

N° d'ordre : 3606

THÈSE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : *Biotechnologie Végétale et microbienne, Biodiversité et Environnement (BioBio)*

Structure de Recherche : *Laboratoire de Biodiversité Écologie et Génome (BGCG)*

Discipline : *Biologie*

Spécialité : *Épidémiologie et Biotechnologie*

Présentée et soutenue le : 01/04/2022 par :

Abdelaali BALAHBIB

Préparation de la certification de l'élimination de la bilharziose urinaire au Maroc

JURY

<i>Zoubida TAGHY</i>	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Présidente/ Rapporteur
<i>Hocein BAZAIRI</i>	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Rapporteur/Examineur
<i>Samira RAIS</i>	PES, Université Hassan II, Faculté des Sciences Ben M'Sik-Casa	Rapporteur/Examinatrice
<i>Badre Eddine LMIMOUNI</i>	PES, Université Mohammed V, Faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat	Examineur
<i>Bouabid BADAOUI</i>	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Examineur
<i>Fatima AMARIR</i>	PA, Université Hassan II, Faculté des Sciences Ain Chock-Casa	Co-encadrante
<i>El Bachir ADLAOUI</i>	Expert, Institut National D'hygiène-Rabat	Co-encadrant
<i>Abderrahim SADAK</i>	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Directeur de Thèse

Année Universitaire : 2021/2022

Résumé

Depuis 2004, le Maroc fait partie des pays qui ont réussi à éliminer la bilharziose urinaire. Néanmoins, le risque de réémergence de la maladie nécessite une surveillance des immigrés et des voyageurs en provenance des pays endémiques. Les objectifs de notre travail étaient la détermination du profil épidémiologique de la bilharziose autochtone, importée, et résiduelle au Maroc, l'évaluation de nouveaux tests diagnostiques plus sensibles, et l'étude malacologique des bulins.

Notre étude préliminaire sur le profil épidémiologique de la bilharziose au Maroc a montré que, de 1960 jusqu'à l'élimination de la maladie, 129 526 cas ont été enregistrés ; alors qu'entre 2005 et 2018, 25 cas résiduels et 27 cas importés ont été déclarés. Pour l'étude de la prévalence de la bilharziose importée, l'examen direct montre la présence des œufs de *S. haematobium* dans un seul échantillon.

L'OMS recommande les tests de détection des antigènes et des anticorps dans les zones à faible endémicité. Dans ce contexte, nous avons utilisé trois tests pour le diagnostic de la schistosomiase résiduelle, à savoir l'IHA, l'ELISA et le test UCP-LF CAA. L'examen direct des urines était négatif dans les 37 cas résiduels traités et déjà guéris. En revanche, les résultats sérologiques ont indiqué la présence d'anticorps anti-*Schistosoma* chez 6 cas testés par IHA et 28 cas par ELISA. Le test UCP.LF CAA a montré dans les sérums de deux participants (guéris il y a 21 et 32 ans) de faibles niveaux de CAA. Pour le suivi malacologique, les résultats de nos enquêtes réalisées dans 6 provinces durant la période 2018- 2021, ont montré une abondance de *Bulinus truncatus* dans la province de Tata. L'étude moléculaire, au niveau de Fkih Ben Salah, a montré que la technique PCR Dral/Sh73 est très sensible et indique l'absence des traces d'ADN de *S. haematobium* dans les bulins collectés.

Mots-clés : Bilharziose urinaire, importée, résiduelle, *Bulinus truncatus*, épidémiologie, diagnostic, élimination, certification, Maroc.

Abstract

Since 2004, Morocco has been one of the countries that have succeeded in eliminating schistosomiasis caused by *Schistosoma haematobium*. Nevertheless, the risk of re-emergence of the disease requires monitoring of immigrants and travelers from endemic countries. The objectives of our work were the determination of the epidemiological profile of autochthonous, imported, and residual schistosomiasis in Morocco, the evaluation of new more sensitive diagnostic tests, and the malacological study of bulines. Our preliminary study on the epidemiological profile of bilharziasis in Morocco showed that, from 1960 until the elimination of the disease, 129,526 cases were recorded. While between 2005 and 2018, 25 residual cases and 27 imported cases were declared. For the study of the prevalence of imported schistosomiasis, direct examination shows the presence of *S. haematobium* eggs in a single Sudanese student. WHO recommends antigen and antibody detection tests in areas with low endemicity. To meet this recommendation, we used three tests in the diagnosis of residual schistosomiasis, namely IHA, ELISA and the UCP-LF CAA test. Therefore, direct urine examination was negative in the 37 residual cases treated and already cured. On the other hand, the serological results indicated the presence of anti-*Schistosoma* antibodies in 6 cases tested by IHA and 28 cases by ELISA. With the UCP.LF CAA test, in the sera of two participants there were low levels of CAA corresponding probably to the presence of a single pair of worms. For malacological monitoring, the results of our surveys, carried out in 6 provinces during the period 2018 - 2021, showed an abundance of *Bulinus truncatus* in the province of Tata. The malacological and molecular study, at the level of Fkih BenSaleh, showed that the Dral/Sh73 PCR technique is very sensitive. Indeed, it showed that all the bulins collected in this province were negative.

Key Words: Urinary schistosomiasis, imported, residual, *Bulinus truncatus*, epidemiology, diagnosis, elimination; certification, Morocco

Dédicace

Je dédie ce travail à :

Ma famille, pour tout leur amour et leur soutien.

L'âme de mes grands parents

L'âme de mon cousin

A tous mes professeurs : pour leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération.

Tous mes ami(e)s....collègues...et tous ceux et celles qui ne sont pas cités.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Remerciements

Ce travail n'aurait pu avoir lieu sans la contribution de nombreuses personnes. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude en remerciant tous ceux qui m'ont aidé à mener à bien ce travail.

La première personne à qui je souhaite adresser mes chaleureux remerciements, Monsieur **Abderrahim Sadak**, Professeur de l'Enseignement Supérieure de Biologie à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat (UM5/FSR) et Directeur de ma thèse pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour toute l'attention et la disponibilité dont elle a fait preuve durant ces années d'initiation à la recherche scientifique, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette recherche malgré ses diverses préoccupations. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié le fait de me laisser la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un œil critique et avisé. La confiance qu'il m'a accordée ainsi que sa disponibilité, sa patience, son ouverture et sa bienveillance m'ont permis de progresser dans ce travail. Veuillez trouver Monsieur dans ces mots l'expression de mes vifs remerciements et de mon profond respect.

J'adresse également mes vifs remerciements à mon co-encadrante de thèse, Madame **Fatima Amarir**, Professeur de l'Enseignement Supérieure assistant à la Faculté des Sciences de Ain Chok, Université Hassan II, pour son attention de tout instant sur mes travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse. Votre collaboration et votre apport scientifique m'ont beaucoup aidé à la réalisation de ce travail. Je ne saurais jamais vous exprimer mes sincères remerciements de m'avoir accompagné et guidé depuis le début de ce travail, malgré vos occupations et vos programmes chargés. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur **El Bachir Adlaoui**, Chef de Département de parasitologie à l'Institut National d'Hygiène. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée pour accomplir ce travail. Mes mots ne seraient jamais à la hauteur de la générosité que vous m'avez témoignée tout au long de mes études et pour toutes les occasions et les outils qui m'ont été données pour poursuivre mes travaux. Votre rigueur, vos compétences scientifiques, votre soutien, votre aide précieuse, le temps que vous m'avez accordé, votre générosité et votre extrême gentillesse étaient pour moi un très grand support pour la réalisation de cette thèse.

À Monsieur le Docteur **Mohammed Rhajaoui**, Directeur de l'Institut National d'Hygiène, pour l'intérêt qu'il donne à la recherche scientifique au sein de l'INH de Rabat et pour avoir donné

son accord pour mon accueil à l'INH. Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites pour m'avoir accueillie au sein de votre laboratoire.

Je remercie le Docteur **Souad Bouhout**, pour m'avoir soutenu tout au long de ce travail, pour sa confiance, sa générosité, sa gentillesse, ses qualités humaines, ses encouragements et l'aide inconditionnelle qu'elle m'a apportée.

Mes remerciements vont à tous le personnel du service des maladies parasitaires de la DELM, Dr **Aicha. Mehdioui** et **Mr Bouchaib bnbadri**, également je remercie les animateurs et techniciens d'hygiènes des provinces de Tata, Errachdia, Chtouka Ait Baha, El kalaa des Sraghna, Agadir Idaoutanan, et Fkih Ben Salah.

Je remercie profondément madame **Zoubida Taghy**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat, de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur et examinateur de ce travail. Vous avez accepté de prendre de votre temps pour juger cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération.

Je remercie chaleureusement Monsieur **Badre Eddine Lmimouni**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, d'avoir aimablement accepté d'examiner mon travail de thèse et aussi de faire partie du jury malgré tous ses engagements.

Je tiens également à remercier Monsieur **Bouabid Badaoui**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat, pour la bienveillante et l'attention qu'il a accordé à ce travail et pour la participation à ce jury. Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect.

Je remercie profondément Monsieur **Hocein Bazairi**, Professeur d'Enseignement Supérieure à la Faculté des Sciences de Rabat, Université Mohammed V de Rabat (UM5/FSR), qui me fait l'honneur de juger ce travail. Merci d'avoir accepté de rejoindre mon jury de thèse spontanément. Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect.

Ma reconnaissance est adressée également à Madame **Samira Rais**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la faculté des sciences Ben M'Sik, Université Hassan II, d'avoir aimablement accepté d'évaluer ce travail et de faire partie de mon jury de thèse. Qu'elle trouve ici le témoignage de mon profond respect.

J'adresse également mes vifs remerciements à Monsieur **Abdelhakim Bouyahya**, Professeur d'Enseignement Supérieure assistatnt à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat (UM5/FSR). Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de collaborer et travailler ensemble. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour votre rigueur, vos compétences scientifiques, votre soutien et votre

aide précieuse. Votre générosité et votre extrême gentillesse étaient pour moi un très grand support pour la réalisation de ce travail.

Je remercie vivement Monsieur le docteur **Govert**, Chef de département de parasitologie de l'université Médical Centrale de Leiden (LUMC), aux Pays-Bas, de nous avoir doté des réactifs à tester dont on a besoin, je le remercie vivement pour cette collaboration.

Je remercie le directeur et le médecin chef de l'infirmerie de la Cité Universitaire Internationale de Rabat pour leur collaboration pour la réalisation de l'étude de la prévalence des maladies parasitaires importées.

Je tiens à remercier le Docteur **Nasreddine El Omari** pour son soutien, sa confiance, sa générosité, sa gentillesse et pour la qualité des relations humaines que nous entretenons ainsi que l'aide inconditionnelle qu'il m'a apporté durant cette période.

Mes sincères remerciements et profonde gratitude sont adressés à Docteur **Maryam Hakkour**, pour son honnêteté, sa compréhension, sa compassion et son aide précieuse. Merci pour ta disponibilité dans les moments difficiles, ces moments simples qui sont devenus inoubliables grâce à toi.

Un grand merci à Docteur **Asma Hamammouch**, pour leur amitié, leur soutien et leurs encouragements continus à mon égard tout au long de mon cursus doctoral.

Je remercie également Madame **karima Echioui**, secrétaire du Centre d'Etudes Doctorales, Faculté des sciences de Rabat, pour sa gentillesse, sa disponibilité et son aide dans toutes les démarches administratives.

Je tiens à remercier Docteur **Amina Hajli** pour ses conseils avisés et précieux et pour sa gentillesse, sa disponibilité et ces qualités humaines. Je garderai toujours les meilleurs souvenirs de votre immense savoir et de votre sens du devoir.

Je porte plein de gratitude aux membres du Département de parasitologie de l'INH, Mme Sebti Faiza , Mr El Moumni Mustapha, ainsi qu'à Dr Hajiba Fella, Dr El Mansouri Bouchra, Dr Delouane Bouchra, Mama Ida, Meryam Belhaddad et Dr Laboudi Majda pour leur aide scientifique, leurs nombreux conseils, leur aimable collaboration et leur encouragement.

Un vif merci à tous les amis et collègues que j'ai connus, en particulier Hajar lashab, Sana Moutik, Mahmoud El Alem, Ayoub Chakib, Lamia Hafidi, Kenza Hattoufi, Sara aboulghras, Soumaya Elhalas, Aicha El Allam, Sara Saber, Najoua El Moudni, Mr Kacem Driwch, Mohamed Nassiri, Mohamed Radi, Aziz Oulaha, Balahbib Mohamed, Kamal Salih. Merci pour votre soutien et pour tous les moments forts que nous avons passés ensemble.

Mes sincères remerciements sont adressés à toute ma famille, pour leur amour, leur soutien et leurs encouragements continus à mon égard tout au long de mon cursus doctoral.

Avant-propos

Ce travail de thèse a été réalisé en collaboration entre le Laboratoire de Biodiversité, Écologie et Génome (équipe de Parasitologie et écologie) de la Faculté des Sciences de Rabat, sous la direction du Professeur Abderrahim SADAK, le laboratoire de Bilharziose du département de Parasitologie de l'Institut National d'Hygiène de Rabat, sous la direction du Dr Rhajaoui Mohamed, et le service des maladies parasitaires de la Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies de Rabat (DELM).

Une partie de ce travail a été réalisée grâce à une collaboration fructueuse avec le département de parasitologie de l'Université Médical Centrale de Leiden (LUMC), aux Pays-Bas.

Résumé

Depuis 2004, le Maroc fait partie des pays qui ont réussi à éliminer la bilharziose urinaire. Néanmoins, le risque de réémergence de la maladie nécessite une surveillance des immigrants et des voyageurs en provenance des pays endémiques. Les objectifs de notre travail étaient la détermination du profil épidémiologique de la bilharziose autochtone, importée, et résiduelle au Maroc, l'évaluation de nouveaux tests diagnostiques plus sensibles, et l'étude malacologique des bulins.

Notre étude préliminaire sur le profil épidémiologique de la bilharziose au Maroc a montré que, de 1960 jusqu'à l'élimination de la maladie, 129 526 cas ont été enregistrés ; alors qu'entre 2005 et 2018, 25 cas résiduels et 27 cas importés ont été déclarés. Pour l'étude de la prévalence de la bilharziose importée, l'examen direct montre la présence des œufs de *S. haematobium* dans un seul échantillon.

L'OMS recommande les tests de détection des antigènes et des anticorps dans les zones à faible endémicité. Dans ce contexte, nous avons utilisé trois tests pour le diagnostic de la schistosomiase résiduelle, à savoir l'IHA, l'ELISA et le test UCP-LF CAA. L'examen direct des urines était négatif dans les 37 cas résiduels traités et déjà guéris. En revanche, les résultats sérologiques ont indiqué la présence d'anticorps anti-*Schistosoma* chez 6 cas testés par IHA et 28 cas par ELISA. Le test UCP.LF CAA a montré dans les sérums de deux participants (guéris il y a 21 et 32 ans) de faibles niveaux de CAA. Pour le suivi malacologique, les résultats de nos enquêtes réalisées dans 6 provinces durant la période 2018- 2021, ont montré une abondance de *Bulinus truncatus* dans la province de Tata. L'étude moléculaire, au niveau de Fkih Ben Salah, a montré que la technique PCR Dral/Sh73 est très sensible et indique l'absence des traces d'ADN de *S. haematobium* dans les bulins collectés.

Mots-clés : *Bilharziose urinaire, importée, résiduelle, Bulinus truncatus, épidémiologie, diagnostic, élimination, certification, Maroc*

Abstract

Since 2004, Morocco has been one of the countries that have succeeded in eliminating schistosomiasis caused by *Schistosoma haematobium*. Nevertheless, the risk of re-emergence of the disease requires monitoring of immigrants and travelers from endemic countries. The objectives of our work were the determination of the epidemiological profile of autochthonous, imported, and residual schistosomiasis in Morocco, the evaluation of new more sensitive diagnostic tests, and the malacological study of bulines. Our preliminary study on the epidemiological profile of bilharziasis in Morocco showed that, from 1960 until the elimination of the disease, 129,526 cases were recorded. While between 2005 and 2018, 25 residual cases and 27 imported cases were declared. For the study of the prevalence of imported schistosomiasis, direct examination shows the presence of *S. haematobium* eggs in a single Sudanese student. WHO recommends antigen and antibody detection tests in areas with low endemicity. To meet this recommendation, we used three tests in the diagnosis of residual schistosomiasis, namely IHA, ELISA and the UCP-LF CAA test. Therefore, direct urine examination was negative in the 37 residual cases treated and already cured. On the other hand, the serological results indicated the presence of anti-Schistosoma antibodies in 6 cases tested by IHA and 28 cases by ELISA. With the UCPLF CAA test, in the sera of two participants there were low levels of CAA corresponding probably to the presence of a single pair of worms. For malacological monitoring, the results of our surveys, carried out in 6 provinces during the period 2018 - 2021, showed an abundance of *Bulinus truncatus* in the province of Tata. The malacological and molecular study, at the level of Fkih BenSaleh, showed that the Dral/Sh73 PCR technique is very sensitive. Indeed, it showed that all the bulins collected in this province were negative.

Key Words: *Urinary schistosomiasis, imported, residual, Bulinus truncatus, epidemiology, diagnosis, elimination; certification, Morocco*

Liste des tableaux

Tableau 1: Taxonomic et classification des schistosomes	6
Tableau 2: Caractéristiques comparatives des œufs des schistosomes	8
Tableau 3 : Complications de la bilharziose	21
Tableau 4: Données sur les provinces prospectées lors de l'étude malacologique nationle	45
Tableau 5: Résultats des tests de diagnostic	66
Tableau 6: Résultat de diagnostic des contrôles négatifs.....	66
Tableau 7: Caractéristiques des cas de la bilharziose résiduelles de Tata présentant des titres sériques de CAA.....	66
Tableau 8: Pays d'origine des cas importés.....	76
Tableau 9: Répartition des bulins et des planorbes de 2014 à 2019 dans différentes stations de la province de Fkih Ben Salah.....	77
Tableau 10 : Caracteristiques et nombre de bulins collectés dans les sites prospectés	81

Liste des figures

Figure 1 : Répartition de la bilharziose dans le monde	5
Figure 2 : Paire adulte de <i>Schistosoma mansoni</i> collectée au niveau de la veine mésentérique d'une souris infectée expérimentalement	7
Figure 3 : Photo d'un miracidium vu au microscope électronique à balayage	9
Figure 4 : Furcocercaires de schistosomes	10
Figure 5 : Schistosomule observé au microscope électronique à balayage	10
Figure 6 : Mollusques hôtes intermédiaires des schistosomes	13
Figure 7 : Cycle biologique de <i>Schistosoma haematobium</i> modifiée.....	15
Figure 8 : Des gens en contact avec l'eau au niveau d'un passage	16
Figure 9 : L'hybridation des schistosomes avec les modèles épidémiologiques de transmission de la schistosomiase	18
Figure 10 : Des granulomes se forment autour des œufs piégés dans le tissu hépatique	23
Figure 11 : Activation des cellules effectrices lors d'une infection par schistosomes	26
Figure 12 : Tactiques d'immunosuppression chez l'hôte intermédiaire	28
Figure 13 : Carte de la province de Tata	40
Figure 14 : Cité Universitaire Internationale de RABAT	42
Figure 15 : Les gîtes prospectées dans la province de Fkih Ben Salah	43
Figure 16 : Zones de l'étude malacologique	44
Figure 17 : Photo de prélèvement du sang	48
Figure 18 : Protocole de traitement du prélèvement sanguin	49
Figure 19 : Photo des prélèvements du sang dans les tubes secs.....	50
Figure 20 : Traitement des échantillons de selles.....	55
Figure 21 : Aspect du tube conique après la technique d'enrichissement Ritchie	56
Figure 22 : Mouvements en zig-zag effectué pour la lecture de chaque lame Etudes rétrospective de la bilharziose urinaire au Maroc	56
Figure 23 : Carte du réseau des laboratoires de la bilharziose au Maroc	57
Figure 24 : Photos des gîtes prospectés pour collecter les mollusques	62
Figure 25 : Évolution du nombre des cas de la bilharziose urinaire à Tata entre 1983 et 2014	63
Figure 26 : Répartition de la population d'enquête sérologique de la bilharziose urinaire selon le sexe	64
Figure 27 : Répartition des cas résiduels de la bilharziose urinaire de Tata selon l'âge	64
Figure 28 : Répartition géographique de la population d'étude par pays d'origine	67
Figure 29 : Répartition de la population d'étude selon les signes cliniques et pays d'origine.....	68
Figure 30 : Mise en évidence de <i>Schistosoma haematobium</i> avec un éperon terminal observé au laboratoire de parasitologie	69
Figure 31 : Analyse des parasitoses intestinales	69
Figure 32 : Répartition des protozoaires	69
Figure 33 : Évolution de la Schistosomiase avant l'établissement du programme national du contrôle de la schistosomiase	70
Figure 34 : Profil épidémiologique des cas de la bilharziose urinaire au Maroc (1982-218).....	71
Figure 35 : Répartition géographique des cas de la bilharziose au Maroc en (1960-2018).....	72
Figure 36 : Répartition des cas de la schistosomiase au Maroc selon la province d'origine : 1960-2018.....	72
Figure 37 : Répartition des cas résiduels de la schistosomiase au Maroc selon la province d'origine : 2005-2017.....	73
Figure 38 : Répartition des cas importés selon le type de <i>Schistosoma</i>	74

Figure 39 : Répartition annuelle de la bilharziose importée.....	74
Figure 40 : Répartition des cas importés de la schistosomiase au Maroc selon la province d'origine : 2005-2017	75
Figure 41 : Répartition des cas de la bilharziose importée en fonction du pays d'origine	76
Figure 42 : Distribution de <i>B. truncatus</i> dans les zones de prospection année 2014-2019	78
Figure 43 : Analyse par électrophorèse sur gel d'agarose des produits amplifiés par PCR Dnal/73 provenant de différents bulins collectés.	78
Figure 44 : Répartition des bulins collectés selon les provinces	79
Figure 45 : Collecte des bulins.....	80
Figure 46 : Végétation aquatique au niveau des gîtes	82

Liste des abréviations

ADN :	Acide désoxyribonucléique
CAA :	Antigène Anodique Circulant
CD	Cellules Dendritiques
CCA :	Antigène Cationique Circulant
C/S :	Centre de Santé
ELISA:	Enzyme lynked Immuno sorbent Assay
EITB HAMA :	Enzyme Immuno Transfert Blot à base d'antigènes microsomaux des vers adultes de <i>Schistosoma haematobium</i>
INH :	Institut National d'Hygiène
IFI :	Immunofluorescence
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
OMS/WHO :	Organisation Mondiale de la Santé/ World Health Organisation
PCR :	Polymérase Chaine Réaction
PEB :	Processus d'élimination de la bilharziose au Maroc
PLAB :	Programme National de Lutte Anti-Bilharziose
R1 :	Hématies sensibilisées
R2 :	Hématies non sensibilisée
Se :	Sensibilité
SEA :	Soluble egg antigène (antigène soluble des œufs)
SIAAP :	Service d'Infrastructure et d'Activité Ambulatoire Provinciales
Sp :	Spécificité
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TMB :	Tétraméthyl benzidine (TMB)
WA :	Worm antigène de ver adulte

Sommaire

Dédicace.....	i
Remerciements.....	ii
Avant-propos.....	v
Résumé.....	vi
Abstract.....	vii
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	xi
Introduction générale.....	1

PREMIÈRE PARTIE Synthèse bibliographique

I. Généralités sur la bilharziose.....	4
1. Historique.....	4
2. Répartition géographique.....	4
3. Acteurs de la bilharziose.....	5
3.1. Agents Pathogènes.....	5
3.1.1. Schistosomes adultes.....	5
3.1.2. Les formes larvaires.....	8
3.2. Hôte intermédiaire.....	10
3.2.1. Classification.....	11
3.2.2. Biologie.....	11
3.3. Transmission.....	13
3.3.1. Cycle de transmission.....	13
3.3.2. Mode de contamination.....	15
3.3.3. Facteurs favorisant la transmission de la maladie.....	15
3.4. Hybridations de schistosomes.....	17
II. Physiopathologie.....	18
III. Symptomatologie.....	19
1. Période d'incubation.....	19
2. Période d'invasion.....	19
3. Période d'état.....	20
4. Phase de complications.....	20
4.1. Différentes complications.....	20
4.2. Schistosomiase et cancer.....	22
4.3. Mécanisme.....	23
IV. Immunologie.....	24
1. Interactions hôte-parasite.....	24
2. Système immunitaire des gasteropodes.....	26
V. Diagnostic.....	29
1. Diagnostic direct.....	29
1.1. Diagnostic parasitologique.....	29
1.2. Biopsies.....	29
2. Diagnostic indirect.....	30
2.1. Détection des anticorps.....	30
2.2. Détection des antigènes circulants.....	30
2.3. PCR.....	31
3. Examens complémentaires.....	32
3.1. Diagnostic endoscopique.....	32
3.2. Radiographie.....	32
3.3. Echographie.....	32
3.4. Cystoscopie.....	32
3.5. Echotomographie.....	33
3.6. Recto-sigmoidoscopie.....	33
3.7. IRM.....	33

VI. Contrôle de la maladie.....	33
1. Traitement.....	33
1.1. Produits classiques.....	33
1.1.1. Praziquantel (Biltricide®).....	33
1.1.2. L'oxaminiquine.....	34
1.1.3. Métritonate.....	34
1.1.4. Autres médicaments.....	34
1.1.5. Mécanismes d'action.....	35
1.1.6. Limitation.....	35
1.2. Produits alternatifs.....	36
2. Prophylaxie.....	36
2.1. Lutte contre l'hôte intermédiaire.....	36
2.1.1. Lutte écologique.....	36
2.1.2. Lutte biologique.....	37
2.1.3. Lutte chimique.....	37
2.2. Lutte contre le parasite.....	37
2.2.1. Dépistage.....	37
2.2.2. Traitement de cas.....	38
2.3. Education sanitaire.....	38
2.4. Vers la mise au point d'un vaccin.....	38

DEUXIÈME PARTIE

Partie expérimentale

Chapitre I : Zone D'étude.....	40
I. Tata.....	40
1. Présentation de la province.....	40
2. Données géographiques.....	41
3. Aspect socioéconomique.....	41
4. Infrastructure sanitaire.....	41
II. Rabat.....	41
III. Fkih Ben Salah.....	42
VI. Étude national.....	43
Chapitre II : Matériel Et Méthodes.....	46
I. Études parasitologiques.....	47
1. Évaluation des tests de diagnostic de la bilharziose urinaire a tata.....	47
1.1. Description de l'étude.....	47
1.2. Population d'étude.....	47
1.3. Éthique.....	47
1.4. Fiche de renseignement.....	47
1.5. Échantillons biologiques et témoins.....	48
1.5.1. Prélèvements sanguins et urinaires.....	48
1.5.2. Témoins.....	48
1.6. Traitement des prélèvements.....	48
1.6.1. Urines.....	48
1.6.2. Sang.....	49
1.6.3. Transport.....	50
1.6.4. Conservation.....	50
1.6.5. Envoi des échantillons.....	50
1.7. Analyse des échantillons.....	50
1.7.1. Détection des anticorps.....	51
1.7.1.1. Hémagglutination indirecte.....	51
1.7.1.2. ELISA.....	51
1.7.1.3. LineBlot.....	52
1.7.2. Détection des antigènes.....	53
1.7.3. Étude parasitologique des urines.....	53
1.8. Collecte et analyse des données.....	54
2. Prevalence de la bilharziose et des parasitoses intestinales chez les étudiants africains de rabat.....	54
2.1. Type et période de l'étude.....	54

2.2. Population de l'étude	54
2.3. Éthique	54
2.4. Questionnaire	53
2.5. Prélèvements et étiquetage.....	55
2.6. Transport.....	55
2.7. Traitement.....	55
2.8. Diagnostic	56
2.8.1. Examens des selles.....	56
2.8.1.1. Techniques de Ritchie	56
2.8.1.2. Préparation des lames.....	56
2.8.1.3. Lecture au microscope.....	56
3. L'étude du profil épidémiologique de la bilharziose au Maroc.....	57
3.1. Type d'étude.....	57
3.2. Variables étudiées	58
3.3. Analyse statistique.....	58
ii. Etude malacologique.....	59
1. Enquête moléculaire par pcr drai/73 a fkih ben salah, maroc	59
1.1. Type de l'étude.....	59
1.2. Échantillonnage des bulins.....	59
1.3. Diagnostic moléculaire des bulins par PCR Dral/73.....	59
2. Enquête malacologique national	60
2.1. Choix des gîtes	60
2.2. Périodes de l'étude	60
2.3. Matériels nécessaire pour une enquête malacologique	60
2.4. Technique de prospection malacologique	61
Chapitre III : résultats.....	63
I. Études parasitologiques.....	63
1. Évaluation des tests de diagnostic de la bilharziose urinaire a tata.....	63
1.1. Situation épidémiologique de la bilharziose à Tata	63
1.2. Population d'étude	63
1.2.1. Taille de l'échantillon.....	63
1.2.2. Répartition de la population d'étude selon le sexe	64
1.2.3. Répartition de la population d'étude selon l'âge	64
1.3. Résultats des diagnostics	65
1.3.1. Détection d'œufs de Schistosoma dans les urines.....	65
1.3.2. Détection d'anticorps anti-Schistosoma dans le sérum.....	65
1.3.3. Détection des antigènes de schistosomes dans les urines et les sérums.....	65
2. Prévalence de la bilharziose et des parasitoses intestinales chez les étudiants africains de rabat.....	67
1.1. Population d'étude	67
1.2. Pays d'origine	67
1.3. Age et sexe.....	67
1.4. Signes cliniques.....	67
1.5. Répartition selon les maladies antécédentes	68
1.6. Diagnostic parasitologique.....	69
1.6.1. Examen parasitologique des urines.....	69
1.6.2. Examen parasitologique des selles.....	69
3. Étude du profil épidémiologique de la bilharziose au Maroc	70
3.1. Historique de la bilharziose urinaire au maroc.....	70
3.1.2. Évolution de la schistosomiase avant la mise en place du Programme Nationale de Lutte contre la Bilharziose.....	70
3.1.2. Évolution de la schistosomiase après l'élaboration du PNLCS (1982-2018.....	71
3.1.3. Répartition géographique des cas de bilharziose	71
3.2. Cas résiduels 2004-2018	73
3.3. Étude retrospective de la bilharziose importée au maroc.....	74
3.3.1. Données épidémiologiques	74
3.3.2. Répartition des cas de de la bilharziose importée en fonction des espèces.....	74
3.3.3. Répartition annuelle de la bilharziose importée au Maroc.....	74

3.3.4. Répartition de la bilharziose importée par province de déclaration	74
3.3.3. Répartition de la bilharziose importée au Maroc en selon les pays d'origine.....	74
II. Étude malacologique.....	77
1. Enquete malacologique et moleculaire des bulins a fkih ben salah, maroc	77
1.1. Étude épidémiologique des bulins à Fkih Ben Salah (2014-2019)	77
1.2. Étude moléculaire malacologique à Fkih Ben Salah.....	78
2. Enquete malacologique national (2018-2021)	79
Chapitre IV : Discussion.....	83
Conclusion et perspectives	96
Références bibliographiques.....	99
Annexe.....	120

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

La schistosomiase (ou bilharziose) est une maladie tropicale négligée, causée par des vers plats parasites du genre *Schistosoma*, et transmis par des mollusques gastéropodes aquatiques (des genres *Biomphalaria*, *Bulinus* et *Oncomelania*), avec une étroite spécificité d'espèce entre le mollusque et le schistosome.

Elle demeure un important problème de santé publique dans les pays en voie de développement, où elle touche essentiellement les communautés pauvres, avec des conséquences néfastes sur leur développement (Amarir et al. 2011), entraînant souvent de graves incapacités physiques, sociales et économiques (Tchuenté, 2005).

Cinq espèces sont pathogènes pour l'homme et sévissent à l'état endémique sur trois continents, Les espèces pathogènes les plus courantes sont *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* et *Schistosoma japonicum*, tandis que *Schistosoma guineensis*, *Schistosoma intercalatum* et *Schistosoma mekongi* ont une prévalence mondiale plus faible (Zhou et al., 2010).

Selon la localisation du ver femelle, les œufs piégés dans les tissus et organes environnants, tels que le foie et la vessie, provoquent des réponses immunitaires inflammatoires (y compris des granulomes) qui entraînent une maladie intestinale, hépato-splénique ou urogénitale. La maladie présente une morbidité considérable dans certaines parties du Moyen-Orient, en Amérique du Sud, en Asie du Sud-Est et, en particulier, en Afrique subsaharienne (Ross et al., 2002) ;Gryseels et al., 2006). 236,6 millions de personnes avaient besoin d'un traitement préventif contre la schistosomiase, et le nombre des personnes traitées était de 105,4 millions dans 78 pays en 2019 (WHO, 2021) .

L'Organisation Mondiale de la Santé axe sa stratégie de prévention et de lutte contre la schistosomiase sur le diagnostic précoce, le traitement au praziquantel, la lutte contre les mollusques, l'éducation sanitaire et l'amélioration de l'assainissement.

Comme d'autres infections parasitaires, l'approche du diagnostic de la schistosomiase dépend de la situation épidémiologique. Dans les zones endémiques, les examens parasitologiques sont considérés autant que le pilier du diagnostic. Tandis que dans les aires de faible endémicité ou ayant éliminé la maladie Les examens sérologiques, comme le dépistage des anticorps contre la schistosomiase, sont demandés par l'OMS.

Durant les 20 dernières années, des progrès significatifs dans la lutte ont été réalisés suite aux stratégies recommandées par l'OMS. Plusieurs pays ont réduit l'endémicité de la bilharziose à un faible niveau (Égypte, Iraq, Syrie, Libye, Oman etc.) ; or le Maroc compte parmi les

rare pays à avoir élaboré, exécuté et réussi un processus d'élimination de la maladie (Maroc, Iran, Liban, Tunisie),

Au cours des dernières décennies, diverses méthodes sérologiques ont été développées pour détecter des anticorps contre des antigènes de *Schistosoma*. On trouve de différentes techniques, notamment les tests indirects immunofluorescentes-anticorps (IFATS), les dosages d'hémagglutination indirecte (IHAS), et des dosages immuno-enzymatiques (ELISA), ont été appliquées, en utilisant différents antigènes, tels que le pétrole brut ou de l'antigène des vers adultes purifiés (AWA), l'oeuf soluble antigène (SEA), et l'antigène cercaires (CA) préparations (Ambroise-Thomas P et al., 1980 et Bierman WF et al., 2005 et Chand MA et al., 2010)

Au Maroc, la bilharziose urinaire, due à *Schistosoma haematobium* et transmise par *Bulinus truncatus*, existe depuis plusieurs décennies, avant la mise en évidence des premiers cas en 1914 (Barkia *et al.*, 2011). Le lancement du programme national de lutte et de contrôle de la bilharziose en 1982, et la mise en œuvre d'un processus d'élimination de la maladie à travers la détection active des cas, le traitement de masse, le contrôle des mollusques d'eau douce, les mesures éducatives et sanitaires et la collaboration intersectorielle, a abouti à la diminution progressive du nombre de cas entre 1994 et 2003 (Laaziri, 2012). La prévalence a atteint zéro cas autochtone en 2004. Aucun cas autochtone n'a été notifié depuis 2004. Néanmoins, des cas importés et résiduels sont notifiés chaque année ce qui suscite une surveillance régulière pour maintenir l'élimination. Les surveillances malacologiques nationales (enquêtes malacologiques, test lumière pour évaluer l'infectivité des bulins) sont indispensables pour compléter la lutte contre le parasite et interrompre son cycle de transmission. La technique de diagnostic de la bilharziose urinaire est basée sur l'examen microscopique des urines. Néanmoins, dans les zones à faible endémicité, la sensibilité du test est faible vu la fécondité sporadique des vers adultes suite au traitement par le praziquantel. En outre, l'infection chez les migrants et les voyageurs en provenance des pays endémiques peut être indétectable, ce qui suscite une optimisation des procédures de diagnostic (Asundi *et al.*, 2019; Beltrame *et al.*, 2017). De ce fait, l'OMS a recommandé des stratégies de veille sanitaire de la bilharziose urinaire basées sur l'utilisation des tests sérologiques de détection des anticorps anti-*Schistosoma* et l'analyse moléculaire de l'infectivité des bulins (OMS 2012). Au Maroc, en 2009, une étude sérologique et malacologique a été réalisée dans les provinces qui ont un passé épidémiologique récent (Amarir *et al.*, 2011). Les résultats ont montré l'absence d'anticorps anti *S. haematobium* chez les enfants dépistés et

l'absence de l'infectivité des bulins collectés des gîtes (Amarir *et al.*,2014), (Amarir *et al.*, 2011).

Selon le plan stratégique de l'OMS (2012-2020), le processus de vérification de l'interruption de la transmission de la bilharziose consiste à faire examiner par des experts les données provenant de pays qui ne notifient plus de cas de schistosomiase depuis au moins 10 ans ; un système pour la confirmation de l'interruption de la transmission sera mis en place. Les pays où l'élimination sera confirmée chaque cinq ans, par des tests sensibles et spécifiques, ne seront plus considérés comme des pays d'endémie et l'élimination peut être certifiée par l'OMS. De ce fait, pour consolider la certification de l'élimination de la bilharziose au Maroc, il s'avère primordiale de documenter l'histoire de la bilharziose de sa découverte à l'élimination, d'étudier le risque de réémergence de la maladie à travers les cas importés (résidents à proximité des gîtes des bulins) et enfin évaluer de nouveaux tests de diagnostic parasitologiques et malacologiques pratiques pour les futures enquêtes nationales.

Notre étude a donc pour but de :

- Rassembler toutes les preuves, les outils et les arguments qui contribueront à développer une vision claire sur la situation épidémiologique de la bilharziose autochtone, importée et résiduelle au Maroc.
- Évaluer de nouveaux tests :
 - ✓ le test de détection des antigènes de *S. haematobium* : UCP LF CAA pour le diagnostic de la bilharziose urinaire résiduelle au niveau de Tata ;
 - ✓ le test malacologique moléculaire PCR DraI/73 au niveau de Fkih Ben Salah.
- Réaliser des enquêtes parasitologiques et malacologiques :
 - ✓ réaliser une enquête parasitologique de la bilharziose importée parmi les étudiants africains immigrants au niveau de la cité universitaire de Rabat ;
 - ✓ réaliser des prospections malacologiques nationale au niveau des provinces qui ont un passé épidémiologique récent afin de caractériser et cartographier les gîtes.

PREMIÈRE PARTIE
Synthèse bibliographique

I. Généralités sur la bilharziose

1. Historique

La schistosomiase affecte la santé humaine depuis au moins 4 000 ans. Ses symptômes caractéristiques sont décrits dans les premiers papyrus égyptiens et l'analyse révèle des indices immunologiques quant à sa présence dans les momies anciennes (Mahmoud, 2001). En 1910, Sir Ruffer a découvert des œufs calcifiés de bilharziose dans les reins d'une momie de la 20e dynastie pharaonique égyptienne.

La détection immunologique d'un antigène schistosomial circulant dans un prélèvement de jambe a ouvert la voie de la paléo-épidémiologie. L'antigène schistosomial circulant a permis d'authentifier une bilharziose chez une momie datée de 3200 ans avant Jésus Christ (David, 2000). Au moyen âge, les médecins arabes parlaient de <<pissements de sang >> des caravaniers revenant de Tombouctou, ces hématuries sont également signalées par les chirurgiens qui accompagnent Bonaparte en Égypte (Laaziri, 2012).

Au 17e siècle, les colonies portugaises et espagnoles d'Amérique permettent l'installation de *Schistosoma mansoni* dans le nouveau monde lors de traitement des africains noirs. L'étiologie de la schistosomiase chez l'homme a été découverte pour la première fois en 1851 par le médecin allemand Theodor Bilharz en Égypte, il a d'abord identifié *Schistosoma haematobium*, un ver plat non segmenté, dans les plexus sanguins pelviens d'un malade atteint d'hématurie, lors d'examens post-mortem (Bilharz, 1852).

Schistosoma japonicum a été découvert en 1904, bien que les symptômes cliniques aient été décrits pendant plus d'un demi-siècle (Logan, 1905).

Schistosoma mansoni a été décrit en 1907 et nommé en l'honneur de Sir Patrick Manson (Eldridge, 1992), le premier scientifique à spéculer que la différence dans la morphologie des œufs et le mode d'excrétion (épine terminale contre épine latérale; fécal contre urinaire) des schistosomes africains était due à l'existence de deux espèces distinctes (*S. haematobium* et *S. mansoni*). *Schistosoma mekongi* a été isolé au Laos en 1978 (Voge et al., 1978).

2. Répartition géographique

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la schistosomiase est une maladie parasitaire très répandue dans le monde, elle est endémique dans 78 pays (WHO, 2021).

S. mansoni, *S. haematobium*, et *S. japonicum* sont les trois principales espèces parasites de l'homme tandis que *S. mekongi* et *S. intercalatum* sont plus rares et confinées à quelques pays seulement (Colley et al., 2014; Norden and Strand, 1984). Chacune de ces espèces a son propre schéma géographique: l'infection à *S. mansoni*, qui provoque la schistosomiase intestinale et hépatique se produit principalement en Afrique subsaharienne,

au Moyen-Orient, en Amérique du Sud (Kurup and Hunjan, 2010; Steinmann *et al.*, 2006); *S. intercalatum* au Congo, au Nigeria, au Tchad et en République centrafricaine (Jourdan *et al.*, 2001); *S. haematobium*, provoquant la schistosomiase urinaire est présent en Afrique subsaharienne, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Inde et dans les îles de Madagascar et de Maurice (Boissier *et al.*, 2016; Steinmann *et al.*, 2006), *S. japonicum* provoquant la schistosomiase intestinale et hépatosplénique, n'est endémique que dans les pays asiatiques tels que la Chine (Colley *et al.*, 2014; Inobaya *et al.*, 2014; Steinmann *et al.*, 2006), les Philippines et l'Indonésie (Pesigan *et al.*, 1958) et enfin *S. mekongi* se trouve exclusivement au Cambodge et en République démocratique populaire lao (Muth *et al.*, 2010) (Figure 1). Le Japon, l'Algérie, le Maroc et la Tunisie ont réussi à éliminer la maladie, tandis que la Chine et l'Égypte ont mis en œuvre des programmes de contrôle efficaces, montrant tous que l'élimination est un objectif qui peut être atteint avec l'utilisation d'outils de chimioprévention et de contrôle de la transmission (Rollinson *et al.*, 2013).

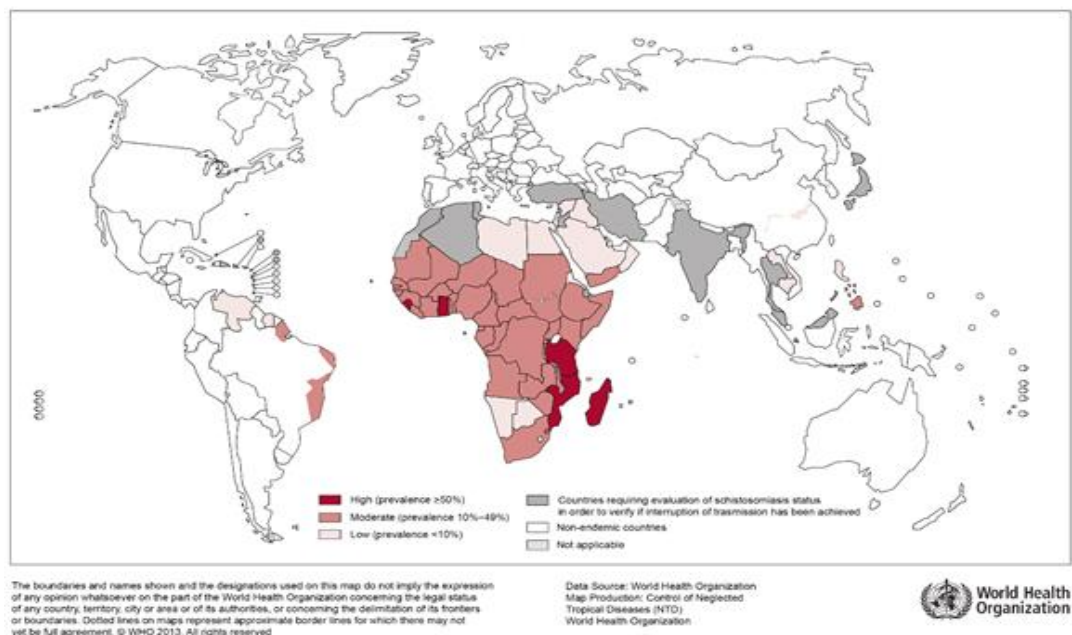


Figure 1 : Répartition de la bilharziose dans le monde (WHO, 2021)

3. Acteurs de la bilharziose

3.1. Agents pathogènes

3.1.1. Schistosomes adultes

Les schistosomes appartiennent à l'embranchement des Plathelminthes, à la classe des Trématoda, à l'ordre des Strigeatida qui possède des cercaires à queue fourchue. Ils appartiennent à la famille des Schistosomatidae, qui comprend les espèces qui ont des sexes

séparés et dont les formes adultes vivent dans le système circulatoire de l'hôte, d'où le terme « douves de sang ». Les schistosomes appartiennent également à la sous-famille des Schistosomatinae, qui comprend des espèces avec un canal gynécophoral bien développé s'étendant jusqu'à l'extrémité postérieure du corps du ver mâle dans lequel la femelle s'insère. Le genre *Schistosoma* comprend environ 19 espèces qui ont historiquement été divisées en différents groupes centrés sur *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum* et *S. indicum*, comme le montre le tableau 1 (Coon, 2005; Frandsen, 1975; Rollinson and Southgate, 1987).

Tableau 1: Taxonomic et classification des schistosomes (Coon, 2005; Frandsen, 1975; Rollinson and Southgate, 1987).

Royaume	Animalia	Espèces importantes de schistosomes dans chaque groupe d'espèces
Embranchement	<i>Platyhelminthes</i>	
Classe	<i>Trematoda</i>	
Sous Classe	<i>Digenea</i>	
Order	<i>Strigeida</i>	
Famille	<i>Schistosomatidae</i>	
Genre	<i>Schistosoma</i>	
Espèces	Groupe de <i>S. mansoni</i>	<i>S. mansoni</i>
	Groupe de <i>S. japonicum</i>	<i>S. japonicum</i>
		<i>S. mekongi</i>
		<i>S. malayensis</i>
	Groupe de <i>S. haematobium</i>	<i>S. haematobium</i>
		<i>S. intercalatum</i>
		<i>S. mattheei</i>
	Groupe de <i>S. indicum</i>	<i>S. bovis</i>
		<i>S. indicum</i>
<i>S. nasale</i>		

Les schistosomes sont des vers (trématodes) allongés, munis de deux ventouses; l'une orale située à l'extrémité antérieure du corps et l'autre ventrale. Ils possèdent un œsophage qui se bifurque en 2 branches qui se rejoignent ensuite en un *cæcum* unique plus ou moins long selon les espèces (Gentilini *et al.*, 1973).

Ils présentent un dimorphisme sexuel, en effet :



Le mâle

Le parasite mâle est blanc, cylindrique au niveau de son tiers antérieur qui porte deux ventouses, le reste du corps est aplati, mesurant environ 7 à 12 mm de long, et 1 mm de large. Le mâle s'incurve en une forme de gouttière, appelée canal gynécophore, à l'intérieur de laquelle se loge la femelle (Figure 2).

✚ La femelle

La femelle mesure 18 à 25 mm de long et 0,5 mm de large, plus longue que le ver mâle de la même espèce, plus sombre et plus fine (Figure 2).

La cuticule de la femelle est simple alors que celle du mâle est recouverte de petits spicules.

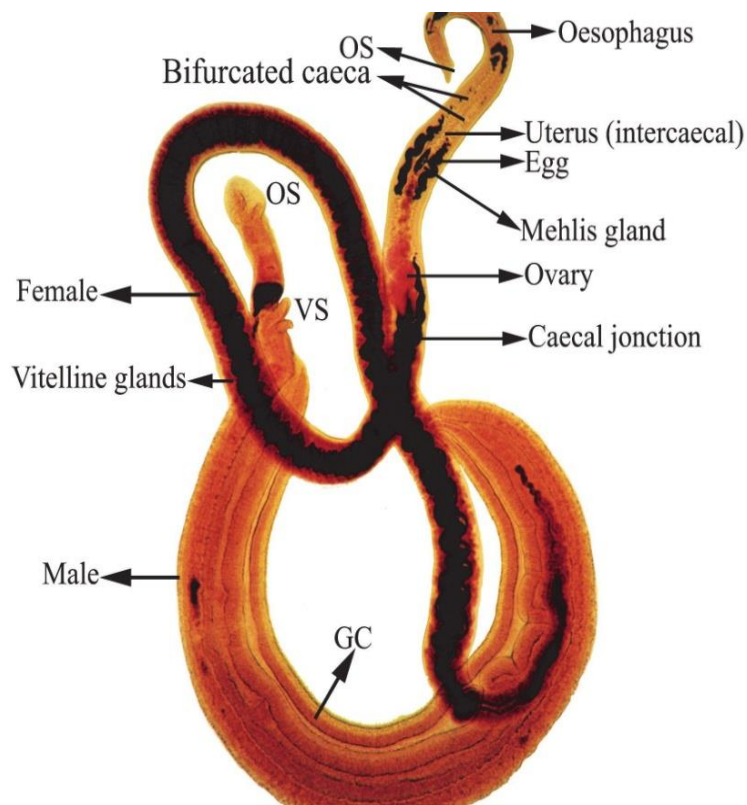


Figure 2: Paire adulte de *Schistosoma mansoni* collectée au niveau de la veine mésentérique d'une souris infectée expérimentalement (Boissier *et al.*, 2019)

(GC) : canal gynécophorique

(OS) : ventouse orale

(VS) : ventouse ventrale

✚ Les couples






Les organes génitaux mâles et femelles sont situés face à face et permettent ainsi une copulation quasi permanente (Ferandel, 2001). Les vers adultes mâles et femelles siègent dans la veine porte et ses ramifications, où s'effectue l'accouplement. Mais les femelles, après la fécondation, se dirigent soit vers le plexus périvericel, soit vers les veines mésentériques,

selon les espèces, où elles pondent leurs œufs dans les veinules. Ces œufs traversent ces veinules et atteignent la lumière vésicale ou intestinale, où ils seront éliminés soit avec les urines, soit avec les selles.

Les œufs

Les œufs émis par les schistosomes sont très caractéristiques et permettent de déterminer le diagnostic de l'espèce. Il s'agit d'œufs ovoïdes, allongés, embryonnés, ayant une coque mince, renferment des glandes céphaliques. Ils sont néanmoins facilement reconnaissables car ils ont un petit éperon. En fonction de l'espèce, l'éperon aura une position différente; p. ex., en position latérale pour *S. mansoni* ou en position terminale pour *S. haematobium* (Tableau 2) (Anofel, 1998).

Tableau 2: Caractéristiques comparatives des œufs des schistosomes (Anofel, 1998; Chandiwana *et al.*, 1987; Hira, 1975; Pitchford, 1965)

Espèce	Images selon ANOFEL	Taille	Forme	Éperon	Coque	Voie d'excrétion	Nombre d'œufs pondu/Jour
<i>S. haematobium</i>		150x60 µm	Ovale	Terminal	Simple, épaisse incolore ou légèrement jaune clair	Urines	50-200/j
<i>S. mansoni</i>		120-140 x65µm	Ovale	Latéral	Simple, épaisse contour brun clair	Selles	100-300/j
<i>S. intercalum</i>		200x65µm	Ovale	Terminal	Épaisse brun clair	Selles	-
<i>S. japonicum</i>		70x50 µm	Sphérique	Latéral peu visible	Simple, épaisse brun clair	Selles	500-1500/j
<i>S. mekongi</i>		60x40 µm	Sphérique	Terminal peu visible	Simple, épaisse, brun clair	Selles	-

3.1.2. Les formes larvaires

Miracidium

Si l'œuf est émis dans un milieu d'eau douce d'une température comprise entre 22 et 28°C, il éclot, et libère un embryon couvert de cils, appelé miracidium (Figure 3). Il s'agit d'élément très mobile, qui nage activement dans l'eau et qui ne peut continuer son cycle évolutif qu'à

l'intérieur d'un hôte intermédiaire spécifique. Le miracidium présente, dans sa région antérieure, deux glandes de pénétration (Collins III *et al.*, 2011; Dieng, 1999).

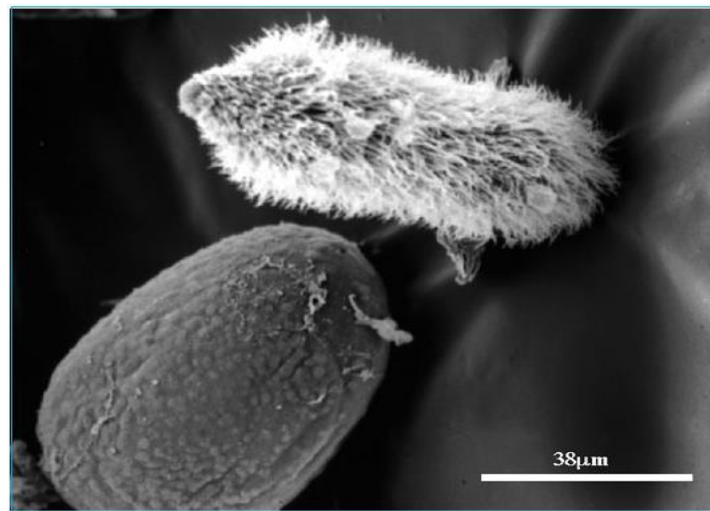


Figure 3: Photo d'un miracidium vu au microscope électronique à balayage (Wellcome, 1998)

Sporocystes

Si les conditions sont favorables, le miracidium continuera son évolution à l'intérieur du mollusque, ce qui entraîne une cascade de transformations, le miracidium devient sporocyste primaire de façon asexuée, qui donne naissance au sporocyste II, qui va envahir l'hépatopancréas du mollusque où certains entrent directement dans une phase de cercariogénèse (Valeix, 2019).

Ainsi, à partir d'un seul miracidium, on arrive à la production de milliers de cercaires.

Cercaires

Après 30 à 40 jours d'évolution chez les hôtes intermédiaires, des formes larvaires appelées cercaires sont libérées dans le milieu aquatique, après effraction du sac qui contient les sporocystes II. Il s'agit d'éléments très mobiles, mesurant environ 500 microns de long. Lorsqu'elles arrivent à maturité, elles ont une queue fourchue et sont appelées furcocercaires (Figure 4). Ces furcocercaires sont comme le miracidium dirigés par un phototactisme et géotropisme mais aussi par des signaux chimiotactiques émis par l'hôte.

Ces cercaires restent peu de temps dans l'eau (24 h), car elles ne se nourrissent que sur leur réserve. Pour continuer leur évolution, les cercaires doivent à leur tour rencontrer un hôte définitif constitué par l'homme ou les animaux. Une fois l'hôte atteint, la cercaire subira des transformations morphologiques et métaboliques (aérobie et anaérobie) pendant environ 3 heures pour devenir ensuite schistosomule (Bourée *et al.*, 1977).



Figure 4 : Furcocercaires de schistosomes (Institut Pasteur, 1987)

✚ **Schistosomule**

Au stade schistosomule, la larve possède deux ventouses. Après avoir traversé l'épiderme, le schistosomule va rejoindre le système circulatoire sous-cutané par des mouvements de contractions et d'extensions (Figure 5). Ensuite, il passe des capillaires dermiques à la grande circulation systémique où il est emporté. Il rejoint ensuite successivement, le cœur droit, les poumons, le cœur gauche, les vaisseaux hépatiques (Morel, 2016). Le parasite commence alors à se nourrir du sang de l'hôte et évolue morphologiquement (Vanderstraete, 2013).

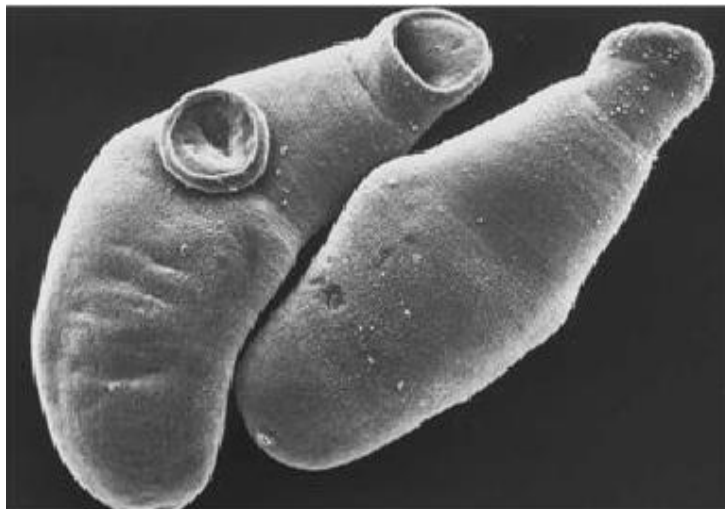


Figure 5 : Schistosomule observé au microscope électronique à balayage ($\times 600$) (Wellcome, 1998)

3.2. Hôte intermédiaire

Chaque espèce de schistosome nécessite pour l'accomplissement de son cycle évolutif un hôte intermédiaire spécifique, constitué par un mollusque gastéropode d'eau douce. La distribution de chaque espèce de schistosome est limitée par la distribution de son escargot, l'hôte intermédiaire.

3.2.1. Classification

Dans la classification zoologique, les mollusques hôtes intermédiaires de la schistosomiase sont placés dans l'embranchement des mollusques, classe gastéropodes. Les gastéropodes sont divisés en deux grandes sous-classes, incluant les espèces hôtes intermédiaires de la bilharziose.

* Sous-classes des pulmonés, caractérisées par l'hermaphroditisme et l'absence d'opercule et de branchie. Ils respirent par une chambre pulmonaire. Seulement, deux familles de la sous-classe des pulmonés regroupent l'ensemble des hôtes intermédiaires; les Planorbidae et les Bulinidae.

* Sous-classes Prosobranches, caractérisées par une respiration branchiale, dont la coquille est souvent fermée par un opercule. Les hôtes intermédiaires des schistosomes humaines sont regroupés dans la famille des Hydrobioidea (Dreyfuss and Rondelaud, 2011; Lévêque, 1980).

Bulinidae

Les gastéropodes de la famille des Bulinidae sont caractérisés par une coquille non discoïde à enroulement senestre (Lévêque, 1980).

Le genre *Bulinus*, regroupe la majorité des hôtes intermédiaires de *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. mattheei* et *S. guineensis*. Il est caractérisé par une coquille ovale outurriculée (Figure 6).

Planorbidae

Les gastéropodes de la famille des Planorbidae sont caractérisés par une coquille discoïde aplatie et prostate formée de plusieurs diverticules le long du canal prostatique.

Le genre *Biomphalaria* regroupe l'ensemble des hôtes intermédiaires de *S. mansoni* (synonyme «planorbes», «tropicorbis», «australorbis»). Ils sont caractérisés par une radula composée de dent centrale.

Les hôtes intermédiaires de *Schistosoma* spp., sont diverses espèces d'escargots d'eau douce. *Oncomelania* spp., sont les hôtes intermédiaires de *S. japonicum*, tandis que *Neotricula* spp., sont les hôtes intermédiaires de *S. mekongi*. *Biomphalariae* spp., sont les hôtes intermédiaires de *S. mansoni*, à la fois dans le nouveau et dans l'ancien monde. *Bulinus* spp., sont les hôtes intermédiaires de *S. haematobium* et *S. intercalatum*.

3.2.2. Biologie

Parmi les principaux hôtes intermédiaires, nous citerons :

✚ Le genre *Biomphalaria* pour *S. mansoni* (synonyme « *Planorbis* », « *Tropicorbis* », « *Australorbis* »)

Les planorbes, mollusques pulmonés, discoïdes, aplatis et sans opercule, vivent dans les marais, les étangs, les ruisseaux et les rivières. Ils préfèrent les eaux calmes, pures ou impures et vivent parmi les plantes aquatiques dont ils se nourrissent. Ce sont des espèces ovipares qui fixent leurs œufs aux végétaux aquatiques ou aux cailloux. Les planorbes sont très répandues dans toutes les eaux douces du globe, sauf dans les contrées subpolaires: *Biomphalaria alexandrina* en Égypte, *B. Pfefferi* en Afrique; *B. glabrata* aux Antilles et au Vénézuéla; *Tropicorbis centrimetralis* au Brésil.

✚ Le genre *Bulinus* pour *S. haematobium* et *S. intercalatum*.

Les bulins ont une distribution géographique large, ils habitent les eaux douces et sont capables de vivre dans un milieu sec. Ils sont herbivores et ovipares. Ils effectuent leur ponte sur des pierres, sur des végétaux et sur les coquilles de leurs congénères. Ces mollusques pulmonés à coquille globuleuse et à ouverture senestre ont la possibilité, lorsque le gîte s'assèche, de s'enfoncer dans la boue humide et d'y rester en diapause jusqu'à la prochaine saison des pluies. Ce qui explique la présence de ceux-ci et de la bilharziose uro-génitale dans les régions à longue saison sèche. Plusieurs espèces peuvent être hôte intermédiaire. La plus fréquente est *B. truncatus*. Les *Physopsis* habitent les eaux douces comme les bulins. Les espèces qui nous intéressent sont réparties dans presque toute l'Afrique orientale et dans le bassin du Congo (Chen *et al.*, 1975; Dreyfuss and Rondelaud, 2011; Mouroud *et al.*, 1983).

✚ Le genre *Oncomelania* pour *S. japonicum*

Les *Oncomelania* sont des petits mollusques prosobranches, allongés, amphibies, operculés, à sexes séparés dans lesquels l'évolution larvaire se fait en trois mois. La coquille est spiralée et tronquée à la pointe. Ils sont présents dans les rizières mal entretenues, dans les cours d'eau lents des canaux d'irrigation.

✚ Le genre *Lithoglyphopsis aperta* pour *S. mekongi* (Chen *et al.*, 1975; Dreyfuss and Rondelaud, 2011; Mouroud *et al.*, 1983).

Les *Lithoglyphopsis* sont des mollusques prosobranches: *Tricula aperta* plus petit que les *Oncomelania* et ne survivant pas à la sécheresse. Il existe des foyers limités en Thaïlande, aux confins du Laos et du Cambodge (Chen *et al.*, 1975; Dreyfuss and Rondelaud, 2011; Mouroud *et al.*, 1983).

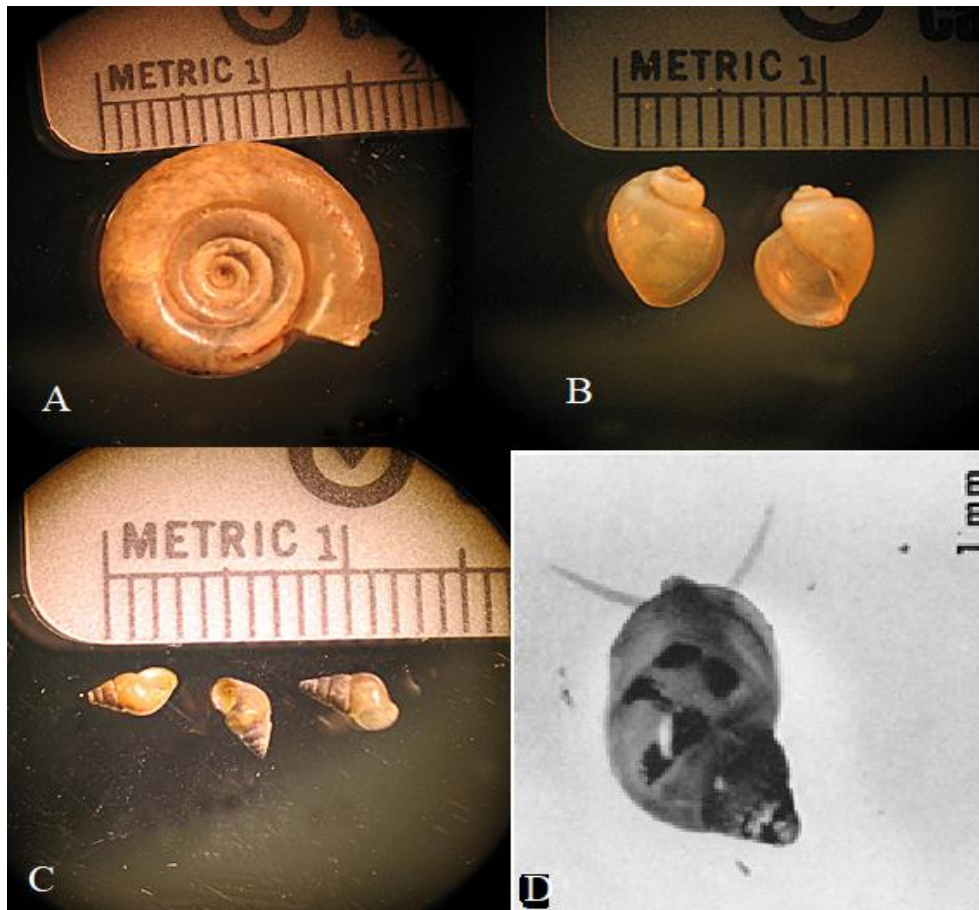


Figure 6 : Mollusques hôtes intermédiaires des schistosomes (Chen *et al.*, 1975; Dreyfuss and Rondelaud, 2011; Mouroud *et al.*, 1983)

A : *Biomphalaria sp.* pour *S. mansoni* B : *Bulinus sp.* pour *S. haematobium*

C : *Oncomelania sp.*, pour *S. japonicum* D ; *Lithoglyphopsis aperta* sp pour *S. mekongi*.

3.3. Transmission

La transmission des schistosomiasis implique trois partenaires différents partageant un habitat commun, le milieu aquatique, pendant au moins quelques instants de leur vie.

3.3.1. Cycle de transmission

Le cycle de développement des schistosome est dixène. Il présente un cycle à deux phases parasitaires, un cycle humain avec multiplication sexuée et un cycle chez un mollusque hôte intermédiaire du genre *B. truncatus* (Figure 7).

Le contact des parties découvertes de l'homme, avec les furcocercaires, conduit à la pénétration de celle-ci à travers la peau. La pénétration se fait par des phénomènes mécaniques et chimiques (sécrétion d'enzymes kératolytiques) en une dizaine de minutes (Pebret, 2003). Au cours de cette pénétration, la furcocercaire perd sa queue, et seule la partie antérieure pénètre à travers la peau. Le passage à travers les tissus sous-cutanés, s'effectue habituellement dans les 24 h, le jeune Schistosome appelé schistosomule, entraînée en quatre jours, surtout par les vaisseaux lymphatiques (et parfois veineux), vers les veines

caves puis les poumons, ensuite, elle empreinte les artères pulmonaires avant de s'arrêter dans les capillaires pulmonaires. Á cet endroit la larve subit une transformation afin de devenir filiforme pour ensuite poursuivre sa migration vers le cœur gauche, l'aorte, les artères mésentériques et le foie en 10 à 20 jours. Après avoir rejoint le système porte, entre le dixième et le vingtième jour, les schistosomules acquièrent leur maturité sexuelle. Seules les schistosomules qui atteignent les veinules portes intra-hépatiques vont pouvoir poursuivre leur développement jusqu'à la différenciation et la maturité sexuelle. Les schistosomules qui se perdent dans d'autres organes resteront à l'état immature. Après accouplement dans le système veineux porte, les femelles remontent, à contre-courant, la veine mésentérique inférieure, les plexus veineux péri-vésicaux jusqu'à la sous muqueuse ou elle commence sa ponte.

La durée de vie des schistosomes chez l'homme a été estimée de 2 à 18 ans ; voire jusqu'à 20 ou 30 ans selon l'espèce schistosomiennes (King, 2009; Mayaka, 2001),

Les œufs qui réussissent leur migration vont pouvoir traverser la muqueuse et tomber alors dans la lumière de la vessie dans le cas de *S. haematobium* seulement. Ils seront éliminés avec les urines et partent à la recherche de l'hôte intermédiaire

Les œufs éliminés dans le milieu extérieur par les urines éclosent s'ils sont en contact avec l'eau douce à la température de 25 à 35° C, ils donnent naissance à une larve ciliée le miracidium (Pichard, 2002). Le miracidium libéré doit atteindre son mollusque hôte-intermédiaire en 48 heures, au-delà il ne survivra pas. Après pénétration dans le mollusque, le miracidium bourgeonne, perd son revêtement et se transforme en sporocyste de premier ordre, ces sporocystes donnent par reproduction asexuée de nombreux sporocystes de deuxième ordre. La suite du développement s'effectue dans l'hépatopancréas et aboutit à la formation des furcocercaires. Celles-ci s'échapperont du mollusque pour passer dans l'eau avant de pénétrer chez l'hôte définitif. La durée totale du cycle chez le mollusque est d'un mois.

La multiplication intense du parasite chez le mollusque (phénomène de polyembryonie) aboutit à la formation, à partir d'un seul miracidium, de milliers de cercaires qui émergent du mollusque aux heures chaudes de la journée, en général entre 10 h et 16 h en pays tropical, pendant plusieurs semaines. Les cercaires peuvent vivre en eau libre pendant 24 à 36 h au maximum (Frandsen, 1975).

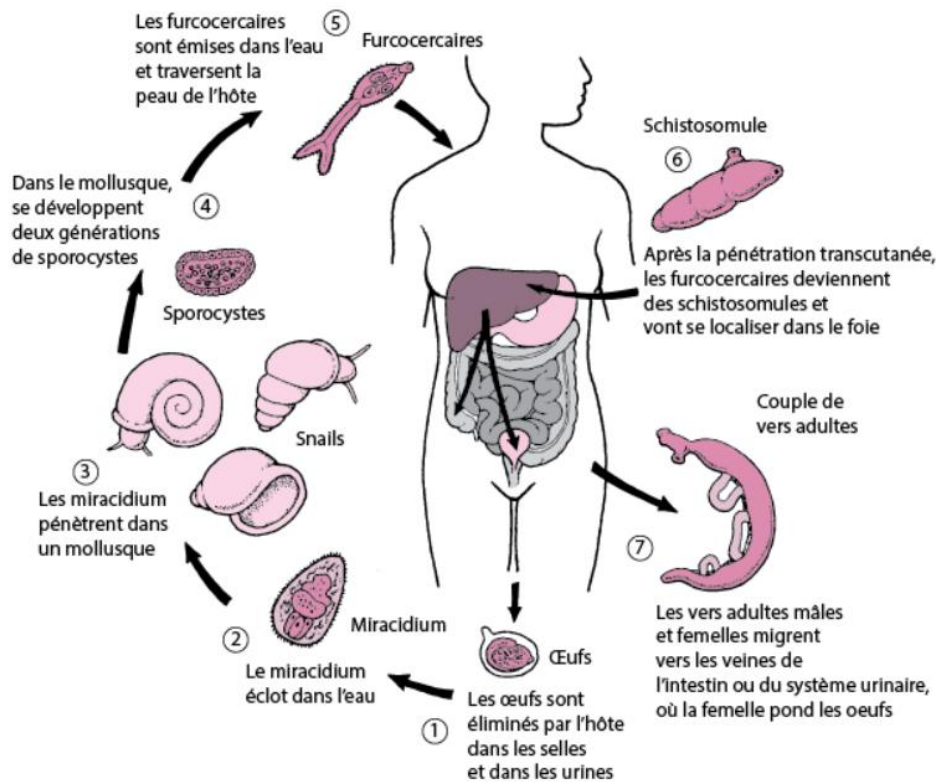


Figure 7 : Cycle biologique de *Schistosoma haematobium* (Richard, 2020)

3.3.2. Mode de contamination

La contamination s'effectue par contact direct des parties découvertes de l'organisme (peau) notamment pieds et mains, avec des eaux contenant des furcocercaires (Klotz, 2000). Ceci peut se passer dans les conditions suivantes par exemple:

- les enfants qui se baignent ou qui jouent dans les eaux parasitées ;
- les sujets qui travaillent pieds nus, dans des eaux parasitées, c'est ainsi que les pêcheurs, les cultivateurs, les riziculteurs et les ouvriers entretenant les canaux d'irrigation payent une lourde tribu à la bilharziose ;
- le sujet qui fait ses ablutions avec des eaux parasitées ;
- accidents de laboratoire : ceux qui s'occupent des aquariums ou qui réalisent les infestations expérimentales ;
- les femmes, constamment au marigot pour leurs besoins ménagères sont un peu plus fréquemment atteintes que les hommes.

3.3.3. Facteurs favorisant la transmission de la maladie

✚ Facteurs dépendant de la biologie du parasite

- Température

Le parasite nécessite un climat chaud et humide. Il lui faut une température suffisante (22-28 C) pour permettre l'éclosion des œufs de schistosomes, la pénétration des miracidiums dans le mollusque, l'évolution des furcocercaires et leur pénétration chez l'homme.

➤ Lumière

La lumière accélère l'éclosion des œufs et la pénétration des cercaires dans la peau, et il exerce un phototropisme positif sur les miracidiums et les cercaires.

✚ Facteurs dépendant des hôtes intermédiaires

Les sols les plus favorables au développement des mollusques hôtes intermédiaires sont ceux qui sont riches en humus et en calcaire, les sols sableux sont peu favorables au développement des mollusques.

Les concentrations salines trop fortes empêchent la survie des mollusques (l'eau de mer est néfaste pour eux)

✚ Facteurs dépendants de l'homme

- L'extension de l'irrigation
- Les mouvements des populations (Figure 8)
- Certaines professions
- L'installation des populations autour des points d'eau peut contribuer à l'introduction de la maladie.



Figure 8 : Des gens en contact avec l'eau au niveau d'un passage (Balahbib *et al.*, 2017)

3.4. Hybridations de schistosomes

Les changements environnementaux et/ou anthropiques, à travers des phénomènes naturels (par exemple le changement climatique) ou des activités humaines, telles que la construction des barrages, des changements des pratiques agricoles ou des traitements médicamenteux, peuvent avoir un impact considérable sur la dynamique et la distribution de la schistosomiase et des maladies infectieuses en général, avec des effets potentiels positifs et négatifs sur la santé humaine et animale (King *et al.*, 2006).

Ces changements environnementaux et anthropiques exercent des pressions sélectives sur les schistosomes humains et animaux et augmentent les possibilités de mélange de différentes espèces. On peut prévoir que ce mélange, au sein des hôtes humains ou animaux, influencera davantage le potentiel de nouveaux parasites hybrides zoonotiques, ce qui pourrait avoir un impact sur leur potentiel de transmission, de maladies et de morbidité.

Les changements ont un impact sur la rupture des barrières d'isolement des espèces favorisant l'hybridation introgressive, c'est-à-dire l'échange allélique entre les pools de gènes d'espèces sympatriques et croisées conduisant à une grande diversité génétique instantanée. La distance phylogénétique est importante, ainsi moins les espèces diffèrent phylogénétiquement, plus elles sont susceptibles de s'hybrider. La plupart des hybrides se passe au niveau du cytochrome c oxydase mitochondriale (COX) et/ou l'espace transcrit interne ribosomal nucléaire (ITS) (Panzner *et al.*, 2021).

Des interactions entre *S. haematobium* et *S. guineensis* sont signalées dans le sud-ouest du Cameroun (Rollinson and Southgate, 1985; Webster *et al.*, 2006). Les hybrides *S. haematobium* x *S. bovis* sont certainement les hybrides de schistosomes les plus répandus et les mieux étudiés dans les pays d'Afrique de l'Ouest. La présence de ces hybrides a été découverte pour la première fois en 2009 dans le bassin du fleuve Sénégal (BSR) (Huyse *et al.*, 2009), Cette situation remet à nouveau en question le modèle actuel de transmission, soulevant des questions sur la façon dont ces hybrides sont apparus pour la première fois et leurs cycles d'infection épidémiologiques actuels.

Stothard *et al.* ont déterminé le modèle de transmission de la schistosomiase urogénitale (Stothard *et al.*, 2020); un modèle actuel de la schistosomiase urogénitale au Malawi implique des cycles de transmission discrets et ne prend pas formellement en compte l'importance des co-infections multi-espèces (Figure 9 A), et un modèle révisé de schistosomiase urogénitale avec des potentiels de transmission qui se chevauchent. Les vers schistosomes étant également influencés ou interagissant avec d'autres espèces présentes (par exemple, *S. mansoni* chez les personnes co-infectées ou *S. bovis* chez les bovins (Figure 9 B)).

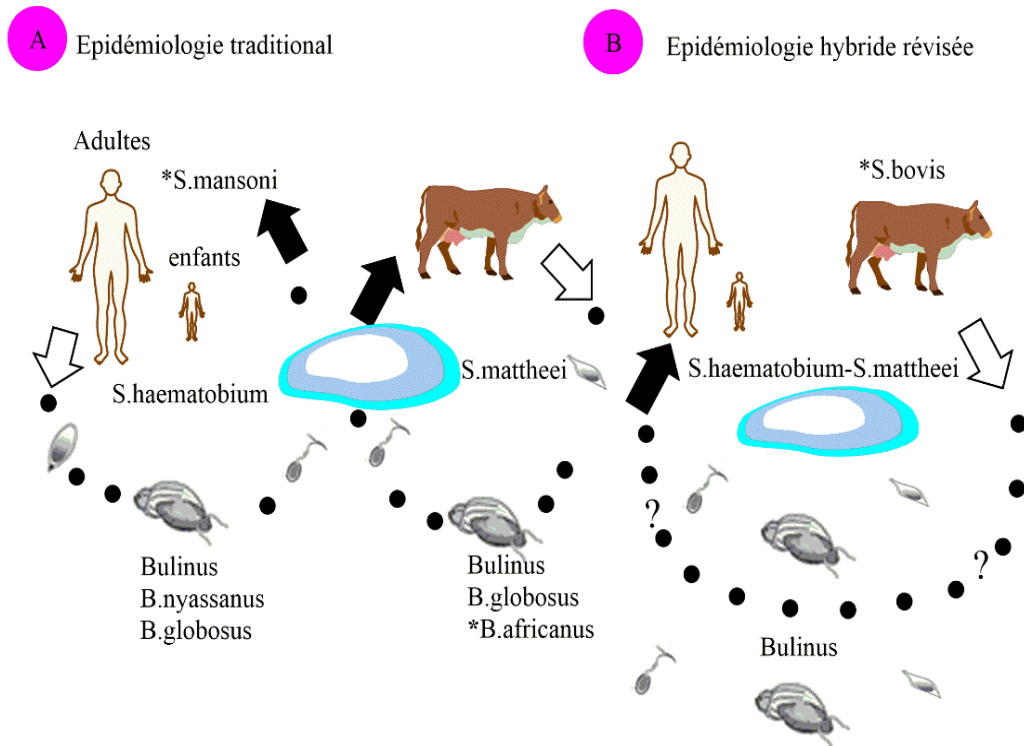


Figure 9 : L'hybridation des schistosomes avec les modèles épidémiologiques de transmission de la schistosomiase (Stothard *et al.*, 2020)

II. Physiopathologie

La schistosomiase est endémique dans la plupart des pays africains et dans certains pays du Moyen-Orient. *S. haematobium* qui provoque la schistosomiase urinaire est le principal agent causal. *S. mansoni* et *S. intercalatum* responsables de la schistosomiase intestinale, ont également été signalés dans certains pays africains (Chitsulo *et al.*, 2000). *S. haematobium* infecte environ 111 millions de personnes en Afrique et au Moyen-Orient, entraînant une pathologie minime, survenant fréquemment dans la vessie (Van der Werf *et al.*, 2003). Plusieurs études épidémiologiques dans les zones endémiques ont rapporté que l'hématurie, la dysurie, l'anémie et la pathologie inflammatoire des voies urinaires étaient les formes les plus courantes de la maladie liée à *S. haematobium* (Hatz *et al.*, 1998). En raison d'infections par des vers multiples et de réinfections dans des zones hautement endémiques, la schistosomiase urinaire se présente généralement comme un processus permanent de lésion tissulaire (en raison d'une inflammation et d'une fibrose continues liées au parasite). Les troubles tardifs les plus mortels, notamment le dysfonctionnement rénal, l'obstruction de l'écoulement vésical et la néoplasie urothéliale, apparaissent cliniquement

après environ 20 à 30 ans d'infection (Hatz *et al.*, 1998). Dans la schistosomiase intestinale, les individus infectés par *S. mansoni* peuvent présenter des changements pathologiques dans les intestins, le foie et parfois la rate qui se manifestent généralement par des douleurs abdominales, de la diarrhée et du sang dans les selles (Danso-Appiah *et al.*, 2004).

III. Symptomatologie

Chronologiquement, les manifestations cliniques des bilharzioses peuvent être regroupées en plusieurs phases d'importance inégale. Les 2 premières sont communes aux 5 espèces de schistosomes.

1. Période d'incubation

La période d'incubation correspond à la pénétration des furcocercaires. Souvent asymptomatique, elle peut entraîner du prurit et des réactions érythémateuses passagères pendant quelques heures. Ces lésions prurigineuses et érythémateuses sont plus marquées pour *S. mansoni* : « Piquina » et *S. japonicum*, *S. mekongi* : « Kabure » (Lim *et al.*, 1999), plus souvent minime avec *S. haematobium*. Cette phase souvent silencieuse, ne s'observe qu'en cas de primo infection (Amarir *et al.*, 2014). Cette période se traduit en général par des phénomènes d'irritation locale ou d'allergie comme : le prurit et réaction urticarienne qui disparaissent en quelques heures, des papules et brûlure locale.

2. Période d'invasion

La phase d'invasion correspond à la migration des schistosomules dans l'organisme, avec une sécrétion des antigènes responsables des phénomènes allergiques, apparition de fièvre en plateau avec céphalées, phénomènes urticaires, arthralgies et myalgies, œdèmes fugaces, toux et dyspnée asthmatiforme, et diarrhée (Jaureguiberry *et al.*, 2005). Ces phénomènes sont peu marqués avec *S. haematobium* (mieux adapté à l'homme), plus intenses avec *S. mansoni* (« fièvre des safaris ») et surtout avec *S. japonicum* (Jaureguiberry *et al.*, 2005). Le traitement, à cette phase, pourra éviter le passage vers la période d'état. Elle dure environ 2 à 10 semaines.

3. Période d'état

La période d'état correspond à l'installation des vers adultes dans leur site définitif et à la ponte des femelles. Les symptômes de la phase d'état varient selon l'espèce de schistosome en cause. La bilharziose urogénitale se manifeste par l'hématurie indolore et par l'évolution capricieuse (Xue *et al.*, 2011), d'abord microscopique puis macroscopique, terminale ou totale. Elle peut être quasiment indolore ou s'accompagner de pesanteur hypogastrique, de douleurs lombaires, de dysurie, de pollakiurie ou de brûlures mictionnelles (Van der Werf *et al.*, 2003). Parfois ce sont des crises de coliques néphrétiques qui attirent l'attention en cas de complication. La maladie peut avoir des conséquences irréversibles à long terme, comme la stérilité, ou même un cancer de vessie (Amarir *et al.*, 2014). L'irritation vésicale chronique par les œufs peut aboutir au développement d'un carcinome épidermoïde de la vessie.

4. Phase de complication

4.1. Différentes complications

La phase de complication correspond à la rétention des œufs soit dans la vessie, l'intestin, le foie, l'œil, ou système nerveux (Tableau 3).

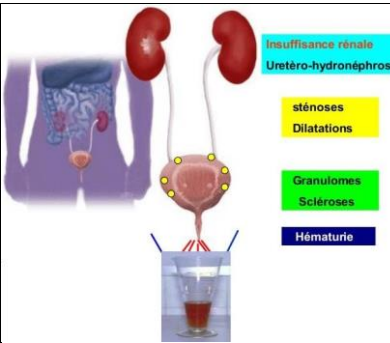

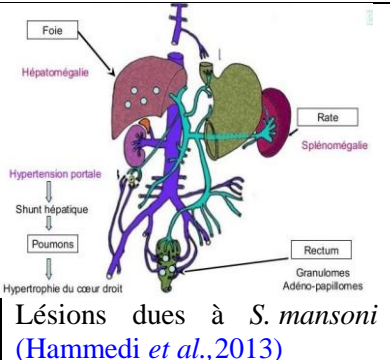
Les conséquences des bilharzioses sur la sante sont dues à l'accumulation d'œufs de schistosomes dans divers organes. Á long terme, les complications peuvent être d'ordre :

- ✚ Cardiaque et pulmonaire: hypertension artérielle et pulmonaire, insuffisance du ventricule droit;

- ✚ Cancérologique: cancer de la vessie ou du côlon;

- ✚ Neurologique: hypertension intracrânienne (augmentation de la pression à l'intérieur du crâne), crises convulsives etc. On peut également observer d'autres complications comme un rétrécissement des urètres avec des conséquences possibles sur les reins (insistance rénale), une inflammation des trompes chez la femme et même des conséquences irréversibles comme la stérilité.

Tableau 3 : Complications de la bilharziose

Manifestations	Espèce responsable	Signes	Figure	Référence
Manifestation urogénitale	<i>S. haematobium</i>	Signes d'irritation vésicale, urétrite, épididymite, spermato-cystite, prostatite, salpingite, endométrite, vaginite, cervicométrite pouvant entraîner impuissance et stérilité et à long terme un cancer de vessie	 <p>(Hammedi <i>et al.</i>, 2013)</p>	(Bonnard <i>et al.</i> , 2000; Botelho <i>et al.</i> , 2010; Diallo, 2003)
Manifestations intestinales particulières	<i>S. mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> <i>S. Mekongi</i>	Pathologie hépatosplénique Apparition d'une hypertension portale	 <p>(Benderly, 2009)</p>	(Benderly, 2009)
Manifestations hépatiques	<i>S. mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> <i>S. mekongi</i>	Atteinte souvent sévère		(Wyley <i>et al.</i> , 1992)
	<i>S. haematobium</i> <i>S. Intercalatum</i>	Moins agressifs		
Manifestations digestives	<i>S. mansoni</i>	La diarrhée ; Un prolapsus rectal ; état subocclusif et/ou une hémorragie intestinale ; hépatosplénique	 <p>Lésions dues à <i>S. mansoni</i> (Hammedi <i>et al.</i>, 2013)</p>	(Bonfils and Vilotte, 1968) (Hammedi <i>et al.</i> , 2013)
Manifestations digestives	<i>S. intercalatum</i>	Diarrhée Douleurs rectales Prolapsus rectal		(Bonfils and Vilotte, 1968); (Becquet, 1972)
Manifestations digestives	<i>S. japonicum</i> <i>S. mekongi</i>	des épisodes diarrhéiques passagers		(Gentilini <i>et al.</i> , 1993); (Strickland, 1994)

4.2. Schistosomiase et cancer

Les infections helminthiques, en particulier la schistosomiase, restent un problème de santé publique persistant dans les régions endémiques. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'infection à schistosomes parmi les cancérogènes biologiques du groupe 1 (da Costa *et al.*, 2014). Cette supposition est basée sur la myriade d'études indiquant une forte corrélation positive sur l'association de la maladie (schistosomiase) et des cancers en particulier ceux liés aux tissus urogénitaux tels que la vessie, le col de l'utérus et la prostate comme ainsi que d'autres organes tels que le foie et le gros intestin (Madbouly *et al.*, 2007). Par exemple, en Afrique, une revue de 217 cas de carcinomes de la vessie observés sur une période de 5 ans a montré un grand nombre (75 %) de cas bien définis carcinome squameux. Parmi ces cas, 65 % étaient infectés par *S. haematobium*. De plus, dans une étude rétrospective, dans laquelle 184 rapports de biopsie de tumeurs primitives de la vessie ont été évalués, les infections schistosomales (dues à *S. haematobium*) constituaient 40,8 % des cas (Cooppan, 1984). Une autre étude menée dans le nord de la Tanzanie par (Kitinya *et al.*, 1986) a révélé que sur 172 cas de cancer de la vessie enregistrés sur une période de 9 ans, 46 % avaient des œufs de *S. haematobium* dans des coupes de tissu tumoral (Palumbo *et al.*, 2007). En Égypte, où la schistosomiase arrive en tête de liste des maladies parasitaires endémiques en ce qui concerne la prévalence et l'intensité de l'infection, un consensus des données disponibles implique fortement un lien entre l'infection à *S. haematobium* et l'initiation du cancer de la vessie. En 1997, les néoplasmes liés à la schistosomiase représentaient 30,8 % du nombre total de cas de cancer, se classant au premier rang parmi tous les types de cancer enregistrés chez les hommes égyptiens et au deuxième rang après le cancer du sein chez les femmes. Kahan *et al.* (Kahan *et al.*, 1997) et Helling-Giese *et al.* (Helling-Giese *et al.*, 1996) dans une étude sur la relation gynécologique de la schistosomiase ont rapporté plusieurs cas décrivant l'association possible entre *S. haematobium* et le carcinome épidermoïde du col de l'utérus. Une association entre *S. japonicum* et le cancer colorectal et du foie a également été rapportée. Une étude japonaise préliminaire a rapporté que 19,1 % (173/907) des patients atteints d'une maladie hépatique chronique et 51 % (35/68) des patients atteints d'hépatome étaient infectés par des parasites schistosomes (Badawi *et al.*, 1994). De plus, plusieurs études ont rapporté un adénocarcinome prostatique concomitant et une schistosomiase chez certains patients infectés par *S. mansoni* ou *S. haematobium*. Expérimentalement, plusieurs études animales ont été utilisées pour évaluer cliniquement et pathologiquement les effets cancérogènes de *S.*

haematobium. Kuntz et al. (Kuntz et al., 1975) ont signalé un carcinome papillaire et transitionnel non invasif des cellules de la vessie chez un singe talapoin (*Cercopithecus talapoin*), un singe capucin (*Cebus appella*) et des gibbons (*Hylobates lar*) lorsqu'ils étaient infectés par *S. haematobium*. L'évaluation de ces types de carcinome a révélé qu'ils étaient morphologiquement similaires à ceux observés chez l'homme; suggérant un lien entre *S. haematobium* et le cancer de la vessie

4.3. Mécanisme

L'infection à schistosomes a été impliquée dans la pathogenèse des carcinomes de la vessie, colorectaux et rénaux dans des zones géographiques endémiques.

La plupart des études sur la pathologie de la schistosomiase, en particulier en relation avec le néoplasie, ont porté principalement sur les cancers de la vessie. Plusieurs mécanismes ont été proposés, qui tournent tous autour d'antigènes solubles dérivés de vers ou d'œufs de schistosomes. Les antigènes solubles des œufs (principalement constitués d'œstrogènes et de nombreux glycoconjugués avec la N-acétyl-Dlactosamine (LacNAc) ou la bêta 1, 4-N-acétylgalactosamine (LacdiNAc) diffusent à partir des glandes sécrétoires des miracidies enfermées dans les œufs et provoquent des réponses immunitaires aiguës chez l'hôte infecté (Mostafa et al., 1999). Cela entraîne la formation de granulomes autour des œufs logés dans les tissus et finit par endommager les organes (Koen, 2006).

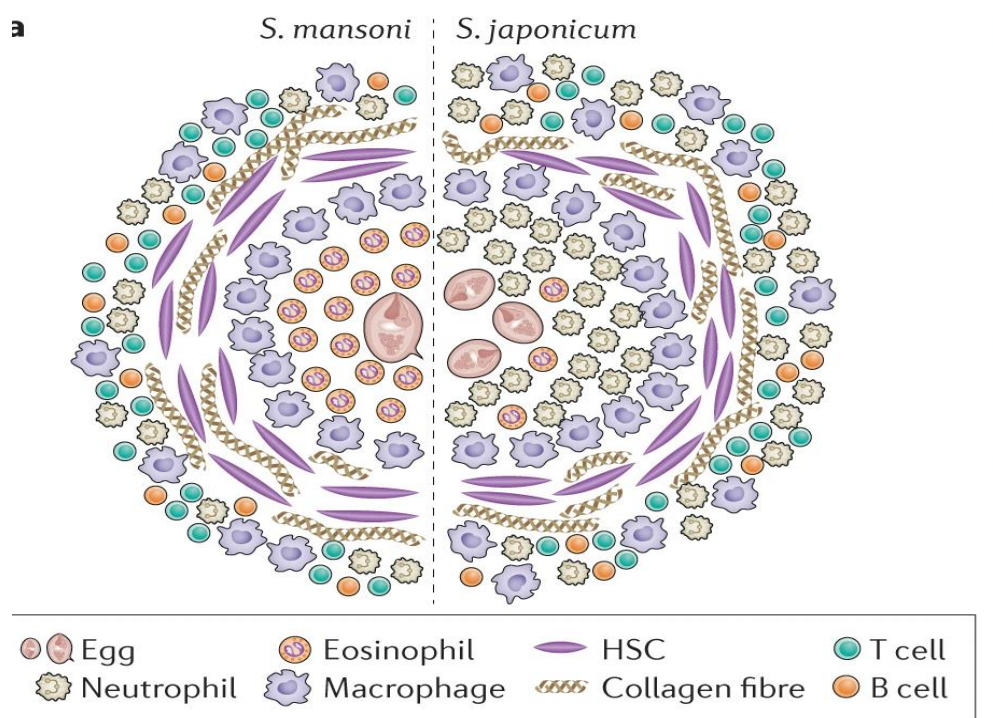


Figure 10 : Des granulomes se forment autour des œufs piégés dans le tissu hépatique (McManus et al., 2018)

L'immunogénicité des antigènes solubles des œufs entraîne la mobilisation des cellules inflammatoires vers le site où les œufs se logent dans les tissus, et stimulent une explosion oxydative. Les cellules inflammatoires libèrent ainsi des espèces réactives de l'oxygène (ROS) comprenant l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène (Gordon and McLaren, 1988).

Les activités des ROS générés sont connues pour être essentielles à la promotion des tumeurs car elles se lient sans distinction aux macromolécules telles que l'ADN et peuvent ainsi induire des mutations oncogènes.

IV. Immunologie

1. Interactions hôte-parasite

La pénétration des cercaires dans la peau de l'hôte induit l'afflux de neutrophiles (Paveley *et al.*, 2011), ainsi que l'activation des macrophages résidents, des cellules de Langerhans (Kumkate *et al.*, 2007) et des cellules dendritiques (CD) (Winkel *et al.*, 2018). Lors de l'activation par *S. mansoni* cercariae, les macrophages résidents libèrent de l'IL-10, tandis que les CD produisent de l'IL-6, IL-12p40, TNF- α pour activer la réponse immunitaire adaptative dans les ganglions lymphatiques drainants de la peau (sdLN) (Mountford *et al.*, 2001) ; (Paveley *et al.*, 2011). Pour cela, les CD augmentent l'expression de HLA-DR, CD80, CD86, PDL-1 et PD-L2, interagissent avec les cellules T et coordonnent la polarisation Th2 (Winkel *et al.*, 2018). De plus, les antigènes des cercaires sont internalisés par les macrophages et influencent les réponses des cellules CD4 + IL-4 + T dans le sdLN (Paveley *et al.*, 2011). De plus, les larves atténuées par les radiations (RA) de *S. mansoni* induisent la production d'IL-12 par les cellules cutanées CD11c + , F4/80 + qui entraînent une réponse protectrice (Hogg *et al.*, 2003).

Les cercaires qui se transforment en schistosomules migrent à travers la peau et entrent dans la circulation (Schwartz and Fallon, 2018). Les effecteurs antihelminthiques sont activés pour tuer les schistosomules en migration, tandis que le microenvironnement pulmonaire constitue un site efficace pour l'élimination des larves (Schwartz and Fallon, 2018). Les macrophages et les éosinophiles exprimant Fc γ RI reconnaissent les IgE et induisent une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) envers les larves (Dombrowicz *et al.*, 2000).

Au fur et à mesure que les schistosomules survivants deviennent des adultes dans l'intestin ou la vessie, l'hôte s'adapte aux défis imposés par la charge de vers adultes et la ponte des œufs. La lysophosphatidylcholine (LPC) dérivée de *S. mansoni* active les éosinophiles via

TLR2 (Magalhã *et al.*, 2010). Les métalloprotéinases (MMP), les histamines et les collagénases libérées par les éosinophiles contribuent au remodelage des tissus (Ariyaratne and Finney, 2019), tandis que le facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF) stimule la production d'IL-5 et l'éosinophilie pendant la schistosomiase (Magalhaes *et al.*, 2009).

L'infection à *Schistosoma* induit la libération des alarmines IL-33 (Peng *et al.*, 2016), TSLP et IL-25 (Cook *et al.*, 2011); (Vannella *et al.*, 2016). IL-33 favorise le développement de CD4 + IL-5 + ; Cellules IL-10 + et IL-13 + Th2 (Yu *et al.*, 2015). La fibrose hépatique induite par *S. mansoni* n'est pas affectée par le manque de signalisation TSLP, IL-25 et IL-33 individuellement, mais la perturbation de la signalisation par les trois médiateurs a réduit la fibrose hépatique, les éosinophiles et les cellules lymphoïdes innées (ILC)-2 dans le foie de souris (Vannella *et al.*, 2016). Par rapport aux cellules CD4 + T, les ILC2 produisent des niveaux élevés d'IL-13, mais pas d'IL-4, tandis que l'IL-25 déclenche une fibrose médiée par IL-13 + ILC2 dans le poumon après injection d'œufs de *Schistosoma* (Hams *et al.*, 2014).

La signalisation par IL-13 et IL-4 a été associée à la gravité de la schistosomiase et de la fibrose. En effet, des niveaux élevés d'IL-13 chez les patients atteints de schistosomiase chronique et de fibrose hépatique sont en corrélation avec la progression de la maladie (Mutengo *et al.*, 2018). De plus, la signalisation IL-4R α était associée à la formation de granulomes et à la pathogénèse de la vessie après injection d'œufs de *S. haematobium* (Mbanefo *et al.*, 2020).

Les granulomes vésicaux de *S. haematobium* sont dominés par les cellules CD68 + (macrophages syncytiaux) (Fu *et al.*, 2012). Le pic de dépôt de collagène est en corrélation avec la production de MIP-1 α et de CXCL1 dans l'infection à *S. haematobium* (Fu *et al.*, 2012). L'activation innée des cellules immunitaires se traduit par une forte régulation à la hausse des gènes composant un réseau d'immunité innée. Les monocytes et les macrophages jouent un rôle essentiel dans la formation des granulomes et la régulation immunitaire. De nombreuses molécules et mécanismes façonnent leurs phénotypes et leurs fonctions au cours de l'infection par *Schistosoma* et seront discutés dans les sections suivantes.

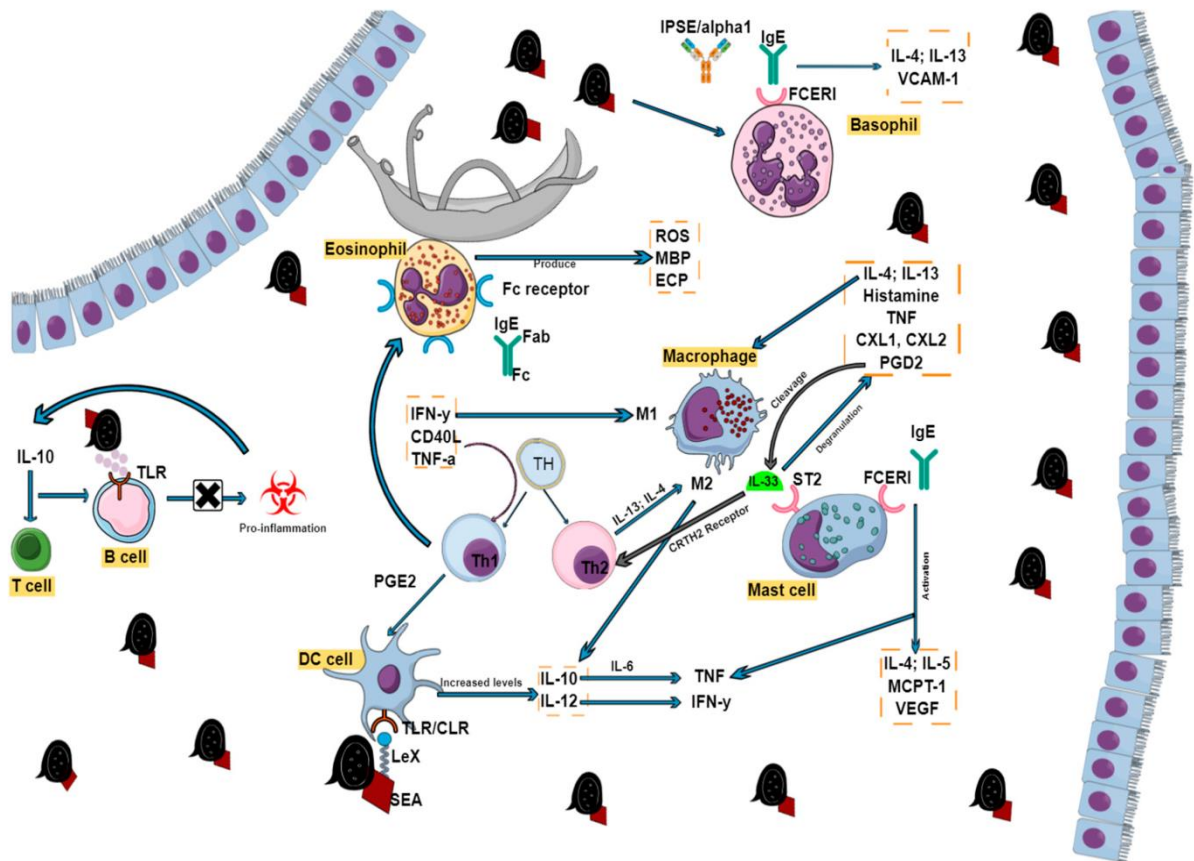


Figure 11 : Activation des cellules effectrices lors d'une infection par schistosomes (Masamba and Kappo, 2021)

La présence de cellules inflammatoires sous forme de lymphocytes (cellules B et T), de macrophages, d'éosinophiles, de cellules dendritiques, de mastocytes et de basophiles jouent tous un rôle crucial dans la progression de la maladie. Divers récepteurs et cytokines pilotent leurs fonctions, qui peuvent parfois se chevaucher mais sont tout de même interconnectée (Masamba and Kappo, 2021).

2. Système immunitaire des gastéropodes

Les escargots utilisent une grande variété de facteurs humoraux et cellulaires pour lutter contre les infections à schistosomes, dont beaucoup s'intègrent les uns aux autres pour faciliter la destruction des parasites. Les facteurs humoraux sont en grande partie composés de PRR (Pattern Recognition Receptors) mais comportent également des composants cytotoxiques tels que la biomphalysine. Le bras cellulaire de la réponse immunitaire comprend des granulocytes de *B. glabrata* Bg TLR (toll-like receptors), qui enveloppe les schistosomes envahissants, et des hyalinocytes, qui se concentrent apparemment sur la production de facteurs humoraux et de molécules de signalisation cellulaire (A). Les

parasites utilisent le mimétisme moléculaire en utilisant des molécules de surface et des produits E/S qui partagent des schémas de glycosylation observés dans le plasma d'escargot et à la surface des hémocytes circulants. Il a été démontré que le partage de tels schémas de glycosylation était en corrélation avec la survie pendant l'infection, suggérant que ces épitopes partagés aident les schistosomes à éviter la reconnaissance au sein de l'escargot (B). Le mimétisme moléculaire est également utilisé par la production d'hormones inactivant les cellules immunitaires comme celles produites par l'escargot qui rend les hémocytes normalement mortels inactifs et incapables de tuer les sporocystes envahissants (C). Afin d'éviter la reconnaissance par les récepteurs de reconnaissance des formes de l'hôte, les schistosomes emploient une série très variable de mucines polymorphes. Ces mucines sont reconnues par l'hôte Bg FREP et la nature variable des mucines et des FREP ont permis de comprendre que la reconnaissance réussie des Sm PoMucs par les FREP est un déterminant clé du succès de l'infection. Si l'hôte FREP (Fibrinogen related proteins) peut reconnaître les Sm PoMucs et la surface d'un sporocyste, ce sporocyste sera probablement tué, tandis qu'avoir un Sm PoMuc méconnaissable conduit à une évasion immunitaire en évitant la reconnaissance de Bg FREP. On pense qu'une telle destruction dépend au moins partiellement d'un complexe humoral Bg FREP/ Bg TEP (thioester containing proteins) /Biomphalysine (D). Afin de générer une mucine de surface très variable, de nombreux processus se produisent pour donner lieu à la quantité considérable de variabilité observée entre les différents sporocystes Sm PoMucs (E). Miracidia utilise une protéine de type allergène de venin qui régule positivement la production d'une métalloprotéinase matricielle de *B. glabrata* (Bg MMP1) (matrix metalloproteinase). Cette métalloprotéinase est supposée faciliter la dégradation des tissus conjonctifs de l'hôte. Une telle dégradation permettrait un mouvement plus facile plus loin dans l'hôte pendant l'infection initiale (F). Les produits E/S issus des sporocystes en développement facilitent la régulation négative des fonctions antiparasitaires clés dans les hémocytes. Alors que certaines de ces protéines ont été identifiées, d'autres restent d'une composition inconnue et sont simplement désignées par leur taille (G). SmLeish-2 libéré par le parasite réduit la motilité des hémocytes et donc régule négativement l'encapsulation du parasite. Cela permet un mouvement et un développement continus du sporocyste au sein de l'hôte.

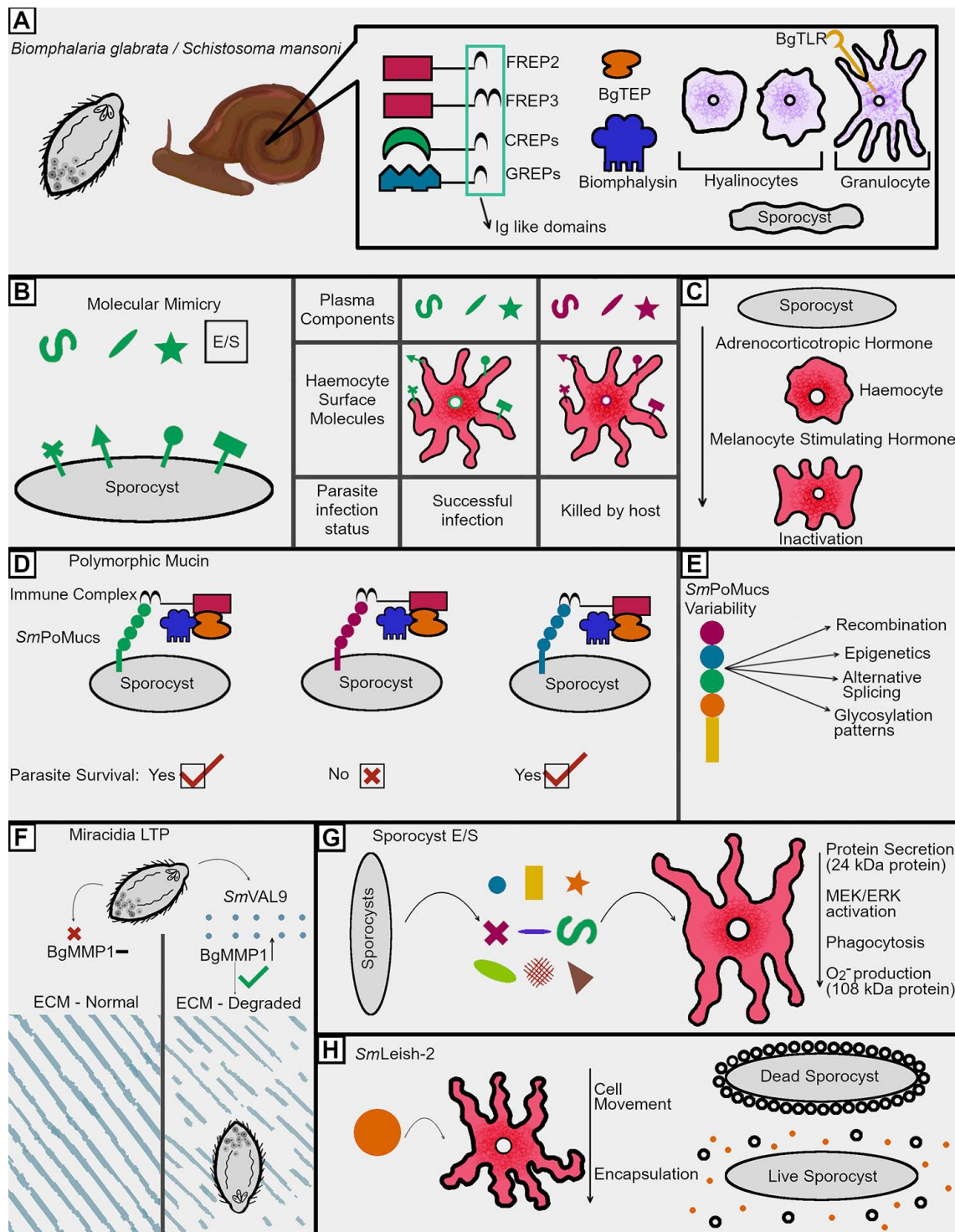


Figure 12 : Tactiques d'immunosuppression chez l'hôte intermédiaire (Hambrook and Hanington, 2021)

A : facteurs humoraux et cellulaires pour lutter contre les infections à schistosomes

B : Les parasites utilisent le mimétisme moléculaire

C : Production d'hormones

D : Camouflage

E : Générer une mucine de surface très variable

F : Miracidia utilise une protéine de type allergène

G : Régulation négative des fonctions antiparasitaires

H : *SmLeish-2* libéré par le parasite

V. Diagnostic

Le diagnostic permet de donner des indicateurs appréciables sur la présence du parasite. Des méthodes directes et indirectes et moléculaires permettent le diagnostic de schistosomiase.

1. Diagnostic direct

Le diagnostic direct repose principalement sur le diagnostic parasitologique, basé sur la recherche des œufs dans les urines et les selles. Il existe deux techniques :

1.1. Diagnostic parasitologique

La détection directe des œufs de schistosomes dans l'urine (c'est-à-dire *S. haematobium*) et des échantillons de selles (par exemple *S. mansoni* et *S. japonicum*) au microscope est l'approche diagnostique la plus largement utilisée dans les enquêtes épidémiologiques de la schistosomiase.

Une méthode directe couramment utilisée pour le diagnostic de la schistosomiase urogénitale est la méthode standard de filtration d'urine qui implique la détection et la quantification des œufs de *S. haematobium* dans un filtrat de 10 ml d'un échantillon d'urine de mi-journée (Mott *et al.*, 1982; Plouvier and Leroy, 1975). Une autre technique utilisée est la technique de sédimentation elle est basée sur la centrifugation des urines fraîches et l'examen du culot obtenu entre lame et lamelle (Adou-Bryn *et al.*, 1997; Laaziri and Bennouna, 1982).

L'examen peut s'effectuer avec une loupe binoculaire avec éclairage diascopique, ou un microscope (Laaziri and Bennouna, 1982). En période d'invasion aucun diagnostic parasitologique direct n'est possible parce que la ponte ne débute que vers la sixième semaine après l'infestation (Gentilini and Duflo, 1986).

La technique Kato-Katz pour la quantification du nombre d'œufs fécaux, développée par les chercheurs japonais Kato et Miura (1954) et modifiée au début des années 1970 par Katz et ses collègues au Brésil (Katz *et al.*, 1972), c'est la technique la plus largement utilisée dans les enquêtes épidémiologiques relatives à la schistosomiase intestinale. Cette technique est simple, mais nécessite un minimum d'équipement de laboratoire et des techniciens de laboratoire bien formés.

1.2. Biopsies

En cas d'examens d'urines et de selles négatifs, des biopsies rectales (préférentiellement) et vésicales sont plus performantes. Les fragments tissulaires, écrasés entre lame et lamelle, sont immédiatement examinés au microscope. La forme des œufs et la position de l'éperon permettent d'identifier l'espèce.

2. Diagnostic indirect

Il est basé en général sur la détection des anticorps ou des antigènes circulants.

2.1. Détection des anticorps

Les techniques sérologiques permettent souvent une orientation diagnostique de bonne valeur, aboutissant parfois à la décision thérapeutique malgré l'absence de preuve parasitologique directe (Bierman *et al.*, 2005). La recherche d'anticorps sériques spécifiques apparaît progressivement 4 à 6 semaines après le bain contaminant.

Le diagnostic indirect des bilharzioses ne peut être correctement réalisé qu'en associant si possible plusieurs techniques utilisant des antigènes différents (parasite entier, antigènes purifiés voire recombinants). On peut citer l'immunofluorescence (IFI), l'hémagglutination, l'ELISA, l'électrosynérèse, l'immunoblot (Cesari *et al.*, 2010), mais il s'agit de réactions du groupe « bilharziose », avec parfois des réponses faibles ou nulles, en raison de l'utilisation de *S. mansoni* comme antigène, surtout en cas d'infestation ancienne (Kato-Hayashi *et al.*, 2010). Ces méthodes peuvent atteindre un degré élevé de sensibilité et de spécificité à condition d'utiliser l'antigène approprié (Ambroise-Thomas *et al.*, 1981; Bernard *et al.*, 2000; Cesari *et al.*, 2010).

Les méthodes immunologiques peuvent donner une sensibilité plus élevée, en particulier pour la détection des anticorps. Cependant, la spécificité peut être un problème pour la détection des anticorps, et comme la détection des anticorps n'est pas quantitative, il est difficile de différencier les infections légères des infections lourdes. De plus, les taux d'anticorps restent élevés pendant des périodes prolongées après le traitement, ce qui représente un dilemme diagnostique : l'incapacité à différencier les infections actives des infections guéries. Enfin, il pourrait y avoir un degré élevé de réactivité croisée dans des contextes où coexistent des infections à schistosomes et à d'autres trématodes (Bergquist *et al.*, 2009).

2.2. Détection des antigènes circulants

Différents antigènes sont mis en évidence, mais qui ne permettent pas de différencier les espèces de schistosomes (Al-Sherbiny *et al.*, 1999). Au cours des dix dernières années, plusieurs groupes de recherche ont décrit des titrages permettant de détecter différents antigènes circulants, les tests les mieux étudiés et les plus largement évalués sont ceux qui reposent sur la détection de deux antigènes glyco-conjugués associés à l'intestin du parasite : le CAA (antigène anodique circulant, Il s'agit d'un antigène thermostable, retrouvé dans les sérums et les urines où sa concentration est proportionnelle à la charge parasitaire) et le CCA (antigène cathodique circulant) il est excrété dans les urines à un taux proportionnel au nombre d'œufs éliminés et peut y être détecté à l'aide d'une bandelette réactive (dipstick-

assay) (van Dam *et al.*, 2013). Cet antigène de nature polysaccharidique, également thermostable, a été mis en évidence au niveau des cellules épithéliales de l'intestin des schistosomes adultes (Al-Sherbiny *et al.*, 1999). Ces deux antigènes sont spécifiques du genre *Schistosoma* (De Gentile *et al.*, 1996). Ils peuvent être détectés dans le sérum et l'urine des sujets infectés avec une très forte spécificité et une sensibilité satisfaisante, ils semblent être de bons marqueurs de la bilharziose quelle que soit l'espèce en cause (Van Etten *et al.*, 1994).

Détection d'antigènes schistosomiques, tels que les antigènes anodiques circulants (CAA) et les antigènes cathodiques circulants (ACC) (Van Lieshout *et al.*, 2000) ou l'antigène d'œuf soluble (SEA) de *S. mansoni* (Chand *et al.*, 2010) dans le sang ou l'urine, en utilisant des dosages immuno-enzymatiques (ELISA) présentent plusieurs avantages par rapport à la détection des anticorps. Plus particulièrement, les infections actives peuvent être facilement mises en évidence. Par conséquent, cette approche est utile pour les essais d'efficacité des médicaments anthelminthiques en raison de sa spécificité élevée.

La détection d'antigènes circulants par ELISA-sandwich est actuellement pratiquée par un nombre limité de laboratoires (Dömling and Khoury, 2010),

La présence de CAA ou de CCA est une indication d'une infection active établie avec la présence de vers vivants, et les antigènes circulants peuvent être détectés avant que les vers aient commencé à produire des œufs (Van Dam *et al.*, 1996). Les niveaux d'antigènes sont bien corrélés avec l'intensité de l'infection (Van Lieshout *et al.*, 1995), et les dosages des antigènes circulants se sont avérés très précieux en tant qu'outils de recherche en épidémiologie de la schistosomiase. Cependant, ces tests peuvent être moins adaptés au diagnostic dans les zones à faible endémicité et chez les voyageurs, qui sont susceptibles d'avoir très peu de vers (Van Lieshout *et al.*, 1997).

Dans ce contexte, différents tests de diagnostic rapide ont été développés. Un test prometteur est basé sur la détection du CCA dans l'urine pour le diagnostic de la schistosomiase. Le principe du test repose sur un dosage à flux latéral utilisant une bandelette de nitrocellulose de l'échantillon avec un conjugué de carbone colloïdal d'anticorps monoclonaux anti-CCA (Van Dam *et al.*, 2004).

2.3. PCR

La détection de l'ADN de schistosome basé sur la caractéristique des séquences nucléotidiques est une meilleure approche de diagnostic (Amarir *et al.*, 2014).

Pour les niveaux de faible intensité, la PCR peut être bénéfique. La PCR a une sensibilité et une spécificité suffisantes pour la détection des œufs de schistosomes chez les mammifères.

La PCR sera utile pour diagnostiquer la schistosomiase à l'avenir (He *et al.*, 2018). La détection par PCR de l'ADN parasitaire dans les selles (Meurs *et al.*, 2015) ou l'urine (Obeng *et al.*, 2008) est plus sensible (He *et al.*, 2018) que les méthodes parasitologiques et maintenant de plus en plus utilisée pour le diagnostic dans les milieux à ressources élevées de *Schistosoma spp.* L'ADN peut également être détecté dans des prélèvements vaginal et des liquides céphalo-rachidien pour le diagnostic de schistosomiase urogénitale (Weerakoon *et al.*, 2015). L'analyse PCR multiplex, qui comprend la détection de plusieurs parasites intestinaux dans un seul échantillon de selles, peut être un avantage lors du diagnostic des infections chez les voyageurs (Cnops *et al.*, 2012).

3. Examens complémentaires

Quand la parasitose est au stade de complications, des examens spécifiques des organes concernés sont inclus dans le bilan, notamment des examens d'imagerie parmi lesquels le scanner et l'échographie.

3.1. Diagnostic endoscopique

L'endoscopie peut aider au diagnostic de la bilharziose uro-génitale de 2 manières (Chatelain, 1977) :

- Par la vision directe des lésions de la paroi vésicale, dont certaines son absolument spécifiques et ne peuvent laisser sur leur nature aucun doute à l'urologue.
- Par prélèvements biopsiques, apportant la certitude anatomopathologique.

3.2. Radiographie

La radiographie d'abdomen sans préparation peut révéler des calcifications de la vessie : soit partiellement, en coquille d'œuf, soit complète, donnant l'image de « vessie porcelaine », image très caractéristique de vessie bilharzienne (Akpatá *et al.*, 2015; Barata *et al.*, 1999).

3.3. Echographie

L'échographie pelvienne montre des épaisissements irréguliers de la paroi de la vessie, des polypes sessiles ou pédiculés, ou encore des tumeurs végétantes (Hatz, 2001).

3.4. Cystoscopie

La cystoscopie, réalisée en préopératoire, permet de voir *in situ* les lésions responsables, classées en trois stades :

- muqueuse vésicale érythémateuse avec de fins points blancs « en sucre en poudre » (correspondant à des granulomes bilharziens) ;
- muqueuse congestive avec des lésions érythémateuses centrées par un centre blanc « en grain d'acné » ;

- tumeur framboisée sessile ou pédiculée, saignant au contact, cystite hémorragique pseudo-membraneuse ou ulcéreuse évoquant une néoplasie.

3.5. Echotomographie

L'échotomographie permet de repérer les papillomes vésicaux ou les dilatations calicules au niveau des reins (Bonnard *et al.*, 2011).

3.6. Recto-sigmoidoscopie

La recto-sigmoidoscopie permet de mettre en évidence des lésions quelle que soit l'espèce en cause, localisé dans les 20 derniers centimètres du côlon (Colebunders *et al.*, 1988).

3.7. IRM

En cas d'atteinte neurologique, la myélographie visualise un rétrécissement ou un blocage de la circulation du liquide céphalo-rachidien et l'IRM peut déceler des petits granulomes (Masi, 2018).

VI. Contrôle de la maladie

L'objectif prioritaire de la lutte antibilharzienne est la rupture de la chaîne de transmission en intervenant au niveau des différents éléments du cycle sur le couple homme-mollusque (Ripert *et al.*, 1998).

1. Traitement

1.1. Produits classiques

Les interventions basées sur la chimiothérapie pour la réduction rapide de la morbidité liée aux infections et des prévalences communautaires restent le pilier actuel du contrôle de la schistosomiase et d'autres helminthiases (Fenwick, 1989; Hotez *et al.*, 2014; Savioli *et al.*, 2009).

En mai 2001, la 54^e Assemblée Mondiale de la Santé (AMS) a recommandé l'utilisation généralisée de la chimioprévention comme élément central de la lutte contre la schistosomiase et les géohelminthiases.

Toute bilharziose évolutive doit être traitée afin d'éviter le risque de complications, le traitement idéal de la bilharziose urinaire devrait avoir trois buts :

- tuer les schistosomes adultes ;
- traiter les conséquences de la fibrose due aux réactions provoquées par les œufs ;
- empêcher la réinfection de l'homme en pays d'endémie.

1.1.1. Praziquantel (Biltricide®)

Le médicament de choix contre la schistosomiase est le praziquantel (Doenhoff *et al.*, 2008; Fenwick *et al.*, 2003; Utzinger and Keiser, 2004). Le praziquantel est généralement

administré en une dose orale unique de 40 mg/kg de poids corporel. Le praziquantel est efficace contre les six espèces de schistosomes humains et présente un bon profil d'innocuité ; Cette molécule aurait un effet sur les canaux calciques de la membrane du tégument et des cellules musculaires, provoquant des dommages du tégument et une libération massive des antigènes solubles des schistosomes à la surface du tégument du ver, ce qui rend ce dernier susceptible à la réaction immunitaire.

Il faut éviter la prescription de ce médicament pendant la phase d'invasion, celui-ci pouvant alors déclencher des manifestations allergiques ou toxiques graves de type encéphalites (Jaureguiberry *et al.*, 2005).

1.1.2. L'oxaminiquine

L'oxaminiquine a été largement utilisée pour le traitement de la schistosomiase mansoni, en particulier au Brésil (Araújo *et al.*, 2008), produisant généralement un taux de guérison > 70 %. Cependant, l'oxaminiquine n'est pas active contre les espèces de schistosomes autres que *S. mansoni* (Fenwick and Webster, 2006).

1.1.3. Métritonate

C'est un médicament possible, sûr et peu coûteux pour le traitement des infestations à *Schistosoma haematobium*. Il n'est quasiment plus utilisé pour le traitement de masse, mais reste très intéressant pour le traitement de quelques maladies. Il est présenté en comprimés dosés à 100 mg. Il s'administre à la dose de 7,5 à 10 mg/kg en 2 prises à 15 jours ou 3 semaines d'intervalle.

Le métritonate est actif contre *S. haematobium* mais ne figure plus sur la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS (Danso-Appiah *et al.*, 2004; Feldmeier and Chitsulo, 1999).

1.1.4. Autres médicaments

D'autres médicaments tels que l'amodiaquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) ont également été étudiés pour leur efficacité contre les schistosomes. Le médicament antipaludique méfloquine a été décrit comme ayant une activité *in vitro* et *in vivo* contre *S. mansoni* (Keiser *et al.*, 2009). Les essais de preuve de concept ont montré des résultats intéressants, en particulier lorsque la méfloquine était associée à d'autres médicaments (Keiser and Utzinger, 2010). Certains chercheurs ont montré que des associations médicamenteuses (par exemple praziquantel + artéméther, SP + artéméther, amodiaquine + artéméther) pourrait produire des taux de guérison plus élevés qu'un seul traitement médicamenteux. Les médicaments susmentionnés sont généralement bien tolérés (Keiser and Utzinger, 2007; Utzinger *et al.*, 2007).

1.1.5. Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action des deux principaux antiparasitaires (praziquantel et oxamniquine) sont très différents. Le praziquantel interfère probablement avec l'activité musculaire du parasite, provoquant une paralysie et empêchant sa liaison avec le tissu hôte. Il provoque également un déséquilibre électrolytique et conduit à la destruction du schistosome (Xiao *et al.*, 1985). L'oxamniquine agit par son effet anticholinergique. Il peut inhiber de manière irréversible les enzymes qui synthétisent les acides nucléiques (Cioli *et al.*, 1995).

1.1.6. Limitation

Le praziquantel n'a aucun effet sur les schistosomes immatures et ne peut empêcher la réinfection ni modifier le cycle de vie des schistosomes (Ross *et al.*, 2015). En outre, il y a eu des rapports d'infections à *S. mansoni* et *S. haematobium* qui sont soit peu ou pas sensibles au praziquantel dans des zones où il y a eu une forte utilisation du médicament. De plus, certaines preuves expérimentales chez la souris indiquent que les parasites schistosomes résidant chez les souris qui ont reçu des traitements répétés au praziquantel *in vivo* sont devenus des vers adultes qui avaient une sensibilité réduite aux médicaments ; ce phénomène semble s'amplifier à chaque génération de vers (Pica-Mattoccia *et al.*, 2009). De plus, les vers schistosomes tolérants aux médicaments ont des niveaux accrus de glycoprotéine P (Messerli *et al.*, 2009), ce qui peut être corrélé à une efficacité réduite du médicament, car l'expression accrue de ce membre de la superfamille de protéines de la cassette de liaison à l'ATP est connue pour être associée à une multirésistance aux médicaments dans les cellules tumorales. Cependant, il n'y a pas de confirmation claire que la résistance au praziquantel cliniquement pertinente s'est développée, sur la base d'un nombre considérable d'études dans différents contextes endémiques, qui n'ont indiqué aucune perte d'efficacité chez les personnes atteintes de schistosomiase qui ont reçu plusieurs cycles de traitement pendant de nombreuses années (Wang *et al.*, 2012).

La plupart des médicaments anthelminthiques ont connu une baisse de prix substantielle au cours des dernières années. Par exemple, praziquantel et oxamniquine. Cependant, ces médicaments offrent un choix limité car aucun des composés n'a un large spectre de parasites et ils ont été pour la plupart développés il y a des décennies (Utzinger *et al.*, 2007). En effet, il y a un besoin urgent de développer rapidement de nouveaux médicaments sûrs et efficaces pour s'ajouter à l'option de traitement existante pour la schistosomiase. Il est encourageant de noter que de nouveaux efforts sont en cours pour évaluer des alternatives.

1.2. Produits alternatifs

Malgré l'utilisation historique de ces schistosomicides, des effets secondaires tels que le goût métallique dans la bouche, douleurs abdominales, diarrhée, asthénie, maux de tête, vertiges, diminution de l'efficacité thérapeutique et résistance ont été rapportés.

Dans ce contexte, la recherche de médicaments nouveaux et efficaces avec moins d'effets secondaires est nécessaire. Ainsi, les agents actifs d'origine végétale qui sont abondants en nombre et en diversité dans de nombreux pays touchés, pourraient être une alternative prometteuse contre la bilharziose et d'autres maladies parasitaires (Balahbib *et al.*, 2020a) ;(Balahbib *et al.*, 2020b), (Balahbib *et al.*, 2019).

Selon Ali *et al.* plusieurs espèces végétales ont été utilisées dans différentes régions du monde pour le traitement de la bilharziose, notamment *Allium sativum* , *Chenopodium ambrosoides* , *Curcubitapepo* , *Olea europaea* , *Mentha crispa* , *Citrus reticulata* (Ali *et al.*, 2015), (Ali, 2011), et des produits phytopharmaceutiques tels que la berbérine et lapachol (Ali, 2011) ; (Allegretti *et al.*, 2012). Cependant, de plus en plus d'études ont démontré l'importance des espèces végétales endémiques et de leurs dérivés avec une action spécifique contre le genre *Schistosoma* ou contre l'un de leurs hôtes intermédiaires. Ces espèces végétales endémiques et leurs dérivés peuvent servir d'agents prophylactiques et/ou curatifs dans les pays où elles se trouvent.

2. Prophylaxie

Généralement, la stratégie de lutte contre la schistosomiase est axée sur 3 principes fondamentaux :

- la lutte contre le parasite par le dépistage et le traitement ;
- la lutte contre le mollusque hôte intermédiaire par des actions physiques, chimiques ou biologiques.
- l'éducation sanitaire des populations exposées.

2.1. Lutte contre l'hôte intermédiaire

La lutte contre les mollusques, hôte intermédiaire de la bilharziose, a une action bénéfique sur l'interruption de la transmission.

Les moyens actuellement disponibles pour détruire ce mollusque sont :

2.1.1. Lutte écologique

consiste à détruire le mollusque en modifiant le biotope dans lequel il vit par des actions physiques pour le rendre impropre à son installation et sa prolifération (Organisation mondiale de la Santé, 1976).

Au Maroc, plusieurs techniques mises en place par différents chercheurs, ont permis une réduction importante des mollusques et l'amélioration de la qualité de l'eau des canaux :

- Le broissage des bordures des puisards après chaque irrigation a entraîné une réduction significative des bulins (Khallaayoune and Laamrani, 1995).
- L'entretien périodique des différentes structures du réseau du Gharb (dévisage et désherbage) a entraîné l'élimination totale du bulin.
- Khallaayoune et al. ont montré au cours d'une étude effectuée à la Tessaout Amont, en 1998, que la couverture de quelques puisards avec des dalles en ciment a permis une réduction significative notable du bulin (Khallaayoune *et al.*, 1998).

2.1.2. Lutte biologique

La lutte biologique principalement basée sur l'introduction de prédateurs naturels (autres mollusques), en remplaçant les hôtes intermédiaires sensibles par d'autres moins susceptibles à l'infection dans les zones endémiques (Kaya and Mitani, 2000). Une autre méthode consiste à détruire les végétaux dont se nourrissent les mollusques (Kanereland ., 2011 ;(Upatham, 1986).

2.1.3. Lutte chimique

repose sur la destruction de l'hôte intermédiaire en introduisant dans les cours d'eau des molluscicides ; soit d'origine chimique (Niclosamide ou Bayluscide®) soit d'origine végétale tel que l'Endod (Madhina and Shift, 1996).

Les sels métalliques tels que le sulfate de cuivre ont été les premiers agents molluscicides utilisés. Cependant, au fil du temps, ils ont provoqué de graves déséquilibres écologiques puisqu'ils ont limité la croissance des algues qui servaient de nourriture aux poissons (QUI. 1993).

Le niclosamide est un médicament de choix pour contrôler les mollusques impliqués dans le cycle de la schistosomiase. Il est également utilisé comme vermifuge chez l'homme (QUI. 2019). Cette substance agit en inhibant la phosphorylation anaérobie de l'adénosine diphosphate (ADP) par les mitochondries des mollusques, bloquant ainsi le processus d'obtention d'énergie dépendant de la fixation du CO₂ (Weinbach, 1969). En plus des problèmes mentionnés ci-dessus, le niclosamide est coûteux et facilement dégradé sous la lumière du soleil (QUI. 2006).

2.2. Lutte contre le parasite

2.2.1. Dépistage

Le dépistage des cas de schistosomiase a pour but de mesurer l'importance de la maladie et connaître la prévalence et l'incidence pour délimiter les foyers d'infection existants.

Le dépistage s'effectue selon trois procédés :

- Dépistage sélectif actif : la recherche est initiée par le système sanitaire. Il vise à diagnostiquer et traiter les cas présents dans une population.
- Dépistage sélectif passif : (dépistage suite à une consultation spontanée), son objectif est de traiter la partie souffrante de la population qui est supposée être infestée.
- Dépistage de masse : c'est un dépistage actif qui consiste à examiner l'ensemble de la population habitante dans les zones endémiques.
- Un dépistage intensif : s'effectue au niveau des foyers importants de transmission de la maladie.

2.2.2. Traitement de cas

Il peut être :

- Individuel : le traitement seulement des cas dépistés c'est à dire des sujets excréant des œufs de *S. haematobium*.
- Collectif : C'est le traitement de toute la population (ou un sous-groupe) sans diagnostic préalable.

2.3. Education sanitaire

L'éducation sanitaire est la première étape dans la réduction de l'infection et la transmission de la maladie (Uwen *et al.*, 2010). Cela consiste à ne pas se baigner en eaux douces ou saumâtres stagnantes même pour de très courtes et très partielles immersions, les baignades ne devront être acceptées qu'en eau de mer ou en piscines dûment contrôlées (Klotz, 2003).

Elle a pour objectif, de prévenir l'infection des mollusques par l'introduction d'une hygiène urinaire et des mesures d'approvisionnement en eau potable avec l'installation de points d'adduction d'eau. L'amélioration du niveau socio-économique est donc un facteur indispensable du succès de la lutte contre la bilharziose.

2.4. Vers la mise au point d'un vaccin

La vaccination contre les schistosomiasés humaines représente un espoir ancien que l'on peut considérer, sans optimisme excessif, comme étant en cours de concrétisation.

Aucun vaccin contre la schistosomiase n'a encore été accepté pour un usage public. Un candidat vaccin, la protéine recombinante monovalente *S. haematobium* glutathion (S)-transférase (Sh28GST) avec adjuvant (Riveau *et al.*, 2012), a été testé dans un essai clinique de phase III, dont les résultats sont toujours en attente (Mo *et al.*, 2014). Le développement d'un vaccin contre la schistosomiase est entravé non seulement par le financement limité actuel, mais aussi par l'immunologie compliquée associée à la maladie (Bergquist *et al.*, 2016). Les réponses protectrices en milieu naturel favorisent la production d'IgE ; un vaccin

contre la schistosomiase qui dépend des IgE serait potentiellement problématique et serait probablement affecté par des facteurs réglementaires et de sécurité en raison d'une anaphylaxie potentielle induite par le vaccin (car les IgE sont associées à des réactions allergiques) (Bergquist *et al.*, 2016; McManus and Loukas, 2008). Une approche étape par étape impliquant l'identification d'antigènes protecteurs, la sélection et le clonage des plus prometteurs d'entre eux, puis la garantie de la faisabilité d'une production à grande échelle, a permis d'identifier un grand nombre d'antigènes protecteurs putatifs comme candidats vaccins (Tebeje *et al.*, 2016), la lutte mondiale nécessiterait une approche intégrée à des interventions supplémentaires, y compris des vaccins avec adjuvants appropriés (Mo *et al.*, 2014).

DEUXIÈME PARTIE

Partie expérimentale

Chapitre I : Zone D'étude

Ce travail regroupe trois études parasitologiques et deux études malacologiques, réalisées dans trois zones distinctes. À Tata s'est déroulée l'évaluation des tests de diagnostic de la bilharziose urinaire ; Rabat l'étude de la prévalence de la bilharziose et des parasitoses intestinales chez les étudiants africains immigrants ; et à Fkih Ben Salah l'enquête malacologique moléculaire par PCR DraI/73 et la répartition géographique des gastéropodes vecteurs de la schistosomiase urinaire.

Une enquête malacologique nationale est réalisée sur tous les gîtes des bulins (Hôte intermédiaire du schistosome).

I. Tata

1. Présentation de la province

Cette étude s'est déroulée au niveau de la province de Tata, située au Sud Est du Maroc, elle est délimitée (Figure 13) :

- ✚ au nord par la province de Taroudant
- ✚ au sud –est par les frontières Algéro-Marocaines
- ✚ au sud-ouest par les provinces Assa et Guelmim
- ✚ au Est par les provinces Zagora et Ouarzazate
- ✚ au nord –ouest par la province de Tiznit

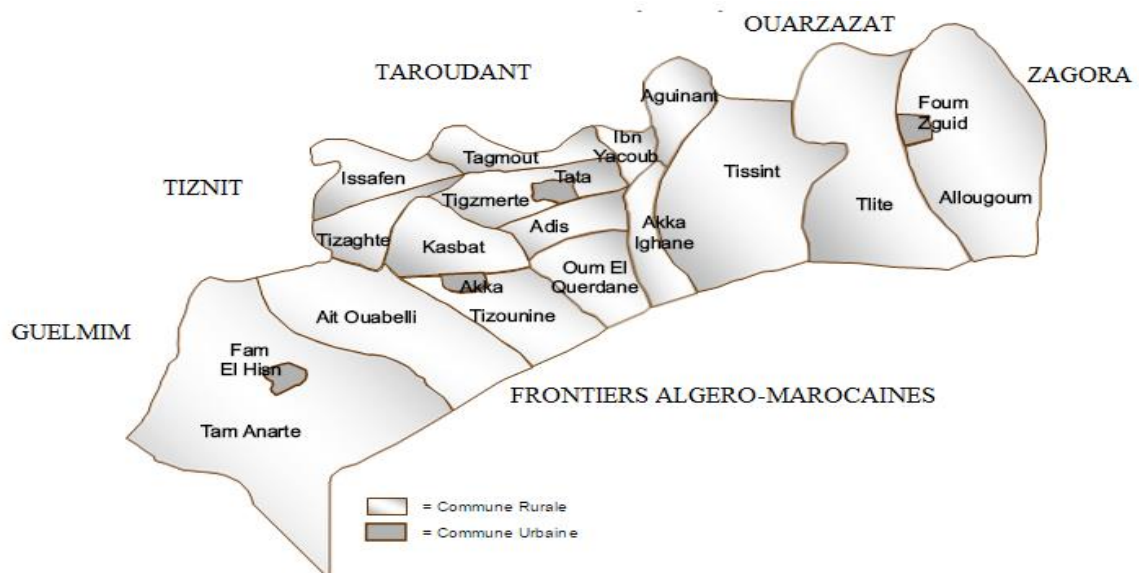


Figure 13 : Carte de la province de Tata (CRI, 2014)

2. Données géographiques

La province de Tata s'étend sur une superficie de 26 000 km² ; soit 3 % de la superficie totale du royaume avec une densité de 5 hab. / km². La population totale de la province est estimée à 126 000 en 2015. Cette population se répartit entre 41 905 citadins soit 33 %, contre 84 095 ruraux ou 58 % de la population totale.

Compte tenu de la situation géographique de Tata, le climat continental de la province se caractérise par :

- ✚ Un été chaud et sec (T° entre 30 et 45 C)
- ✚ L'hiver est froid avec de très faibles précipitations

L'eau souterraine est assez abondante avec les eaux des séguias. Elles sont utilisées par l'ensemble de la population du secteur pour différents usages (irrigation, baignades, etc.).

Eaux superficielles : Le réseau hydrographique est composé par les systèmes Akka et Tata

3. Aspect socioéconomique

L'agriculture est considérée comme l'un des piliers économiques de la région dont la population est traditionnellement, formée d'agriculteurs et d'éleveurs.

L'élevage est l'un des secteurs d'activité reconnus traditionnellement aux habitants de la région. Il est dominant et de type extensif et transhumant, au vu des conditions climatiques et de l'immensité des terrains de parcours.

4. Infrastructure sanitaire

La province médicale de Tata créée en 1982, dispose d'une infrastructure sanitaire qui assure une couverture sanitaire de la population. La province de Tata dispose d'un seul hôpital local, de 06 centres de santé urbains, de 13 dispensaires ruraux, et de 16 centres communaux de santé.

I. Rabat

L'étude de la prévalence de la bilharziose et des parasitoses intestinales chez les étudiants africains immigrants est réalisée au niveau de la Cité Internationale de Rabat qui héberge à peu près 3000 étudiants représentant la majorité des pays de l'Afrique Subsaharienne.

La ville de Rabat est la capitale administrative du Royaume et sa 2ème performance économique après Casablanca. Elle est située sur la côte atlantique. Elle est caractérisée par un climat méditerranéen. La population de la province de Rabat estimée à 577 827 habitants en 2014 dont 12 891 étrangers. Le taux d'urbanisation est de 100 %. La ville dispose d'une infrastructure éducative importante, dont des établissements supérieurs et universitaires .

La Cité Universitaire Internationale de Rabat accueille chaque année des étudiants de diverses nationalités dans la cadre des accords de coopération entre le Maroc et les pays partenaires. Leur mission principale est l'hébergement des étudiants et stagiaires étrangers, retenus par l'Agence Marocaine de Coopération International AMCI.



Figure 14 : Cité Universitaire Internationale de RABAT (AMCI, 2012)

II. Fkih Ben Salah

La province de Fkih Ben Salah est située au centre du Maroc, approximativement entre $32^{\circ}30'3''N$ et $6^{\circ}41'26''W$. La population de cette Province est estimée à 124 079 habitants en 2014. Le climat est continental caractérisé par un froid intense en hiver et été très chaud. La température moyenne annuelle est de $18^{\circ}C$ avec un minimum de $3,5^{\circ}C$ et un maximum de $40^{\circ}C$. Les précipitations surviennent principalement pendant les premiers mois de la campagne agricole, s'étendent jusqu'en mai, et varient entre 100 mm et 600 mm (Figure 15) (HCP, 2018).

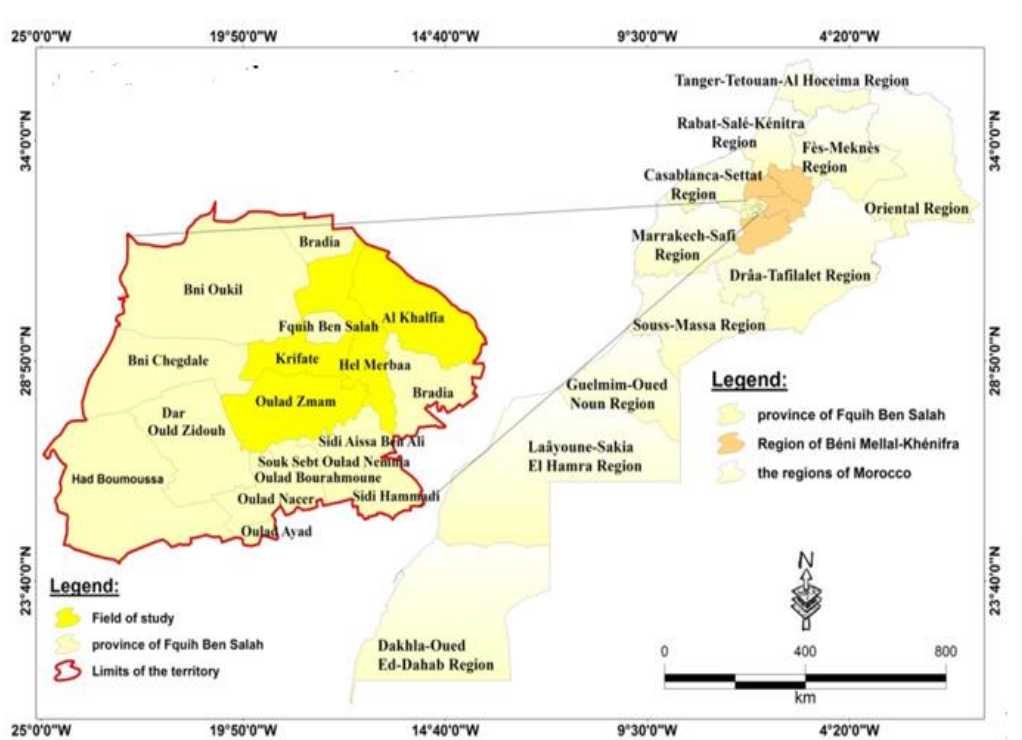


Figure 15 : Les gîtes prospectées dans la province de Fkih Ben Salah

Les sites d'enquête ont été sélectionnés, sur la base des observations préliminaires sur le terrain, tels que les canaux d'eau souvent utilisés pour l'irrigation et les points de contact d'eau évidents où les gens vont régulièrement chercher de l'eau, laver les vêtements, se baigner, nager ou jouer (jeunes enfants) et où il y avait un lavage de voiture et les activités de récolte de sable. Ces sites sont situés dans les localités de Chorfa, kalkha, Ouelad Zmam et Kourifat.

III. Étude national

Regroupe l'enquête des gîtes des gastéropodes au niveau des provinces ayant un passé épidémiologique récent: Béni Mellal, Errachidia, Tata, El Kelaâ des Sraghna, Agadir Idaoutanan et Chtouka Aït Baha (Figure 16) (Tableau 4).

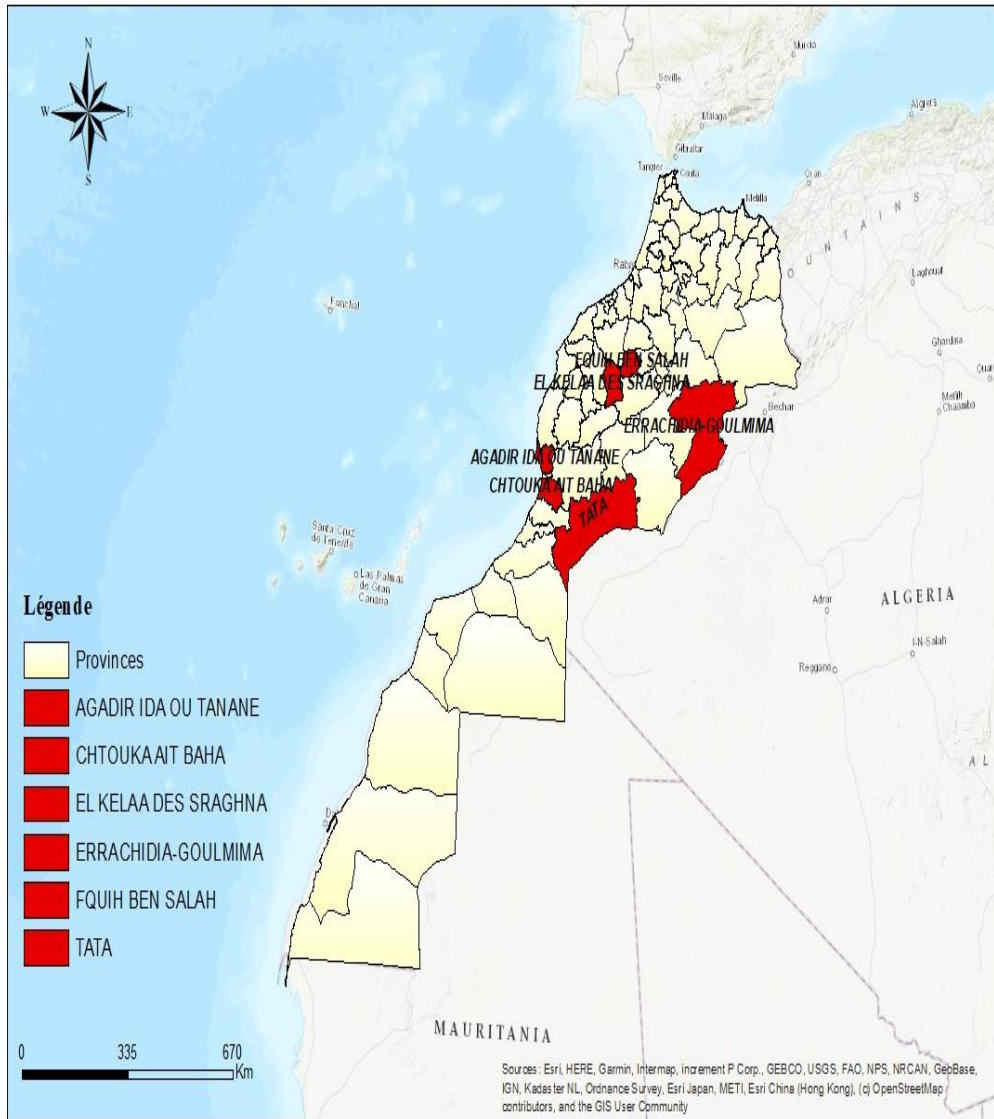


Figure 16 : Zones de l'étude malacologique

Tableau 4: Données sur les provinces prospectées lors de l'étude malacologique nationale

Province	Situation	Total de population		Climat	Précipitations	Température	Source d'eau	Référence
		Rural	Urbain					
Errachidia		224367	194084	Semi-désertique	Moins de 100 mm de pluie par an	31,5°C comme moyenne au mois de Juillet. 5°C comme moyenne au mois de Janvier.	Bassins hydrogéologiques. Oueds ; Khéttaras Barrage Hassan Addakhil	(D R D T, 2019)
Fquih Ben Salah	Centre-ouest de la région Béni Mellal				Variet entre 100 mm et 600 mm	La température moyenne annuelle est de 18°C avec un minimum de 3,5°C et un maximum de 40°C		(HCP, 2018)
Tata		77 021	40 820	Climat saharien continental	Ne dépasse pas 100 mm/an	49°C durant la saison d'été et 12°C en hiver	Eaux des oueds et des eaux souterraines, les crues	(CRI, 2014)
Agadir	Centre-Ouest du Maroc	178 755	421 844	Aride avec un fort ensoleillement influencé par la proximité de l'océan Atlantique	365 mm comme moyenne des 10 dernières campagnes	La moyenne des minimas est de 13,16 °C et celle des maximas est de 24,6 °C		(METLE, 2018)
Chtouka Ait Baha		257 571	113 531	Méditerranéen chaud	Les précipitations sont en moyenne de 353,8 mm.	Température moyenne est de 19,2 C		(Chanchabi, 2018)
Seraghna		383 493	153 995	Climat méditerranéen chaud avec été sec	Précipitations sont en moyenne de 290,6 mm	La température moyenne à El Kelaa des Sraghna est de 19,7 °C		(DRPRMS, 2018)

Chapitre II : Matériel et Méthodes

Le présent travail se focalise sur la vérification de l'interruption de la transmission de la bilharziose au Maroc, par trois études parasitologiques et deux études malacologiques, dans différentes régions, 16 ans après le dernier cas de la bilharziose. Chaque étude peut présenter des arguments nécessaires pour consolider la future certification nationale de l'élimination de la maladie par l'OMS.

Par conséquent, ce chapitre est subdivisé en deux parties : études parasitologiques et études malacologiques.

➤ Études parasitologiques regroupe trois travaux :

- L'évaluation de nouveaux tests de diagnostic de la bilharziose à Tata et estimation de la prévalence de la maladie chez les cas résiduels.
- La prévalence de la bilharziose urinaire chez les étudiants africains immigrants au niveau de la Cité Universitaire Internationale de Rabat.
- L'étude du profil épidémiologique de la bilharziose autochtone, résiduelle, et importées au Maroc depuis 1960.

➤ Études malacologiques regroupe deux travaux :

- Étude malacologique au niveau des provinces de Tata, Béni Mellal, Chtouka Aït Baha, El Kelâa des Sraghna, Errachidia et Agadir Idaoutanan.
- Enquête moléculaire par PCR DraI/73 et la répartition géographique des gastéropodes vecteurs de la schistosomiase urinaire à Fkih Ben Salah, Maroc.

I. Études parasitologiques

1. Évaluation des tests de diagnostic de la bilharziose urinaire à Tata

L'objectif de l'étude est l'évaluation des performances des tests de diagnostic de la bilharziose urinaire ; dosage ultrasensible de l'antigène anodique circulant (CAA) à flux latéral (LF) de phosphore à conversion ascendante (UCP) (UCP - LF CAA), Enzyme lynked Immuno Sorbent Assay (ELISA), LineBlot, et essai d'hémagglutination indirecte (HAI), le deuxième objectif de cette étude est l'estimation de la prévalence de l'infection chez les cas résiduels à Tata 11 ans après la notification du dernier cas.

1.1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude sérologique et parasitologique (examen des urines) descriptive transversale sur la bilharziose résiduelle, réalisée au niveau de la localité « Rahala » à Tata le mois de mai 2015.

1.2. Population d'étude

La liste des sujets ayant une infection ancienne par la bilharziose urinaire au niveau de la localité de Rahala, a été effectuée par l'animateur des maladies parasitaires de la province de Tata. Tous les anciens cas de la bilharziose urinaire ont été informés des objectifs de l'enquête sérologique et la date des prélèvements sérologiques et urinaires. Les sujets absents le jour du dépistage sont considérés comme non-consentants. Tous les anciens cas de la bilharziose ont déjà eu leur traitement anti-schistosomiase dans le passé et sont guéris cliniquement de la maladie.

1.3. Éthique

L'étude pilote réalisée à Tata fait partie des activités de surveillance malacologique du Programme National de Lutte contre la Schistosomiase, soutenu par la Direction de l'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies du Ministère de la Santé. Le consentement éclairé des personnes incluses dans cette étude a été sollicité après explication des objectifs de l'étude; la volonté de participer ou de rejeter la participation, la vie privée et la sécurité des participants ont été respectées.

1.4. Fiche de renseignement

Un questionnaire de chaque sujet dépisté a été rempli minutieusement, portant les données personnelles et cliniques, en plus de l'existence d'antécédents. Les échantillons de sang et urines prélevés sont étiquetés et joints aux questionnaires correspondants aux sujets soigneusement remplies.

1.5. Échantillons biologiques et témoins

1.5.1. Prélèvements sanguins et urinaires

Pour chaque sujet dépisté, 5 ml de sang total ont été prélevés dans un tube sec. La collecte des prélèvements urinaires chez les anciens cas de la bilharziose urinaire a été effectuée, en suivant le protocole décrit dans le guide de la bilharziose (Laaziri and Bennouna, 1982). En effet, avant de prélever les urines, les sujets ont fait un effort physique afin de décrocher les œufs, éventuellement présents, de la paroi de la vessie. Ensuite, 50 ml d'urines ont été récoltés dans des flacons en plastique bien étiquetés (Figure 17).



Figure 17 : Photo de prélèvement du sang

1.5.2. Témoins

Les témoins des études sérologiques :

- Témoins positifs : deux sérums positifs par EITB sont récupérés de l'étude sérologique réalisée en 2009 (Amarir *et al.*, 2011).
- Témoins négatifs : ce sont des prélèvements sanguins des personnes, habitant à Rabat, n'ayant jamais eu la bilharziose, ni contact avec les marais, ni déplacement vers les foyers de la bilharziose.

1.6. Traitement des prélèvements

1.6.1. Urines

Après le prélèvement d'urine, les flacons ont été placés sur une table inclinée pendant 30 min à 2 h. Puis, nous avons pris 2 ml du culot urinaire dans lequel on ajoute deux gouttes du liquide conservateur qui préserve longtemps la qualité du prélèvement. Un litre de produit conservateur contient : 300 ml de formol à 35 %, 100 ml de glycérine et eau distillée QSP pour 1 000 ml, agit sur la vitalité des œufs et inhibe la fermentation des urines, ce qui facilite

leur conservation. Les prélèvements urinaires conservés sont acheminés au laboratoire, à température ambiante, pour la recherche des œufs de *Schistosoma* par examen microscopique. D'autre part, nous avons récupéré 2 ml de dépôt urinaire dans un tube Eppendorf sans conservateur que nous avons congelé et gardé pour des essais de détection des antigènes ultérieurs (UCP-LF CAA) (Figure 18).

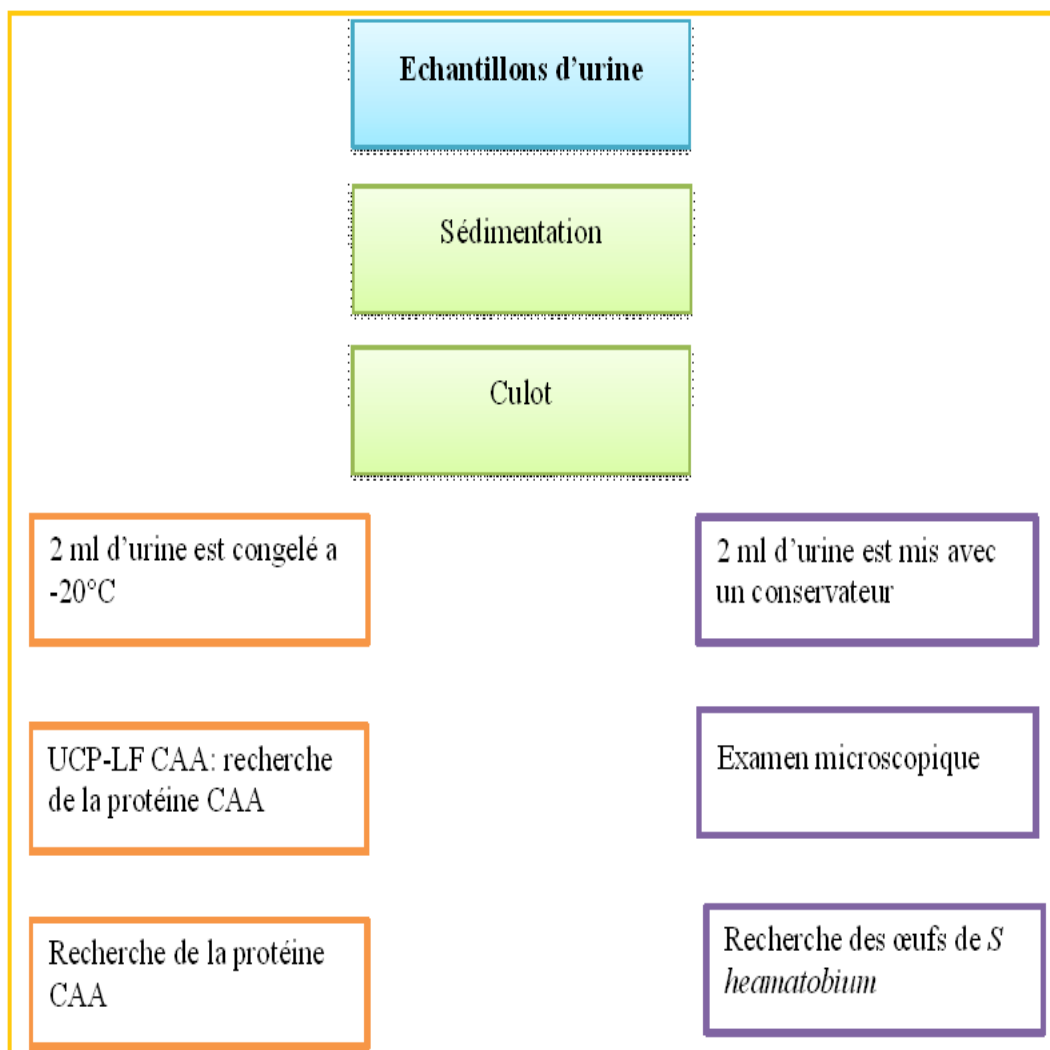


Figure 18 : Protocole de traitement du prélèvement des urines

1.6.2. Sang

Après coagulation du sang dans les tubes secs et centrifugation (3500/min/6min), nous avons récupéré à l'aide d'une pipette 2 ml de sérum dans deux tubes Eppendorf étiquetés (Figure 19).



Figure 19 : Photo des prélèvements du sang dans les tubes secs

1.6.3. Transport

Les échantillons, ont été emballés de façon à éviter un bris éventuel ou une fuite lors du transport. Les échantillons sont acheminés du secteur Rahala de Tata au laboratoire national de parasitologie de l'INH à Rabat, dans des glacières avec une température de 4 °C.

1.6.4. Conservation

De petites aliquotes d'urine (2 ml) et de sérum (1 ml) ont été congelées et conservées à -20°C dans le laboratoire de parasitologie de l'INH, avant d'être transférées au département de parasitologie de l'université Medical Centrale de Leiden (LUMC), aux Pays-Bas pour le test d'antigène anodique circulant CAA.

1.6.5. Envoi des échantillons

Les échantillons des urines (a), conservés à -20 °C, ont été envoyés au laboratoire parasitologie de l'université Medical Centrale de Leiden (LUMC), aux Pays-Bas, pour analyse UCP-LF CAA (detection d'antigène anodique circulant CAA), conformément aux règles internationales.

1.7. Analyse des échantillons

Les examens microscopiques urinaires et les examens sérologiques des échantillons sanguins par l'HAI Fumouz, LineBlot et l'ELISA ont été effectués au laboratoire de la bilharziose de l'Institut National d'Hygiène de Rabat ; tandis que les analyses des urines et des sérums par UCP-LF CAA ont été réalisées au laboratoire de Leiden (Pays-Bas).

1.7.1. Détection des anticorps

1.7.1.1. Hémagglutination indirecte

➤ Principe

HAI BILHARZIOSE FUMOUE, permet la détermination quantitative, par hémagglutination indirecte, des anticorps sériques de malades atteints de la bilharziose à *Schistosoma mansoni* (localisation intestinale), à *Schistosoma haematobium* (localisation urinaire) et à *Schistosoma intercalatum* (localisation rectale). La présence d'anticorps sériques spécifiques entraîne une agglutination des hématies sensibilisées qui se traduit par un voile rouge / marron tapissant la cupule. En l'absence d'anticorps spécifiques, ces hématies sédimentent au fond de la cupule sous la forme d'un anneau.

➤ **Mode opératoire**

Après la préparation d'une dilution mère du sérum à analyser et de contrôles (1/40), 50 µl de tampon phosphate est distribué dans 8 cupules de la microplaque, puis 50 µL de la dilution mère du sérum dans la 1ère cupule. 50 µl de la 1ère cupule (1/80) et mise dans la 2ème cupule, bien mélanger à l'aide de micropipette pour avoir la dilution (1/160) et on procède de suite à des dilutions en cascade jusqu'à la 6ème cupule et rejetant 50 µl de la 6ème cupule. Puis, distribution de 50 µl de la dilution mère du sérum dans la 7ème cupule, mélange avec le tampon et élimination de 50 µl à l'aide de micropipette. Après une agitation des réactifs R1 et R2, on dépose :

- 1 goutte d'hématies sensibilisées (R1) dans les 6 premières cupules
- 1 goutte d'hématies non sensibilisées (R2) dans la 7ème cupule (témoin sérum),
- 1 goutte d'hématies sensibilisées R1 dans la 8ème cupule (témoin réactif)

1.7.1.2. ELISA

➤ **Principe**

ELISA de NovaTec est prévue pour la détermination qualitative des anticorps IgG anti-*Schistosoma* dans le sérum humain ou plasma. Les puits des barrettes de microtitration sont revêtus d'antigènes de *Schistosoma mansoni* pour lier les anticorps correspondants de l'échantillon. Après incubation et lavage, le conjugué protéine A est ajouté et se lie aux complexes antigènes-anticorps. Après lavage en ajoutant le substrat Tétraméthylbenzidine (TMB) qui donne un produit de réaction bleue. Après 10 min d'incubation la réaction est arrêtée par l'acide sulfurique puis on effectue la lecture de microplaque.

➤ **Mode opératoire**

Après la préparation de la paillasse, et la mise du kit à température ambiante, 10 µl d'échantillon sérique est dilué avec 1 ml du diluant du kit ELISA, pour obtenir une dilution au 1/101ème. Les contrôles (positifs, négatifs et cut-off) sont prêts à l'emploi. Ensuite, 100 µl de contrôles et d'échantillons dilués sont mis dans leurs puits respectifs, en gardant un puits pour le blanc substrat (vide) et on couvre les puits. Après une incubation

d'une heure à 37 ± 1 °C, les puits sont lavés 5 fois par 350 µl de solution de lavage effectué (par un appareil de lavage).

Une quantité de 100 µl du conjugué protéine A est ajoutée dans tous les puits sauf le puit de blanc substrat. Après une incubation à température ambiante pendant 30 minutes, et un lavage, on ajoute 100 µl de la solution de substrat TMB dans tous les puits. L'incubation à température ambiante dans l'obscurité dure exactement 15 minutes puis on ajoute 100 µl de la solution d'arrêt dans tous les puits. Enfin l'absorbance de l'échantillon est mesurée au lecteur ELISA à 450/620 nm.

1.7.1.3. Line Blot

➤ Principe

Novaline *Schistosoma mansoni* IgG LineBlot est un test qualitatif de diagnostic sérologique de la bilharziose, il est proposé comme test de confirmation d'un résultat sérologique quantitatif positif ou douteux.

Les bandelettes sensibilisées par l'antigène brut d'œuf soluble et l'antigène cercaires de *Schistosoma mansoni* sont fournies, prêtes à l'emploi, par la société Novatec. Les anticorps anti-*Schistosoma* éventuellement présents dans les sérums des sujets, se fixent sélectivement sur les antigènes présents sur les bandelettes. Le complexe antigène-anticorps est révélé par une coloration suite à l'ajout du conjugué spécifique.

➤ Mode opératoire

Une bandelette sensibilisée par *Schistosoma* est placée dans un canal de la plaque de lineblot. On dépose 1 ml de diluant de l'échantillon et 10 µl de l'échantillon. Après une incubation de 60 minutes à température ambiante sur une table d'agitation (env. 10 rpm), les cupules sont lavées 3 fois par 1 ml de solution de lavage. Pendant chaque lavage on place le plateau d'incubation sur la plate-forme d'agitation pendant 5 min à température ambiante. Une quantité de 1 ml de conjugué anti-IgG est ajouté aux canaux appropriés et incubé à température ambiante pendant 30 minutes sur la plate-forme en secouant environ 10 rpm. Après 3 lavages par 1 ml de solution de lavage on ajoute 1 ml de substrat chromogène TMB. Après incubation de 10 min à température ambiante sur la plate-forme, on arrête la réaction en aspirant le contenu des canaux par une micropipette et en lavant trois fois les canaux par l'eau déminéralisée.

1.7.2. Détection des antigènes

Détection de l'antigène de *Schistosoma* dans le sérum et l'urine par UCP-LF CAA.

Tous les échantillons d'urine et de sérum ont été congelés et transportés dans la neige carbonique au LUMC à Leiden, où ils ont été stockés à -20 °C.

Dans l'ensemble, des échantillons d'urine et de sérum de 37 patients ont été examinés par un test de flux latéral de phosphore (UCP-LF) converti pour le schistosome CAA.

Les échantillons de sérum comprenaient 6 échantillons de contrôle étiquetés T1-6, T1-5 étant des contrôles négatifs et T6 étant un contrôle hautement positif. Les tests au LUMC ont été effectués en anonyme, sans informations spécifiques sur les échantillons.

Les échantillons ont été étudiés par un dosage hautement sensible ; le test SCAA150 pour les sérums et les échantillons d'urine ont été testés avec le test UCAA475, tel que décrit ailleurs ([van Dam et al., 2013](#)). En bref, 150 µL de sérum et 475 µL d'urine ont été dilués avec un volume égal d'acide trichloroacétique (TCA) à 4 % (p/v), centrifugés, puis les surnageants clairs ont été réduits à des quantités 200 et 950 µL pour le sérum et l'urine, respectivement (200 et 950 L pour le sérum et l'urine, respectivement) concentré à 20 µL à l'aide de dispositifs de filtration ultra-centrifuges Amicon de 0,5 ml (colonnes Ultra-0,5 à seuil de 10 kDa, Millipore Corp).

Les échantillons d'urine ont nécessité une étape de chargement car le surnageant de TCA dépassait la capacité de chargement maximale des colonnes de 0,5 ml. Des échantillons concentrés (20 µL) ont été testés un à un avec le test de bandelette UCP-LF CAA comme décrit précédemment ([van Dam et al., 2013](#)) avec une limite inférieure de détection de 2,5 et 0,5 pg/mL de CAA dans le sérum et l'urine, respectivement. Des séries standard de CAA dopées dans du sérum ou de l'urine humaine normale ont été traitées avec les échantillons cliniques permettant une détermination précise des concentrations de CAA.

1.7.3. Étude parasitologique des urines

➤ Principe

Le diagnostic microscopique de certitude de la bilharziose urinaire active repose sur la mise en évidence des œufs du parasite de *Schistosoma* dans les urines.

➤ Mode opératoire

Prélever à l'aide d'une pipette une goutte du culot et l'examiner entre lame et lamelle à l'objectif X10, ou on place le verre de montre directement sur la platine de la loupe pour lecture en utilisant de préférence le grossissement 100 ([Laaziri and Bennouna, 1982](#)). Le diagnostic de certitude de la bilharziose urogénitale se base sur la présence dans les urines d'œufs de *Schistosoma haematobium*. Rincer la pipette, les verres de montre et l'ampoule plusieurs fois à l'eau courante.

1.8. Collecte et analyse des données

Les données recueillies sur les analyses sérologiques et parasitologiques ont été saisies sur logiciel Excel. Les informations et les données ont été analysées par Microsoft Excel et le logiciel SPSS.

2. Prévalence de la bilharziose et des parasitoses intestinales chez les étudiants africains de Rabat

2.1. Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale où on détermine la prévalence de la bilharziose d'importation chez les immigrés africains résidents à la Cité Internationale de Rabat. En outre, une enquête sur les parasitoses intestinales est réalisée. C'est une étude qui s'intègre dans le cadre de la veille et de la surveillance sanitaire des parasitoses au Maroc. La mission d'enquête parasitologique, au niveau de la cité internationale, s'est déroulée en avril 2018.

2.2. Population de l'étude

La population d'étude est représentée par les étudiants africains de la première année, arrivés au Maroc, il y'a deux mois, en Février 2018, et qui peut représenter un indicateur des infections d'importation.

Le médecin chef de la cité internationale et son équipe ont assuré une sensibilisation des étudiants. Notre étude a inclus tous les étudiants volontaires se présentant avec leur passeport ou carte d'identité les 2 jours de l'enquête. Les étudiants absents le jour de l'enquête sont considérés non consentants.

2.3. Éthique

L'étude s'intègre dans le cadre du programme national de la lutte contre la bilharziose pendant la phase de la veille et de la surveillance sanitaire de la schistosomiase. La confidentialité et la sécurité des participants sont assurées. Le consentement des étudiants est obtenu. Les échantillons biologiques seront recueillis en respectant les normes établies par le Ministère de la Santé. Les résultats validés par l'INH seront transmis au médecin chef de la cité internationale afin de prescrire le traitement précoce des cas.

2.4. Questionnaire

Pour chaque participant volontaire, un questionnaire portant les données personnelles, cliniques, épidémiologiques et biologiques est rempli minutieusement après la signature d'une autorisation par le participant qui prouve son accord. Le questionnaire comporte les données suivantes :

- variables socio démographiques : nom, prénom, âge, sexe et adresse ;
- variables cliniques : symptômes urinaires, diarrhée, fièvre ;
- variables CAP (connaissances, attitudes et pratiques) : facteurs d'exposition (natation ou autres), prise antérieure du traitement.

2.5. Prélèvements et étiquetage

Chaque participant est doté de deux pots étiquetés : un pot pour le prélèvement urinaire, et un autre pot pour le prélèvement des selles.

Des explications sont données à chaque participants concernant l'importance de faire des efforts avant le prélèvement urinaire, avoir la totalité des urines matinales et apporter une quantité moyenne des selles dans les plus brefs délais. La collecte des prélèvements urinaires a été effectuée suivant le protocole décrit dans le guide de la bilharziose (Laaziri and Bennouna, 1982).

2.6. Transport

Les prélèvements des selles et des urines sont transportés de la cité internationale le jour même à la fin de la matinée vers l'INH où ils sont conservés et traités.

2.7. Traitement

Dans cette étude de masse, on a traité les selles selon les procédures ci-dessous (figure 20).

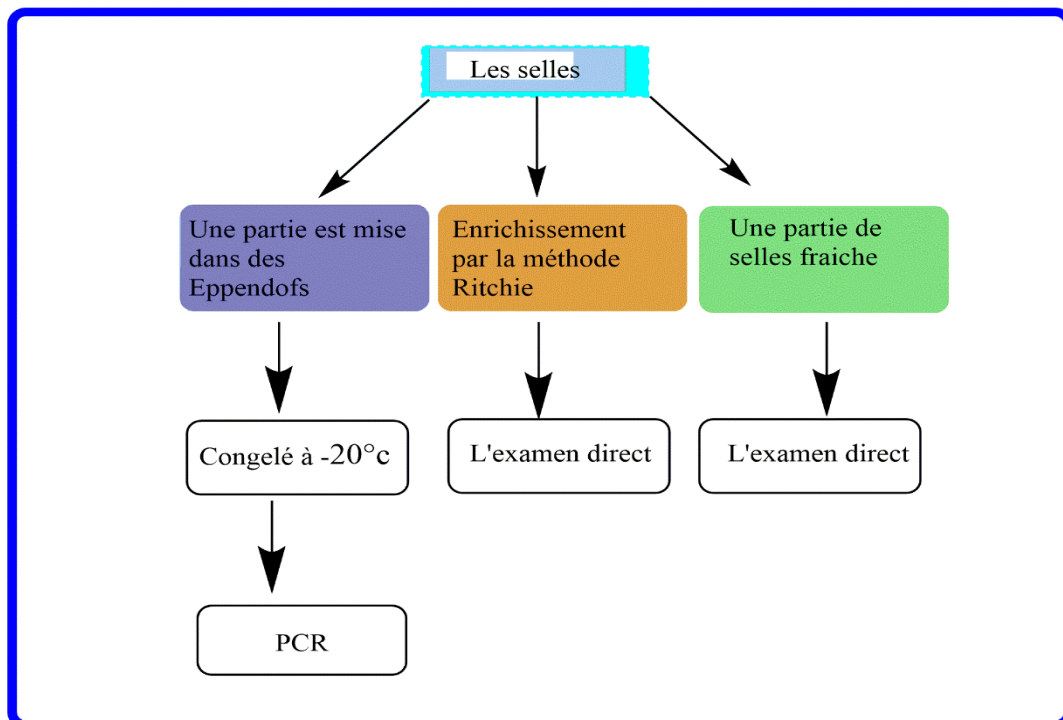


Figure 20 : Traitement des échantillons de selles

2.8. Diagnostic

2.8.1. Examens des selles

Les selles sont soumises d'abord à un examen macroscopique (recherche des vers, proglottis, sang, aspect des selles, etc.) puis à un enrichissement par la méthode Ritchie et examen microscopique pour la recherche de *Schistosoma mansoni* et des parasites intestinaux.

2.8.1.1. Techniques de *Ritchie*



Principe

C'est une technique qui permet de concentrer les kystes des protozoaires trop rares pour être décelés à l'examen direct et des œufs des helminthes. La concentration est obtenue en combinant la sédimentation par centrifugation et l'élimination des résidus de la digestion par l'action dissolvante de l'éther sulfurique.

Réactifs : solution de formol à 10 %, solution d'éther sulfurique, eau chlorurée sodique à 9 %.



Technique:

- diluer une noisette de selles dans l'eau formolée à 10 % ;
- ajouter un volume égal d'éther ;
- émulsionner par agitation vigoureuse ;
- centrifuger à 1500 t/min pendant 2 minutes ;
- rejeter le surnageant (1, 2 et 3 ème couche) (Figure 21).

1ère couche : éther chargé de graisse
2ème couche : débris lipophiles
3ème couche : phase aqueuse
4ème couche : Culot de concentration

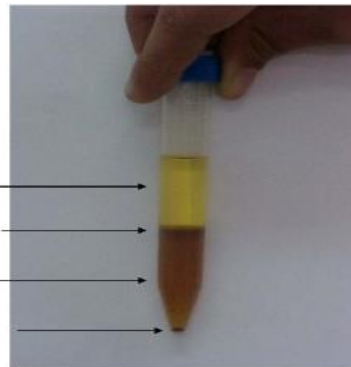


Figure 21 : Aspect du tube conique après la technique d'enrichissement Ritchie

2.8.1.2. Préparation des lames

Sur une lame, on met une goutte du culot obtenu par l'enrichissement Ritchie et on lui ajoute une goutte de Lugol à 1 % puis on dépose la lamelle.

2.8.1.3. Lecture au microscope

On a effectué la méthode de zig-zag pour lire les lames successivement aux objectifs x10 pour la mise en évidence des œufs et x40 pour la mise en évidence des œufs et des kystes (Figure 22).

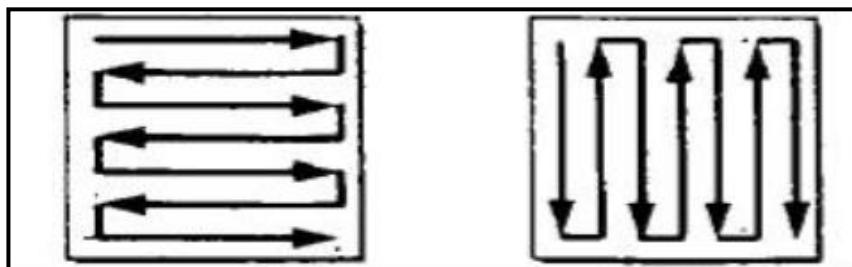


Figure 22 : Mouvements en zig-zag effectué pour la lecture de chaque lame Etudes rétrospective de la bilharziose urinaire au Maroc

3. L'étude du profil épidémiologique de la bilharziose

3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive des trois profils épidémiologiques de la bilharziose urinaire au Maroc :

- Les cas, de la bilharziose urinaire, enregistrés dans les différents laboratoires (Figure 23) sur une période de cinquante-six ans « 1960-2017 »
- Les cas importés, de la bilharziose au Maroc, durant la période comprise entre 2005 et 2017.
- Les cas résiduels entre 2004 et 2017.

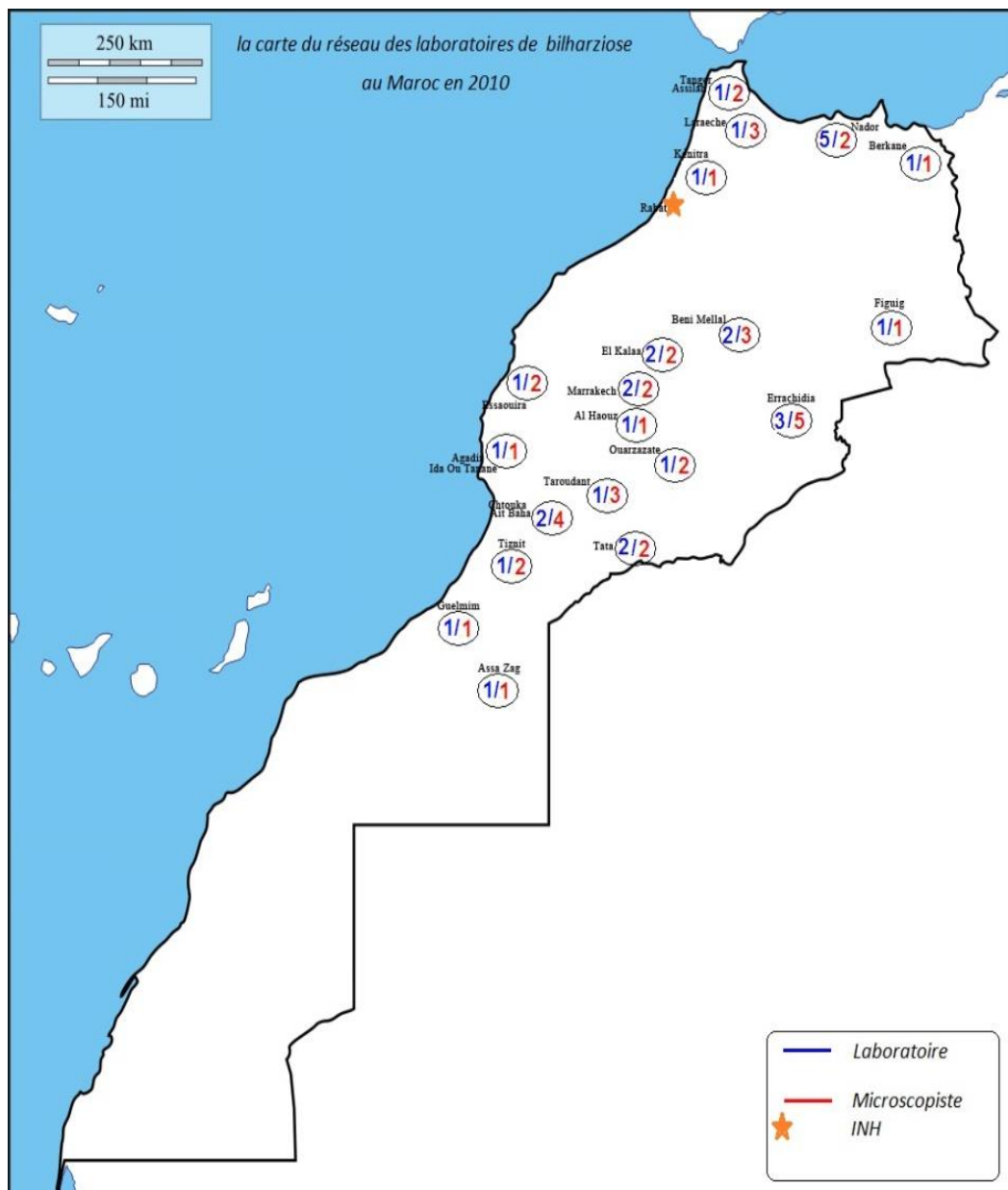


Figure 23 : Carte du réseau des laboratoires de la bilharziose au Maroc

Les données sur les cas de la bilharziose au Maroc ont été recueillies à partir des registres de la Direction de l'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies (Département des maladies parasitaires), des registres de l'Institut National d'Hygiène du Maroc et des articles publiés. Tous les cas de la bilharziose importés diagnostiqués par les professionnels de santé et notifiés dans ces registres ou publiés, ont été répertoriés.

3.2. Variables étudiées

Pour chaque cas notifié de la bilharziose urinaire autochtone, résiduelle, et importés, les données suivantes ont été enregistrées : âge, genre, pays de naissance, province de la déclaration, espèce du schistosome, période de séjour et occupation.

3.3. Analyse statistique

Les données ont été analysées et exploitées par le logiciel Microsoft Office Excel et logiciel SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). La géographie sectorielle des cas a été réalisée par Arcgis.

II. Étude malacologique

1. Enquête moléculaire par PCR DraI/73 à Fkih Ben Salah, Maroc

1.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale où on détermine la répartition spatiale des bulins « *Bulinus truncatus* », hôte intermédiaire de la bilharziose urinaire, dans la province de Fkih Ben Salah et de détecter l'infection des bulins par *Schistosoma haematobium*, en utilisant la PCR DraI/73.

1.2. Échantillonnage des bulins

L'échantillonnage des bulins a été mené périodiquement, entre 2014 et 2019, dans des zones de contact homme-eau au niveau des localités de Chorfa, kalkha, Oulad Zmam et Kourifat. La collecte des bulins a été réalisée par 2 techniciens d'hygiène du DELM, selon la méthode décrite dans le guide de lutte contre la schistosomiase (Laaziri and Bennouna, 1982). L'échantillonnage est réalisé à l'aide de cuillères à gastéropodes standard ou, occasionnellement, à la main. Le temps d'échantillonnage a été fixé à 20 minutes par site (de 10 h 30 à 14 h 30 du matin).

Les bulins collectés sont mis dans des récipients en plastique étiquetés de manière appropriée (10 bulins par flacon) et transportés jusqu'au laboratoire, où ils ont été traités. L'identification des bulins est confirmée au laboratoire selon les caractéristiques morphologiques de la coquille à l'aide de clés d'identification standard des bulins (Brown, 1994).

Pour l'étude moléculaire, des bulins ont été collectés dans kourifate à 3 km d'Oued Abdoune en 2014, et ont été identifiés in situ par du personnel expérimenté. Chaque 5 à 10 bulins ont été directement placés dans de l'éthanol (70 %). Les échantillons ont été envoyés au laboratoire de Parasitologie de l'Institut National d'Hygiène de Rabat pour examen morphologique et identification des espèces à l'aide de techniques moléculaires.

1.3. Diagnostic moléculaire des bulins par PCR DraI/73

L'étude moléculaire des bulins a été réalisée au Laboratoire National de Référence de la Schistosomiase de l'Institut National d'Hygiène de Rabat, Maroc. La technique DraI/73 PCR est réalisée en 3 étapes:

Extraction

L'extraction de l'ADN par la méthode au bromure d'hexadécyltriméthyl ammonium (CTAB) comme décrit précédemment (Abbasi *et al.*, 2007; Amarir *et al.*, 2014). En bref, trois à cinq

bulins, en fonction de leur taille ont été écrasés et les tissus mous des bulins ont été incubés dans un tampon de lyse (100 mM Tris -HCl pH 7,5, 20 mM EDTA, 1,4 M NaCl, 2% CTAB et 0,2% 2-Mercaptoéthanol) avec 500 µl de protéinase K (10 mg/ml), à 60°C pendant 1 à 2 heures jusqu'à digestion complète. Si nous utilisons un nombre constant de bulins, la protéinase K doit être ajoutée en fonction de la masse totale des bulins. L'ADN précipité est lavé avec de l'éthanol à 70 %, séché et dissous dans un tampon TE.

Amplification

La deuxième étape est l'amplification par PCR DraI/73. En effet, la PCR a été réalisée dans un volume contenant 200 µM dNTPs, 25 pMol de chaque amorces DraI (forward : Sh 73 direct : CCTTGGTCACGTGATTTTC DraI reverse primer : TCACAACGATACGACCAAC), 2,5 unités de Taq ADN polymérase, et 5µl d'ADN cible (non dilué). Le volume final pour la réaction PCR était de 50 µl. Tous les tests PCR ont été effectués par dénaturation initiale à 95°C pendant 5 min, 35 cycles de 95°C pendant 1 min, 58°C pendant 1 min, 72°C pendant 1 min, suivis d'un allongement final à 72°C pendant 10 min, puis maintenu à 4°C.

Electrophorèse

L'étape finale est l'électrophorèse, les produits d'ADN amplifiés ont été chargés et analysés par électrophorèse sur gel d'agarose (1,2 %).

- **Les Contrôles positifs et négatifs**

Dans chaque test PCR, 10 ng d'ADN purifié de *S. haematobium* ont été utilisés comme contrôle positif. Le contrôle négatif était l'eau. L'analyse par PCR DraI/Sh73 montre une bande de 200 pb et 350 pb chez les bulins infectés par *S. haematobium* et des bandes de 150 pb et 300 pb chez les bulins infectés par *S. bovis*.

2. Enquête malacologique national

2.1. Choix des gîtes

Le choix des gîtes a été basé sur leur historique épidémiologique en matière de schistosomiase ainsi que sur leur proximité des habitats.

2.2. Périodes de l'étude

Les prospections malacologiques ont été menées pendant 4 années du 2018 au 2021 (juin 2018, septembre 2018, juin 2019 et le mois de juin 2021). La prospection malacologique programmée pour le mois de juin 2020 a été annulée à cause de la pandémie Covid 19.

2.3. Matériels nécessaire pour une enquête malacologique

La liste du matériel et équipements nécessaire pour une enquête malacologique.

- thermomètre pour la mesure de la température ambiante ;
- manette avec matériel pour mesure de la température de l'eau, conductivité et salinité ;
- trousse de comparateur lovibond (mesure du pH) ;
- nasse avec bras ;
- plateaux pour réception des produits de la récolte ;
- pince pour la sélection des mollusques ;
- flacons pour conservation des mollusques récoltés.

2.4. Technique de prospection malacologique

Ces prospections sont réalisées pour suivre l'évolution de la densité des *Bulins truncatus* pendant la saison sèche et la saison de pluie et étudier les facteurs environnementaux qui influencent leur densité. Pour chaque gîte, les prospections ont été programmées 3 fois pendant la saison sèche et une seule fois au début de la saison des pluies.

Les récoltes ont été effectuées au niveau des points contact homme/bulins, conformément à la méthode décrite dans le guide de la lutte contre la bilharziose du ministère de la santé du Royaume Maroc au niveau des canaux d'irrigation, Barrage, gîtes, et des oueds ([Laaziri and Bennouna, 1982](#)).

Sur le terrain, et avant de commencer la récolte des mollusques, la prospection commence d'abord par la prise de certains paramètres du terrain, ainsi que certains nombre d'informations sur l'environnement du gîte : Température ambiante; Température de l'eau ; pH de l'eau ; Végétation aquatique ; Nature de l'eau ; et les Supports des mollusques.

Les bulins sont conservés dans un flacon contenant de l'alcool. La date de la récolte, l'heure, les conditions de récolte ont été enregistrées dans la fiche de prospection.

La plupart des mollusques ont été récoltés à la main au niveau de la végétation, des pierres, des racines d'arbres et des déchets humains. Pour certains gîtes, on a utilisé une nasse poussée sur la surface de l'eau pour permettre la récolte des mollusques ([Figure 24](#)). Le temps consacré à la recherche des mollusques a varié entre 20 et 40 minutes.



Gite TAHAFIT (oued AKKA)



Gite TARGA LAGSOUR (oued AKKA)



Gite AIN ZIRI (oued AKKA)



Gite AIN BOUCH (oued AKKA)



Gite 5AIN AMGHAR (oued AKKA)



Gite OUED TATA TALDOUNT (oued TATA)

Figure 24 : Photos des gîtes prospectés pour collecter les mollusques

Chapitre III : Résultats

I. Études parasitologiques

1. Évaluation des tests de diagnostic de la bilharziose urinaire à Tata

1.1. Situation épidémiologique de la bilharziose à Tata

La province de Tata est le plus ancien foyer endémique de la bilharziose urinaire au Maroc, ayant éliminé la maladie il y a 11 ans (Figure 25).

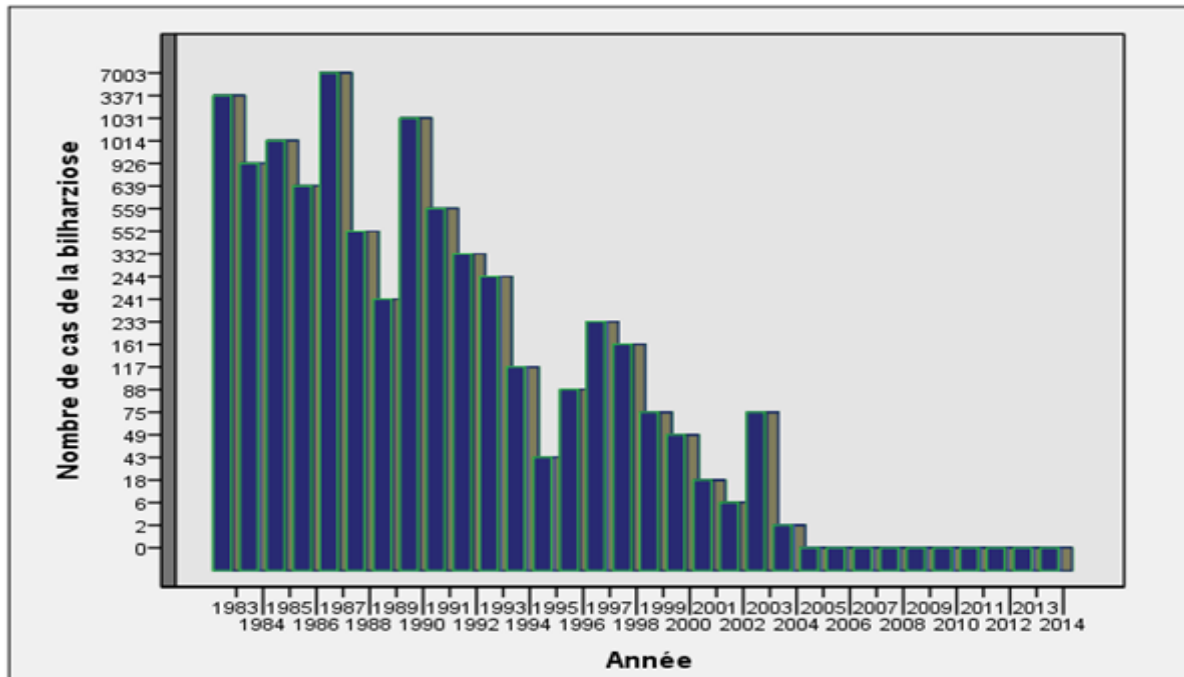


Figure 25 : Évolution du nombre des cas de la bilharziose urinaire à Tata entre 1983 et 2014

Le nombre de cas de la bilharziose urinaire à Tata est passé de 3371 en 1983 à 244 en 1993. Entre 1994 et 2002, seuls 3417 cas ont été enregistrés dont 23,12 % (790 cas) ont été détectés dans les provinces de Tata. En 2003, il y avait une réactivation de l'épidémie avec 75 cas de bilharziose (contre six cas seulement en 2002) localisés dans la zone d'Akka, la maladie a été éliminée en 2004.

1.2. Population d'étude

1.2.1. Taille de l'échantillon

37 sujets qui avaient la bilharziose à *schistosoma haematobium* dans le passé et qui avaient à l'époque un examen parasitologique des urines positif (présence des œufs de *S. haematobium*) étaient présents le jour de l'enquête parasitologique sur la bilharziose urinaire à Tata. 37 sérums des sujets ont été prélevés.

Pour les sérums contrôles, 14 sérums témoins négatifs sont prélevés de personnes consentantes, habitants à Rabat, n'ayant jamais eu la bilharziose, ni ayant effectué des

déplacements vers les foyers endémiques de la bilharziose ni étaient au contact avec les marais. Deux sérums contrôle positifs de la bilharziose à *Schistosoma haematobium*, confirmés par EITB, sont dotés par l'INH.

1.2.2. Répartition de la population d'étude selon le sexe

Pour 37 bilharziens on a une proportion de 33,3 % de femmes (13 cas) et 66,7 % d'hommes (26 cas) (Figure 26).

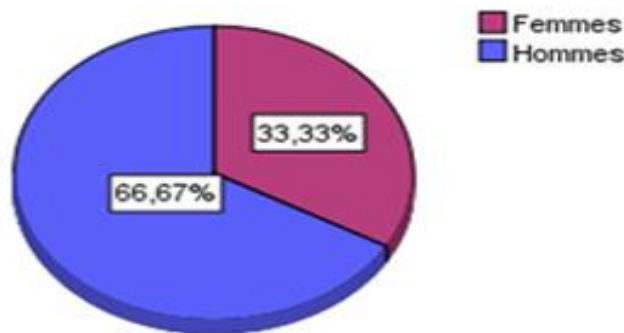


Figure 26 : Répartition de la population d'enquête sérologique de la bilharziose urinaire selon le sexe

1.2.3. Répartition de la population d'étude selon l'âge

Parmi les 37 sujets, 58,97 % avaient un âge compris entre 21 et 40 ans, 33,33 % étaient âgés de 41 à 60 ans et 7,7 % avaient plus de 61 ans (Figure 27).

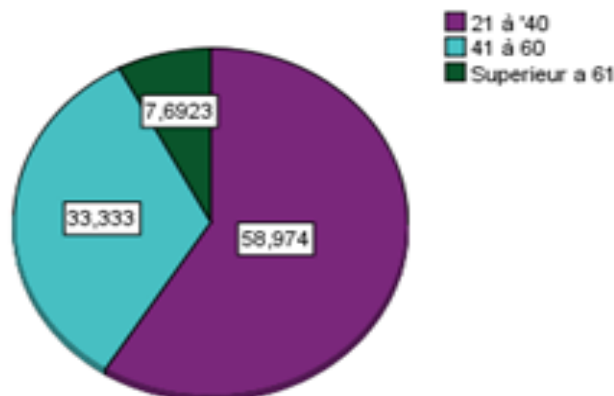


Figure 27 : Répartition des cas résiduels de la bilharziose urinaire de Tata selon l'âge

Les prélèvements d'urines et du sang collectés des cas résiduels de la bilharziose urinaire, notifiés entre 1983 et 2003 à Tata, et qui sont déjà guéris et ne présentant aucun symptôme de la maladie en 2015. Les analyses sont effectuées pour la détection de la présence éventuelle des œufs, des antigènes, et des anticorps anti-*Schistosoma*.

1.3. Resultats des tests de diagnostique

1.3.1. Détection des œufs de *Schistosoma* dans les urines

L'examen microscopique des urines des sujets n'a pas montré la présence des œufs de *Schistosom haematobium*.

1.3.2. Détection d'anticorps anti-*Schistosoma* dans le sérum

Les tests sérologiques HAI et ELISA ont détecté la présence d'anticorps anti-*S. haematobium* chez 6 (16 %) et 28 (76 %) sujets, respectivement (Tableau 5). Le nombre de sérum positif pour le test HAI dépend du seuil de positivité identifié. Six sérums sont considérés positifs avec un seuil de positivité estimé à 1/80.

Lorsqu'un seuil de positivité est estimé à 1/160 suggéré par le fabricant, un seul sérum s'avère positif par HAI (ID # 22). Or les six sérums sont testés positifs avec l'ELISA, ce qui implique que le seuil de positivité inférieur était acceptable. Lors de la combinaison des tests HAI et ELISA, 29 personnes étaient positives aux anticorps.

Les sérums de contrôle positifs par EITB sont positifs avec les deux tests HAI et ELISA.

Les 5 témoins négatifs (absence des œufs de *Schistosoma*), sans antécédents de schistosomiase, résidents à Rabat (une région non endémique), sont négatifs HAI et ELISA à l'exception d'un échantillon (ID# T1) qui a montré un résultat positif avec l'ELISA (Tableau 6).

1.3.3. Détection des antigènes de schistosomes dans les urines et les sérums

Les échantillons des sérums et d'urines des cas résiduels de la bilharziose urinaire de Tata ont été analysés pour la présence de CAA en utilisant un volume de 150 µL de sérum (SCAA150) et 475 µL d'urines (UCAA475) µL. Des séries standard de CAA enrichies de sérum et d'urine humains négatifs ont été testées parallèlement et utilisées pour calculer les niveaux de CAA dans les échantillons cliniques.

Les tests sérologiques : seules les sérums de 2 individus (ID # 26 et 35) ont montré des titres de CAA, dans le test SCAA150, au-dessus du seuil sérique de 2,5 pg/mL ; 4,2 et 3,5 pg/mL, respectivement. Les deux échantillons analysés par ELISA ont montré la présence des anticorps anti *Schistosoma*. Pour 3 échantillons sériques (ID# 13, 15 et 16) la quantité de sérum n'était pas suffisante pour réaliser le test de détection de CAA. Tous les autres échantillons ont montré un titre inférieur au titre seuil de CAA (Tableaux 5 et 7). Les échantillons témoins négatifs ont une valeur moyenne de 0,84 à 1,7 (ID # T5). Le contrôle positif T6 indiquait un taux sérique de CAA > 100 pg/mL (Tableau 6).

L'examen des urines : Un seul échantillon d'urine (ID # 26) a montré un titre de CAA au-dessus du seuil, 0,85 pg/ml, dans le test UCAA475. Ce cas de bilharziose urinaire, ayant un échantillon d'urine CAA-positif avait montré la présence de CAA dans le sérum aussi et la

présence des anticorps anti-*Schistosoma* par test ELISA. Tous les autres échantillons ont montré un titre de CAA inférieur au seuil de 0,5 pg/mL pour le test urinaire UCAA950.

Tableau 5: Résultats des tests de diagnostic

Test diagnostique	Résultats		
	Positif	Douteux	Négatif
Microscope	0 (0 %)	0 (0 %)	37 (100 %)
IHA	6 (16,2 %)	0 (0 %)	31 (8,8 %)
ELISA	28 (75,7 %)	1 (2,7 %)	8 (21,6 %)
UCAA474	1 (2,7 %)	0 (0 %)	35 (97,3 %)
SCAA150	2 (5,4 %)	0 (0 %)	33 (94,6 %)

Tableau 6: Résultat de diagnostic des contrôles négatifs

Test diagnostique	Résultats		
	Positif	Douteux	Négatif
Microscope	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
IHA	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
ELISA	1 (10%)	0 (0%)	4 (80%)
UCAA475	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
SCAA150	0 (0%)	0 (0%)	(100%)

Tableau 7: Caractéristiques des cas de la bilharziose résiduels de Tata présentant des titres sériques de CAA

Population d'étude					Résultats de diagnostic				
ID	Age	Genre	Diagnostique	YAD ²	Microscope	HAI	ELISA	CAA Urine	CAA Serum
26	32	Homme	1994	21	Négatif	Negatif	Positif	Positif	Positif
35	47	Homme	1983	32	Négatif	Negatif	Positif	Negatif	Positif

ID: Code de l'échantillon

YAD² durée de vie de parasite

2. Prévalence de la bilharziose et des parasitoses intestinales chez les étudiants africains de Rabat

1.1. Population d'étude

Un total de 109 étudiants, provenant de 11 pays africains, ont participé à l'étude au bout des deux jours de l'enquête parasitologique réalisé a la cité universitaire internationl. Ils sont tous des étudiants de la première année, arrivée au Maroc en janvier 2018, dans le cadre de coopération Mohammed V entre le Maroc et l'Afrique.

1.2. Pays d'origine

Les participants sont originaires de 11 pays africains avec une prédominance de la Guinée Bissau (29 %), du Soudan du Sud (17 %), de la Zambie (17 %), du Nigéria (16 %) et du Liberia (10 %) (Figure 28).

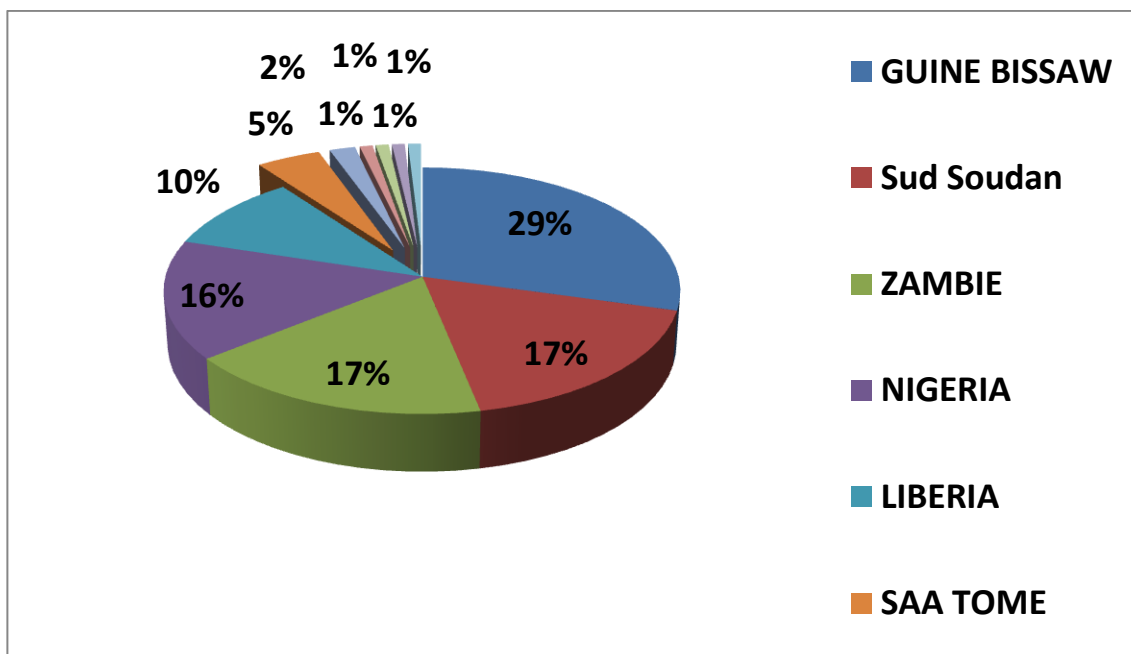


Figure 28 : Répartition géographique de la population d'étude par pays d'origine

1.3. Age et sexe

L'âge des étudiants qui ont participé à cette étude est de 17 à 27 ans. L'âge moyen est de 25 ans avec une prédominance du sexe féminin (63,58 %) et un sexe ratio estimé à 0,7.

1.4. Signes cliniques

Une proportion de 16,5 % (18 étudiants) de la population d'étude présente au moins un signe clinique. Parmi 109 étudiants, les signes cliniques déclarés sont : la fièvre (11 %), l'asthénie

(10 %), l'hématurie (1 %), les douleurs de miction et les troubles digestifs (1 %, étudiant du Soudan), et les douleurs abdominales (1 %, étudiant de Zambie-Soudan) (Figure 29).

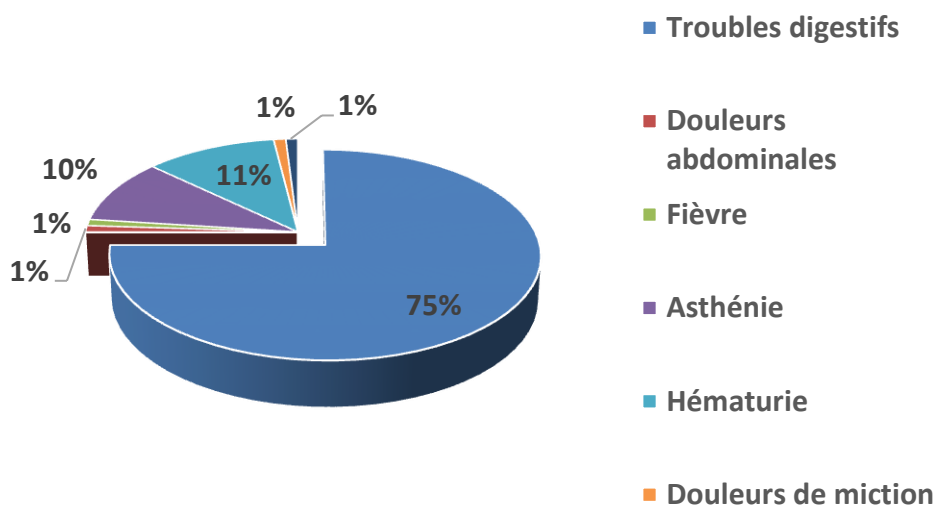


Figure 29 : Répartition de la population d'étude selon les signes cliniques.

1.5. Répartition selon les maladies antécédentes

Une proportion de 69 % des étudiants participants avait déjà contractée la malaria dans leur pays d'origines : Guinée Bissau (27 étudiants), Sud Soudan (16 étudiants), Nigéria (15 étudiants), Libéria ; Sao Tome (2 étudiants), Guinée Equatorielle ; Gambie Tanzania (1 étudiant dans chaque pays).

Une proportion de 2 % des étudiants avaient la bilharziose et sont originaire de Guinée Bissau (1 étudiant), et Gambie (1 étudiant).

Une proportion de 10 % avait des helminthiases diverses (4 étudiants de Guinée Bissau), (2 étudiants de São Tomé ; Gambie), (3 étudiants de la Guinée Équatoriale ; Nigéria et Libéria).

Tous ces étudiants ont déjà pris les traitements appropriés à ces parasitoses antécédentes dans leur pays et sont guéris.

1.6. Diagnostic parasitologique

Un total de 109 prélèvements sanguins, 90 prélèvements des selles et 97 échantillons des urines sont collectés. Le manque de quelques échantillons urinaires et des selles est expliqué par un retard dans le délai de rendu des prélèvements.

1.6.1. Examen parasitologique des urines

Les examens microscopiques des urines de 97 étudiants africains, ont révélé la présence des œufs de *Schistosoma haematobium* à éperon terminal chez un soudanais, âgé de 19 ans, ayant comme symptômes : une hématurie, des troubles mictionnels, et douleurs abdominales comme symptômes (Figure 30).

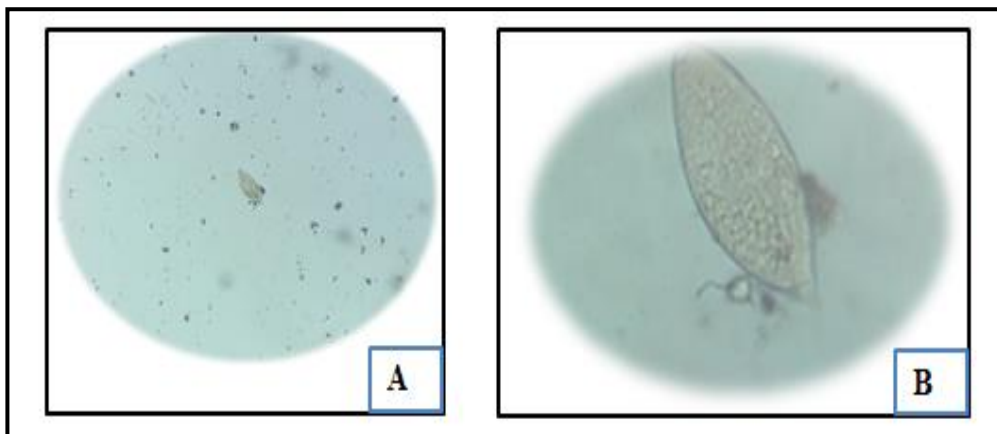


Figure 30 : Mise en évidence de *Schistosoma haematobium* avec un éperon terminal observé au laboratoire de parasitologie

A : Œuf de *Schistosoma haematobium* (Gr : x10). (B) : Œuf de *Schistosoma haematobium* (Gr : x40)

1.6.2. Examen parasitologique des selles

L'examen parasitologique des selles de 90 étudiants africains du CIR a révélé l'absence des œufs de *Schistosoma mansoni*, par contre l'étude a révélé la présence de parasitoses intestinales chez 51 échantillons (57 %) (Figure 31), dont 68 % des parasites trouvés sont des amibes, 28 % des flagellés, et 4 % *Blastocystis* (Figure 32).

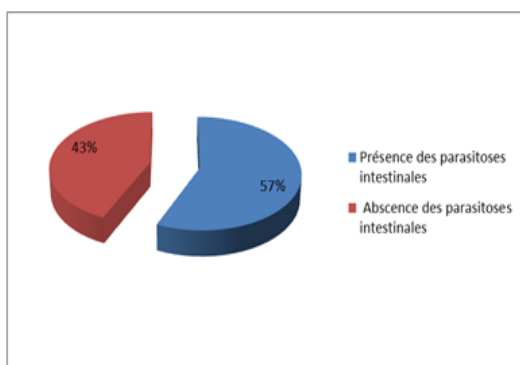


Figure 31: Analyse des parasitoses intestinales

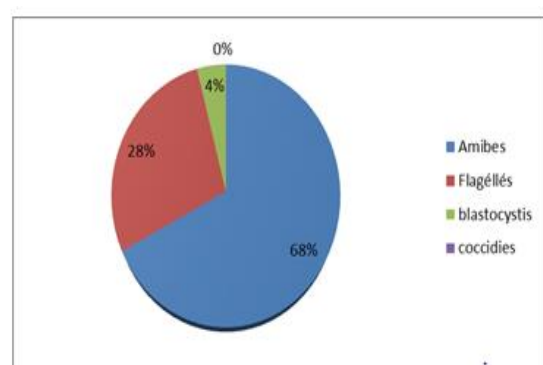


Figure 32: Répartition des protozoaires

2. L'étude du profil épidémiologique de la bilharziose

2.1. Historique de la bilharziose urinaire au Maroc

Durant la période 1960 au 2018, 129526 cas de bilharziose urinaires ont été enregistrés au Maroc dont 51 531 entre 1960-1977, 22 010 entre 1977-1981, 52 470 dans la phase de mise en œuvre de la stratégie d'élimination 1982-1993, 3515 dans phase d'intervention active au niveau national 1994-2003 et aucun cas autochtone n'a été détecté dans la phase de consolidation 2004-2010 et la phase de maintien de l'élimination de la bilharziose 2010-2016. Seuls quelques cas sporadiques résiduels et des cas importés de l'étranger sont dépistés chaque année.

3.1.2. Évolution de la schistosomiase avant la mise en place du Programme Nationale de Lutte contre la Bilharziose

Avant 1960, les cas de bilharziose n'étaient pas systématiquement signalés par les services de santé. L'évaluation de la situation reposait sur des indications d'infestations rapportées par les publications de divers auteurs au cours des enquêtes ponctuelles. La figure 33 résume la chronologie des principaux événements qui ont marqué la bilharziose au Maroc. Avant 1960 à 1976. Les cas de bilharziose ont été signalés soit sur la base des résultats de l'examen parasitologique des urines, soit sur l'observation lors de la consultation d'hématurie libre chez l'adulte ou l'enfant (Figure 33). Environ 6300 cas ont été notifiés en 1975, et entre 1977 et 1981, la sévérité de la schistosomiase augmentait avec augmentation de l'excrétion et de la transmission des œufs (22 010 cas).

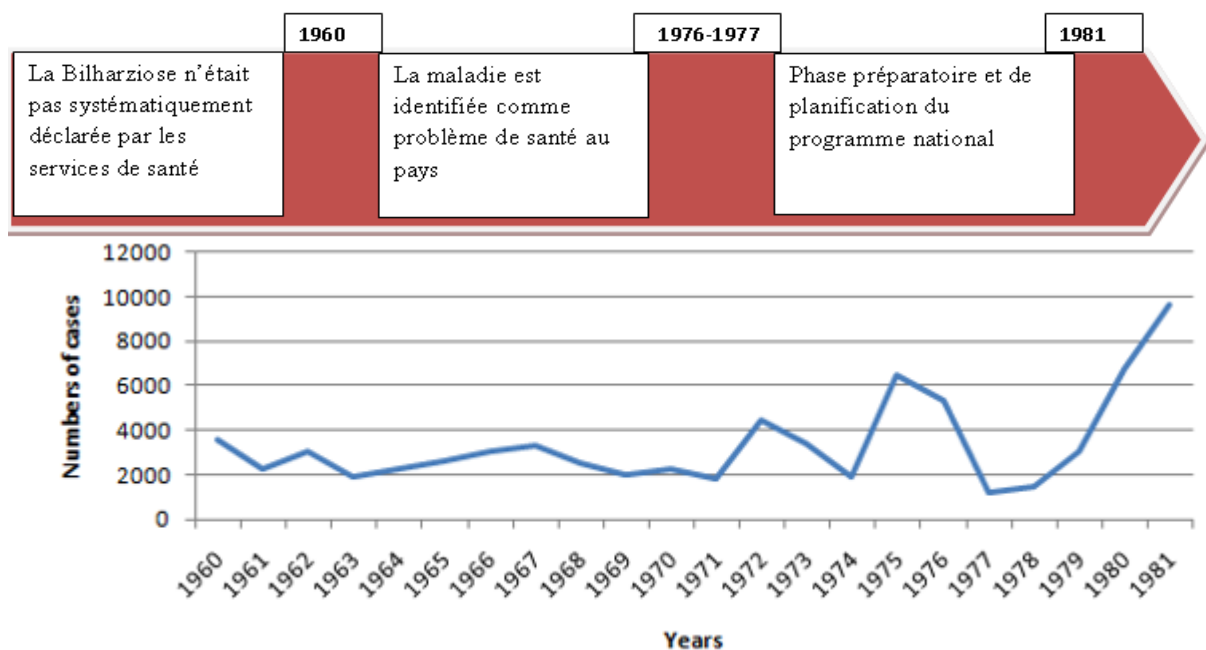


Figure 33 : Évolution de la Schistosomiase avant l'établissement du programme national du contrôle de la schistosomiase (Balahbib *et al.*, 2020d)

3.1.2. Évolution de la schistosomiase après l'élaboration du PNLCS (1982-2018)

A partir de 1982, date de lancement du programme dans sa phase opérationnelle, le nombre de cas est passé à 6580 en 1993 avec un pic de 10,653 cas en 1983. L'utilisation du praziquantel comme traitement en 1986 est un facteur limitant dans la diminution du nombre des cas de bilharziose au cours des années suivantes.

Environ 52470 cas ont été notifiés dans la phase de mise en œuvre de la stratégie d'éliminations 1982-1993 et 3515 pendant la phase d'intervention active au niveau national 1994-2003, la situation épidémiologique a été suivie dans la majorité des ménages et le nombre de cas est passé de 1108 en 1994 à seulement 8 cas en 2004. Ainsi, la transmission a été arrêtée dans tous les foyers actifs (Figure 34).

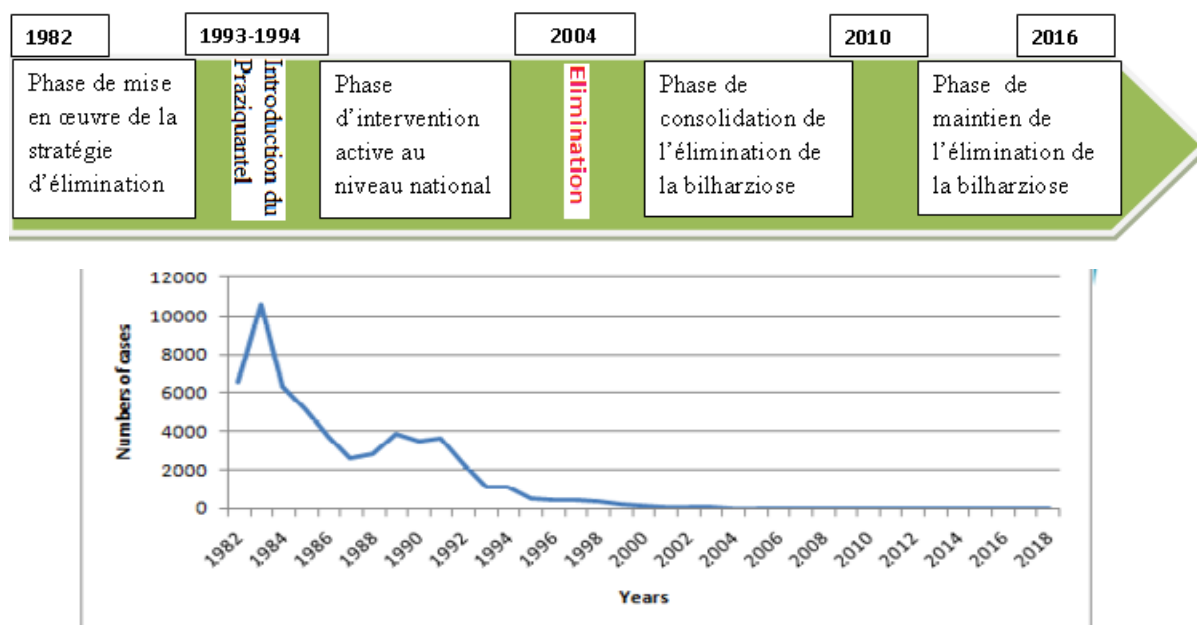


Figure 34 : Profil épidémiologique des cas de la bilharziose urinaire au Maroc (1982-2018)

3.1.3. Répartition géographique des cas de bilharziose

Entre 1960 et 2004, 129 526 cas ont été enregistrés au Maroc. La majorité des cas ont été enregistrés dans les villes d'Agadir (25%), Errachidia (18%), Beni Mellal (13%), Tata (10%), Ouarzazate (7%), El Kelaa des Sraghna (6 %) et Marrakech (6 %) (Figure 35 et 36).

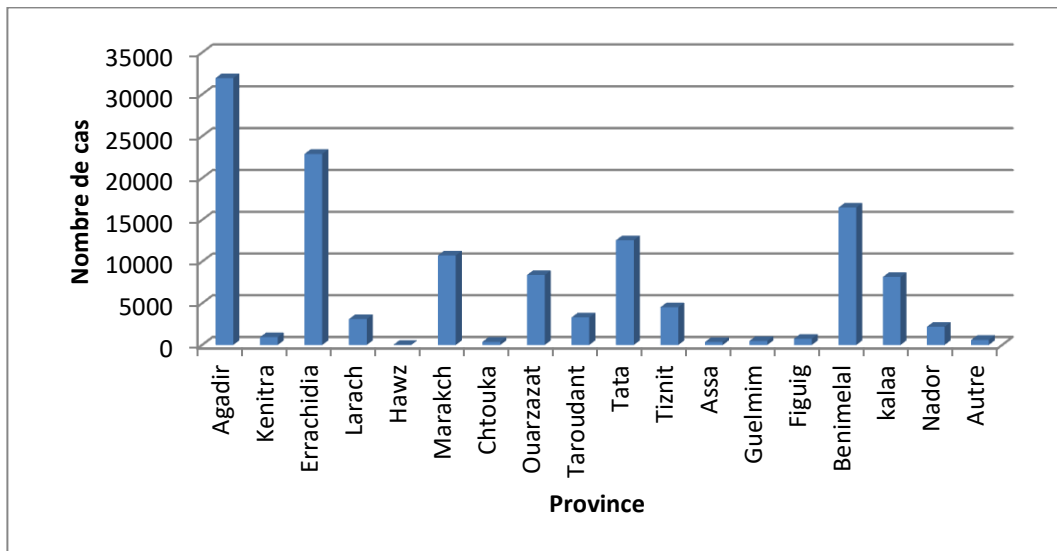


Figure 35 : Répartition géographique des cas de la bilharziose au Maroc (1960-2018)

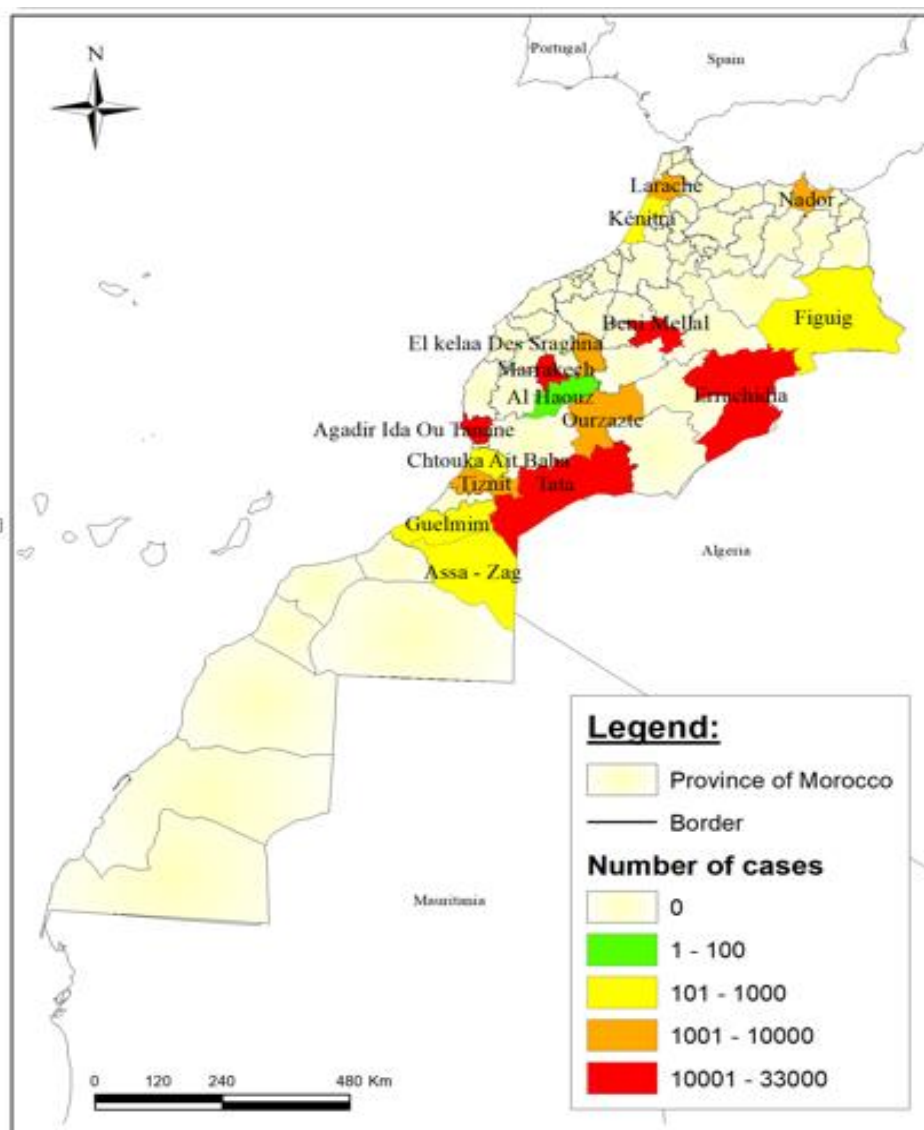


Figure 36: Répartition des cas de la schistosomiase au Maroc selon la province d'origine (1960-2018)
(Balahbib *et al.*, 2020d)

3.2. Cas résiduels 2004-2018

De 2004 à 2018, 25 cas résiduels ont été détectés et enregistrés, selon les rapports annuels du Ministère de la Santé. Selon notre étude rétrospective, 40 % d'entre eux venaient de Tata, 16 % d'Errachidia, 12 % de Marrakech et d'autres provinces (El Kelaa des Sraghna, Chtouka Ait Baha, Taroudant etc.) (Figure 37). Ces provinces ont été les dernières régions à déclarer l'élimination de la bilharziose urinaire.

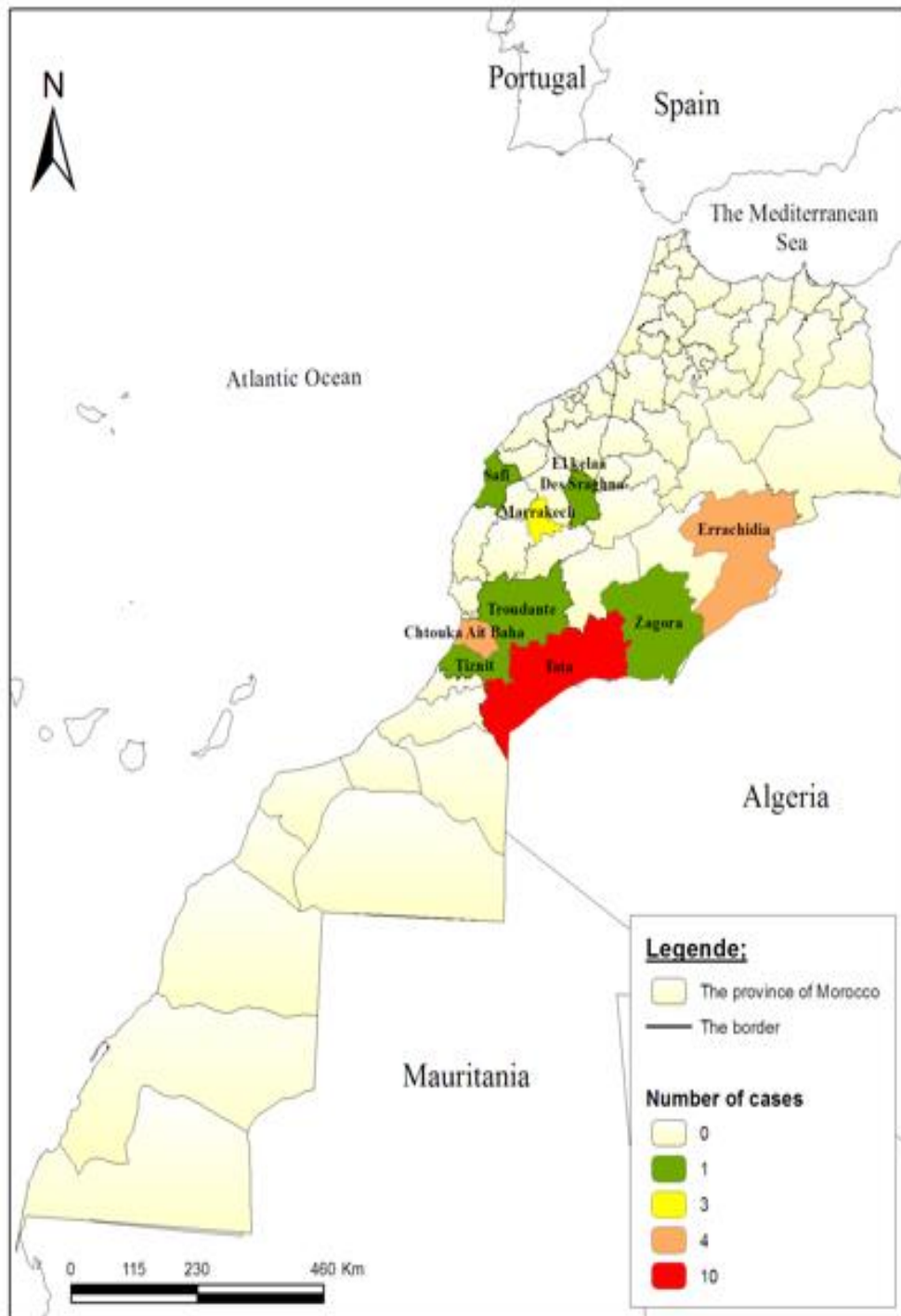


Figure 37: Répartition des cas résiduels de la schistosomiase au Maroc selon la province d'origine (2005-2017) (Balahbib et al., 2020d)

3.3. Étude rétrospective de la bilharziose importée au Maroc

3.3.1. Données épidémiologiques

Au total, 27 cas importés de la bilharziose ont été signalés durant la période 2005- 2017. L'âge moyen des cas de schistosomiase importée est de 28 ans.

La répartition des cas importés selon le sexe montre une prédominance masculine qui présente 25 cas parmi 27 soit (92,5 %).

La majorité des cas importés sont des étudiants (44,4 %), suivis des ouvriers (22,2 %), des chauffeurs routiers (11,2 %) et les indéterminés avec (22,2 %). Tous les patients ont reçu une chimioprophylaxie avec une dose de praziquantel.

3.3.2. Répartition des cas de de la bilharziose importée en fonction des espèces

D'après nos résultats, le nombre des cas infectés par *S. haematobium* est le plus élevé avec un pourcentage de 89 %, tandis que l'infection par *S. mansoni* présentait seulement 11 % (Figure 38).

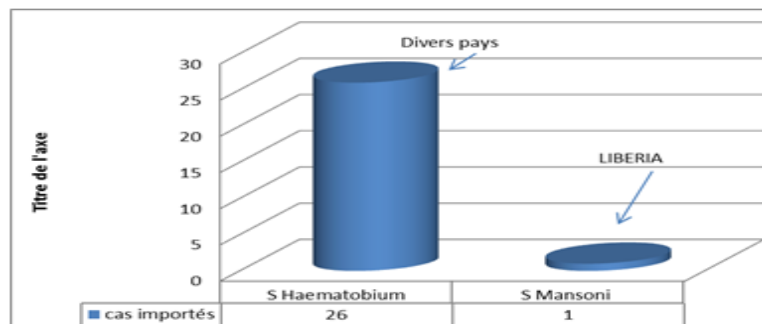


Figure 38 : Répartition des cas importés selon le type de *Schistosoma*

3.3.3. Répartition annuelle de la bilharziose importée au Maroc

L'incidence de la bilharziose d'importation variait d'une année à l'autre, avec un pic en 2005, mais reste toujours faible (Figure 39).

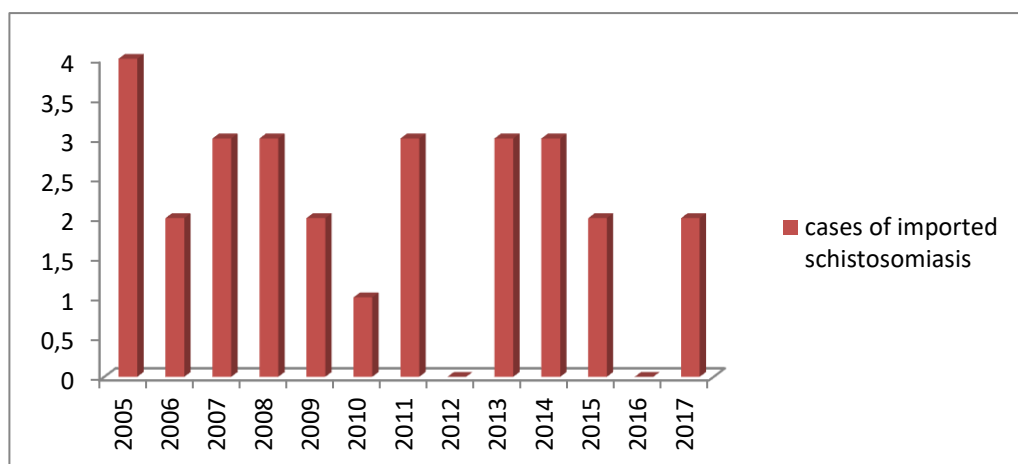


Figure 39 : Répartition annuelle de la bilharziose importée

3.3.4. Répartition de la bilharziose importée par province

La répartition des cas de la bilharziose d'importation variait sur le plan administratif d'une province à l'autre. Notre étude a révélé une prédominance des atteintes au niveau des provinces de Rabat, Agadir et Fès (Figure 40).



Figure 40 : Répartition des cas importés de la schistosomiase au Maroc selon la province d'origine : 2005-2017 (Balahbib *et al.*, 2020c)

3.3.5. Répartition des cas de la bilharziose importée en fonction de pays d'origine

Au total, 27 cas importés de schistosomiase ont été signalés durant cette période. La majorité des cas sont en provenance de : Mauritanie (37 %) ; Mali (18 %) ; et Sénégal (15 %) (Figure 41) (Tableau 8).

Tableau 8: Pays d'origine des cas importés

Pays d'origine	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Mauritanie	10	37,0	37,0	37,0
Côte d'Ivoire	1	3,7	3,7	40,7
Mali	5	18,5	18,5	59,3
Sénégal	4	14,8	14,8	74,1
Tchad	2	7,4	7,4	81,5
Iles Comores	1	3,7	3,7	85,2
Sao Tome	1	3,7	3,7	88,9
Nigeria	1	3,7	3,7	92,6
Liberia	1	3,7	3,7	96,3
Guinée Conakry	1	3,7	3,7	100,0
Total	27	100,0	100,0	

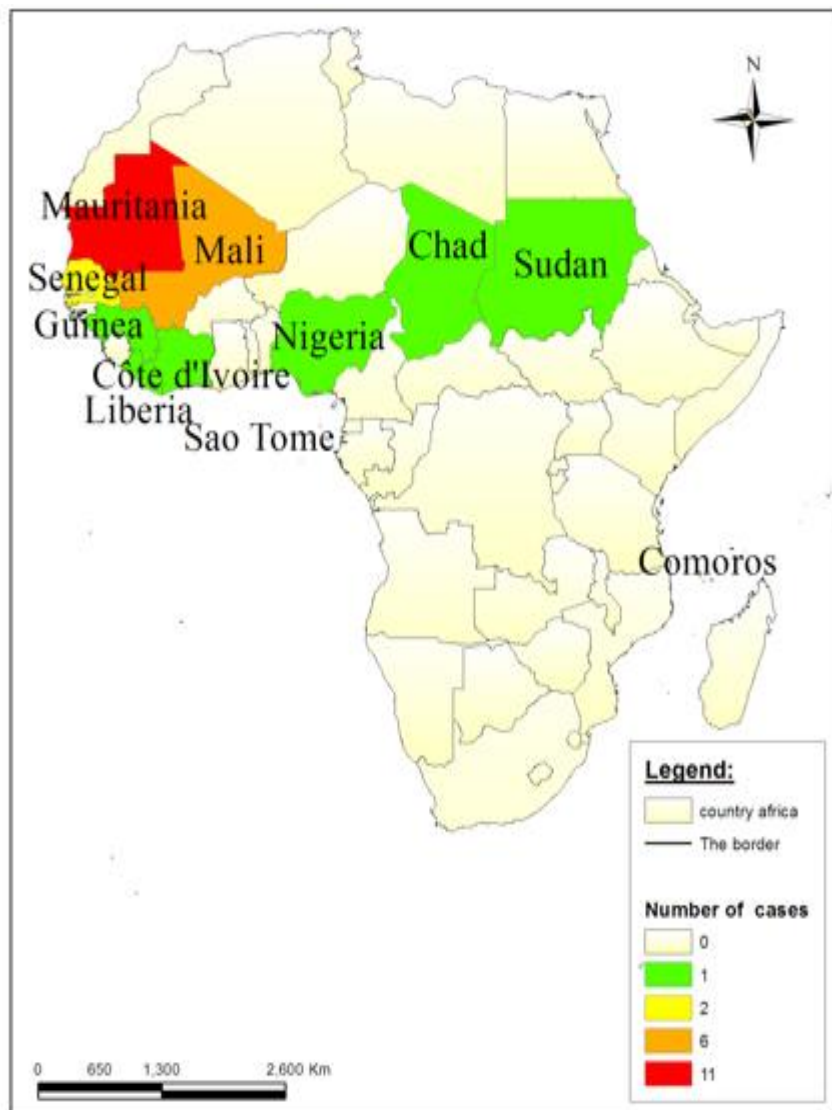


Figure 41 : Répartition des cas de la bilharziose importée en fonction du pays d'origine (Balahbib et al., 2020c)

I. Étude malacologique

1. Enquête malacologique et moléculaire des bulins à Fkih Ben Salah, Maroc

1.1. Étude épidémiologique des bulins à Fkih Ben Salah (2014-2019)

Au total, 205 *Bulinus truncatus* ont été collectés l'hors des prospections malacologiques durant la période (2014-2019). Aucun gastéropode *Planorbarius metidjensis* n'a été trouvé. L'analyse de l'évolution annuelle des effectifs de *Bulinus truncatus* collecté montre la présence des bulins dans deux stations positives, Oulad Zmam et Kourifat, en 2014 et 2015. Tandis que, la période de 2016 à 2019 a été caractérisée par l'absence de *Bulinus* dans les stations de prospection (Tableau 9) (Figure 42).

Tableau 9: Répartition des bulins et des planorbes de 2014 à 2019 dans différentes stations de la province de Fkih Ben Salah

Station	Années												Localisation
	2014		2015		2016		2017		2018		2019		
	<i>B. truncatus</i>	<i>P. metidjensis</i>	<i>B. truncatus</i>	<i>P. metidjensis</i>	<i>B. truncatus</i>	<i>P. metidjensis</i>	<i>B. truncatus</i>	<i>P. metidjensis</i>	<i>B. truncatus</i>	<i>P. metidjensis</i>	<i>B. truncatus</i>	<i>P. metidjensis</i>	
Chorfa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3248405 L 6474671 I
Kalkha	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32.48850 L 6.602899 I
Ouled Zmam	20	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32393936 L 6.709316 I
Kourifate	47	0	88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32462551 L 6.729183 I

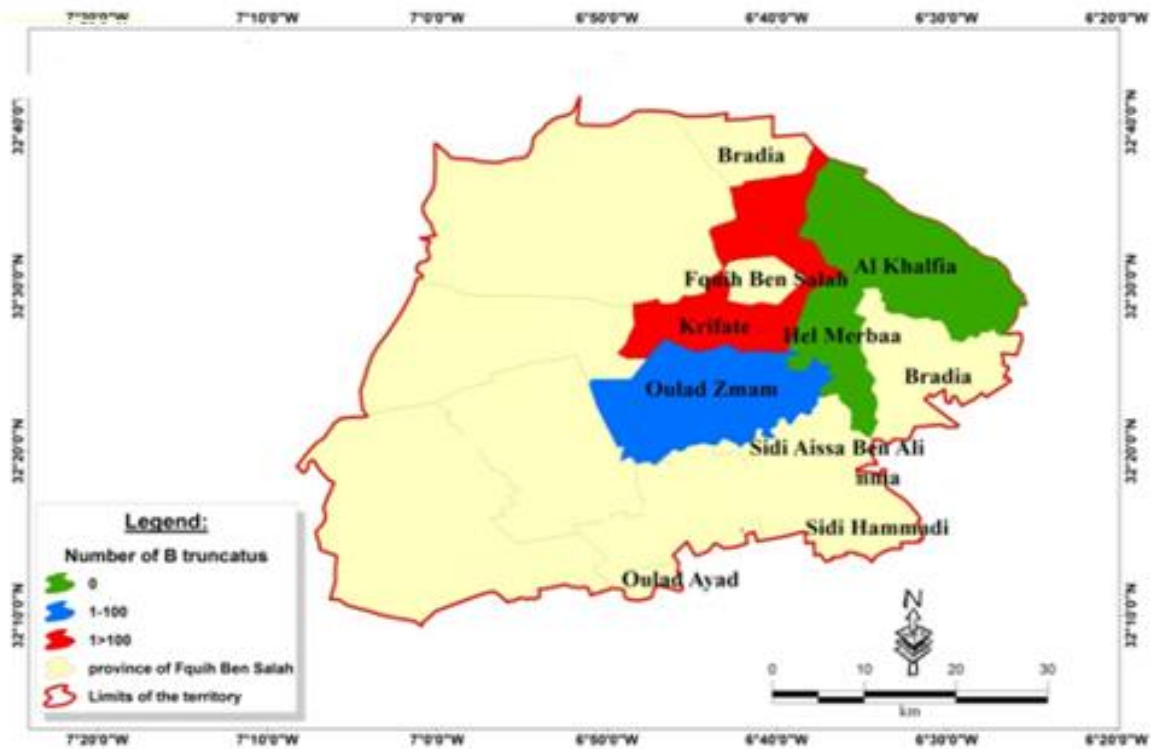


Figure 42 : Distribution de *B. truncatus* dans les zones de prospection année 2014-2019

1.2. Étude moléculaire malacologique à Fkih Ben Salah

Pour évaluer le test PCR Dral/73, une série des témoins positifs *S. haematobium* de concentrations en série : 10 ng, 8 ng et 2 ng sont utilisé (Figure 45). Les résultats ont montré les deux bandes : 350 pb et 200 pb avec 2 ng d'ADN pur de *S. haematobium*. Cependant, tous les bulins collectés dans la province de Fkih Ben Salah étaient négatifs.

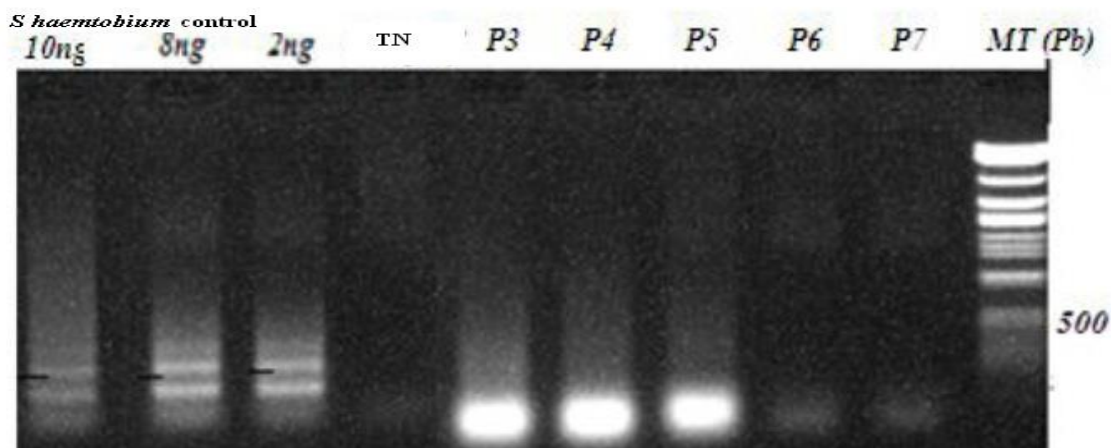


Figure 43 : Analyse par électrophorèse sur gel d'agarose des produits amplifiés par PCR Dral/73 provenant de différents bulins collectés.

Ligne 1 à 3 : contrôle positif, Ligne 4 : contrôle négatif et MT : marqueur de taille (paire de bases), Ligne 5 à 9 : un groupe de 5 bulins a été testé par puit, puit 10 : marqueur de taille 1000pb.

2. Enquête malacologique national (2018-2021)

Durant la période 2018 - 2021, des enquêtes malacologiques ont concernés 34 gîtes des provinces suivantes : Béni Mellal, Errachidia, Tata, El Kelaâ des Sraghna, Agadir Idaoutanan et Chtouka Aït Baha.

Les résultats ont montré une abondance de *Bulinus truncatus* dans la province de Tata, une densité moyenne des bulins dans les régions d'Errachidia et Chtouka Ait Baha, alors qu'ils sont quasi inexistantes dans les autres régions : Agadir Idaoutanan, Fkih Ben Salah et Elkalaa des Sraghna (Figure 44).

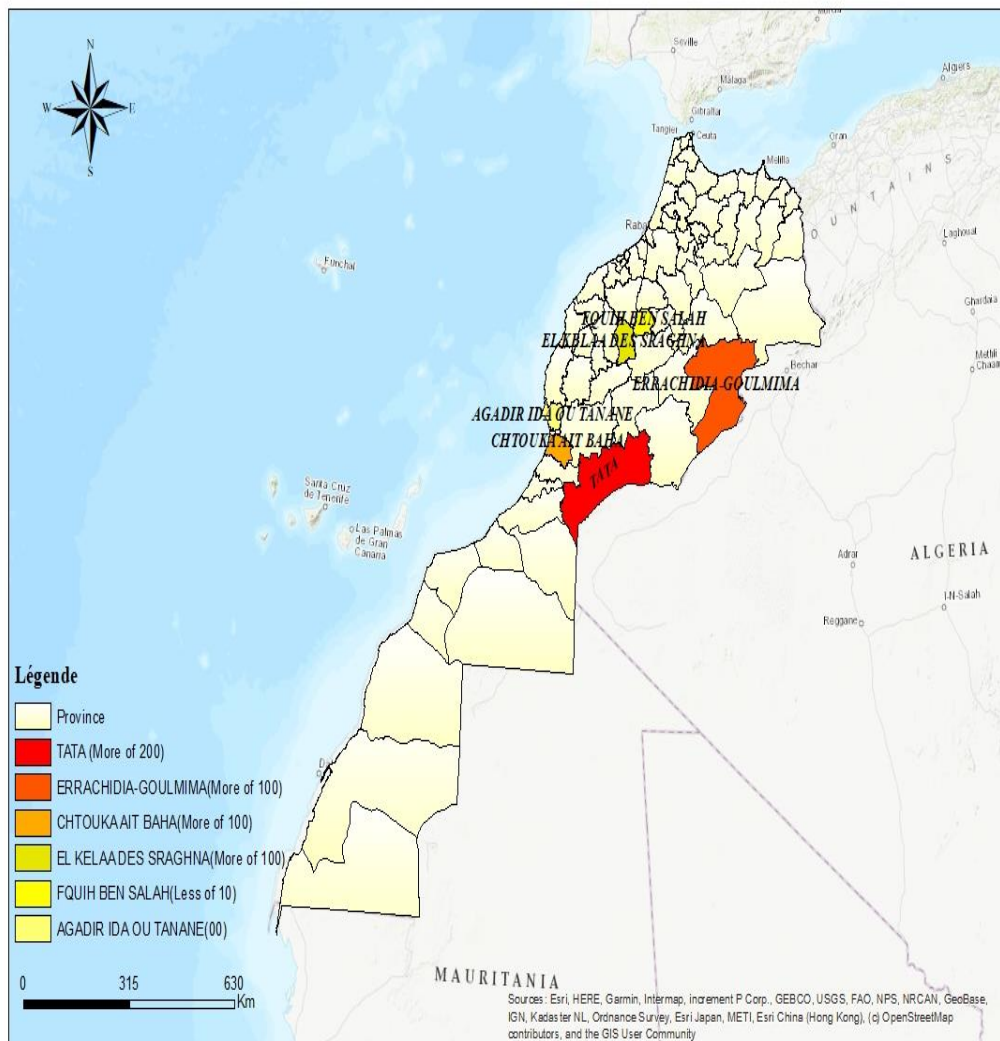


Figure 44 : Répartition des bulins collectés selon les provinces

La plupart des bulins ont été collectés sur les végétaux, les pierres, les racines d'arbres et des déchets humains (Figure 45).



Figure 45: Collecte des bulins

B. truncatus était présent en grand nombre pendant les saisons d'été (plus de 1 000 bulins) dans les 18 gîtes. Au début de la saison des pluies cette espèce a été trouvée seulement sur 3 gîtes (3 bulins). Le tableau 10, ci-dessous, résume les résultats de notre enquête malacologique :

Tableau 10: Tableau 10 : Caracteristiques et nombre de bulins collectés dans les sites prospectés

	Commune	Localité	Nom du gîte	Nombre de mollusques récoltés					Végétation
				Jun 2018	Sept 2018	Jun 2019	2020 covid	Jun 2021	
Errachidia	Lakhneg	Tarda	Khtara Tarda	00	00	88		00	Algues
	Lakhneg	Tazouka	Amont Laaouina	00	01	00		00	Algue Asmar
	Meski	Meski	Oued ziz	01	00	00		00	
			Ain Meski	00	00	00		00	
	Goulmima	Magamam	Canal d'irrigation	00	01	00		00	
	Goulmima	Magamam	Oued Ghriiss	00	00	0		00	
	Goulmima	Ait Yahya Othmane	Barrage de déviation	00	00	0		00	
	Goulmima	Bouchiha	Bassin de collection	00	00	44		10	Potamot rouge
	Goulmima	Bouchiha	Canal d'irrigation	00	00	35		15	
Fkih Ben Salah	Ouled Zamam	Lassara	Ouled Zamam	00	00	00		00	Chara
	Kourifat	Ouled Abdoune	Ouled Abdoune	00	00	00		00	Chara
	Ouled Abdelah	Chorfa	Chorfa	00	00	00		00	Chara
	Ouled Yahya	Kalkha	Kalkha	00	00	00		00	Chara
Baha	Sidi Abdelah	Khmisse Ait Moussa	Tamda Oughay	30	00			00	Potamo Nageant
	Sidi Abdelah	Talma	Tamda Nkhizou	00	Inf 50			20	
	Awganze	Asgherghis	Barrage Asgherghiss	90	00			00	Potamo Nageant
	Targantouchka	Lazite	Oued TamdaTizguine	20	00			10	
	Targantouchka	Imkouine	Oued Imin	20	00			00	
Sraghna des	Choara	Ouled Amam	Choara	00	00	00		00	Chara
	Dzouz	Sidi Brahim Ben Kenoun	Sidi Brahim Ben Kenoun	02	00	00		00	Chara
	Zemrane Charquia	Lhchachdia	Coopérative	00	00	00		00	Chara
	Attaouia	Ouled Mebaraak	Ouled Mebaraak	00	00	00		00	
Agadir Idaoutanane	Tikki	Tikki	Oued Azmi	00	00	00		00	
	Idmine	Tallate Melloul	Oued Assaka	00	00	00		00	Typha
	Idmine	Tannite	Oued Tannite	00	00	00		00	
	Immouzzet	Tiddili	Canal d'irrigation Tiddili	00	00	00		00	Typha
			Oued Tiddili	00	00	00		00	Algue, Typha, Roseau
TATA	Kasbat SAM	Zaouia	Ain Bouchen		00	00		02	Defla ; Roseau ; P Nageant
		Zaouia	Ai Jdid	16	00	00		00	P Nageant
		Kasbat	Aine Zirri	23	00	00		05	P Nageant, Roseau
		Rahala	Ain Tahafit	15	00	00		02	P Nageant
		Agadir Ouzrou	Ain Amghar	10	00	00		50	P Nageant
		Rahala	Aine Imazighen		00	00		10	P Nageant, Roseau
		Taourirt	Ain Aissoukin	05	00	00		11	P Nageant, Roseau
	Tata	Sounh	Lamrar	25	00	47		200	P Nageant Ronucullache
	Agoujgal	Tagoujgalte	35	00	00		02	P Nageant , Algue	

Les gîtes étaient caractérisés par une diversité importante de la végétation aquatique (Figure 46



Figure 46: Végétation aquatique au niveau des gîtes
A : Potamogeton. B : *Juncus*. C : Renunculus lâche. D : Phragmites

Chapitre IV : Discussion

Au Maroc, la bilharziose existe depuis plusieurs décennies, avant que les premiers cas ne soient détectés en 1914 (Hammou Laamrani *et al.*, 2000). Avant 1960, les cas de bilharziose n'étaient pas systématiquement déclarés par les services de santé. L'appréciation de la situation a été faite grâce aux indices d'infestation rapportés par les publications de divers auteurs lors des enquêtes ponctuelles (MSP, 1980). La transmission de la schistosomiase s'est accrue suite au développement du réseau moderne d'irrigation à ciel ouvert, qui a causé, depuis 1967, une propagation rapide de la maladie dans des zones jusqu'à lors indemnes (DELM, 1982, Barkia *et al.*, 2011, Hammou Laamrani *et al.*, 2000; Laamrani *et al.*, 2000; Laaziri and Bennouna, 1982).

En effet, la schistosomiase constitue une menace sérieuse pour le pays; puisque 11% de la population rurale dans 16 des 47 provinces était estimée à risque (Doumenge *et al.*, 1987). C'est pourquoi le ministère de la santé publique a élaboré un programme de lutte contre la schistosomiase (il s'agit du programme préparatoire et de la phase de planification du programme national).

Le lancement du Programme Nationale de lutte contre la schistosomiase en 1982 avait des objectifs à court terme, tels que le contrôle de la morbidité, de l'infection, et de la transmission afin de réduire la prévalence, ainsi que le contrôle des hôtes intermédiaires dans les foyers à travers le pays. Tandis que l'objectif à long terme de ce programme était d'éliminer la transmission de la maladie.

Le programme repose essentiellement sur la surveillance malacologique, la détection des cas positifs, leur traitement par le niridazole et le métrifonate (1982-1986), et le praziquantel à partir de 1986. Le diagnostic repose sur la méthode de sédimentation urinaire. De plus, la stérilisation des habitations humaines, la prévention des infestations et l'évolution des formes cliniques étaient des actions complémentaires pour atténuer les conséquences sociales et économiques de la maladie. La période entre 1994 et 2004 a été caractérisée par le renforcement des activités de dépistage dans les provinces à risque et par l'organisation d'opérations de chimiothérapie de masse au niveau des localités où l'incidence de cette maladie était élevée (Laaziri and Bennouna, 1982). Les activités des différentes phases du programme et les efforts déployés depuis 1982 ont été couronnés par l'élimination de la maladie en 2004 (Azzouzi, 2009). Cet arrêt de la transmission a été consolidé au cours de la période 2005-2010 par des activités de surveillance appropriées dans toutes les zones à

risques. Ainsi, aucune transmission active n'a été détectée. L'enquête sérologique nationale utilisant HAMA EITB et les enquêtes moléculaires malacologiques, utilisant DraI PCR et SmSI PCR, réalisées depuis 2009, ont confirmé l'interruption de la transmission de la schistosomiase urinaire au Maroc ([Amarir et al., 2011](#), [Amarir et al., 2014](#)).

Le grand nombre de ces cas a été enregistré dans les provinces d'Agadir, Errachidia, Béni Mellal, Tata, Ouarzazate, El Kelaa des Sraghna et Marrakech. La concentration des cas dans ces zones est due aux facteurs environnementaux favorables à la transmission et au développement de la maladie, comme les systèmes d'irrigation, les oasis des vallées de grandes rivières, les constructions et les mouvements de population ([Laaziri and Bennouna, 1982](#)). Les enquêtes parasitologiques, réalisées entre 1966 et 1970 dans ces provinces, ont révélé une infestation moyenne variant entre 4,5% dans les ménages à Marrakech et 29,0 % à Agadir ([Laaziri, 2012](#)). Ces provinces étaient les dernières régions qui ont déclaré l'élimination de cette maladie.

Ainsi, aucun cas autochtone n'a été notifié depuis 2004 à l'exception de quelque cas importés et résiduels déclarés chaque année.

Entre 2004 et 2018, 25 cas résiduels ont été détectés et enregistrés, selon les rapports annuels du Ministère de la Santé. Selon notre étude rétrospective, 40% d'entre eux venaient de Tata, 16% d'Errachidia, 12% de Marrakech et d'autres provinces (El Kelaa des Sraghna, Chtouka Ait Baha, Taroudant etc.). Ces cas étaient précédemment infectés par le parasite, et la présence de ces cas est due à des problèmes liés au traitement, d'autant plus que le praziquantel a des limites ou une mauvaise absorption du médicament ([Balahbib et al., 2017](#)). Le diagnostic de la majorité des cas résiduels a été posé par des examens anatomopathologiques et/ou échographiques. Tous les cas enregistrés ont été traités par le praziquantel.

Avec le développement économique, le mouvement des populations, l'arrivée d'immigrants, l'échange coopératif d'étudiants entre différents pays et le Maroc, les voyages internationaux et les liens commerciaux internationaux importent inévitablement au Maroc certaines maladies qui ne surviennent qu'à l'étranger, notamment la schistosomiase.

En effet, la prévalence de la schistosomiase importée est en constante augmentation depuis 2005, en particulier en provenance d'Afrique ([DELM, 2005, 2005](#)).

D'après notre étude rétrospective de la bilharziose importée au Maroc entre 2005 et 2017, 27 cas ont été déclarés durant cette période, dont une majorité d'hommes (92,59%), ce qui s'explique par la facilité de déplacement pour les hommes plus que pour les femmes. La répartition de ces cas, selon les provinces de déclaration, a montré que 16 cas de la bilharziose ont été déclarés au niveau de la ville de Rabat soit 59,3%. Cela s'explique par le fait que Rabat est une ville de passage pour les immigrés durant les premiers mois de leur résidence au Maroc, puisque c'est la capitale administrative du pays où se trouvent les ambassades, les consulats des pays africains et les centres nationaux des consultations médicales prises en charge tels que l'INH. 22,2% des cas importés sont notifiés à Agadir (6 cas importés) car c'est une ville caractérisée par les activités agricoles et les circuits de passage et de séjour des clandestins en provenance d'Afrique. L'analyse des données sur les pays d'origine des cas importés a montré que la majorité des cas sont d'origine mauritanienne, compte tenu de la proximité de ce pays du Maroc; 18,51% sont du Mali; 14,81% sont originaires du Sénégal (les sénégalais présentent un pourcentage de 20,45% des immigrés au Maroc), ainsi que d'autres cas du Tchad; de la Côte d'Ivoire; de l'archipel des Comores mais avec des incidences plus faibles. D'après notre étude, 96,43% des cas enregistrés sont dûs à *S. haematobium*, par contre *S. mansoni* n'a été déclaré que chez un seul patient. Généralement ces deux espèces sont les plus abondantes en Afrique. Ces données sont cohérentes avec les résultats de la littérature et reflètent la situation épidémiologique en Afrique, et particulièrement en Afrique sub-saharienne (Van der Werf *et al.*, 2003). Près de 150 millions de personnes sont infectées par *S. haematobium*, avec une mortalité de 280 000 personnes par an dans les pays endémiques, en Afrique, à Madagascar et au Moyen-Orient (Adekiya *et al.*, 2020; French *et al.*, 2018; Webster *et al.*, 2020).

De 2005 à 2012, deux cas sont enregistrés, en moyenne, chaque année. Après le lancement du processus de règlement du statut des migrants illégaux par le gouvernement marocain, cette moyenne a augmenté; fin 2013, 23 000 migrants ont bénéficiés de cette réglementation et donc d'une couverture médicale.

Entre 2013 et 2017, dix cas importés sont ainsi déclarés vu le grand mouvement et flux migratoire des pays endémiques vers le Maroc.

La majorité des cas de bilharziose importée (27 cas déclarés entre 2005-2017) ont été diagnostiqués chez des étudiants d'origine africaine. D'après une enquête menée auprès de plus de 1 400 immigrés subsahariens au Maroc, 75% sont des hommes; ils se sont installés dans notre pays pour plusieurs raisons, à savoir les conflits politiques (10%), la poursuite d'études (18%) et l'amélioration du niveau de vie (64%) (Mourji *et al.*, 2016).

De ce fait, la surveillance de cette population à risques est primordiale pour assurer le traitement précoce et l'interruption du cycle de transmission des parasitoses.

Dans cette optique s'intègre notre étude qui a porté sur des étudiants d'origine africaine résidant à la cité universitaire internationale de Rabat en 2018, afin de déterminer la prévalence de la bilharziose. L'examen parasitologique des échantillons d'urine et de sel a montré la présence d'œufs de *S. haematobium* dans un seul échantillon d'urine et leur absence dans les échantillons de selles. Ainsi, la prévalence de la bilharziose importée est estimée à 1,03% (1 cas/97 élèves). L'étudiant diagnostiqué positif (2 mois après son arrivée au Maroc) est d'origine soudanaise; il souffrait de douleurs abdominales basses irradiant latéralement et de dysurie avec hématurie suggérant une infection active récente au Soudan. Le patient a été traité par praziquantel, et par conséquent l'examen de contrôle post-thérapeutique de 3 mois a confirmé l'absence de la maladie.

D'autre part, le Soudan est le troisième plus grand pays d'Afrique. En 2016, sa population soudanaise est estimée à 37,4 millions dont 45,6% d'enfants de moins de 15 ans. C'est un pays où la schistosomiase urinaire est endémique (Mohamed *et al.*, 2020) vu la présence de systèmes d'irrigation traditionnels suite à la construction de barrages (comme le barrage de Sennar), d'activités agricoles intensives qui multiplient les points de contact homme-eau-bulins et de la présence du Nil qui traverse le pays (Fenwick, 1989) ; (Elhag *et al.*, 2020). Au Soudan, environ 5 824 000 étaient infectés et 9 450 mouraient chaque année à cause de la bilharziose (estimations pour l'an 2000) (Mohamed *et al.*, 2020). En 2013, le Soudan a lancé une campagne de lutte contre la schistosomiase, avec un traitement à grande échelle des enfants d'âge scolaire dans le pays (OMS, 2014).

Alors que les autres étudiants n'ont montré aucun signe clinique particulier, des échantillons d'urine et de matières fécales ont également confirmé l'absence d'œufs de *S. haematobium* et de *S. mansoni*. Cela s'explique par l'absence d'infection et/ou la présence du parasite mais à des charges faibles (indétectables).

Au service des consultations externes des maladies tropicales, dans le centre médical académique d'Amsterdam, la schistosomiase occupait la septième place sur une liste des dix maladies les plus fréquemment importées dans le monde (Casacuberta-Partal *et al.*, 2020). Plusieurs pays rapportent l'évolution de la bilharziose d'importation comme le Royaume-uni (Whitty *et al.*, 2000), l'Allemagne, les Pays-Bas (Bierman *et al.*, 2005; Jelinek *et al.*, 1996; Polderman *et al.*, 1989; Verweij *et al.*, 1995), l'Espagne (Mendoza-Palomar *et al.*, 2019; Salas-Coronas *et al.*, 2020), la Chine (Dai *et al.*, 2020), et l'Italie (Zammarchi *et al.*, 2020).

Cependant, au Maroc, la prévalence des maladies parasitaires importées pourrait être plus élevée, si l'on optait pour deux approches :

- Augmentation de la taille de la population d'étude à haut risque tel que les immigrés, les immigrés clandestins et les voyageurs. Les immigrés clandestins vivent dans de mauvaises conditions de vie et d'hygiène, du fait d'une maîtrise insuffisante de la langue du pays d'accueil, de la non reconnaissance des qualifications ou de l'inadéquation des profils aux besoins du marché d'emploi local. Ils travaillent généralement dans les zones rurales, dans l'agriculture ou la pêche.
- Utilisation des techniques de diagnostic plus sensibles (test de détection de CAA et PCR pour détection d'ADN) au lieu de l'examen microscopique. Divers protocoles pour le diagnostic et la surveillance de la schistosomiase urogénitale ont été proposés, mais aucun ne présente des caractéristiques de performance optimales (test rapide, simple, facile, pas cher sensible et spécifique POC) (van Coppentraet *et al.*, 2009 ; Obeng *et al.*, 2008).

Le diagnostic de la bilharziose repose classiquement sur la détection d'œufs de parasites dans les urines ou les selles. Cependant, cette méthode pas assez sensible pour découvrir des infections à faible charge de vers (Van Lieshout *et al.*, 2000). Dans les pays à faible endémicité de la maladie et les pays comme le Maroc où l'arrêt de la transmission est déclaré, le diagnostic sensible et spécifique des infections à *Schistosoma* est difficile (Fatima *et al.*, 2020). De ce fait, dans la phase post élimination de la bilharziose, l'OMS recommande vivement les tests sérologiques de détection des anticorps anti *S. haematobium* et de détection des antigènes de ce parasite, au lieu du test d'examen direct des urines.

Dans ce cadre, lors de la présente étude, nous avons analysé la performance des tests sérologiques et parasitologiques de diagnostic de la bilharziose urinaire chez 37 sujets qui avaient la bilharziose et qui y sont déjà guéri (cas résiduels) à la municipalité de Akka, dans la province de Tata.

Dans cette province, le dernier cas autochtone a été déclaré en 2003. Notre étude a appliqué deux tests sérologiques disponibles dans le commerce (IHA et ELISA) et un outil de recherche ultrasensible, le test UCP-LF CAA, détectant la présence d'antigènes de *Schistosoma* dans le sang humain (circulation) et d'autres fluides corporels (Corstjens *et al.*, 2014).

Pour LineBlot, aucune étude sur le test n'a été publiée. Nos résultats obtenus ont montré qu'on ne peut pas adopter ce test, non validé suite à nos essais. L'absence des

paramètres de validation interne et du contrôle positif et négatif complique nos essais de validations.

Les résultats des examens directs des urines de notre étude confirment, comme prévu, l'absence d'excrétion active des œufs chez les anciens cas de schistosomiase dans ces régions. Lors de l'utilisation de la sérologie pour la détection des anticorps anti-*Schistosoma*, seuls 8 (21,6 %) échantillons sur 37 ont été testés négatifs en anticorps. Par conséquent, 29 échantillons (78,4 %) ont été testés positifs aux anticorps avec l'IHA et/ou l'ELISA. Nous notons cependant que la distribution hétérogène des réponses d'anticorps post-traitement à travers la population peut devenir un problème, lors de l'utilisation de la sérologie des anticorps comme outil de diagnostic pour surveiller l'élimination et la réémergence potentielle.

Une comparaison statistiquement pertinente de l'IHA et de l'ELISA dans cette étude a montré des limites en raison du nombre d'échantillons relativement petit, et de la complication pour déterminer un seuil approprié pour le test IHA. Initialement, suivant les instructions du fabricant, un seul (1) cas positif aux anticorps a été identifié par IHA, ce cas a été testé négatif avec l'ELISA. En utilisant un seuil ajusté (inférieur), 5 autres cas positifs ont été identifiés, tous confirmés par ELISA. De toute évidence, comme le seuil indiqué par l'IHA n'était peut-être pas optimal pour cet ensemble d'échantillons, un groupe témoin négatif confirmé plus important aurait été nécessaire pour déterminer les seuils appropriés.

Avec l'ELISA, 28 sérums positifs ont été identifiés, mais un contrôle négatif a également montré un résultat positif ce qui suggère une réaction croisée. Il est connu que les zones endémiques où les infections schistosomiques passées (charge élevée) et le poly-parasitisme (par exemple avec *Plasmodium* spp., et *Leishmania* spp. ou d'autres helminthiases (Kanamura *et al.*, 1998) sont fréquents, les tests sérologiques nécessitent une spécificité élevée, pour éviter des résultats faussement positifs ; dû aux réactions croisées (fréquemment observées avec d'autres tests sérologiques pour la schistosomiase (Aronstein *et al.*, 1986; Correa-Oliveira *et al.*, 1988; Tsang *et al.*, 1984), et aux anticorps auto-immuns (Abbas, 1993; Bendixen *et al.*, 1984; Carvalho *et al.*, 1983). En fait, la spécificité des anticorps peut être difficile à confirmer et à vérifier lorsque la détection des œufs ou de l'antigène est négative (Tosswill and Ridley, 1986). Étant donné qu'un test standard meilleur, en particulier le HAMA-EITB, 100 % de spécificité et de sensibilité pour la détection de *S. haematobium* (Amarir *et al.*, 2011); n'était pas disponible, il est difficile de déterminer lequel des deux tests d'anticorps appliqués est le plus précis.

Cependant, il est primordial d'utiliser au moins deux tests sérologiques d'anticorps différents en parallèle pour obtenir une sensibilité suffisante en ce qui concerne la détection d'anticorps anti-*Schistosoma*. Néanmoins, ça ne justifie pas s'il s'agit d'une infection ancienne ou récente, d'où l'intérêt du test de détection d'antigènes tel que le UCP-LF CAA pour identifier les infections actives parmi les cas résiduels.

Le test d'antigène UCP-LF détectant une structure glucidique dérivée de *Schistosoma* (CAA) dans la circulation sanguine humaine (ou d'autres fluides corporels) (Corstjens *et al.*, 2014; Weerakoon *et al.*, 2015), a identifié deux échantillons CAA-positifs (cliniquement asymptomatiques) dans les 37 cas de schistosomiase précédemment guéris (infection enregistrée entre 1983 et 1994). Ceci suggère la présence actuelle de vers vivants, car le CAA régurgité par les vers est rapidement éliminé (en quelques heures), très probablement par l'urine comme voie principale (Polman *et al.*, 2001). En outre, dans notre étude, les niveaux de CAA déterminés dans les sérums étaient de 4,2 et 3,5 pg/mL, un niveau indicatif d'une faible charge de vers, potentiellement dû à la présence d'une seule paire de vers. Des études sur des vers incubés *in vitro* ainsi que sur des animaux infectés expérimentalement ont indiqué qu'une seule paire de vers excréterait une quantité quotidienne de CAA de l'ordre de 40 ng, correspondant à 1 à 10 pg/mL de sang (van Dam *et al.*, 2013). Néanmoins, l'absence des œufs et d'hématurie chez les sujets suggère l'absence de fécondité des vers *Schistosoma*. Probablement le ou les vers sont du même sexe (uniquement mâle ou uniquement femelle) sans œuf, et dont la présence dépend de la durée de vie de l'espèce de *Schistosoma* chez l'homme.

Il existe des preuves préliminaires indiquant que dans certains cas (par exemple les voyageurs) des taux sériques de CAA inférieurs à 1 pg/mL ont été observés (van Grootveld, 26thECCMID 2016, Amsterdam, Pays-Bas). Comme on pouvait s'y attendre, les deux cas ont également été testés positifs aux anticorps avec l'ELISA confirmant l'exposition/l'infection, mais ont montré l'absence des anticorps anti-*Schistosoma* par l'HAI. Outre les problèmes indiqués ci-dessus avec le seuil de l'IHA, l'immunité aux infections à schistosomes conduisant finalement à une baisse de la réponse en anticorps a été suggérée dans la littérature (Butterworth, 1998) ce qui peut également expliquer l'absence de réponse aux anticorps lors de l'utilisation de l'IHA dans ces deux cas. L'application du test UCP-LF CAA pour le diagnostic de *S. haematobium* à Zanzibar, en République-Unie de Tanzanie (faible endémicité), a confirmé que la prévalence révélée avec l'UCP-LF CAA était plusieurs fois supérieure à la prévalence détectée avec une seule filtration urinaire (Knopp *et al.*, 2016) et la sérologie, de même en République populaire de Chine (Wu, 2002).

Pour l'un des cas ayant un test sérologique CAA-positifs, l'infection active a été confirmée par un résultat de test CAA-positif de l'échantillon d'urine apparié. L'autre sérum CAA positif n'a pas été confirmé avec le test d'urine appliqué (UCAA950) et aurait pu nécessiter un plus grand volume d'urine pour la confirmation de la présence des CAA. De plus, le traitement PZQ et les tests de suivi seraient le test ultime pour confirmer la disparition de la positivité au CAA, néanmoins cela n'a pas été inclus dans le protocole car les individus participants ne présentaient aucun symptôme clinique de schistosomiase.

De toute évidence, les résultats positifs du test UCP-LF CAA chez les cas résiduels, qu'ils soient obtenus avec du sérum ou de l'urine, impliquent une infection en cours, mais pas nécessairement l'excrétion des œufs et la transmissibilité. Le profil CAA de ces deux échantillons présument deux possibilités :

- (i) la présence de paires de vers stérilisés en raison d'un traitement médicamenteux,
- (ii) La présence de vers unisexes (soit des vers tous mâles ou tous femelles) qui ont survécu à un traitement précédant au PZQ prescrit à une seule cure, qui diminue la fécondité du ver femelle adulte.

Des facteurs tels que la présence de schistosomes immatures insensibles aux traitements, une mauvaise absorption du médicament et la courte durée de vie du PZQ ont été attribués à la réduction de l'efficacité du traitement et du taux de guérison chez certains patients. Ces observations indiquent le besoin de nouveaux médicaments puissants ou de combinaisons de médicaments qui seront efficaces contre tous les stades de vie du parasite. Tant que cela n'est pas disponible, une surveillance constante de l'efficacité du PZQ est nécessaire (Wilkins, 1987; Wilson *et al.*, 2014). Les niveaux sériques d'antigène anodique circulant (CAA) peuvent être directement liés aux vers.

Les vers schistosomes ne se multiplient pas chez l'hôte, et en l'absence de réexposition, l'infection disparaît lorsque le ver schistosome meurt, ce qui se fait généralement après 3 à 5 ans de vie et dans certains cas jusqu'à 30 ans (Huyse *et al.*, 2009; Utzinger *et al.*, 2015; Webster *et al.*, 2013). En revanche, Tata est une zone sympatrique de *S. bovis* (schistosomes animales) et *S. haematobium* ; du point de vue phylogénétique, *S. haematobium* est un ancêtre de *S. bovis* et la capacité d'infecter les humains peut avoir été conservée par *S. bovis*. De plus, comme la peau humaine est plus fine que la peau d'un bovin, il est peut-être plus probable que la furcocercaire de *S. bovis* puisse pénétrer un humain sans signes cliniques. De plus, le site de ponte d'une paire hybride de schistosomes est généralement supposé dépendre principalement de l'espèce du ver mâle et peut donc se retrouver dans les selles plutôt que dans l'urine (van Dam *et al.*, 2013; Verweij *et al.*, 1995). Pour le test *Schistosoma* UCP-LF

CAA spécifique au genre, le site de ponte n'a pas d'importance, l'urine est toujours une matrice de test appropriée pour la détection du CAA régurgité par le ver, indépendamment de la voie de clairance des œufs. L'infection accidentelle de l'homme par *S. bovis* n'aboutit pas à la formation et la fécondité du ver femelle, ce qui peut expliquer la présence du ver, la présence des CAA et l'absence des œufs.

La compréhension et la surveillance des interactions (potentielles) entre les espèces hybrides sont essentielles pour optimiser les stratégies de contrôle dans des zones sympatriques telles que Tata. D'autres études doivent inclure l'identification des espèces moléculaires pour comprendre le rôle possible des bulins infectés par *S. bovis* dans les infections humaines à *Schistosoma* dans les zones sympatriques à *S.bovis-haematobium* où la schistosomiase urogénitale est supposée être éliminée. La résistance aux médicaments et l'infection focale probable de l'homme à *S. bovis* ne peuvent être ignorées.

Pour des mesures de suivi, des enquêtes sérologiques et parasitologiques basées sur la détection des anticorps et des antigènes doivent être complétées par les études malacologiques. Chaque espèce de schistosome nécessite pour l'accomplissement de son cycle évolutif un hôte intermédiaire spécifique, constitué par un mollusque gastéropode d'eau douce. Au Maroc, la seule espèce qui joue ce rôle est *Bulinus truncatus* qui occupe divers types d'habitats. Il vit dans les collections d'eau naturelles (lacs, mares résiduelles, mares temporaires) et les gîtes artificiels tels que les barrages et les étangs de piscicultures (Brown, 1994).

Dans la présente étude, des prospections malacologiques sont effectuées dans les régions à passé épidémiologique récent, au niveau des zones où les gastéropodes sont susceptibles d'être présents (points de contact homme/bulins) au niveau des canaux d'irrigation, lieu de baignade, lieu de lessive, Oueds et les Khtarats.

Les résultats de l'étude ont montré la présence de *Bulinus truncatus* dans plusieurs stations prospectées, mais avec une faible densité par rapport à son histoire ou la densité des bulins est très élevée dans la plupart des gîtes au Maroc. Le grand nombre de bulins a été collecté dans les gîtes de la province de Tata, suivi par la province d'Errachidia et finalement la province de Chtouka Ait Baha. Les facteurs physico-chimiques et environnementaux enregistrés pendant les saisons chaudes, dans les milieux prospectés, sont favorables à la prolifération des mollusques. Pour les provinces de Fkih Ben Salah, Elkala des Sraghna, et Fkih ben Salah nous avons constaté l'absence de l'hôte intermédiaires de la bilharziose.

Les conditions physicochimiques sont favorables dans la plupart des gîtes pour les mollusques, le pH varie entre 7,1 et 7,8 dans tous les gîtes.

La différence de densité des bulins entre les différentes régions est principalement due au période de la prospection ; où l'on remarque la présence des bulins en abondance au mois de juin. Par contre, les bulins sont rares le mois de septembre. La taille moyenne de la coquille de *Bulinus truncatus* Récoltés pendant le mois de juin était très significativement et plus grand que celle des bulins ramassés en octobre. Cela peut s'expliquer par l'adéquation des conditions naturelles à ces mollusques au mois de juin.

Nous enregistrons également que les bulins sont abondants au niveau des petits barrages et des points de collecte d'eau, contrairement aux vallées et aux canaux d'irrigation, où le nombre des bulins trouvé est limité. Cela peut s'expliquer par l'écoulement rapide de l'eau dans les ruisseaux et les vallées, ou par la sécheresse saisonnière de certaines vallées. De ce fait, l'eau stagnante est favorable au développement des bulins.

La température est un paramètre écologique très important qui influence directement la croissance. En plus, la température de l'air a un impact sur la température de l'eau et dépend de la saison. Dans notre prospection malacologique la température ambiante des gîtes varie entre 20 et 27 °C. *B. truncatus*, hôte intermédiaire de la schistosomiase urinaire, prolifère à une température ambiante de 30 à 37 °C et une température d'eau qui varie entre 19 et 28 C.

La plupart des points prospectés sont caractérisés par une eau courante. Les bulins hôtes intermédiaires de la schistosomiase sont intolérant envers les courants d'eau dont la vitesse excède 0,3 m/s.

Les bulins sont capables d'estiver au fond des étangs asséchés à une profondeur allant jusqu'à 3 cm dans le sol (Betterton *et al.*, 1988), et peuvent se repeupler rapidement lorsque les pluies remplissent les étangs. Par conséquent, lorsque les conditions deviennent favorables, les populations des bulins peuvent rapidement se rétablir.

Parmi les autres facteurs ayant un impact sur la distribution des bulins on trouve la végétation aquatique. Ces végétaux sont utilisés par les gastéropodes comme support pour la ponte et pour accéder à l'air atmosphérique. La végétation aquatique diffère d'un gîte à l'autre, plusieurs espèces végétales ont été collectées aux alentours et dans les cours d'eau afin de répertorier les différentes espèces végétales qui peuplent ces gîtes de mollusques. On note particulièrement la présence et la dominance du *Potamogeton natans* (Potamot nageant) ; il s'agit d'une plante immergée à feuilles supérieures seules nageantes. *Juncus* ; des plantes herbacées vivaces vivant en milieu aquatique c'est un genre végétal de la famille des Juncaceae, les *Phragmites* (végétaux communément appelés roseaux) est un genre de plantes herbacées de la famille des *Poaceae.*, et les algues vertes. Toutes ces plantes peuvent caractérisent les gîtes des bulins.

Planorbarius metidjensis est un hôte intermédiaire expérimentale de *S. haematobium*, propagée à Agadir, mais la présente étude montre l'absence de planorbe dans les gîtes prospectés. Ceci peut être expliqué par l'altitude, le planorbe vit préférentiellement en altitude (de 340 à 1 560 m), par contre le bulin est une espèce de plaine et se rencontre essentiellement dans les réservoirs de barrages et les canaux d'irrigation (Yacoubi *et al.*, 2020). Selon Yacoubi *et al.*, aucune station n'a montré la présence des deux espèces.

La distribution de *Bulinus truncatus* devient de plus en plus limitée, car de nombreux gîtes signalés dans le passé disparaissent peu à peu (Doumenge *et al.*, 1987). Au Maroc, en 1982, l'année de lancement du programme de lutte contre la bilharziose, plusieurs méthodes de contrôle des mollusques hôtes intermédiaires de parasites ont été programmées. Cependant, le choix des méthodes doivent impérativement respecter les différents écosystèmes écologiques existants et préserver leurs pérennités. La lutte vise la réduction de la densité des mollusques dans les étangs, les cours d'eau et les régions inondables.

Parmi les stratégies de lutte appliquée au Maroc ;

- Contrôle par voie écologique : elles sont en fonction des gîtes des mollusques. Les services de santé publique ont mobilisé les populations locales pour procéder, avant la période estivale et après l'action molluscicide, au curage (nettoyage et désherbage) de tous les bassins et les puisards des canaux d'irrigation des localités touchées par la schistosomiase. Ainsi le dessèchement des biotopes est le facteur principal de diminution des *Bulinus*. Dans les cours d'eau, on agit sur la rapidité du courant, en redressant les rives afin d'éliminer les petites formations d'eaux stagnantes et en faucardant la végétation aquatique. Il faut soit combler avec de la terre soit drainer ou pomper les eaux stagnantes. Il faut nettoyer régulièrement pour éliminer la végétation aquatique à la périphérie des lacs et des étangs. Dans d'autres régions telles que Fkih Ben Salah, en zone irriguée, les siphons ont été couverts à l'aide de dalles en fer afin de créer des conditions d'obscurité permanente et le curage des siphons a été réalisé par les agricultures répétées.

- La lutte chimique est la méthode de choix pour lutter contre les mollusques, hôtes intermédiaires de parasites, cependant, pour être efficace, certaines conditions sont à pourvoir afin de maximaliser cette lutte. Le produit doit être bon marché, très actif, pas toxique pour l'homme et l'environnement (Fain, 1995). Plus de 10 000 produits chimiques ont été essayés dans la lutte contre les mollusques. L'usage de molluscicides sur une grande superficie est très coûteux car il faut beaucoup de produit et un personnel qualifié. De plus la réinfestation des gîtes est fréquente ce qui oblige à répéter l'opération (Djuikwo-Teukeng, 2011; Dreyfuss and Rondelaud, 2011; Rondelaud *et al.*, 2003).

Au Maroc l'application du produit chimique ne concerne que les gîtes à bulins et les lieux identifiés comme sites de transmission de la schistosomiase (points de contact homme/ eau). Le produit utilisé est le niclosamide (concentré émulsifiable à 25 % de composant actif) ; la dose recommandée est de 0,6 mg/litre (0,6 g/m³) dans le cas des gîtes fermés (puisards, bassins, etc.).

Cette opération est menée par l'équipe du S.I.A.A.P (Service d'Infrastructure d'Actions ambulatoires provinciales et préfectorales) du ministère de la Santé.

- Méthode biologique : l'utilisation de mollusques compétiteurs capables de concurrencer les espèces indésirables hôtes intermédiaires dans leurs habitats naturels (Rondelaud *et al.*, 2003) est appliquée en utilisant le mollusque *Limnaea* compétiteurs des espèces *B. truncatus*.

L'abondance des bulins n'est pas un critère de risque de transmissibilité, d'où l'intérêt des examens d'infection des bulins par *Schistosoma*.

Par conséquent, l'examen moléculaire de l'infectiosité des bulins dans les pools est devenu le test prioritaire à développer (Organization, 2009). DraI PCR peut détecter les bulins infectés une heure après l'exposition aux miracidia (Amarir *et al.*, 2014). Concernant le diagnostic moléculaire, notre étude montre une réaction négative par DraI PCR et PCR Sh110 SmSI, ce qui confirme l'absence d'infection des bulins par *S. haematobium* et *S. bovis*. DraI / 73 PCR, développé par Abassi *et al.* C' est un test PCR simple et plus sensible qui permet de distinguer directement *S. haematobium* des schistosomes animaux apparentés. La sensibilité de détection de *S. haematobium* était de 1 pg et pouvait détecter l'infectiosité des bulins dès la phase prépatente très précoce (Abbasi *et al.*, 2007).

En 2009, l'enquête nationale de malacologie moléculaire utilisant deux PCR, DraI PCR et Sh110SmSL PCR, étaient sensibles, spécifiques et discriminantes entre *S. bovis* et *S. haematobium* (Amarir *et al.*, 2014). Hamburger *et al.* utilisaient la technique DraI PCR pour détecter les infections prépatentes des bulins et l'infestation de l'eau par *S. haematobium*. L'évaluation de cette méthode au Kenya a montré une grande correspondance entre le taux d'infectiosité des bulins et l'infection humaine locale (Hamburger *et al.*, 2004, 2001) ainsi qu'une spécificité élevée pour le groupe *haematobium*, présentée par l'amplification et la détection de la séquence DraI des schistosomes. Abassi *et al.* a différencié *S. haematobium* des autres espèces par amplification de la séquence nucléaire répétée Sh110 Sm-SI (Abbasi *et al.*, 2010), très spécifique de *S. haematobium*. Cette PCR a une détection limite de 1 pg de *S. haematobium* ; permettant la détection des infections prépatentes des bulins. Le produit

d'amplification PCR utilisant l'amorce Sm-S1 et l'amorce inverse Sh110 montre une réaction négative pour *S. bovis* car il ne l'amplifie pas (Abbasi *et al.*, 2010, 2007).

Récemment, Abbassi et al, ont clarifié l'association entre les séquences répétitives Dral, Sh73 et Sh77 dans les génomes de *S. haematobium* et de *S. bovis* (Abbasi *et al.*, 2017). Un fragment d'ADN de 64 pb de longueur (Sh64 pb) qui relie la répétition Dral à la répétition Sh73 pb a été identifié dans le génome de *S. haematobium*, et un autre fragment unique de 30 pb a été identifié chez *S. bovis* et a été nommé linker de répétition Sb30bp (Abbasi *et al.*, 2017).

Webster *et al.* présentent une méthode de diagnostic PCR multiplex COX1 à haut débit en une étape pour détecter et discriminer *S. haematobium* et *S. bovis*. La sensibilité de détection de la COX1 PCR est de 0,8 ng d'ADN génomique. Cependant, la concentration d'ADN estimée d'un seul miracidium est d'environ 1 à 2 ng/ml en tenant compte du fait que moins d'un dixième de l'ADN extrait est utilisé pour l'amplification. De plus, ce test n'a pas été testé pour l'identification directe des bulins infectés. Le test basé sur COX1 a été affiné pour une utilisation en PCR en temps réel, avec une sensibilité de détection plus élevée (en pg) (Webster *et al.*, 2010). Par conséquent, le test PCR Dral/73 est plus sensible, utile pour l'enquête malacologique dans la phase post-élimination.

Enfin, l'utilisation de l'amplification isotherme à médiation par boucle (LAMP) réduira le coût encore plus bas et sera plus conviviale sur le terrain (Hamburger *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2010). Des études de faisabilité de l'utilisation de LAMP pour les études sur le terrain devraient être développées.

Ces études parasitologiques, malacologiques et épidémiologiques présentent les preuves, les arguments et les outils de diagnostic performant qui contribueront à promouvoir le programme post élimination de lutte contre la bilharziose et à préparer la certification de l'élimination de la bilharziose dans notre pays. Nos résultats confirment l'élimination de la maladie au Maroc et répondent aux questions qui contribueront à l'achèvement de l'étape la plus importante liée à la certification de l'élimination de la bilharziose au Maroc.

Conclusion et perspectives

La schistosomiase ou Bilharziose existe au Maroc depuis plusieurs décennies sous la forme urinaire à *Schistosoma haematobium*. Le lancement de la phase opérationnelle du programme de lutte contre la bilharziose en 1982 et le renforcement des activités de lutte ont permis la maîtrise de la situation, la réduction du nombre de cas et l'enregistrement des derniers cas depuis l'année 2004.

Depuis l'année 2005 aucun foyer actif de transmission n'a été détecté malgré l'intensification des actions de dépistage au niveau des provinces à risque. Seuls quelques cas sporadiques résiduels et des cas importés de l'étranger sont dépistés chaque année. Cette interruption de la transmission a été confirmée par les résultats de l'étude sérologique et malacologique réalisées, en collaboration avec l'OMS en 2009 au niveau d'un échantillon de provinces connues par leur passé épidémiologique.

Nos études parasitologiques, malacologiques et épidémiologiques présentent les preuves, les arguments et les outils de diagnostic performant qui contribueront à promouvoir le programme post élimination de lutte contre la bilharziose et à préparer la certification de l'élimination de la bilharziose dans notre pays.

Nos études épidémiologiques durant la période 2005-2018, montrent que la situation épidémiologique s'est caractérisée par la notification des cas résiduels et importés. Le diagnostic de la majorité des cas résiduels était anatomopathologique et/ ou échographique, par contre la plupart des cas importés ont été confirmés par les tests parasitologiques. Par ailleurs, tous les cas enregistrés ont été traités par le praziquantel.

Notre étude sérologique pilote réalisée à Tata, pour évaluer deux tests de détection d'anticorps, HAI-Fumouze et ELISA-Novatech commercialisés, et un test de détection d'antigènes, FTUCP-CAA, réalisé par le laboratoire Leiden du Pays Bas. Les trois tests sont évalués sur un groupe de 37 anciens cas de bilharziose urinaire à Tata. Les résultats ont montré une utilité limitée des tests ELISA et l'HAI compte tenu d'une part de la discordance de la positivité des deux tests ELISA et l'HAI avec respectivement un taux d'anticorps de 76 et 16% et d'autre part de la difficulté de distinguer entre une infection active et ancienne aussi la possibilité d'existence de réactions croisées avec d'autres parasites. Par contre, les résultats du test FTUCP CAA ont montré des traces des protéines CAA-*Schistosoma* chez deux anciens cas déjà traités suggérant l'infection

résiduelle et prouvant la haute sensibilité de ce test. Une comparaison statistiquement pertinente de l'IHA et de l'ELISA dans cette étude a montré des limites en raison du nombre d'échantillons relativement petit.

Cependant, il est primordial d'utiliser au moins deux tests sérologiques d'anticorps différents en parallèle pour obtenir une sensibilité suffisante en ce qui concerne la détection d'anticorps anti-*Schistosoma*.

De ce fait, le test FTUCP CAA s'avère hautement sensible et peut être choisis comme le test standard de la surveillance nationale, afin de confirmer l'interruption de la transmission 13 ans après la déclaration des derniers cas, maintenir l'élimination ainsi que de prévenir la réémergence de la maladie

La prévalence de la bilharziose, les parasitoses intestinales, et le paludisme chez les étudiants africains à Rabat, a montré la présence d'un cas de bilharziose, des infections intestinales et aucun cas de paludisme. Ceci suggère l'importance de la surveillance et la prise en charge des immigrés et des voyageurs en provenance des pays endémiques. Néanmoins, la migration clandestine, échappe à la prise en charge médicale. De ce fait, la surveillance malacologique de *Bulinus truncatus*, vecteur de la transmission de *S. haematobium*, est primordiale pour maintenir l'élimination et prévenir la réémergence de la maladie. La cartographie nationale du vecteur de *Schistosoma* a souligné l'absence de *Panorbarius metidjensis* et l'abondance de *Bulinus truncatus*, surtout dans les gîtes des provinces de Tata, Errachidia, et Chtouka Ait Baha.

Les résultats de notre enquête malacologique ont montré la présence de *Bulinus truncatus* dans plusieurs stations prospectées, mais avec une faible densité par rapport à son histoire ou la densité des bulins sont très élevées dans la plupart des gîtes au Maroc. Le grand nombre de bulins a été collecté dans les gîtes de la province de Tata, suivi par la province d'Errachidia et finalement la province de Chtouka Ait Baha.

Le test lumière ne détecte pas les infections prépatentes des bulins, pour cela l'OMS recommande la PCR pour la surveillance malacologiques dans la phase post-élimination de la bilharziose urinaire. Dans ce cadre notre étude moléculaire de l'évaluation de la PCR DraI/Sh73, utilisant des pools d'ADN des bulins, a montré une réaction négative par DraI PCR, ce qui confirme l'absence d'infection des bulins par *S. haematobium* et *S. bovis*. Nos résultats ont montré que ce test est pratique pour les études de masse, hautement sensible, hautement spécifique et s'avère approprié dans les régions où cohabitent *S. haematobium* et *S. bovis*, et convenable dans la phase post-élimination de la

schistosomiase au Maroc. L'approche moléculaire garantit la détection d'un parasite quelques heures après l'infection du bulin.

Finalement, la large distribution géographique de l'hôte intermédiaire, la présence des cas importés et du contact courant homme/eau au niveau des gîtes, des canaux d'irrigations etc., augmentent le risque de réintroduction de la schistosomiase, ce qui incite à une vigilance pérenne pour maintenir l'élimination, prévenir la réémergence et garantir la certification de l'élimination de la bilharziose au Maroc.

En perspective, dans le cadre du processus de la certification de l'élimination de la bilharziose au Maroc par l'OMS, et à l'instar des résultats de nos études parasitologiques et malacologiques, les experts approuvent l'utilisation des tests FTUCP-CAA et la PCR *DraI/Sh73*, dans les surveillances nationales futur. D'après nos études malacologiques nationales, les zones cibles sont l'ensemble des zones à haut risque précitées dans notre étude telles que Chtouka Ait Baha, Tata, Errachdia. L'évaluation du risque de réémergence de la bilharziose au niveau de ces provinces, est liée au passé épidémiologique récent, la présence des gîtes des bulins à proximité, la présence des cas importés et/ou résiduels, ainsi que la proximité des zones de passage des migrants clandestins en provenance des pays endémiques.

Dans le cadre Processus de vérification de l'interruption de la transmission de la bilharziose et afin de déterminer l'état de la transmission de la schistosomiase dans un pays, il est nécessaire :

Évaluer l'absence d'une éventuelle transmission récente chez les enfants et les adultes en contact avec l'eau douce au niveau des sites éventuels de transmission ;

Évaluer l'absence de l'infestation de l'hôte intermédiaire au niveau des gîtes à *Bulinus* et *Planorbarius* dans les zones exposées ;

Évaluer l'absence de l'infestation de l'animal réservoir à *Bulinus* et *Planorbarius* dans les zones exposées et choisis pour l'étude.

Références bibliographiques

- Abbas, M.M., 1993.** A study of autoimmunity in schistosomiasis. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 23, 289–296.
- Abbasi, I., King, C.H., Muchiri, E.M., Hamburger, J., 2010.** Detection of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* DNA by loop-mediated isothermal amplification: identification of infected snails from early prepatency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 83, 427–432.
- Abbasi, I., King, C.H., Sturrock, R.F., Kariuki, C., Muchiri, E., Hamburger, J., 2007.** Differentiation of *Schistosoma haematobium* from related schistosomes by PCR amplifying an inter-repeat sequence. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 76, 950–955.
- Abbasi, I., Webster, B.L., King, C.H., Rollinson, D., Hamburger, J., 2017.** The substructure of three repetitive DNA regions of *Schistosoma haematobium* group species as a potential marker for species recognition and interbreeding detection. *Parasit. Vectors* 10, 1–9.
- Adekiya, T.A., Aruleba, R.T., Oyinloye, B.E., Okosun, K.O., Kappo, A.P., 2020.** The effect of climate change and the snail-schistosome cycle in transmission and bio-control of schistosomiasis in Sub-Saharan Africa. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, 181.
- Adou-Bryn, K.D., Allah-Kouadio, E., Penali, L.K., Ouhon, J., Kone, M., 1997.** Prevalence des porteurs d'ouefs de *schistosoma haematobium* chez des patients hematuriques en Cote d'Ivoire. *Med D'Afrique Noire* 44, 440–443.
- Akpata, R., Neumayr, A., Holtfreter, M.C., Krantz, I., Singh, D.D., Mota, R., Walter, S., Hatz, C., Richter, J., 2015.** The WHO ultrasonography protocol for assessing morbidity due to *Schistosoma haematobium*. Acceptance and evolution over 14 years. Systematic review. *Parasitol. Res.* 114, 1279–1289.
- Ali, S.A., 2011.** Natural products as therapeutic agents for schistosomiasis. *Res J Med Plant* 5, 1–20.
- Ali, S.A., El-Regal, N.S., Saeed, S.M., 2015.** Antischistosomal activity of two active constituents isolated from the leaves of Egyptian medicinal plants. *Infect. Dis. Res. Treat.* 8, IDRT-S24342.
- Allegretti, S.M., Oliveira, C.N.F., Oliveira, R.N., Frezza, T.F., Rehder, V.L.G., 2012.** The use of Brazilian medicinal plants to combat *Schistosoma mansoni*. *Schistosomiasis Rij. InTech* 27–70.
- Al-Sherbiny, M.M., Osman, A.M., Hancock, K., Deelder, A.M., Tsang, V.C., 1999.** Application of immunodiagnostic assays: detection of antibodies and circulating antigens in

human schistosomiasis and correlation with clinical findings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 60, 960–966.

Amarir, F., El Mansouri, B., Fellah, H., Sebti, F., Mohammed, L., Handali, S., Wilkins, P., El Idrissi, A.L., Sadak, A., Rhajaoui, M., 2011. National serologic survey of *Haematobium* schistosomiasis in Morocco: evidence for elimination. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 84, 15–19.

Amarir, F., Sebti, F., Abbasi, I., Sadak, A., Fellah, H., Nhammi, H., Ameer, B., El Idrissi, A.L., Rhajaoui, M., 2014. *Schistosoma haematobium* detection in snails by DraI PCR and Sh110/Sm-SI PCR: further evidence of the interruption of schistosomiasis transmission in Morocco. *Parasit. Vectors* 7, 1–8.

Ambroise-Thomas, P., Loizzo, T., Desgeorges, P.T., 1981. Bilharzioses humaines a *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, et *S. japonicum*. Serodiagnostic par ELISA, immunofluorescence et hemagglutination indirecte. *Ann. Soc. Beige Med. Trop. Brux.* 61, 379–392.

AMCI, Agence Marocaine de la Coopération Internationale, 2012. GUIDE DE L'ETUDIANT ETRANGER AU MAROC [WWW Document]. URL <https://www.aib.media/regions/2018/11/29/maroc-agence-visite-lagence-marocaine-de-la-cooperation-internationale-est-un-lieu-de-brassage-de-plusieurs-etudiants/> (accessed 1.8.22).

Anofel, 1998. Parasitologie-Mycologie. Association française des enseignants de Parasitologie.

Araújo, N., Mattos, A.C.A. de, Sarvel, A.K., Coelho, P.M.Z., Katz, N., 2008. Oxamniquine, praziquantel and lovastatin association in the experimental *Schistosomiasis mansoni*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 103, 450–454.

Ariyaratne, A., Finney, C.A., 2019. Eosinophils and macrophages within the Th2-induced granuloma: balancing killing and healing in a tight space. *Infect. Immun.* 87, e00127-19.

Aronstein, W.S., Lewis, S.A., Norden, A.P., Dalton, J.P., Strand, M., 1986. Molecular identity of a major antigen of *Schistosoma mansoni* which cross-reacts with *Trichinella spiralis* and *Fasciola hepatica*. *Parasitology* 92, 133–151.

Asundi, A., Beliavsky, A., Liu, X.J., Akaberi, A., Schwarzer, G., Bisoffi, Z., Requena-Méndez, A., Shrier, I., Greenaway, C., 2019. Prevalence of strongyloidiasis and schistosomiasis among migrants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* 7, e236–e248.

Azzouzi, A.I., 2009. «Les Maladies Tropicales Négligées» au Maroc Contribution à l'élaboration d'une approche intégrée de lutte. *Capacité En Médecine Trop.* 22, 23.

- Badawi, A.F., Cooper, D.P., Mostafa, M.H., Aboul-Azm, T., Barnard, R., Margison, G.P., O'Connor, P.J., 1994.** O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity in schistosomiasis-associated human bladder cancer. *Eur. J. Cancer* 30, 1314–1319.
- Balahbib, A., Amarir, F., Corstjens, P.L., Claudia, J., van Dam, G.J., Hajli, A., Belhaddad, M., El Mansouri, B., Sadak, A., Rhajaoui, M., 2017.** Selecting accurate post-elimination monitoring tools to prevent reemergence of urogenital schistosomiasis in Morocco: a pilot study. *Infect. Dis. Poverty* 6, 1–9.
- Balahbib, A., Omari, N.E., Hakkour, M., Sadak, A., Bouyahya, A., 2019.** Insecticide effects of moroccan medicinal plants, *Pharmacognosie*. 9.
- Balahbib, A., Amarir, F., Bouhout, S., Adlaoui, E.B., Rhajaoui, M., Sadak, A., 2020c.** Retrospective study on imported schistosomiasis in Morocco between 2005 and 2017. *Trop. Doct.* 50, 317–321.
- Balahbib, A., Amarir, F., Bouhout, S., Rhajaoui, M., Adlaoui, E., Sadak, A., 2020d.** Review of the Urinary Schistosomiasis Control in Morocco (1960–2018). *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2020.
- Balahbib, A., El Omari, N., Ghchime, R., Hakkour, M., Sadak, A., Bouyahya, A., 2020a.** Anti-Schistosomal Activity of Medicinal Plants: Mini Review. *Lett. Appl. NanoBioScience* 10, 2352–2360. <https://doi.org/10.33263/LIANBS103.23522360>.
- Balahbib, A., El Omari, N., Sadak, A., Bakri, Y., Bouyahya, A., 2020b.** Antileishmanial Properties of Moroccan Medicinal Plants and Mechanism Insights of their Main Compounds. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 10, 7162–7176. <https://doi.org/10.33263/BRIAC106.71627176>
- Barata, C.H., Pinto-Silva, R.A., Lambertucci, J.R., 1999.** Abdominal ultrasound in acute schistosomiasis mansoni. *Br. J. Radiol.* 72, 949–952.
- Barkia, H., Barkia, A., Nhammi, H., Belghyti, D., 2011.** La schistosomiase au Maroc: de sa découverte à l'après-élimination. *East. Mediterr. Health J.* 17.
- Becquet, R., 1972. La bilharziose intestinale à *Schistosoma intercalatum*.
- Beltrame, A., Buonfrate, D., Gobbi, F., Angheben, A., Marchese, V., Monteiro, G.B., Bisoffi, Z., 2017.** The hidden epidemic of schistosomiasis in recent African immigrants and asylum seekers to Italy. *Eur. J. Epidemiol.* 32, 733–735.
- Benderly, B., 2009.** Ending Schistosomiasis. [WWW Document]. dcp2.org. URL <http://www.dcp2.org/features/81> (accessed 12.18.21).
- Bendixen, G., Hadidi, T., Manthorpe, R., Permin, H., Struckmann, J., Wiik, A., Zaghroui, M., 1984.** Antibodies against nuclear components in schistosomiasis: results

compared to values in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and osteoarthritis. *Allergy* 39, 107–113.

Bergquist, R., Johansen, M.V., Utzinger, J., 2009. Diagnostic dilemmas in helminthology: what tools to use and when? *Trends Parasitol.* 25, 151–156.

Bergquist, R., van Dam, G.J., Xu, J., 2016. *Schistosoma: Biology, Pathology and Control.*

Bernard, H., Négroni, L., Chatel, J.-M., Clément, G., Adel-Patient, K., Peltre, G., Créminon, C., Wal, J.M., 2000. Molecular basis of IgE cross-reactivity between human β -casein and bovine β -casein, a major allergen of milk. *Mol. Immunol.* 37, 161–167.

Betterton, C., Ndifon, G.T., Bassey, S.E., Tan, R.M., Oyeyi, T., 1988. Schistosomiasis in Kano State, Nigeria: I. Human infections near dam sites and the distribution and habitat preferences of potential snail intermediate hosts. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 82, 561–570.

Bierman, W.F., Wetsteyn, J.C., Van Gool, T., 2005. Presentation and diagnosis of imported schistosomiasis: relevance of eosinophilia, microscopy for ova, and serology. *J. Travel Med.* 12, 9–13.

Bilharz, T., 1852. Ein Beitrag Zur Helminthographia Humana: Aus Brieflichen Mittheilungen Des Dr. Bilharz in Cairo, Nebst Bemerkungen Von Prof. C. Th. V. Siebold in Breslau. W. Engelmann.

Boissier, J., Grech-Angelini, S., Webster, B.L., Allienne, J.-F., Huyse, T., Mas-Coma, S., Toulza, E., Barré-Cardi, H., Rollinson, D., Kincaid-Smith, J., 2016. Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study. *Lancet Infect. Dis.* 16, 971–979.

Boissier, J., Mouahid, G. and Moné, H. 2019. *Schistosoma* spp. In: J.B. Rose and B. Jiménez-Cisneros, (eds) Global Water Pathogen Project. <http://www.waterpathogens.org> (Robertson, L (eds) Part 4 Helminths) <http://www.waterpathogens.org/book/schistosoma> Michigan State University, E. Lansing, MI, UNESCO. <https://doi.org/10.14321/waterpathogens.45>

Bonfils, S., Vilotte, J., 1968. Les aspects endoscopiques de la bilharziose intestinale. *Rev Med* 3, 523–527.

Bonnard, P., Boutouaba, S., Diakhate, I., Seck, M., Dompnier, J.-P., Riveau, G., 2011. Learning curve of vesico-urinary ultrasonography in *Schistosoma haematobium* infection with WHO practical guide: a “simple to learn” examination. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 85, 1071.

Bonnard, P., Kalach, N., Cadranel, J.-F., Remoue, F., Riveau, G., 2000. Manifestations digestives et hépatiques de la bilharziose. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 24, 409–419.

- Botelho, M.C., Machado, J.C., Correia da Costa, J.M., 2010.** *Schistosoma haematobium* and bladder cancer: what lies beneath? *Virulence* 1, 84–87.
- Bourée, P., Cazin, A., Fouquet, E., Passeron, J., Bouvier, J.B., 1977.** La bilharziose rectale à *Schistosoma intercalatum*. *Ann Med Interne* 10, 793–797.
- Brown, D.S., 1994.** Freshwater snails of Africa and their medical importance. CRC press.
- Butterworth, A.E., 1998.** Immunological aspects of human schistosomiasis. *Br. Med. Bull.* 54, 357–368.
- Carvalho, E.M., Andrews, B.S., Martinelli, R., Dutra, M., Rocha, H., 1983.** Circulating immune complexes and rheumatoid factor in schistosomiasis and visceral leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 32, 61–68.
- Casacuberta-Partal, M., Janse, J.J., van Schuijlenburg, R., de Vries, J.J., Erkens, M.A., Suijk, K., van Aalst, M., Maas, J.J., Grobusch, M.P., van Genderen, P.J., 2020.** Antigen-based diagnosis of *Schistosoma* infection in travellers: a prospective study. *J. Travel Med.* 27, taaa055.
- Cesari, I.M., Ballen, D.E., Mendoza, L., Ferrer, A., Pointier, J.-P., Kombila, M., Richard-Lenoble, D., Théron, A., 2010.** Immunoblot analysis of membrane antigens of *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma intercalatum*, and *Schistosoma haematobium* against *Schistosoma*-infected patient sera. *Parasitol. Res.* 106, 1225–1231.
- Chanchabi, L., 2018.** Caractéristiques de la population RGPH 2014 : Province Chtouka Ait Baha [WWW Document]. Site Dir. Régionale Souss Massa. URL https://www.hcp.ma/region-agadir/Caracteristiques-de-la-population-RGPH-2014-Province-Chtouka-Ait-Baha_a48.html (accessed 12.26.21).
- Chand, M.A., Chiodini, P.L., Doenhoff, M.J., 2010.** Development of a new assay for the diagnosis of schistosomiasis, using cercarial antigens. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 104, 255–258.
- Chandiwana, S.K., Taylor, P., Makura, O., 1987.** Prevalence and distribution of *Schistosoma mattheei* in Zimbabwe. *Ann Soc Belg Med Trop* 67, 167–172.
- Chatelain, C., 1977.** LA BILHARZIOSE URO-GENITALE.
- Chen, C.Y., Liang, Y.L., Sung, K.P., Wang, S.T., 1975.** On ecological distributions and population densities of mollusca in lake Tunghu, Wuchang. *Acta Hydrobiol. Sin.* 5, 371–379.
- Chitsulo, L., Engels, D., Montresor, A., Savioli, L., 2000.** The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop.* 77, 41–51.
- Cioli, D., Pica-Mattoccia, L., Archer, S., 1995.** Antischistosomal drugs: past, present... and future? *Pharmacol. Ther.* 68, 35–85.

- Cnops, L., Tannich, E., Polman, K., Clerinx, J., Van Esbroeck, M., 2012.** Schistosoma real-time PCR as diagnostic tool for international travellers and migrants. *Trop. Med. Int. Health* 17, 1208–1216.
- Colebunders, R., Lusakumuni, K., Nelson, A.M., Gigase, P., Lebughe, I., Van Marck, E., Kapita, B., Francis, H., Salaun, J.J., Quinn, T.C., 1988.** Persistent diarrhoea in Zairian AIDS patients: an endoscopic and histological study. *Gut* 29, 1687–1691.
- Colley, D.G., Bustinduy, A.L., Secor, W.E., King, C.H., 2014.** Human schistosomiasis. *The Lancet* 383, 2253–2264.
- Collins III, J.J., King, R.S., Cogswell, A., Williams, D.L., Newmark, P.A., 2011.** An atlas for *Schistosoma mansoni* organs and life-cycle stages using cell type-specific markers and confocal microscopy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1009.
- Cook, P.C., Aynsley, S.A., Turner, J.D., Jenkins, G.R., Van Rooijen, N., Leeto, M., Brombacher, F., Mountford, A.P., 2011.** Multiple helminth infection of the skin causes lymphocyte hypo-responsiveness mediated by Th2 conditioning of dermal myeloid cells. *PLoS Pathog.* 7, e1001323.
- Coon, D.R., 2005.** Schistosomiasis: overview of the history, biology, clinicopathology, and laboratory diagnosis. *Clin. Microbiol. Newsl.* 27, 163–168.
- Cooppan, F.G.H., 1984.** Schistosomiasis and bladder carcinoma in Natal. *S. Afr. Med. J.* 66, 841–843.
- Correa-Oliveira, R., Dusse, L.M., Viana, I.R., Colley, D.G., Carvalho, O.S., Gazzinelli, G., 1988.** Human antibody responses against schistosomal antigens. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 38, 348–355.
- Correia da Costa, J.M., Vale, N., Gouveia, M.J., Botelho, M.C., Sripa, B., Santos, L.L., Santos, J.H., Rinaldi, G., Brindley, P.J., 2014.** Schistosome and liver fluke derived catechol-estrogens and helminth associated cancers. *Front. Genet.* 5, 444.
- Corstjens, P.L., De Dood, C.J., Kornelis, D., Fat, E.M.T.K., Wilson, R.A., Kariuki, T.M., Nyakundi, R.K., Loverde, P.T., Abrams, W.R., Tanke, H.J., 2014.** Tools for diagnosis, monitoring and screening of *Schistosoma* infections utilizing lateral-flow based assays and upconverting phosphor labels. *Parasitology* 141, 1841–1855.
- CRI, Centre Regionale d’investissement de Tata, 2014.** monographie de la province de tata [WWW Document]. URL <http://www.agadirinvest.com/wp-content/uploads/2014/08/BROCHURE-TATA-last.pdf> (accessed 12.26.21).
- D R D T, Direction Regionale Draa-Tafilalet., 2019.** Monographie de la province d’Errachidia 101. <https://www.hcp.ma/draa-tafilalet/attachment/2017668/> (accessed 12.26.21).

- Dai, S.-M., Guan, Z., Zhang, L.-J., Lv, S., Cao, C.-L., Li, S.-Z., Xu, J., 2020.** Imported Schistosomiasis, China, 2010–2018. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 179.
- Danso-Appiah, A., De Vlas, S.J., Bosompem, K.M., Habbema, J.D.F., 2004.** Determinants of health-seeking behaviour for schistosomiasis-related symptoms in the context of integrating schistosomiasis control within the regular health services in Ghana. *Trop. Med. Int. Health* 9, 784–794.
- DAVID, A. R., 2000.** 5000 years of schistosomiasis in Egypt. *Chungará (Arica)*, vol. 32, no 1, p. 133-135.
- De Gentile, L., Picot, H., Bourdeau, P., Bardet, R., Kerjan, A., Piriou, M., Le Guennic, A., Bayssade-Dufour, C., Chabasse, D., Mott, K.E., 1996.** La dermatite cercarienne en Europe: un problème de santé publique nouveau? *Bull. World Health Organ.* 74, 159.
- DELM, Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies., 1982.** Rapports annuels d'activités de la DELM. État d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires. Dir. L'épidémiologie Lutte Contre Mal.
- DELM, Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies., 2005.** Rapports annuels d'activités de la DELM. État d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires. Ministère Santé Roy. MAROC Ed. Avril.
- Diallo, M., 2003.** Place de la bilharziose urinaire dans les tumeurs de vessie au service d'urologie du centre hospitalier universitaire Gabriel Touré au Mali. These, faculte de medecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie, 74
- Dieng, I., 1999.** Mécanisme de la Compatibilité du Schistosome avec son Hôte Définitif. Univ. Cheikh Anta Diop Dakar. 74p.
- Djuikwo-Teukeng, F., 2011.** *Bulinus globosus* et *B. truncatus* (Gastropoda: Planorbidae): variabilité génétique et implications dans la transmission de *Schistosoma haematobium* au Cameroun (PhD Thesis). Université de Limoges.
- Doenhoff, M.J., Cioli, D., Utzinger, J., 2008.** Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 21, 659–667.
- Dombrowicz, D., Quatannens, B., Papin, J.-P., Capron, A., Capron, M., 2000.** Expression of a functional FcεRI on rat eosinophils and macrophages. *J. Immunol.* 165, 1266–1271.
- Dömling, A., Houry, K., 2010.** Praziquantel and schistosomiasis. *ChemMedChem* 5, 1420–1434.
- Doumenge, J.-P., Mott, K.E., Cheung, C., 1987.** Atlas of the global distribution of schistosomiasis continued. *Atlas Glob. Distrib. Schistosomiasis Contin.*

Dreyfuss, G., Rondelaud, D., 2011. Les mollusques dans la transmission des helminthoses humaines et vétérinaires. Bull. Académie Vét. Fr.

DRPRMS, Direction Regionale Du Plan De La Region De Marrakech – Safi., 2018. Monographie Regionale Region De Marrakech – Safi [WWW Document]. URL <https://www.hcp.ma/region-marrakech/attachment/2073814/> (accessed 12.26.21).

Eldridge, B.F., 1992. Patrick Manson and the discovery age of vector biology. J.-Am. Mosq. Control Assoc. 8, 215–215.

Elhag, M.S., Jin, Y., Amin, M.A., Ismail, H.A.H.A., Hong, S.-T., Jang, H.I., Doh, Y., Cha, S., 2020. Cost and logistics implications of a nationwide survey of schistosomiasis and other intestinal helminthiasis in Sudan: Key activities and cost components. PLoS One 15, e0226586.

Fain, A., 1995. New observations on the Harpirhynchidae Dubinin, 1957 (Acari: Prostigmata). II. On some new or little-known taxa in the Harpirhynchinae. Bull. Institut R. Sci. Nat. Belg. Entomol. 65, 73–100.

Fatima, A., Abdelaali, B., Corstjens, P.L., Abderrahim, S., El Bachir, A., Mohamed, R., 2020. Survey and Diagnostic Challenges after Transmission-Stop: Confirming Elimination of Schistosomiasis *haematobium* in Morocco. J. Parasitol. Res. 2020.

Feldmeier, H., Chitsulo, L., 1999. Therapeutic and operational profiles of metrifonate and praziquantel in *Schistosoma haematobium* infection. Arzneimittel for schung 49, 557–565.

Fenwick, A., 1989. Irrigation in the Sudan and schistosomiasis. Demogr. Vector Born Dis. 333–351.

Fenwick, A., Savioli, L., Engels, D., Bergquist, N.R., Todd, M.H., 2003. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. Trends Parasitol. 19, 509–515.

Fenwick, A., Webster, J.P., 2006. Schistosomiasis: challenges for control, treatment and drug resistance. Curr. Opin. Infect. Dis. 19, 577–582.

Ferandel, A., 2001. La bilharziose urinaire dans le monde: aspects épidémiologiques (PhD Thesis). UHP-Université Henri Poincaré.

Frandsen, F., 1975. Host-parasite relationship of *Bulinus forskalii* (Ehrenberg) and *Schistosoma intercalatum* Fisher 1934, from Cameroun. J. Helminthol. 49, 73–84.

French, M.D., Evans, D., Fleming, F.M., Secor, W.E., Biritwum, N.-K., Brooker, S.J., Bustinduy, A., Gouvras, A., Kabatereine, N., King, C.H., 2018. Schistosomiasis in Africa: improving strategies for long-term and sustainable morbidity control. PLoS Negl. Trop. Dis. 12, e0006484.

- Fu, C.-L., Odegaard, J.I., Herbert, D.R., Hsieh, M.H., 2012.** A novel mouse model of *Schistosoma haematobium* egg-induced immunopathology. *PLoS Pathog.* 8, e1002605.
- Gentilini, M., Danis, M., Houenassou, P., Arnaud, J.P., 1973. Schistosomicidal activity of an organophosphorus compound, metriphonate, in urinary schistosomiasis. *Bull. Société Pathol. Exot.* 66, 299–306.
- Gentilini, M., Duflo, B., 1986.** Médecine tropicale, Flammarion. Médecine Sci.
- Gentilini, P., Romanelli, R.G., La Villa, G., Maggiore, Q., Pesciullesi, E., Cappelli, G., Raggi, V.C., Foschi, M., Pinzani, M., Buzzelli, G., 1993. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 104, 588–594.
- Gordon, J.R., McLaren, D.J., 1988.** Immunity to *Schistosoma mansoni* in guinea-pigs vaccinated with radiation-attenuated cercariae. T-cell activation of macrophages for larval killing. *Immunology* 63, 173.
- Gryseels, B., Polman, K., Clerinx, J., Kestens, L., 2006.** Human schistosomiasis. *The Lancet* 368, 1106–1118.
- Hambrook, J.R., Hanington, P.C., 2021.** Immune evasion strategies of schistosomes. *Front. Immunol.* 11, 3820.
- Hamburger, J., Abbasi, I., Kariuki, C., Wanjala, A., Mzungu, E., Mungai, P., Muchiri, King, C.H., 2013.** Evaluation of loop-mediated isothermal amplification suitable for molecular monitoring of schistosome-infected snails in field laboratories. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 88, 344–351.
- Hamburger, J., Abbasi, I., Ramzy, R.M., Jourdane, J., Ruppel, A., 2001.** Polymerase chain reaction assay based on a highly repeated sequence of *Schistosoma haematobium*: a potential tool for monitoring schistosome-infested water. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 65, 907–911.
- Hamburger, J., Hoffman, O., Kariuki, H.C., Muchiri, E.M., Ouma, J.H., Koech, D.K., Sturrock, R.F., King, C.H., 2004.** Large-scale, polymerase chain reaction-based surveillance of *Schistosoma haematobium* DNA in snails from transmission sites in coastal Kenya: A new tool for studying the dynamics of snail infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 71, 765–773.
- Hams, E., Armstrong, M.E., Barlow, J.L., Saunders, S.P., Schwartz, C., Cooke, G., Fahy, R.J., Crotty, T.B., Hirani, N., Flynn, R.J., 2014.** IL-25 and type 2 innate lymphoid cells induce pulmonary fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, 367–372.
- Hatz, C.F., 2001.** The use of ultrasound in schistosomiasis.

- Hatz, C.F., Vennervald, B.J., Nkulila, T., Vounatsou, P., Kombe, Y., Mayombana, C., Mshinda, H., Tanner, M., 1998.** Evolution of *Schistosoma haematobium*-related pathology over 24 months after treatment with praziquantel among school children in southeastern Tanzania. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 59, 775–781.
- HCP, Haute Commissariat au Plan., 2018.** MONOGRAPHIE DELA PROVINCE FQUIH BEN SALAH [WWW Document]. URL <https://www.hcp.ma/region-drta/docs/Publications/Monographie%20Fkih%20ben%20saleh.pdf> (accessed 12.26.21).
- He, X., Sun, Y., Lei, N., Fan, X., Zhang, C., Wang, Y., Zheng, K., Zhang, D., Pan, W., 2018.** MicroRNA-351 promotes schistosomiasis-induced hepatic fibrosis by targeting the vitamin D receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, 180–185.
- Helling-Giese, G., Sjaastad, A., Poggensee, G., Kjetland, E.F., Richter, J., Chitsulo, L., Kumwenda, N., Racz, P., Roald, B., Gundersen, S.G., 1996.** Female genital schistosomiasis (FGS): relationship between gynecological and histopathological findings. *Acta Trop.* 62, 257–267.
- Hira, P.R., 1975.** Observations on *Schistosoma mattheei* Veglia and Le Roux, 1929 infections in man in Zambia., in: *Annales de La Societe Belge de Medecine Tropicale*. Societe Belge de Medecine Tropicale, pp. 633–642.
- Hogg, K.G., Kumkate, S., Anderson, S., Mountford, A.P., 2003.** Interleukin-12 p40 secretion by cutaneous CD11c+ and F4/80+ cells is a major feature of the innate immune response in mice that develop Th1-mediated protective immunity to *Schistosoma mansoni*. *Infect. Immun.* 71, 3563–3571.
- Hotez, P.J., Alvarado, M., Basáñez, M.-G., Bolliger, I., Bourne, R., Boussinesq, M., Brooker, S.J., Brown, A.S., Buckle, G., Budke, C.M., 2014.** The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8, e2865.
- Huyse, T., Webster, B.L., Geldof, S., Stothard, J.R., Diaw, O.T., Polman, K., Rollinson, D., 2009.** Bidirectional introgressive hybridization between a cattle and human schistosome species. *PLoS Pathog.* 5, e1000571.
- Inobaya, M.T., Olveda, R.M., Chau, T.N., Olveda, D.U., Ross, A.G., 2014.** Prevention and control of schistosomiasis: a current perspective. *Res. Rep. Trop. Med.* 5, 65.
- Institut Pasteur, 1987.** Bilharziose (Schistosomiase) - Parasites, maladies parasitaires et vecteurs - RECHERCHE - Institut Pasteur [WWW Document]. Bilharziose Schistosomiase - Parasites Mal. Parasit. Vecteurs - Rech. - Inst. Pasteur. URL <https://phototheque.pasteur.fr:443/fr> (accessed 1.1.22).

- Jaureguiberry, S., Perez, L., Paris, L., Bricaire, F., Danis, M., Caumes, E., 2005.** Invasive schistosomiasis. *Presse Medicale Paris Fr.* 1983 34, 1641–1645.
- Jelinek, T., Nothdurft, H.-D., Löscher, T., 1996.** Schistosomiasis in travelers and expatriates. *J. Travel Med.* 3, 160–164.
- Jourdane, J., Southgate, V.R., Durand, P., Tchuem Tchuenté, L.A., 2001.** Recent studies on *Schistosoma intercalatum*: taxonomic status, puzzling distribution and transmission foci revisited. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 96, 45–48.
- Kahan, E., Ibrahim, A.S., Najjar, K.E., Ron, E., Al-Agha, H., Polliack, A., El-Bolkainy, M.N., 1997.** Cancer patterns in the Middle East special report from the Middle East Cancer Society. *Acta Oncol.* 36, 631–636.
- Kanamura, H.Y., Dias, L.C. de S., Silva, R.M. da, Glasser, C.M., Patucci, R.M. de J., Velloso, S.A.G., Antunes, J.L.F., 1998.** A comparative epidemiologic study of specific antibodies (IgM and IgA) and parasitological findings in an endemic area of low transmission of *Schistosoma mansoni*. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 40, 85–91.
- Kato-Hayashi, N., Kirinoki, M., Iwamura, Y., Kanazawa, T., Kitikoon, V., Matsuda, H., Chigusa, Y., 2010.** Identification and differentiation of human schistosomes by polymerase chain reaction. *Exp. Parasitol.* 124, 325–329.
- Katz, N., Chaves, A., Pellegrino, J., 1972.** A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 14, 397–400.
- Kaya, H.K., Mitani, D.R., 2000.** Molluscicidal nematodes for the biological control of pest slugs. *Slosson Rep.* 14.
- Keiser, J., Chollet, J., Xiao, S.-H., Mei, J.-Y., Jiao, P.-Y., Utzinger, J., Tanner, M., 2009.** Mefloquine—an aminoalcohol with promising antischistosomal properties in mice. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 3, e350.
- Keiser, J., Utzinger, J., 2010.** The drugs we have and the drugs we need against major helminth infections. *Adv. Parasitol.* 73, 197–230.
- Keiser, J., Utzinger, J., 2007.** Artemisinins and synthetic trioxolanes in the treatment of helminth infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 20, 605–612.
- Khallaayoune, K., Laamrani, H., 1995.** Experimental study on the compatibility between *Planorbium metidjensis* and *Schistosoma haematobium* in Morocco. *Res. Rev. Parasitol.* 55, 227–230.
- Khallaayoune, K., Madsen, H., Laamrani, H., 1998.** Evaluation of three methods to control *Bulinus truncatus*, the intermediate host of *Schistosoma haematobium* in an irrigation scheme, Tessaout-Amont, Morocco. *Acta Trop.* 69, 51–63.

- King, C.H., 2009.** Toward the elimination of schistosomiasis. *N. Engl. J. Med.* 360, 106–109.
- King, C.H., Sturrock, R.F., Kariuki, H.C., Hamburger, J., 2006.** Transmission control for schistosomiasis—why it matters now. *Trends Parasitol.* 22, 575–582.
- Kitinya, J.N., Laurèn, P.A., Eshleman, L.J., Paljärvi, L., Tanaka, K., 1986.** The incidence of squamous and transitional cell carcinomas of the urinary bladder in northern Tanzania in areas of high and low levels of endemic *Schistosoma haematobium* infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 80, 935–939.
- Klotz, F., 2003.** L’hypertension portale des schistosomoses: “une entité originale meurtrière”. *Bull Soc Pathol Exot* 96, 191–195.
- Klotz, F., 2000.** L’hypertension portale de la bilharziose: «une entité originale meurtrière». *Acta Endosc.* 30, 555–563.
- Knopp, S., Person, B., Ame, S.M., Ali, S.M., Muhsin, J., Juma, S., Khamis, I.S., Rabone, M., Blair, L., Fenwick, A., 2016.** Praziquantel coverage in schools and communities targeted for the elimination of urogenital schistosomiasis in Zanzibar: a cross-sectional survey. *Parasit. Vectors* 9, 1–14.
- Koen, C., 2006.** On the upper limit on stellar masses in the Large Magellanic Cloud cluster R136. *Mon. Not. R. Astron. Soc.* 365, 590–594.
- Kumkate, S., Jenkins, G.R., Paveley, R.A., Hogg, K.G., Mountford, A.P., 2007.** CD207+ Langerhans cells constitute a minor population of skin-derived antigen-presenting cells in the draining lymph node following exposure to *Schistosoma mansoni*. *Int. J. Parasitol.* 37, 209–220.
- Kuntz, R.E., Cheever, A.W., Myers, B.J., Young, S.W., Moore, J.A., 1975.** Calcification of the bladder and papillary tumours of the bladder and ureters in gibbons (*Hylobates lar*) infected with *Schistosoma haematobium* (Iran). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 69, 494–502.
- Kurup, R., Hunjan, G.S., 2010.** Epidemiology and control of Schistosomiasis and other intestinal parasitic infections among school children in three rural villages of south Saint Lucia. *J. Vector Borne Dis.* 47, 228.
- Laamrani, H., Khallaayoune, K., Madsen, H., Mahjour, J., Gryseels, B., 2000.** New challenges in schistosomiasis control in Morocco. *Acta Trop.* 77, 61–67.
- Laamrani, Hammou, Mahjour, J., Madsen, H., Khallaayoune, K., Gryseels, B., 2000.** *Schistosoma haematobium* in Morocco: moving from control to elimination. *Parasitol. Today* 16, 257–260.
- Laaziri, M., 2012.** Élimination de la schistosomiase au Maroc: une réalité et un succès après trois décennies de lutte. *Organ. Mond. Santé Bur. Régional Méditerranée Orient.* Caire.

- Laaziri, M., Bennouna, M., 1982.** Guide de la lutte contre la schistosomiase. Basel Ciba-Geigy Minist. Public Health Moroc.
- Lévêque, C., 1980.** Flore et faune aquatiques de l’Afrique sahélo-soudanienne. IRD Editions.
- Lim, K.-C., Sun, E., Bahgat, M., Bucks, D., Guy, R., Hinz, R.S., Cullander, C., McKerrow, J.H., 1999.** Blockage of skin invasion by schistosome cercariae by serine protease inhibitors. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 60, 487–492.
- Logan, O.T., 1905.** A case of dysentery in Hunan province caused by the trematode *Schistosoma japonicum*. *Chin. Med. J. (Engl.)* 19, 243–5.
- Madbouly, K.M., Senagore, A.J., Mukerjee, A., Hussien, A.M., Shehata, M.A., Navine, P., Delaney, C.P., Fazio, V.W., 2007.** Colorectal cancer in a population with endemic *Schistosoma mansoni*: is this an at-risk population? *Int. J. Colorectal Dis.* 22, 175–181.
- Madhina, D., Shift, C., 1996.** Prevention of snail miracidia interactions using *Phytolacca dodecandra* (L’Herit)(endod) as a miracidiacide: an alternative approach to the focal control of schistosomiasis. *Trop. Med. Int. Health* 1, 221–226.
- Magalhães, K.G., Almeida, P.E., Atella, G.C., Maya-Monteiro, C.M., Castro-Faria-Neto, H.C., Pelajo-Machado, M., Lenzi, H.L., Bozza, M.T., Bozza, P.T., 2010.** Schistosomal-derived lysophosphatidylcholine are involved in eosinophil activation and recruitment through Toll-like receptor-2-dependent mechanisms. *J. Infect. Dis.* 202, 1369–1379.
- Magalhaes, E.S., Paiva, C.N., Souza, H.S., Pyrrho, A.S., Mourao-Sá, D., Figueiredo, R.T., Vieira-de-Abreu, A., Dutra, H.S., Silveira, M.S., Gaspar-Elsas, M.I.C., 2009.** Macrophage migration inhibitory factor is critical to interleukin-5-driven eosinophilopoiesis and tissue eosinophilia triggered by *Schistosoma mansoni* infection. *FASEB J.* 23, 1262–1271.
- Mahmoud, A.A., 2001.** Schistosomiasis: Setting the stage, in: *Schistosomiasis*. World Scientific, pp. 1–5.
- Masamba, P., Kappo, A.P., 2021.** Immunological and biochemical interplay between cytokines, oxidative stress and schistosomiasis. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 7216.
- Masi, B., 2018.** Identification de biomarqueurs de l’hépatopathie bilharzienne par imagerie de résonance magnétique (PhD Thesis). Aix-Marseille.
- Mayaka, M.S., 2001.** Etude épidémiologique de la bilharziose à *Schistosoma mansoni* en milieu scolaire: cas du groupement de Kiyanka. *Mém. Dr. Univ. Kongo Fac. Médecine* 58p.

- Mbanefo, E.C., Fu, C.-L., Ho, C.P., Le, L., Ishida, K., Hammam, O., Hsieh, M.H., 2020.** Interleukin-4 signaling plays a major role in urogenital schistosomiasis-associated bladder pathogenesis. *Infect. Immun.* 88, e00669-19.
- McManus, D.P., Dunne, D.W., Sacko, M., Utzinger, J., Vennervald, B.J., Zhou, X.-N., 2018.** Schistosomiasis. *Nat. Rev. Dis. Primer* 4, 1–19.
- McManus, D.P., Loukas, A., 2008.** Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 21, 225–242.
- Mendoza-Palomar, N., Sulleiro, E., Perez-Garcia, I., Espiau, M., Soriano-Arandes, A., Martín-Nalda, A., Espasa, M., Zarzuela, F., Soler-Palacin, P., 2019.** Schistosomiasis in children: review of 51 imported cases in Spain. *J. Travel Med.*
- Messerli, S.M., Kasinathan, R.S., Morgan, W., Spranger, S., Greenberg, R.M., 2009.** *Schistosoma mansoni* P-glycoprotein levels increase in response to praziquantel exposure and correlate with reduced praziquantel susceptibility. *Mol. Biochem. Parasitol.* 167, 54–59.
- METLE, Ministre de l'équipement, du transport, de la Logistique et de l'eau, 2018.** MONOGRAPHIE DE LA RÉGION SOUSS MASSA [WWW Document]. URL <http://www.equipement.gov.ma/Carte-Region/RegionAgadir/Presentation-de-la-region/Monographie/Pages/Monographie-de-la-region.aspx> (accessed 12.26.21).
- Meurs, L., Brienen, E., Mbow, M., Ochola, E.A., Mboup, S., Karanja, D.M., Secor, W.E., Polman, K., van Lieshout, L., 2015.** Is PCR the next reference standard for the diagnosis of *Schistosoma* in stool? A comparison with microscopy in Senegal and Kenya. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9, e0003959.
- Mo, A.X., Agosti, J.M., Walson, J.L., Hall, B.F., Gordon, L., 2014.** Schistosomiasis elimination strategies and potential role of a vaccine in achieving global health goals. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 90, 54.
- Mohamed, S.E.I., Ahmed, R.M., Jawasreh, K.I., Salih, M.A.M., Abdelhalim, D.M., Abdelgadir, A.W., Obeidat, M.T., Musa, L.M.A., Ahmed, M.-K.A., 2020.** Genetic polymorphisms of fecundity genes in Watish Sudanese desert sheep. *Vet. World* 13, 614.
- Morel, M., 2016.** Les récepteurs venus kinase (VKRs) de *schistosoma mansoni*: étude des voies de signalisation de SmVKR1 et rôle de la protéine adaptatrice SmShb (PhD Thesis). Université du Droit et de la Santé-Lille II.
- Mostafa, M.H., Sheweita, S.A., O'Connor, P.J., 1999.** Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin. Microbiol. Rev.* 12, 97–111.

- Mott, K.E., Baltes, R., Bambahga, J., Baldassini, B., 1982.** Field studies of a reusable polyamide filter for detection of *Schistosoma haematobium* eggs by urine filtration. Tropenmed. Parasitol. 33, 227–228.
- Mountford, A.P., Hogg, K.G., Coulson, P.S., Brombacher, F., 2001.** Signaling via interleukin-4 receptor α chain is required for successful vaccination against schistosomiasis in BALB/c mice. Infect. Immun. 69, 228–236.
- Mourji, F., Ferrie', J.N., Radi, 2016.** Les Migrants Subsahariens au Maroc. Enjeux d'une Migration de Résidence. Rabat: Konrad Adenauer Stift. EV 2016.
- Mouroud, J., Breuil, J., Ch, D., Coulanges, P., 1983.** Les mollusques, hôtes intermédiaires des bilharzioses humaines à Madagascar: état actuel des connaissances. Arch. Inst. Pasteur Madagascar.
- MSP, M. Ministre de la Ssnte. Publique, 1980.** Revue Bibliographique Des Publications et Travaux sur la Bilharziose au Maroc. Dir. Aff. Tech. Rabat Moroc. 1.
- Mutengo, M.M., Mduluzza, T., Kelly, P., Mwansa, J.C., Kwenda, G., Musonda, P., Chipeta, J., 2018.** Low IL-6, IL-10, and TNF- α and High IL-13 cytokine levels are associated with severe hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* chronically exposed individuals. J. Parasitol. Res. 2018.
- Muth, S., Sayasone, S., Odermatt-Biays, S., Phompida, S., Duong, S., Odermatt, P., 2010.** *Schistosoma mekongi* in Cambodia and Lao People's Democratic Republic. Adv. Parasitol. 72, 179–203.
- Norden, A.P., Strand, M., 1984.** *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, and *S. japonicum*: identification of genus-, species-, and gender-specific antigenic worm glycoproteins. Exp. Parasitol. 57, 110–123.
- Obeng, B.B., Aryeetey, Y.A., De Dood, C.J., Amoah, A.S., Larbi, I.A., Deelder, A.M., Yazdanbakhsh, M., Hartgers, F.C., Boakye, D.A., Verweij, J.J., 2008.** Application of a circulating-cathodic-antigen (CCA) strip test and real-time PCR, in comparison with microscopy, for the detection of *Schistosoma haematobium* in urine samples from Ghana. Ann. Trop. Med. Parasitol. 102, 625–633.
- Organisation mondiale de la Santé, A., 1976.** Bibliographie choisie des publications de l'Organisation mondiale de la Santé: établie pour servir de référence pendant les discussions techniques sur" les aspects sanitaires des établissements humains". Organisation mondiale de la Santé.

WHO., world organisation health., 2009. Elimination of schistosomiasis from low-transmission areas: report of a WHO informal consultation, Salvador, Bahia, Brazil, 18-19 August 2008. world organisation health .

Palumbo, J.S., Talmage, K.E., Massari, J.V., La Jeunesse, C.M., Flick, M.J., Kombrinck, K.W., Hu, Z., Barney, K.A., Degen, J.L., 2007. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood J. Am. Soc. Hematol.* 110, 133–141.

Panzner, U., Excler, J.-L., Kim, J.H., Marks, F., Carter, D., Siddiqui, A.A., 2021. Recent advances and methodological considerations on vaccine candidates for human schistosomiasis.

Paveley, R.A., Aynsley, S.A., Turner, J.D., Bourke, C.D., Jenkins, S.J., Cook, P.C., Martinez-Pomares, L., Mountford, A.P., 2011. The Mannose Receptor (CD206) is an important pattern recognition receptor (PRR) in the detection of the infective stage of the helminth *Schistosoma mansoni* and modulates IFN γ production. *Int. J. Parasitol.* 41, 1335–1345.

Pebret, F., 2003. Maladies infectieuses: toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales. Heures de France.

Peng, H., Zhang, Q., Li, X., Liu, Z., Shen, J., Sun, R., Wei, J., Zhao, J., Wu, X., Feng, F., 2016. IL-33 contributes to *Schistosoma japonicum*-induced hepatic pathology through induction of M2 macrophages. *Sci. Rep.* 6, 1–11.

Pesigan, T.P., Farooq, M., Hairston, N.G., Jauregui, J.J., Garcia, E.G., Santos, A.T., Santos, B.C., Besa, A.A., 1958. Studies on *Schistosoma japonicum* infection in the Philippines: 1. General considerations and epidemiology. *Bull. World Health Organ.* 18, 345.

Pica-Mattocchia, L., Doenhoff, M.J., Valle, C., Basso, A., Troiani, A.-R., Liberti, P., Festucci, A., Guidi, A., Cioli, D., 2009. Genetic analysis of decreased praziquantel sensitivity in a laboratory strain of *Schistosoma mansoni*. *Acta Trop.* 111, 82–85.

Pichard, É., 2002. Malintrop Afrique: Manuel de maladies infectieuses pour l’Afrique. John Libbey Eurotext.

Pitchford, R.J., 1965. Differences in the egg morphology and certain biological characteristics of some African and Middle Eastern schistosomes, genus *Schistosoma*, with terminal-spined eggs. *Bull. World Health Organ.* 32, 105.

Plouvier, S., JC, L., 1975. A propos d’une technique simple de filtration des urines dans le diagnostic de la bilharziose urinaire en enquête de masse.

Polderman, A.M., Stuiver, P.C., Krepel, H., Smith, S.J., Smelt, A.H., Deelder, A.M., 1989. The changed picture of schistosomiasis in The Netherlands. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 133, 167–171.

Polman, K., Stelma, F.F., De Vlas, S.J., Sow, S., Fayers, L., Le Cessie, S., Talla, I., Deelder, A.M., Gryseels, B., 2001. Dynamics of egg counts and circulating antigen levels in a recent *Schistosoma mansoni* focus in northern Senegal. *Trop. Med. Int. Health* 6, 538–544.

Richard, D.P., 2020. Schistosomiase (bilharziose) - Maladies infectieuses - Édition professionnelle du Manuel MSD [WWW Document]. URL <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/tr%C3%A9matodes-douves/schistosomiase-bilharziose> (accessed 1.1.22).

Riveau, G., Deplanque, D., Remoue, F., Schacht, A.-M., Vodougnon, H., Capron, M., Thiry, M., Martial, J., Libersa, C., Capron, A., 2012. Safety and immunogenicity of rSh28GST antigen in humans: phase 1 randomized clinical study of a vaccine candidate against urinary schistosomiasis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1704.

Rollinson, D., Knopp, S., Levitz, S., Stothard, J.R., Tchuente, L.-A.T., Garba, A., Mohammed, K.A., Schur, N., Person, B., Colley, D.G., 2013. Time to set the agenda for schistosomiasis elimination. *Acta Trop.* 128, 423–440.

Rollinson, D., Southgate, V.R., 1987. The genus *Schistosoma*: a taxonomic appraisal. *Biol. Schistosomes Genes Latrines* 1–49.

Rollinson, D., Southgate, V.R., 1985. Schistosome and snail populations: genetic variability and parasite transmission.

Rondelaud, D., Vignoles, P., Dreyfuss, G., 2003. First field observations on the aestivation of *Omphiscola glabra* (Gastropoda, Lymnaeida) uninfected or infected with *Fasciola hepatica* in central France, in: *Annales de Limnologie-International Journal of Limnology*. EDP Sciences, pp. 129–133.

Ross, A.G., Bartley, P.B., Sleigh, A.C., Olds, G.R., Li, Y., Williams, G.M., McManus, D.P., 2002. Current Concepts. *N Engl J Med* 346, 16.

Ross, A.G., Olveda, R.M., Li, Y., 2015. An audacious goal: the elimination of schistosomiasis in our lifetime through mass drug administration. *Lancet Lond. Engl.* 385, 2220–2221.

Salas-Coronas, J., Vázquez-Villegas, J., Lozano-Serrano, A.B., Soriano-Pérez, M.J., Cabeza-Barrera, I., Cabezas-Fernández, M.T., Villarejo-Ordóñez, A., Sánchez-Sánchez, J.C., Vivas-Pérez, J.I.A., Vázquez-Blanc, S., 2020. Severe complications of imported

schistosomiasis, Spain: A retrospective observational study. *Travel Med. Infect. Dis.* 35, 101508.

Savioli, L., Gabrielli, A.F., Montresor, A., Chitsulo, L., Engels, D., 2009. Schistosomiasis control in Africa: 8 years after World Health Assembly Resolution 54.19. *Parasitology* 136, 1677–1681.

Schwartz, C., Fallon, P.G., 2018. *Schistosoma* “eggs-iting” the host: granuloma formation and egg excretion. *Front. Immunol.* 9, 2492.

Steinmann, P., Keiser, J., Bos, R., Tanner, M., Utzinger, J., 2006. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect. Dis.* 6, 411–425.

Stothard, J.R., Kayuni, S.A., Al-Harbi, M.H., Musaya, J., Webster, B.L., 2020. Future schistosome hybridizations: Will all *Schistosoma haematobium* hybrids please stand-up! *PLoS Negl. Trop. Dis.* 14, e0008201.

Strickland, G.T., 1994. Gastrointestinal manifestations of schistosomiasis. *Gut* 35, 1334.

Tebeje, B.M., Harvie, M., You, H., Loukas, A., McManus, D.P., 2016. Schistosomiasis vaccines: where do we stand? *Parasit. Vectors* 9, 1–15.

Tosswill, J.H., Ridley, D.S., 1986. An evaluation of the ELISA for schistosomiasis in a hospital population. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 80, 435–438.

Tsang, V.C., Hancock, K., Maddison, S.E., Beatty, A.L., Moss, D.M., 1984. Demonstration of species-specific and cross-reactive components of the adult microsomal antigens from *Schistosoma mansoni* and *S. japonicum* (MAMA and JAMA). *J. Immunol.* 132, 2607–2613.

Upatham, D.S., 1986. Biological Control Of Schistosomiasis Transmitting Snails In Southeast Asia. Office of the science advisor program in science and technology cooperation. 17p.

Utzinger, J., Becker, S.L., Van Lieshout, L., Van Dam, G.J., Knopp, S., 2015. New diagnostic tools in schistosomiasis. *Clin. Microbiol. Infect.* 21, 529–542.

Utzinger, J., Keiser, J., 2004. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: common drugs for treatment and control. *Expert Opin. Pharmacother.* 5, 263–285.

Utzinger, J., Xiao, S.-H., Tanner, M., Keiser, J., 2007. Artemisinins for schistosomiasis and beyond. *Curr. Opin. Investig. Drugs Lond. Engl.* 2000 8, 105–116.

Uwen, C.A., Imoh, A.N., Asa, U.A., 2010. Determinants of wellbeing of fishing households in akwa ibom state. *Niger. Niger J Agric* 1–7.

Valeix, N., 2019. parasitologie Mycologie. De Boeck Supérieur.

- van Coppenraet, L.B., Wallinga, J.A., Ruijs, G., Bruins, M.J., Verweij, J.J., 2009.** Parasitological diagnosis combining an internally controlled real-time PCR assay for the detection of four protozoa in stool samples with a testing algorithm for microscopy. *Clin. Microbiol. Infect.* 15, 869–874.
- Van Dam, G.J., Bogitsh, B.J., Van Zeyl, R.J.M., Rotmans, J.P., Deelder, A.M., 1996.** *Schistosoma mansoni*: *in vitro* and *in vivo* excretion of CAA and CCA by developing schistosomula and adult worms. *J. Parasitol.* 557–564.
- van Dam, G.J., Claudia, J., Lewis, M., Deelder, A.M., van Lieshout, L., Tanke, H.J., van Rooyen, L.H., Corstjens, P.L., 2013.** A robust dry reagent lateral flow assay for diagnosis of active schistosomiasis by detection of *Schistosoma* circulating anodic antigen. *Exp. Parasitol.* 135, 274–282.
- Van Dam, G.J., Wichers, J.H., Ferreira, T.F., Ghati, D., Van Amerongen, A., Deelder, A.M., 2004.** Diagnosis of schistosomiasis by reagent strip test for detection of circulating cathodic antigen. *J. Clin. Microbiol.* 42, 5458–5461.
- Van der Werf, M.J., de Vlas, S.J., Brooker, S., Looman, C.W., Nagelkerke, N.J., Habbema, J.D.F., Engels, D., 2003.** Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Trop.* 86, 125–139.
- Van Etten, L., Folman, C.C., Eggelte, T.A., Kreamsner, P.G., Deelder, A.M., 1994.** Rapid diagnosis of schistosomiasis by antigen detection in urine with a reagent strip. *J. Clin. Microbiol.* 32, 2404–2406.
- Van Lieshout, L., Panday, U.G., De Jonge, N., Krijger, F.W., Oostburg, B.F.J., Polderman, A.M., Deelder, A.M., 1995.** Immunodiagnosis of schistosomiasis mansoni in a low endemic area in Surinam by determination of the circulating antigens CAA and CCA. *Acta Trop.* 59, 19–29.
- Van Lieshout, L., Polderman, A.M., Deelder, A.M., 2000.** Immunodiagnosis of schistosomiasis by determination of the circulating antigens CAA and CCA, in particular in individuals with recent or light infections. *Acta Trop.* 77, 69–80.
- Van Lieshout, L., Polderman, A.M., Visser, L.G., Verwey, J.J., Deelder, A.M., 1997.** Detection of the circulating antigens CAA and CCA in a group of Dutch travellers with acute schistosomiasis. *Trop. Med. Int. Health* 2, 551–557.
- Vanderstraete, M., 2013.** Structure, Fonction et Evolution des Récepteurs Venus Kinase: rôles dans la reproduction du parasite *Schistosoma mansoni*.
- Vannella, K.M., Ramalingam, T.R., Borthwick, L.A., Barron, L., Hart, K.M., Thompson, R.W., Kindrachuk, K.N., Cheever, A.W., White, S., Budelsky, A.L., 2016.**

Combinatorial targeting of TSLP, IL-25, and IL-33 in type 2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 8, 337ra65-337ra65.

Verweij, J.J., Polderman, A.M., Visser, L.G., Deelder, A.M., 1995. Measurement of antibody response to keyhole limpet haemocyanin was not adequate for early diagnosis of schistosomiasis in a group of Dutch visitors to Mali. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 48–50.

Voge, M., Bruckner, D., Bruce, J.I., 1978. *Schistosoma mekongi* sp. n. from man and animals, compared with four geographic strains of *Schistosoma japonicum*. *J. Parasitol.* 577–584.

Wang, W., Wang, L., Liang, Y.-S., 2012. Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. *Parasitol. Res.* 111, 1871–1877.

Webster, B.L., Diaw, O.T., Seye, M.M., Webster, J.P., Rollinson, D., 2013. Introgressive hybridization of *Schistosoma haematobium* group species in Senegal: species barrier break down between ruminant and human schistosomes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2110.

Webster, B.L., Rollinson, D., Stothard, J.R., Huyse, T., 2010. Rapid diagnostic multiplex PCR (RD-PCR) to discriminate *Schistosoma haematobium* and *S. bovis*.

Webster, B.L., Southgate, V.R., Littlewood, D.T.J., 2006. A revision of the interrelationships of *Schistosoma* including the recently described *Schistosoma guineensis*. *Int. J. Parasitol.* 36, 947–955.

Webster, J.P., Neves, M.I., Webster, B.L., Pennance, T., Rabone, M., Gouvras, A.N., Allan, F., Walker, M., Rollinson, D., 2020. Parasite population genetic contributions to the Schistosomiasis Consortium for Operational Research and Evaluation within Sub-Saharan Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 103, 80.

Weerakoon, K.G., Gobert, G.N., Cai, P., McManus, D.P., 2015. Advances in the diagnosis of human schistosomiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 28, 939–967.

Wellcome, T., 1998. Figure from Etude des Récepteurs Tyrosine Kinase du parasite helminthe *Schistosoma mansoni* - Découverte des Venus Kinase Récepteurs, une nouvelle famille de RTK | Semantic Scholar [WWW Document]. URL <https://www.semanticscholar.org/paper/Etude-des-R%3%A9cepteurs-Tyrosine-Kinase-du-parasite-de-Ahier/a3ab6a29c7fd8cdc080c6ca2fb7ad9f18df96625/figure/0> (accessed 1.7.22).

Whitty, C.J., Mabey, D.C., Armstrong, M., Wright, S.G., Chiodini, P.L., 2000. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 94, 531–534.

- WOH, world organisation health., 2021.** Schistosomiase [WWW Document]. URL <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis> (accessed 1.1.22).
- Wilkins, H.A., 1987. The epidemiology of schistosome infections in man. *Biol. Schistosomes Genes Latrines* 379–397.
- Wilson, S., Jones, F.M., van Dam, G.J., Corstjens, P.L., Riveau, G., Fitzsimmons, C.M., Sacko, M., Vennervald, B.J., Dunne, D.W., 2014.** Human *Schistosoma haematobium* antifecundity immunity is dependent on transmission intensity and associated with immunoglobulin G1 to worm-derived antigens. *J. Infect. Dis.* 210, 2009–2016.
- Winkel, B.M., Dalenberg, M.R., de Korne, C.M., Feijt, C., Langenberg, M.C., Pelgrom, L., Ganesh, M.S., Yazdanbakhsh, M., Smits, H.H., De Jong, E.C., 2018.** Early induction of human regulatory dermal antigen presenting cells by skin-penetrating *Schistosoma mansoni* cercariae. *Front. Immunol.* 9, 2510.
- Wu, G., 2002.** A historical perspective on the immunodiagnosis of schistosomiasis in China. *Acta Trop.* 82, 193–198.
- Xiao, S., Catto, B.A., Webster Jr, L.T., 1985.** Effects of praziquantel on different developmental stages of *Schistosoma mansoni* *in vitro* and *in vivo*. *J. Infect. Dis.* 151, 1130–1137.
- Xu, J., Rong, R., Zhang, H.Q., Shi, C.J., Zhu, X.Q., Xia, C.M., 2010.** Sensitive and rapid detection of *Schistosoma japonicum* DNA by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *Int. J. Parasitol.* 40, 327–331.
- Xue, K., Pridgeon, S., Gillibrand, R., Sanchez de Crespo, J., Godbole, H., Fowles, G., 2011.** Clinical presentations of *Schistosoma haematobium*: three case reports and review. *Can. J. Urol.* 18, 5757–5762.
- Yacoubi, B., Moukrim, A., Vignoles, P., Rondelaud, D., Zekhnini, A., 2020.** Étude rétrospective sur *Planorbarius metidjensis* et son rôle comme hôte intermédiaire potentiel dans la transmission de *Schistosoma haematobium* dans la région du Souss-Massa (Maroc).
- Yu, Y., Deng, W., Lei, J., 2015.** Interleukin-33 promotes Th2 immune responses in infected mice with *Schistosoma japonicum*. *Parasitol. Res.* 114, 2911–2918.
- Zammarchi, L., Gobbi, F., Angheben, A., Spinicci, M., Buonfrate, D., Calleri, G., De Paola, M., Bevilacqua, N., Carrara, S., Attard, L., 2020.** Schistosomiasis, strongyloidiasis and Chagas disease: the leading imported neglected tropical diseases in Italy. *J. Travel Med.* 27, taz100.
- Zhou, X.-N., Bergquist, R., Leonardo, L., Yang, G.-J., Yang, K., Sudomo, M., Olveda, R., 2010.** Schistosomiasis japonica: control and research needs. *Adv. Parasitol.* 72, 145–178.

Annexe

Fiche de l'enquête de la bilharziose urinaire

Secteur...../ Mission réalisée le

CODE :

Identification de la personne :

Nom et Prénom :

Age:/...../ Sexe: /...../

Profession :.....

Adresse complète :.....

Tél :

Eventuel contacte avec l'eau douce

Baignade: /...../ lessive: /...../ travers: /...../

Renseignements actuels :

Le sujet présente t-il des signes cliniques en faveur de bilharziose :

Oui:/...../ Non:/...../ Si oui lesquels :

Hématurie:/...../ Dysurie:/...../ Troubles mictionnels:/...../Autres:.....

Antécédents :

Le sujet a-t-il été atteint par la bilharziose :

Oui :..... Si oui préciser l'année :..... Non :.....

Le malade a-t-il reçu un traitement contre la bilharziose :

Oui :/...../ Date de dernier traitement :..... Non :/...../

Prélèvement

Aspect des urines : Trouble/.../ Hématurie/.../ Clair /.../

Aspect du sérum : Clair /.../ Hémolysé /.../

Diagnostic:

Technique Résultats						
Date						
Résultat						

Conclusion

Fiche de prospection malacologique

Province : Commune :

Secteur : Localité :

Nom du gîte :

Type : naturelle /...../ artificielle /...../

Caractère : permanent /...../ temporaire /...../

Date de récolte T° ambiante T° eau..... ph :....

Type de végétation :

Distance par rapport à la localité :

Utilisation du gîte : Baignade : /.... / Lessive : /.... / Irrigation : /.... / Autres : /.... /

Nombre de mollusques récoltés:

moins 10 : /.... / 10 à 50 : /.... / 50 et + :

Tableau des résultats des tests sérologiques de la bilharziose urinaire et de l'examen microscopique

N de sérum	AGE	SEXE	DATE d'infection	Date dernier traitement	RESULTAT				
					Premier Examen microscopique	Examen microscopique en 2015	HAI	ELISA	CAA
1	42	Homme	2003	2003	Positive (2003)	Négative	Négative	Positive	Négative
2	27	Homme	.	.	Positive	Négative	Négative	Positive	Négative
3	25	Femme	2003	2003	Positive (2003)	Négative	Négative	Positive	Négative
4	39	Homme	.	.	Positive	Négative	Négative	Positive	Négative
5	32	Homme	1998	1998	Positive (1998)	Négative	Négative	Positive	Positive
6	75	Femme	1983	1983	Positive (1983)	Négative	Négative	Douteuse	Négative
7	42	Femme	2003	2003	Positive (2003)	Négative	Négative	Positive	Négative
8	23	Homme	Positive	Négative	Positive	Positive	Négative
9	56	Femme	1992	1992	Positive(1992)	Négative	Positive	Positive	Négative
10	47	Homme	Positive	Négative	Positive	Positive	Négative
11	24	Femme	Non	2001	Négative(2001)	Négative	Négative	Négative	Négative
12	26	Femme	1997	1997	Positive(1997)	Négative	Négative	Positive	Négative
13	21	Homme	2003	2003	Positive(2003)	Négative	Négative	---	
14	34	Homme	1992	1992	Positive(1992)	Négative	Négative	Positive	Négative
15	31	Homme	1993	1993	Positive(1993)	Négative	Négative	Positive	Négative
16	42	Femme	1998	1998	Positive(1998)	Négative	---	---	
17	50	Homme	1998	1998	Positive(1998)	Négative	Négative	Positive	Négative
18	25	Femme	Non	1997	Négative(1997)	Négative	Négative	Négative	Négative
19	28	Femme	Non?	1997	Négative(1997)	Négative	Négative	Négative	Négative
20	34	Homme	1997	1997	Positive (1997)	Négative	Négative	Positive	Négative
21	50	Homme	1983	1983	Positive(1983)	Négative	Négative	Positive	Négative
22	33	Homme	1997	1997	positive(1997)	Négative	Négative	Positive	Négative
23	25	Femme	1997	1997	positive(1997)	Négative	Négative	Positive	Négative
H1	54	Homme	1983	1983	Positive(1983)	Négative	Positive	Négative	Négative
H2	34	Femme	1994	2005	Positive(1994)	Négative	Négative	Positive	Négative
H3	39	Femme	1994	2004	Positive(1994)	Négative	Négative	Positive	Négative
H4	50	Homme	1994	2004	Positive(1994)	Négative	Négative	Négative	Négative
H5	32	Homme	1994	1994	Positive(1994)	Négative	Négative	Positive	Positive
H6	29	Femme	1995	2004	Positive(1995)	Négative	Négative	Négative	Négative
H7	21	Homme	Non	2004	Positive(2004)	Négative	Négative	Négative	Négative
H8	46	Homme	1983	2004	Positive(1983)	Négative	Négative	Négative	Négative
H9	30	Homme	2001	2004	Positive(2001)	Négative	Positive	Positive	Négative
H10	60	Homme	1983	---	Positive(1983)	Négative	Négative	Positive	Négative
H11	30	Homme	2001	2004	Positive(2001)	Négative	Négative	Positive	Négative
H12	70	Homme	1994	1994	Positive(1994)	Négative	Positive	Positive	Négative

H13	54	Homme	1983	2004	Positive(1983)	Négative	Négative	Positive	Négative
H14	47	Homme	1983	1983	Positive(1983)	Négative	Négative	Positive	Positive
H15	62	Homme	1983	2004	Positive(1983)	Négative	Négative	Positive	Négative
H16	30	Homme	1994	1994	Positive(1994)	Négative	Négative	Positive	Négative
T01	48	Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T02	26	Femme	-	-	-	-	1	Négative	Négative
T03	30	Homme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T04	40	Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T05	26								Négative
T06	8	Femme	-	-	-	-	Négative	Positive	Positive
T63		Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T64		Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T65		Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T66		Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T67		Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T68		Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T69		Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative
T70		Femme	-	-	-	-	Négative	Négative	Négative

Tableau montre les coordonnées des cas importés

Région	Province	Age	Sexe	Origine	profession	Type de diagnostic	Classification
Agadir	Taroudant	16	M	Guinée Conakry	Sans	parasitologique	Importe
Rabat	rabat	8	M	Mauritanie		fragment biopsique	Importe
Fès	Fès	20	M	Mali	étudiant	CLINIQUE	Importe
Fès	Fès	30	M	Liberia	étudiant	biopsie	Importe
Rabat		15	M	Mali	Sans	Présence d'Œuf	Importe
Rabat		21	F	Mauritanie	Sans	biopsie	Importe
Sale	sale	41	M	Mauritanie	instituteur	biopsie	Importe
Agadir	Agadir	52	M	Sénégal	Soudeur		Importe
Agadir	Inzgan	36	M	Sénégal	chauffeur		Importe
Rabat		21	M	Mali	étudiant		Importe
Rabat	Rabat	25	M	Mauritanie			Importe
Rabat		27	M	Nigéria			Importe
Tanger		23	M	Maroc au Tchad			Importe
Rabat		27	M	Sénégal	étudiant		Importe
Rabat		20	M	Sénégal	étudiant		Importe
Rabat		19	F	Mali	étudiante		Importe
Fes		Plus de 15	M	Iles Comores			Importe
Rabat		Plus de 15	M	Mali			Importe
Rabat		Plus de 15	M	Mauritanie			Importe
Marrakech		Plus de 15	M	Mauritanie			Importe
Rabat		Plus de 15	M	Mali			Importe
Agadir		Plus de 15	M	Mauritanie			Importe
Rabat		Plus de 15	M	Mauritanie			Importe
Rabat		Plus de 15	M	Tchad			Importe
Rabat		Plus de 15	M	Sao Tomé			Importe

Tableau des résultats des de l'étude de la prevalence des maladie parasitaires importe a Rabat.

Numero	Sexe	Age	Pays d'origine	Date d'entre au Maroc	Paludisme	Bilharzirose	Parasitose intestinales	Renseignement actuels	Resultats	
									Urine	slee
1	F	18	SAA TOME	févr-18	Non	Non	Oui	Non		
2	F	18	SAA TOME	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
3	F	20	GUINEE EQUATORIALE	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
4	F	18	SAA TOME	févr-18	Oui	Non	Oui	Non	-	-
5	F	20	GUINE BISSAW	janv-18	Oui	Non	Oui	Non	-	-
6	F	18	ZAMBIE	févr-18	Non	Non	Non	Troubles Digestifs	-	-
7	M	19	SUD SOUDAN	01/01/2018	Oui 2	Non	Non	Non	-	-
8	M	19	ZAMBIE	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
9	F	18	ZAMBIE	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
10	F	19	ZAMBIE	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
11	F	18	ZAMBIE	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
12	F	19	ZAMBIE	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
13	F	21	GUINE BISSAW	24/01/2018	Oui	Non	Non	Non	-	-
14	F	18	GUINE BISSAW	22/01/2018	Oui	Non	Non	Non	-	-
15	F	20	GUINE BISSAW	22/01/2018	Oui	Non	Non	Fièvre	-	-
16	F	24	GUINE BISSAW	27/01/2018	Oui	Non	Non	Non	-	-
17	M	21	GUINE BISSAW	24/01/2018	Oui	Non	Non	Non	-	-
18	F	18	GUINE BISSAW	janv-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
19	F	18	GUINE BISSAW	24/01/2018	Oui	Non	Non	Non	-	-
20	M	20	SAA TOME	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
21	M	19	SAA TOME	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
22	M	12	SUD SOUDAN	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
23	F	19	GUINE BISSAW	févr-18	Oui	Non	Non	Fièvre Asthénie	-	-
24	F	18	ZAMBIE	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
25	M	18	SUD SOUDAN	févr-18	Oui 2018	Non	Non	Non	-	-
26	M	19	ZAMBIE	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
27	M	27	SUD SOUDAN	mars-18	Non	Non	Non	Non	-	-
28	F	18	ZAMBIE	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
29	F	18	ZAMBIE	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
30	F	18	ZAMBIE	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
31	F	19	ZAMBIE	févr-18	Oui 2014	Non	Non	Non	-	-
32	F	19	ZAMBIE	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
33	F	19	ZAMBIE	févr-18	Non	NON	NON	NON	-	-

34	F	22	GUINE BISSAW	janv-18	Oui 2015	Non	Non	Non	-	-
35	F	22	GUINE BISSAW	janv-18	Oui 2017	Non	Non	Fièvre Asthénie	-	-
36	F	19	GUINE BISSAW	janv-18	Oui 2016	Non	Non	Non	-	-
37	f	20	GUINE BISSAW	janv-18	Oui 2014	Non	Non	Non	-	-
38	F	22	GUINE BISSAW	janv-18	Oui 2005	Non	Oui Hydatique	Fièvre Asthénie	-	-
39	M	22	GUINE BISSAW	janv-18	Oui 2017	Non	Non	Fièvre Asthénie	-	-
40	F	22	GUINE BISSAW	janv-18	Oui	Non	Non	Fièvre Asthénie	-	-
41	M	24	GUINE BISSAW	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
42	F	21	GUINE BISSAW	févr-18	Oui	Non	Non	Fièvre Asthénie	-	-
43	M	20	GUINE BISSAW	janv-18	Oui	Non	Non	Fièvre Asthénie	-	-
44	F	19	ZAMBIE	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
45	F	19	ZAMBIE	févr-18	Oui 2008	Non	Non	Non	-	-
46	F	19	ZAMBIE	févr-18	Oui 2008	Non	Non	Non	-	-
47	F	22	GUINE BISSAW	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
48	F	22	GUINE BISSAW	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
49	F	26	GUINE BISSAW	janv-18	Oui 2005	Non	Non	Fièvre Asthénie	-	-
50	F	19	ZAMBIE	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
51	F	25	GUINE BISSAW	janv-18	Oui	Non	Oui	Fièvre Asthénie	-	-
52	M	25	GUINE BISSAW	févr-18	Oui	Oui	Non	Fièvre Asthénie	-	-
53	F	22	GUINE BISSAW	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
54	F	21	SUD SOUDAN	févr-18	Oui 2015	Non	Non	Non	-	-
55	M	25	SUD SOUDAN	févr-18	Oui 2018	Non	Non	Non	-	-
56	F	20	GUINE BISSAW	janv-18	Oui 2015	Non	Non	Fièvre Asthénie	-	-
57	F	20	ZAMBIE	févr-18	Oui 2004	Non	Non	Non	-	-
58	M	21	GHANA	janv-18	Non	NON	NON	NON	-	-
59	M	22	GUINE BISSAW	janv-18	Non	NON	NON	NON	-	-
60	F	23	SUD SOUDAN	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
61	M	24	SUD SOUDAN	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
62	M	19	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
63	F	19	LIBERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Fièvre	-	-
64	F	21	SUD SOUDAN	janv-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
65	F	24	SUD SOUDAN	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
66	F	19	LIBERIA	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
67	F	21	LIBERIA	janv-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
68	M	20	NIGERIA	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
69	F	19	NIGERIA	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-

70	M	20	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
71	F	17	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
72	M	20	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
73	F	18	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
74	M	21	SUD SOUDAN	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
75	F	20	SUD SOUDAN	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
76	M	18	SUD SOUDAN	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
77	M	19	SUD SOUDAN	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
78	M	22	SUD SOUDAN	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
79	M	20	GAMBIE	févr-18	Oui	Oui	Oui	Fièvre Asthénie	-	-
80	M	23	TANZANIA	janv-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
81	M	22	SUD SOUDAN	janv-18	Oui	Non	Non	Fièvre	-	-
82	M	21	NIGERIA	janv-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
83	M	21	GAMBIE	févr-18	Non	Non	Oui	Non	-	-
84	F	22	LIBERIA	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
85	M	24	LIBERIA	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
86	F	23	LIBERIA	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
87	M	24	LIBERIA	févr-18	Non	Non	Non	Non	-	-
88	F	24	LIBERIA	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
89	F	20	LIBERIA	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
90	F	21	LIBERIA	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
91	F	24	LIBERIA	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
92	F	21	NIGERIA	janv-18	Oui 2018	Non	Oui	Non	-	-
93	F	20	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
94	F	19	NIGERIA	févr-18	Oui 2016	Non	Non	Non	-	-
95	F	22	GUINE BISSAW	janv-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
96	M		GUINE BISSAW	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
97	M	22	NIGERIA	févr-18	Oui 2017	Non	Oui	Non	-	-
98	M	23	SUD SOUDAN	févr-18	Oui 2017	Non	Non	Fièvre	-	-
99	m	19	SUD SOUDAN	févr-18	Oui 2017	Non	Non	Non	-	-
100	M	24	GUINE BISSAW	janv-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
101	M	20	GUINE BISSAW	janv-18	Non	Non	Non	Non	-	-
102	M	18	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
103	M	21	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
104	M	18	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
105	M	18	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
106	M	20	GUINE BISSAW	févr-18	Oui	Non	Oui	Non	-	-
107	M	21	SUD SOUDAN	févr-18	2017	Non	Non	Non	-	-
108	F	18	NIGERIA	févr-18	Oui	Non	Non	Non	-	-
109	M	19	SOUDAN	févr-18	Non	Non	Non	Hemturé,Douleur miction,douleur abdominales	+	-