés et les diptères sciomyzides. On a aussi utilisé des microbes dans la lutte contre les mollusques. Enfin on a observé des concurrences vitales au sein des mollusques eux-mêmes. La présence de certains operculés peut empêcher le développement des planorbidés. L'action de *Marisa cornuarietis* comme prédateur des planorbes est bien connue et a été exploitée dans certains foyers de bilharziose. En Corse on a constaté qu'un operculé du genre *Potamopyrgus* était capable d'inhiber le développement d'un planorbidé local, le *Bulinus truncatus*.

Un autre aspect de la lutte biologique est celui qui consiste à exploiter l'antagonisme existant entre les formes larvaires de certains trématodes évoluant chez le même mollusque. L'infestation par deux cercaires différentes n'est pas rare chez les mollusques. On observe même parfois des cas de triple infestation. Au cours d'une étude des cercaires de la région du Lac Albert au Congo j'ai eu l'occasion d'observer diverses combinaisons de cercaires dans le même mollusque mais jamais cependant celle du type furcocercaire + furcocercaire (Fain 1953, p. 27-28). La littérature ne rapporte pas davan-

tage de telles associations. Le parasitisme par une furcocercaire semblerait donc conférer au mollusque une sorte d'immunité qui le protège contre une nouvelle infestation par une furcocercaire appartenant à une autre espèce de schistosome ou à un autre groupe de trématodes comme par exemple les schistosomes d'oiseaux ou encore les strigéides. Des expériences de laboratoire pourraient nous dire s'il s'agit réellement d'un antagonisme et éventuellement nous indiquer de quelle façon celui-ci pourrait être exploité dans la lutte contre la bilharziose.

Le mécanisme de l'immunité conférée au mollusque à la suite de l'infection par un premier trématode n'est pas connu. Il s'agit peut-être d'une immunité de surinfection ou prémunition. D'après Sewell (1922) la protection qui serait ainsi conférée au mollusque pourrait s'expliquer par une neutralisation du stimulant chimiotactique par les substances inhibitrices ou toxiques sécrétées par le premier envahisseur.

La recherche et la stérilisation éventuelle du réservoir animal des schistosomes pathogènes pour l'homme est un autre aspect de la lutte contre la bilharziose qui ne devrait pas être négligé.

On sait que dans les foyers à *Schistosoma japonicum* il existe, à côté du réservoir humain, un important réservoir animal. Mao Shou Pai (1962) relate qu'en Chine communiste vingt-neuf espèces de mammifères, appartenant à six ordres, quatorze familles et vingt-trois genres, sont naturellement infectés par ce schistosome. Cet auteur estime que certains de ces animaux joueraient un rôle très important dans l'épidémiologie de la bilharziose dans ce pays.

Au cours de ces dernières années on a également recherché systématiquement la présence de *S. mansoni* et *S. haematobium* chez les animaux.

L'infestation par *S. mansoni* a été rencontrée en Afrique chez des rats sauvages, des insectivores et des singes, principalement les cynocéphales. Ces animaux constituent apparemment de bons réservoirs mais dans l'ensemble leur importance épidémiologique est faible. Dans certaines régions du Brésil près de 30 p. cent des bovidés ont été trouvés porteurs de formes adultes de *Schistosoma mansoni*; cependant des œufs n'ont pu être mis en évidence chez aucun de ces animaux. Il semble donc que les bovidés soient incapables d'assurer le complet développement de ce parasite et ils ne peuvent donc pas être considérés comme des réservoirs (Barbosa *et al.*, 1966).

En ce qui concerne *S. haematobium*, seuls les porcs ont, jusqu'à présent, été trouvés infectés par ce schistosome. Sur le plan épidémiologique ce réservoir peut être considéré comme négligeable.

Il me reste enfin à dire un mot d'une méthode de lutte qui, pour être citée la dernière, n'en est pas pour cela la moins importante. Je

veux parler de l'*Education Sanitaire*. Bien comprise cette méthode peut jouer un grand rôle dans la prévention de la bilharziose. Elle doit tendre essentiellement à empêcher le contact entre l'homme et les vecteurs afin d'interrompre la transmission du parasite. Pour arriver à ce résultat il faudrait rendre la population consciente de l'importance de la bilharziose en tant que maladie et l'inciter à participer aux mesures qui seraient prises pour la protéger.

Dans ce même ordre d'idées il faudrait aussi s'efforcer de persuader les autorités des pays intéressés pour qu'elles entreprennent les travaux d'hygiène indispensables et dont les plus importants sont l'aménagement des drainages agricoles et des points d'eau, l'adduction d'eau potable et la construction de latrines.

Dans cet exposé, forcément superficiel et incomplet, j'ai voulu montrer les divers aspects que peut revêtir la lutte contre la bilharziose et mettre l'accent sur la difficulté du problème avec lequel l'hygiéniste est confronté.

La multiplicité des moyens qui nous sont proposés est la preuve qu'il n'y en a pas un qui soit réellement capable, à lui seul, d'assurer l'éradication de la maladie.

Pour que la lutte soit efficace il faudrait pouvoir combiner toutes ces méthodes mais une telle opération serait dans la plupart des cas trop onéreuse et donc irréalisable sur une grande échelle.

Malgré les résultats assez décevants enregistrés jusqu'ici dans l'éradication de la bilharziose nous pouvons cependant envisager l'avenir avec une certaine confiance et cela grâce surtout aux découvertes récentes réalisées dans le domaine de la chimiothérapie.

Puissent les années qui viennent confirmer ces prévisions optimistes, c'est le vœu que je forme en ouvrant ce symposium.

#### BIBLIOGRAPHIE

- Acta Tropica, Thérapeutique nouvelle de la bilharziose et de l'amibiase. Symposium de Lisbonne 1965, 1966, Supplementum 9, 1-314.
- Barbosa, F. S., Aspects of the ecology of the intermediate hosts of *Schistosoma mansoni* interfering with the transmission of bilharziasis in North-Eastern Brazil. Ciba Foundation Symposium. Bilharziasis. London Churchill Ltd, 1962, 23-35.
- Barbosa, F. S., Barbosa, I. et Magalhaes Filho, A., Natural infection of cattle with *Schistosoma mansoni*. Proc. First Intern. Congr. Parasit. Roma 1964, 1966, 703.
- East African Institute for Medical Research, Annual Report 1964-1965. Bilharziasis Studies, 1966, 3-35.
- Fain, A., Contribution à l'étude des formes larvaires des Trématodes au Congo belge et spécialement de la larve de *Schistosoma mansoni*. Inst. Roy. Colon. belge, 1953, xxii, 5, 1-312.
- Hubendick, B., Bulletin oms, 1958, 18, 1072.

- Mandahl-Barth, G., Les hôtes intermédiaires des Schistosomes *Biomphalaria* et *Bulinus* africains. Organisation Mondiale de la Santé, 1959, Monographie n° 37, 1-138.
- Mao Shou-Pai, Important achievements in the control of bilharziasis in New China. Ciba Foundation Symposium. Bilharziasis. London Churchill Ltd, 1962, 198-206.
- Newsome, J., The search for non-antimonial chistosomicides. Ciba Foundation Symposium. Bilharziasis. London Churchill Ltd., 1962, 310-317.
- Organisation Mondiale de la Santé, Comité d'expert de la Bilharziose, deuxième rapport. Les Molluscicides. Série de Rapports techniques, 1961, n° 214, 57 pages.
- Organisation Mondiale de la Santé, Comité d'experts de la Bilharziose, troisième rapport. Série de Rapports techniques, 1965, n° 299, 58 pages.
- Sewell, R. B. G., Cercariae Indicae. Indian JI Med. Res., 1922, X. Suppl., 1-370.
- Standen, O. D., Observations in mice on the Schistosomicidal properties of 1 : 7 - Bis (p-Aminophenoxy) Heptane *in vivo* and *in vivo in vitro*. Ciba Foundation Symposium Bilharziasis, London Churchill Ltd., 1962, 266-286.
- Thienpont, D. et al., *Tetramisole* (R 8299) a new, potent broad spectrum anthelmintic. Nature, 1966, 209, n° 5028, 1084-1086.
-