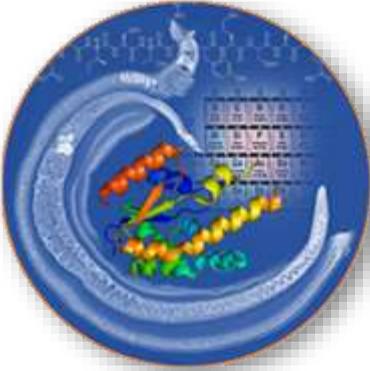


RÉUNION DE PRINTEMPS DE LA SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DES VOYAGES
ASIEM, Paris, le 20 mars 2025



Schistosomoses :

Anciens et nouveaux défis dans la lutte contre un parasite en réémergence

Jérôme VICOONE, PhD, HDR

DR CNRS, Institut Pasteur de Lille,
CIIL UMR9017 CNRS – U1019 INSERM

Equipe: Chemical Biology of Flatworms

jerome.vicogne@ibl.cnrs.fr



Université
de Lille
INSPIRONS DEMAIN

INSERM
NATIONAL INSTITUTE OF RESEARCH IN MEDICAL SCIENCES



Schistosomes et schistosomoses (Bilharzioses) – Découverte



Connue depuis l'antiquité égyptienne

Papyrus d'Ebers (1500 avant JC) : première « publication » médicale qui fait le lien entre la présence d'un ver dans l'organisme et l'hématurie



Theodor Bilharz (All. 1825 – Egp. 1862)

En 1851: découvre lors d'une autopsie en Egypte le ver trématode responsable de la schistosomose urogénitale: *Schistosoma (Distomum) haematobium*

Transmission par un mollusque

➤ Bilharziose



Schistosomes – Cycle de reproduction



Cycle Parasitaire

✓ **Dixène:**

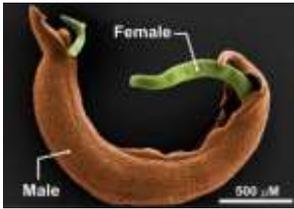
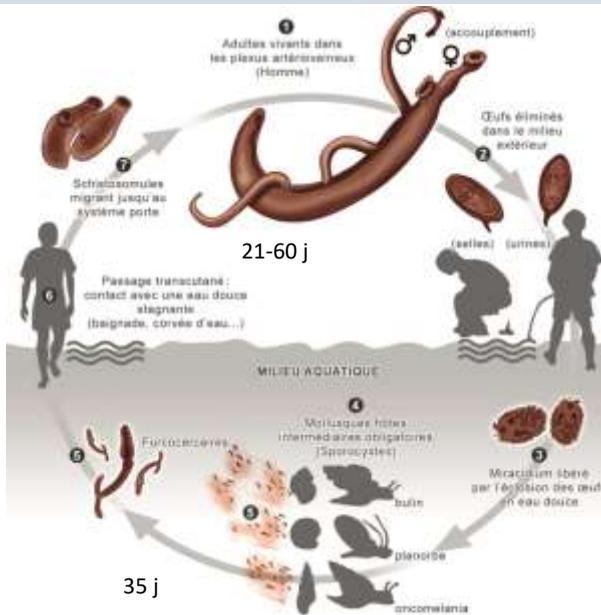
Deux hôtes successifs:
intermédiaire = mollusque
définitif = vertébré

✓ **Digénétique**

Deux modes de reproduction
Asexuée chez le mollusque
Sexuée chez l'homme

✓ **Gonochorique**

Mâles et femelles sexuellement différenciés.
Unique chez les trématodes

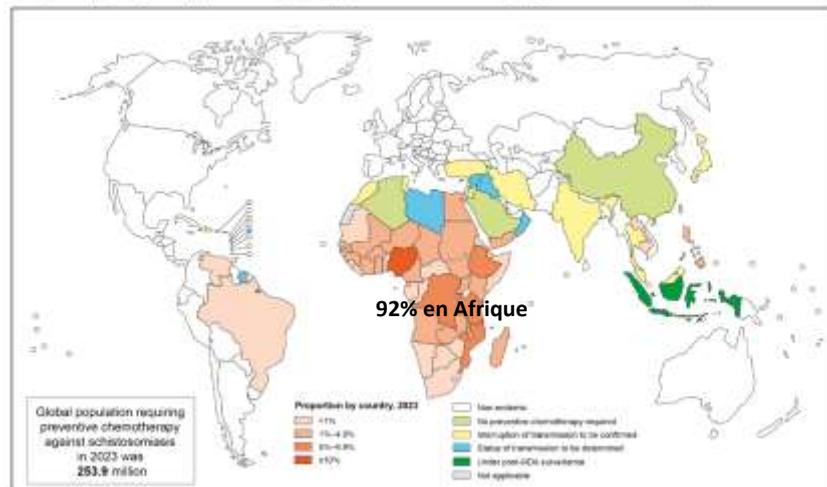


Hôtes vecteurs spécifiques:
S. mansoni → Biomphalaria Sp
S. haematobium → Bulinus Sp
S. japonicum → Oncomelania Sp

Schistosomoses – Zones d'endémie



Proportion (%) of global population requiring preventive chemotherapy against schistosomiasis, 2023



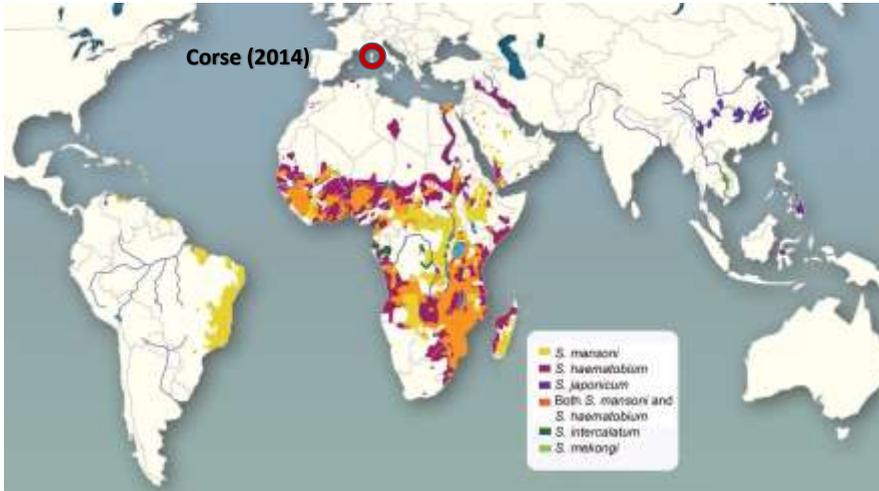
Global population requiring preventive chemotherapy against schistosomiasis in 2023 was 253.9 million

92% en Afrique

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected Tropical Diseases (CNTD), World Health Organization

- ✓ 2^{ème} endémie parasitaire après le paludisme
- ✓ 78 pays tropicaux et subtropicaux
 - 700 millions de personnes exposées
 - 260 millions de personnes infectées
 - ~30 000 morts par an (est. 2024)
 - ➔ >300 000 morts indirectes

Schistosomoses (Bilharzioses) – Répartition géographique des espèces



5 espèces infestantes pour l'Homme

- *Schistosoma mansoni*
Afrique, Moyen Orient, Amérique du Sud (Caraïbes, Venezuela, Suriname).
- *Schistosoma haematobium*
Afrique, Moyen Orient
- *Schistosoma japonicum*
Chine, Indonésie, Philippines
- *Schistosoma mekongi*
Cambodge et Laos
- *Schistosoma intercalatum*
Forêts humides d'Afrique centrale

Weerakoon *et al.*, 2015. Clin Microbiol Rev.
doi: [10.1128/cmr.00137-14](https://doi.org/10.1128/cmr.00137-14)

5

Schistosomoses – Emergence en Corse



En 2014: 106 cas de bilharziose uro-génitale liés à des baignades dans la rivière Cavu en Corse

Depuis 2015: 8 nouveaux cas, baignades dans la rivière Cavu et/ou Solenzara

Pathogène: hybride *S. haematobium* / *S. bovis*

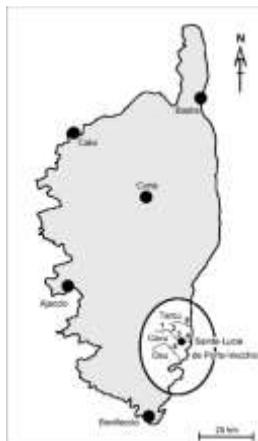
Hôte intermédiaire: *Bulinus*

Hôte définitif: animal et/ou homme

Pas de nouveau cas humain: réservoir animal ?

✓ Appel à la vigilance chez les touristes

Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study
Boissier J. et al. 2016, The Lancet Infectious Diseases
doi: [10.1016/S1473-3099\(16\)00175-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00175-4)



Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0074
Révisé (rev. n° 2018-SA-019, 2018-SA-026, 2018-SA-027)

Le directeur général

Nissone-Ardi, le 16 mai 2018

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
relatif au risque de bilharziose uro-génitale liée à la baignade dans le cours d'eau Cavu en Corse-du-Sud

- ✓ Risques d'installation du schistosome dans le pourtour méditerranéen
- ➔ réchauffement climatique
 - ➔ migrations de populations



Ce n'est pas un phénomène nouveau!

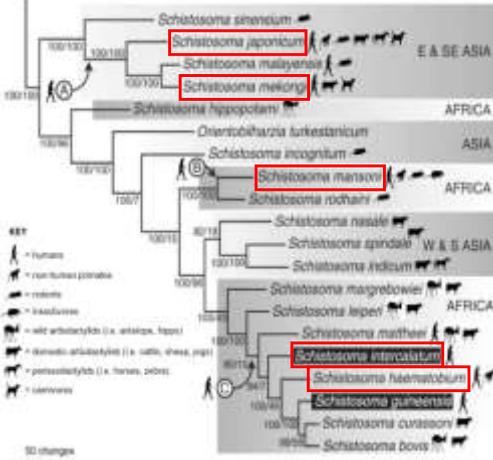
6

Schistosomes – Migration et adaptation à l'Homme



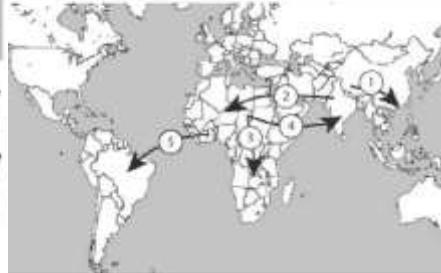
Infeste de nombreuses espèces animales:
vertébrés (mammifères, oiseaux) → coévolution
 → A suivi les migrations animales et humaines

Hypothèse asiatique de l'émergence humaine



Arrivée en Amérique du Sud:
 Colonisation des Européens
 → Traite des esclaves?

Œufs de *S. mansoni*
 Bruges entre 1400-1500 !



Ledger ML, *et al.*, 2024. Parasitology. doi: 10.1017/s0031182024001100

Standley CJ *et al.*, 2012. doi: 10.5772/25567

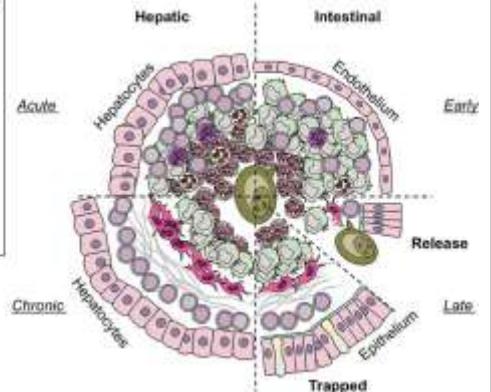
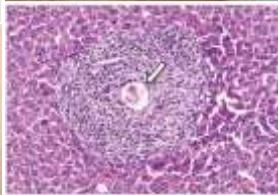
Lockyer *et al.*, 2003. Parasitology. doi:10.1017/s0031182002002792

Out of Animals and Back Again: Schistosomiasis as a Zoonosis in Africa

Schistosomoses – Pathologie et symptômes



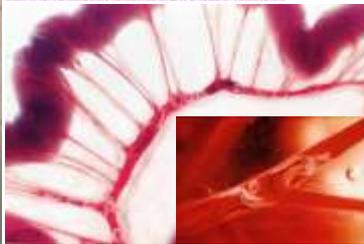
Asymptomatique à très sévère (infestation)
 > **Phase aiguë (contamination et invasion):**
 Dermite / angioœdème (15-30 min),
 Fièvre (Katayama) + toux sèche (15-85 jours)
 > **Phase chronique (précoce):**
 Hyper-éosinophilie (de 40 à 70% mais >15%)
 Douleurs abdominales avec diarrhées / hématuries
 > **Phase chronique (tardive):**
 Fibrose hépatique / rénale (hépatosplénomégalie)
 Hypertension portale / varices œsophagiennes
 Cancers rein/foie + autres atteintes organiques (neuro)



Schwartz *et al.*, 2018. Front. Immunol. doi: 10.3389/fimmu.2018.02492

Pathologie: Réponse immunitaire contre les œufs!
 → Granulome Bilharzien

- ✓ **Hyperfécondité des femelles:**
 300 à 1000 œufs par jour par femelle
- ✓ **Longévité :** jusqu'à 30 ans chez l'homme



Schistosomoses – Diagnostique



Trois formes majeures de schistosomoses

Localisation des vers adultes dans les veines mésentériques ou plexus vésical

- Formes pathologiques différentes
- ✓ intestinale à *S. mansoni*
 - ✓ uro-génitale à *S. haematobium*
 - ✓ hépato-intestinale à *S. japonicum*

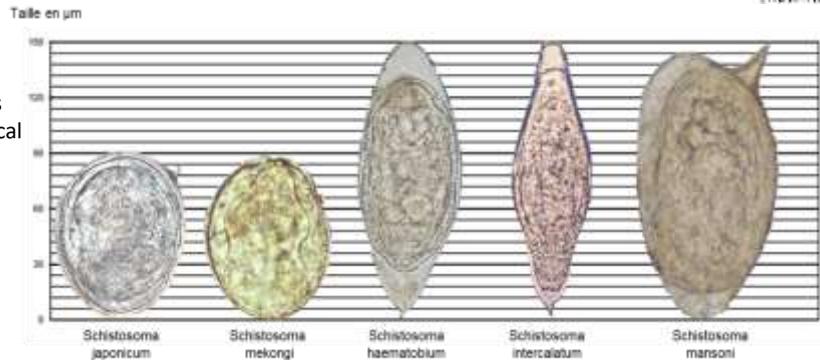
Dépistage:

Phase d'invasion/aigüe:

- ELISA (IgE spécifique),
- Hémagglutination indirecte (HAI)
- Immunoempreinte (Western blot)
- PCR (sang, selles, urines)

Phase d'état (chronique):

- Biopsies et/ou échographie (granulomes)
- Recherche des œufs dans les selles (Kato-Katz) ou dans les urines (forme → diagnostic différentiel)



Morphologie des œufs des différentes espèces de schistosomes



Fiable pour les primo-infections...

Plus complexe pour les ré-infestations (faux positifs ou négatifs)

œufs = certitude

9

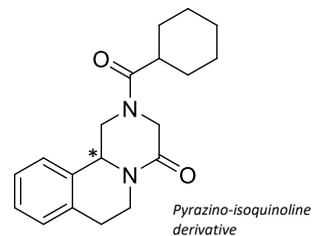
Schistosomoses – La recherche des traitements



Pas de vaccins

Le traitement de la schistosomose repose uniquement sur la **chimiothérapie**:

- 1920: début de la recherche systématique de drogues anti-schistosome
- 1960: utilisation des dérivés d'**antimoine** (toxique +++)
- 1970: *niridazole*, *hycanthon*, *metrifonate*, *oltipraz* (toxique +)
- 1979: **PRAZIQUANTEL** (*Biltricide*®, Bayer®)



PRAZIQUANTEL : seul traitement efficace et utilisé contre toutes les espèces de schistosomes (*Sm*, *Sh*, *Sj*, *Sk* et *Si*)

Mode d'action:

- ✓ Augmente la perméabilité membranaire aux ions Ca^{2+}
- ✓ Provoque paralysie du ver adulte et altérations du tégument → système immunitaire
- ✓ Identifié comme TRPM (Transient Receptor Potential channel within the Melastatin family)

Greenberg RM. 2005. Are Ca^{2+} channels targets of praziquantel action?
Int J Parasitol. doi: [10.1016/j.ijpara.2004.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.09.004).

Park SK, *et al.*, 2019 The anthelmintic drug praziquantel activates a schistosome transient receptor potential channel.
J Biol Chem. doi: [10.1074/jbc.AC119.011093](https://doi.org/10.1074/jbc.AC119.011093).

10

Schistosomoses – Le Praziquantel

Avantages:

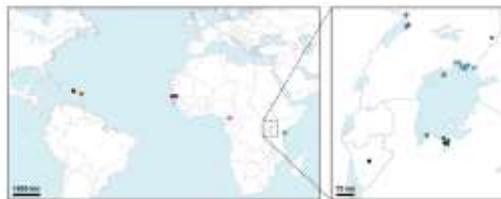
- ✓ Efficace en une **dose unique** (40-60 mg/kg)
- ✓ Peu d'effets secondaires
- ✓ **Prix très modéré** (<10 cts /tablette 600 mg)

Inconvénients:

- ⊗ Peu actif sur les **formes jeunes du parasite, ne protège pas de la réinfestation.**
- ⊗ Utilisation massive, détournée → apparition de parasites **tolérants (moins sensibles)**

**Souche résistante en Ouganda!**

Berger DJ, *et al.*, bioRxiv 2024
Extensive transmission and variation in a functional receptor for praziquantel resistance in endemic *Schistosoma mansoni*.
doi: [10.1101/2024.08.29.61029](https://doi.org/10.1101/2024.08.29.61029)



❖ **Urgence du développement d'un vaccin et de drogues anti-schistosome**

11

Schistosomoses – Vaccins en essais cliniques et autres molécules

**Vaccins en essai clinique**

Candidate Vaccine	Species targeted	Clinical Phase	Efficacy in humans and/or animal models	Sponsor
Recombinant Sh28GST/Alhydrogel® (Bilharvax)	<i>Schistosoma haematobium</i>	Phases 1, 2 & 3 completed No applicable.	No protection in immunized humans. No effect on worm burden in immunized monkeys but 50% reduction in tissue egg load and up 77% reduction in excreted eggs	University Hospital, Lille & Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
Recombinant Sm14/GLA-SE	<i>Schistosoma mansoni</i>	Phases 1 & 2a completed. Phase 2b initiated	67 and 93% worm reduction in immunized mice and rabbits respectively.	Oswald Cruz Foundation
Recombinant Sm-TSP-2/Alhydrogel®	<i>Schistosoma mansoni</i>	Phase 1a completed. Phase 1b initiated	Immunized mice had 57 and 64% reduction in worm and liver egg burden respectively	Baylor College of Medicine
Recombinant Sm-p80/GLA-SE	<i>Schistosoma mansoni</i>	Phase 1 initiated	93% reduction in adult female worms in immunized baboons. 90% reduction in tissue egg load and 81% reduction in egg hatching rate	Texas Tech University Health Sciences Center

Molehin, A.J. 2020. Schistosomiasis vaccine development: update on human clinical trials. J Biomed Sci. doi: [10.1186/s12929-020-0621-y](https://doi.org/10.1186/s12929-020-0621-y)

Molehin AJ, *et al.* 2022. Vaccines for Human Schistosomiasis: Recent Progress, New Developments and Future Prospects. Int J Mol Sci. doi: [10.3390/ijms23042255](https://doi.org/10.3390/ijms23042255).

Molécules Alternatives non-validées:

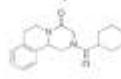
- Métrifonate (toxique, abandonné)
- Ivermectine (contradictoire)
- ✓ Artémisinine (positive)
- ✓ Oxamniquine (*S. mansoni*)
- ✓ Dérivés du PZQ (P96, synthèse racémique)

Métrifonate/
(Trichlofon)

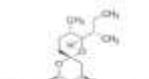
Artemisine



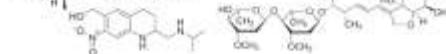
Praziquantel



Ivermectin



Oxamniquine



Golenser, J. *et al.*, 2024. Considering ivermectin for treatment of schistosomiasis. Parasitol Res doi: [10.1007/s00436-024-08178-1](https://doi.org/10.1007/s00436-024-08178-1)

12

Schistosomoses – Prophylaxie et lutte antivectorielle

**PROPHYLAXIE:**

Aucune molécule protectrice ou répulsive...

Prévention = la seule approche efficace (voyageurs et les populations locales)

Individuelle:

- ☒ Eviter tout contact avec l'eau douce
- ✓ Baignade en eau de mer ou piscines

Collective:

- ➔ Lutte coordonnée
 - ✓ Dépistage des cas humains
 - ✓ Traitement de masse (MDA)
 - ✓ Généralisation des latrines et égouts
 - ✓ Education des populations
 - ✓ Lutte contre les mollusques



Illusoire en zone d'endémie?

Histoire de l'éradication Japonaise

Eradication des Districts de

Katayama, Obitsu, Kofu et Chikugo dès 1969... avant PZQ!

- ✓ 1er lutte coordonnée: Réorganisation des pratiques agricoles
- Mobilisation de la population
- Traitements chimiques +++ (Niclosamide)

Tanaka H. *et al.*, 1997. From discovery to eradication of schistosomiasis in Japan: 1847–1996.
doi: [10.1016/S0020-7519\(97\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(97)00183-5)



13

Schistosomoses – Les difficultés d'identification de nouveaux traitements



❖ Pourquoi est-ce si difficile d'identifier de nouvelles drogues ?

Impossible de reproduire le parasite *in vitro*

Nécessaire de maintenir le cycle complet *in vivo*:

- Mollusques (élevage IPL) → 35 jours
- Hamsters ou souris → 40 jours

Ressources humaines et financières considérables!



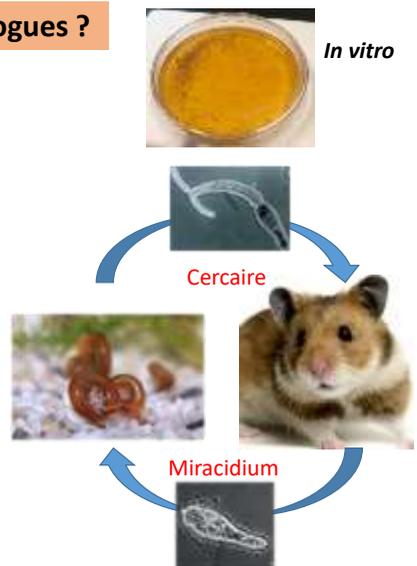
In vitro : plus aisées pour l'identification de molécules actives mais peu prédictives (PK/BD non transposables)



In vivo : plus proches de la situation clinique mais études complexes, lourdes, coûteuses et éthiquement délicates



La microfluidique (OOC), une alternative pour la culture des vers adultes?



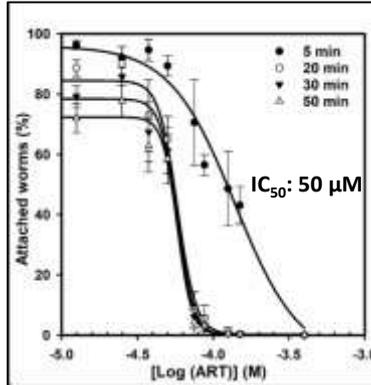
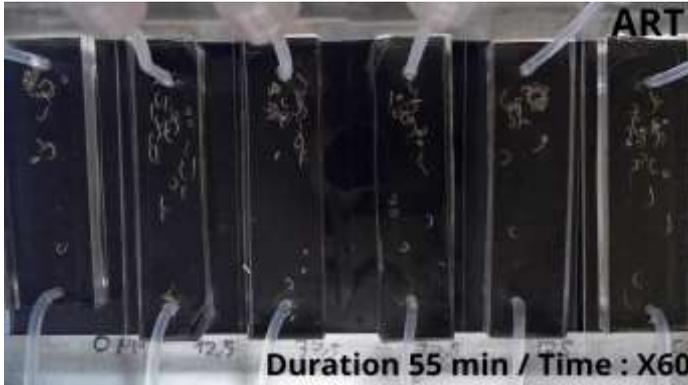
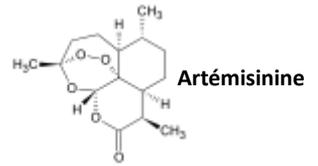
14

Schistosomoses – Preuve de concept de la puce microfluidique



Design d'une puce pour accueillir des vers adultes:

- ✓ Adaptation du milieu de culture
- ✓ Paramètres de géométrie et de flux
- ✓ Nature de la surface de la puce



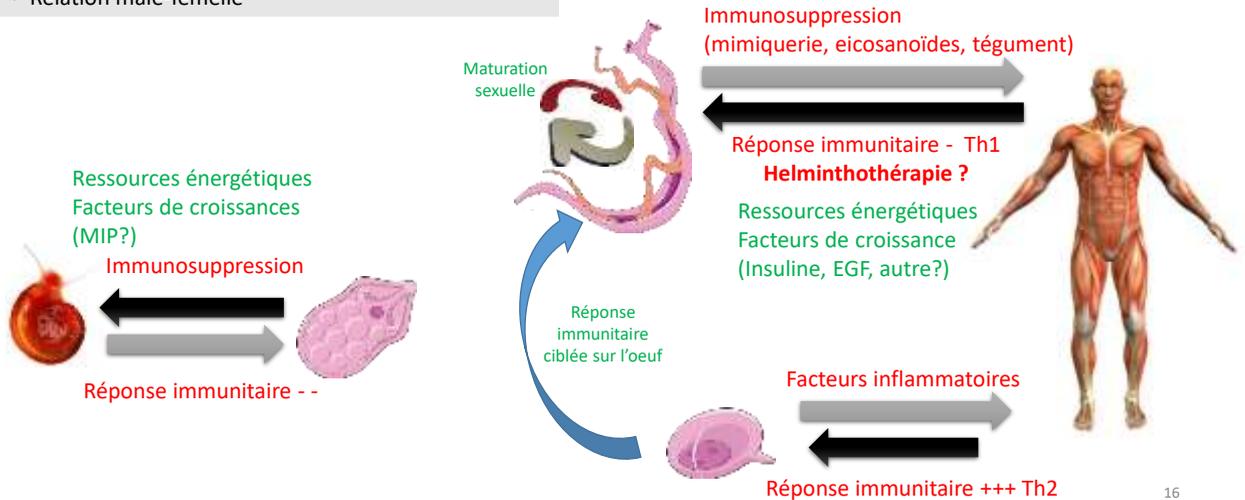
Girod *et al.*, 2022. A self-purifying microfluidic system for identifying drugs acting against adult schistosomes
R. Soc. Open Sci.
[doi:10.1098/rsos.220648](https://doi.org/10.1098/rsos.220648)

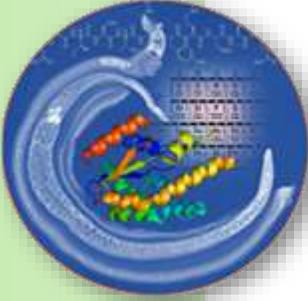
Schistosomoses – Un stratégie de l'immunosuppression et de l'exploitation des hôtes



Succès parasitaire lié à deux types d'interaction:

- ↳ Relation hôte-parasite
- ↳ Relation mâle-femelle





Chemical Biology of Flatworms
Team

Remerciements



Stephanie Caby
Alexandra Mougel
Julien Lancelot
Robin Houssier
Aurélie Parmentier
Colette Dissous

Rémi Desmet
Benoit Snella
Oleg Melnyk



Vincent Senez



Katia Cailliau
Alain Martoriati

