

SORBONNE UNIVERSITÉ

Faculté de médecine Sorbonne Université

ANNÉE 2018/2019

THÈSE

N° 2018 SORUZ 181

**PRESENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

SPÉCIALITÉ : Pédiatrie

PAR

Madame LEBLANC Claire, Elise

NÉE LE 27 JUIN 1988 à Tours (37)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 Novembre 2018

La bilharziose chez l'enfant à risque :
Intérêt du dépistage systématique en Ile-de-France chez l'enfant de 3 à
18 ans et comparaison des différentes méthodes diagnostiques

DIRECTEUR DE THÈSE : Professeur Loïc DE PONTUAL

PRÉSIDENT DE JURY : Professeur Albert FAYE

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury de cette thèse

Professeur Albert Faye, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Depuis le début de mon internat, votre disponibilité et gentillesse ne cessent de m'encourager à donner le meilleur de moi-même. Apprendre à vos côtés est un privilège. Vous êtes un modèle pour moi tant pour votre relation aux patients et vos collègues que pour toutes vos connaissances en pédiatrie.

Professeur Loïc De Pontual, merci de m'avoir soutenue tout au long de mon internat et d'avoir volontiers accepté d'être mon directeur de thèse. Merci d'avoir rappelé sans relâche à tous l'importance de l'étude et d'avoir inclus les patients. Cette étude fut longue et pleine de rebondissement qui ne vous ont jamais fait reculer, toujours avec votre soutien inconditionnel. Je n'aurais pu souhaiter meilleur encadrement.

Professeur Olivier Bouchaud, merci de m'avoir accueillie dans votre service avec autant de bienveillance. J'ai beaucoup appris lors des 6 mois à vos côtés et aux côtés de votre équipe soignante exceptionnelle. Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Docteur Stéphane Jaureguiberry, c'est un honneur de t'avoir dans mon jury. Je t'ai connu dans un autre cadre que la médecine, tu es non seulement un infectiologue tropicaliste hors norme mais également un violoncelliste talentueux. Quelle chance de t'avoir rencontré !

Docteur Sorge, merci d'avoir participé à l'aventure Schistotest avec grand intérêt et humour. C'est toujours un plaisir de discuter et d'apprendre à vos côtés. Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury.

Docteur Luc Paris, merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury. Votre regard de parasitologue est un apport précieux à ce travail.

A ceux sans qui ce travail n'aurait pas été possible

Au Docteur Sophie Brun, merci de t'être lancée dans l'aventure. Tu as toujours été présente pour répondre à toutes mes questions. Ce travail n'aurait jamais pu aboutir sans tes connaissances, ta bienveillance et ton aide si précieuses. C'est toujours un plaisir de travailler à tes côtés.

Aux Docteurs Arezki Izri, André Paugam, Patricia Mariani et Nadine Godineau, merci d'avoir participé à l'étude Schistotest, pas toujours simple du côté du laboratoire avec ses fameuses étiquettes anonymes, les sérums/selles/urines congelés et autres consentements.

Toute ma reconnaissance va à l'unité de recherche clinique de l'hôpital Avicenne avec toute son équipe : Professeur Vincent Levy, Docteur Coralie Bloch Queyrat, Merouane Boubaya, Nacira Darghal et Haykanush Ohanyan.

Sans oublier, bien sûr, tous les internes et chefs qui ont inclus autant qu'ils pouvaient malgré le temps si précieux que les inclusions leur prenaient : Alice Bergevin, Maya Husain, Marie-Caroline Ploton, Laure Cohen, Lilia Abdeladim, Johnny Nasr, Victoire Thenot, Arthur Felix, Anne Welfringer-Morin, Donia Boussaboun, Clara Kipnis, Anne-Sophie Delhiat, Charlotte Homberg, Cédric Gerbaux, Caroline Besnard, Docteur Aurélie Garraffo, Docteur Jean Gaschignard, Docteur Marion Caseris, Docteur Alain Lefevre-Utile, Docteur Luu-ly Pham, Docteur Marine Houlier, Docteur Thomas Cavasino, Docteur Lahoueri Amor, Docteur Alexis Mandelcwajg, Docteur Simon Escoda et tous les internes que je n'ai pas cité qui ont participé aux consultations de mineurs non accompagnés des hôpitaux Robert Debré et Jean Verdier.

A ceux qui m'ont formée

Merci à tous les médecins, infirmiers(es) et aides-soignants(es) qui ont fait de moi la pédiatre que je suis. Docteur Marescot Duthilleul, Docteur Sylvie Sauvion, Docteur Céline Goissen, Docteur Jean-Sébastien Diana, Professeur Bénédicte Neven, Docteur Despina Moshous, Docteur Hugues Cordel, Docteur Hélène Chaussade, Docteur Cécile Rouyer, Docteur Frédéric Mechaï, Docteur Gwenaëlle D'acremont, Docteur Rahelé Gouvis, Docteur Karaoui, Docteur Mellah, Docteur Gourrier, Docteur Marion Caseris, Docteur Alain Lefevre-Utile, Docteur Gaschignard, Docteur Garraffo, Docteur Mathieu Genuini, Docteur Sébastien Julliard, Docteur Lode, Marianne, Charlotte, Veronique, Niamké, Chantal, Sandy, Chloé, Eve, Pascal, Audrey, Franck, Eric et bien d'autres encore.

A ceux que j'aime

A mes parents bien sûr, merci. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir offert toutes les conditions nécessaires pour que je puisse arriver à ce jour tant attendu où je deviens pédiatre. Ces études ont été longues et chacun à sa manière, vous avez réussi à les rendre plus agréables. Maman, merci pour tous ces moments de bienveillance et tendresse indispensables : m'imposer d'arrêter de travailler quand j'étais à bout, me sortir, me nourrir. Papa, merci pour tes conseils, tes relectures d'article et ta générosité.

A Camille et Stéphanie, mes sœurs. Merci pour votre amour inconditionnel de sœur. Je peux toujours compter sur vous.

A Gabriel, Lisa et Simon, vous regarder grandir et répondre aux questions de vos parents est un réel plaisir. J'apprends tous les jours à vos côtés.

A mes amis qui se sont passionnés pour la bilharziose (et pas par choix...) : Claire, merci pour ton aide avec ces foutues étiquettes anonymes. Ton amitié m'est si précieuse depuis tant d'année. Marguerite, nous y sommes enfin arrivées ! Merci pour tous ces apéros où nous avons partagé nos doutes et angoisses de pédiatres. Maëlle, merci de m'avoir appris comment fonctionne Zotero. Malgré la distance, je sais que tu sauras toujours me donner de bons conseils. Clément et Simon, mes amis musiciens, merci d'avoir pris le temps de m'écouter vous raconter l'histoire de la bilharziose. Mathilde, merci d'avoir relu mes PowerPoint et de t'être tellement passionnée de cette maladie, que tu l'enseignes à tes élèves.

A mes amis, qui sont là depuis le début pour certains, depuis quelques années pour d'autres. A mes amis d'enfance : Mathieu, Guilhem, Clément, Marine, Charlotte, Caitlin, Julie, Jamie. A mes amis de fac : Laure, Yasmina, Marc, Raphaëlle. A mes amis d'Erasmus : Antoine, Alexandre, Marie. A mes amis musiciens : Annelore, Cécile, Annick, Olivier, Agnès, Clémence, Anthony, André, Daoud. A mes amies internes : Alice, Sophie, Aphaïa, Clara et Sarah.

A Félix, mon ami, mon amour. Merci de t'occuper si bien de moi : de me forcer à faire du sport, de manger des légumes, de travailler moins, de dormir 8 heures par nuit. Merci d'apprendre des maladies, des nouveaux mots, de faire des statistiques, de relire ma thèse et mes lettres de motivation, de m'écouter me plaindre, de comprendre ma fatigue.... (La liste est trop longue donc à ta demande je m'arrête là). Merci de m'avoir choisie comme compagnon de vie, grâce à toi, je n'ai jamais été aussi épanouie qu'aujourd'hui.

LISTE DES PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE DE LA FACULTE DE MEDECINE



PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS
--

1 ACAR	Christophe	Chirurgie thoracique	PITIE SALPETRIERE
2 AIT OUFELLA	Hafid	Réanimation médicale	SAINT ANTOINE
3 ALAMOWITCH	Sonia	Neurologie	SAINT ANTOINE
4 AMARENCO	Gérard	Rééducation fonctionnelle	TENON
5 AMOUR	Julien	Anesthésiologie	PITIE SALPETRIERE
6 AMOURA	Zahir	Médecine interne	PITIE SALPETRIERE
7 AMSELEM	Serge	Génétique	TROUSSEAU
8 ANDRE	Thierry	Hépatogastroentérologie	SAINT ANTOINE
9 ANDREELLI	Fabrizio	Endocrinologie	PITIE SALPETRIERE
10 ANTOINE	Jean-Marie	Gynécologie obstétrique	TENON
11 APARTIS	Emmanuelle	Physiologie	SAINT ANTOINE
12 ARLET	Guillaume	Bactériologie	TENON
13 ARNULF	Isabelle	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
14 ARRIVE	Lionel	Radiologie	SAINT ANTOINE
15 ASSOUAD	Jalal	Chirurgie thoracique	TENON
16 ASTAGNEAU	Pascal	Epidémiologie ²	PITIE-SALPETRIERE
17 AUBRY	Alexandra	Bactériologie	PITIE SALPETRIERE
18 AUCOUTURIER	Pierre	Immunologie	SAINT ANTOINE
19 AUDO	Isabelle	Ophthalmologie	CHNO 15/20
20 AUDRY	Georges	Chirurgie viscérale infantile	TROUSSEAU
21 AUTRAN	Brigitte	Immunologie/bio cellulaire	PITIE SALPETRIERE
22 BACHELOT	Anne	Endocrinologie	PITIE SALPETRIERE
23 BALLADUR	Pierre	Chirurgie générale	SAINT ANTOINE
24 BALLESTER	Marcos	Gynécologie Obstétrique	TENON
25 BARBAUD	Annick	Dermatologie	TENON
26 BARROU	Benoît	Urologie	PITIE SALPETRIERE
27 BAUJAT	Bertrand	O.R.L.	TENON
28 BAULAC	Michel	Anatomie/Neurologie	PITIE SALPETRIERE
29 BAUMELOU	Alain	Néphrologie	PITIE SALPETRIERE
30 BAZOT	Marc	Radiologie	TENON
31 BEAUGERIE	Laurent	Gastroentérologie/Nutrition	SAINT ANTOINE
32 BEAUSSIER	Marc	Anesthésiologie/Réanimation	SAINT ANTOINE
33 BELMIN	Joël	Médecine interne/Gériatrie	Charles FOIX
34 BENVENISTE	Olivier	Médecine interne	PITIE SALPETRIERE
35 BERENBAUM	Francis	Rhumatologie	SAINT ANTOINE
36 BERTOLUS	Chloé	Stomatologie	PITIE SALPETRIERE
37 BILLETTE DE VILLEMEUR	Thierry	Neuro pédiatrie	TROUSSEAU
38 BITKER	Marc Olivier	Urologie	PITIE SALPETRIERE
39 BOCCARA	Franck	Cardiologie	SAINT ANTOINE
40 BODAGHI	Bahram	Ophthalmologie	PITIE SALPETRIERE
41 BODDAERT	Jacques	Médecine interne/Gériatrie	PITIE SALPETRIERE
42 BOELLE	Pierre Yves	Bio statistiques	SAINT ANTOINE
43 BOFFA	Jean-Jacques	Néphrologie	TENON
44 BONNET	Francis	Anesthésiologie/Réanimation	TENON
45 BORDERIE	Vincent	Ophthalmologie	CHNO 15/20
46 BOUDGHENE-STAMBOULI	Frank	Radiologie	TENON
47 BRICE	Alexis	Génétique	PITIE SALPETRIERE
48 BROCHERIOU	Isabelle	Anatomie pathologique	PITIE SALPETRIERE
49 BRUCKERT	Eric	Endocrinologie	PITIE SALPETRIERE
50 CACOUB	Patrice	Médecine interne	PITIE SALPETRIERE
51 CADRANEL	Jacques	Pneumologie	TENON

52	CALMUS	Yvon	Bio Cellulaire/Gastro Enterologie	PITIE SALPETRIERE
53	CALVEZ	Vincent	Virologie	PITIE SALPETRIERE
54	CAPRON	Frédérique	Anatomie pathologique	PITIE SALPETRIERE
55	CARBAJAL-SANCHEZ	Diomedes	Pédiatrie	TROUSSEAU
56	CARETTE	Marie-France	Radiologie	TENON
57	CARPENTIER	Alexandre	Neuro chirurgie	PITIE SALPETRIERE
58	CARRAT	Fabrice	Biostatistiques/inf médicale	SAINTE ANTOINE
59	CARRIE	Alain	Biochimie	PITIE SALPETRIERE
60	CATALA	Martin	Histologie et Cytologie	PITIE SALPETRIERE
61	CAUMES	Eric	Maladies infectieuses/tropicales	PITIE SALPETRIERE
62	CHABBERT BUFFET	Nathalie	Endocrinologie	TENON
63	CHAMBAZ	Jean	Biologie cellulaire	PITIE SALPETRIERE
64	CHARTIER-KASTLER	Emmanuel	Urologie	PITIE SALPETRIERE
65	CHASTRE	Jean	Réanimation chirurgicale	PITIE SALPETRIERE
66	CHAZOULLERES	Olivier	Hépatologie	SAINTE ANTOINE
67	CHERIN	Patrick	Médecine interne	PITIE SALPETRIERE
68	CHICHE	Laurent	Chirurgie vasculaire	PITIE SALPETRIERE
69	CHIRAS	Jacques	Radiologie/Imagerie médicale	PITIE SALPETRIERE
70	CHRISTIN-MAITRE	Sophie	Endocrinologie	SAINTE ANTOINE
71	CLEMENT	Annick	Pneumologie	TROUSSEAU
72	CLEMENT-LAUSCH	Karine	Nutrition	PITIE SALPETRIERE
73	CLUZEL	Philippe	Radiologie/Imagerie médicale	PITIE SALPETRIERE
74	COHEN	Aron	Cardiologie	SAINTE ANTOINE
75	COHEN	David	Pédo Psychiatrie	PITIE SALPETRIERE
76	COHEN	Laurent	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
77	COLLET	Jean-Philippe	Cardiologie	PITIE SALPETRIERE
78	COMBES	Alain	Réanimation médicale	PITIE SALPETRIERE
79	CONSTANT	Isabelle	Anesthésiologie/réanimation	TROUSSEAU
80	COPPO	Paul	Hématologie clinique	SAINTE ANTOINE
81	CORIAT	Pierre	Anesthésiologie/réanimation	PITIE SALPETRIERE
82	CORNU	Philippe	Neuro chirurgie	PITIE SALPETRIERE
83	CORVOL	Henriette	Pédiatrie	TROUSSEAU
84	CORVOL	Jean-Christophe	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
85	COSNES	Jacques	Gastro Entérologie/Nutrition	SAINTE ANTOINE
86	COULOMB	Aurore	Anatomie/cytolo patho	TROUSSEAU
87	CUSSENOT	Olivier	Anatomie/Urologie	TENON
88	DARAI	Emile	Gynécologie obstétrique	TENON
89	DAUTZENBERG	Bertrand	Pneumologie	PITIE SALPETRIERE
90	DAVI	Frédéric	Hématologie biologique	PITIE SALPETRIERE
91	DELATTRE	Jean-Yves	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
92	DELHOMMEAU	François	Hématologie biologique	SAINTE ANTOINE
93	DEMOLE	Alexandre	Pneumologie/réanimation	PITIE SALPETRIERE
94	DERAY	Gilbert	Néphrologie	PITIE SALPETRIERE
95	DOMMERGUES	Marc	Gynécologie obstétrique	PITIE SALPETRIERE
96	DORMONT	Didier	Radiologie/imagerie médicale	PITIE SALPETRIERE
97	DOUAY	Luc	Hématologie biologique	TROUSSEAU
98	DOURSOUNIAN	Levon	Chirurgie orthopédique	SAINTE ANTOINE
99	DRAY	Xavier	Gastroentérologie	SAINTE ANTOINE
100	DUBOIS	Bruno	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
101	DUCOU LE POINTE	Hubert	Radiologie	TROUSSEAU
102	DUGUET	Alexandre	Pneumologie	PITIE SALPETRIERE
103	DUPONT DUFRESNE	Sophie	Anatomie/ Neurologie	PITIE SALPETRIERE
104	DURR	Alexandra	Génétique	PITIE SALPETRIERE
105	DUSSAULE	Jean-Claude	Physiologie	SAINTE ANTOINE
106	DUYCKAERTS	Charles	Anatomie/Cytologie pathologique	PITIE SALPETRIERE
107	EL ALAMY	Ismaël	Hématologie biologique	TENON
108	EYMARD	Bruno	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
109	FAIN	Olivier	Médecine interne	SAINTE ANTOINE
110	FARTOUKH	Muriel	Pneumologie/Réanimation	TENON

111	FAUTREL	Bruno	Rhumatologie	PITIE SALPETRIERE
112	FERON	Jean-Marc	Chirurgie orthopédique	SAINT ANTOINE
113	FERRE	Pascal	Biochimie/Biologie moléculaire	PITIE SALPETRIERE
114	FEVE	Bruno	Endocrinologie	SAINT ANTOINE
115	FITOUSSI	Franck	Chirurgie infantile	TROUSSEAU
116	FLEJOU	Jean-François	Anatomie pathologique	SAINT ANTOINE
117	FLORENT	Christian	Hépto Gastro-Entérologie	SAINT ANTOINE
118	FOIX L'HELIAS	Laurence	Pédiatrie	TROUSSEAU
119	FONTAINE	Bertrand	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
120	FOSSATI	Philippe	Psychiatrie d'adultes	PITIE SALPETRIERE
121	FOURET	Pierre	Anatomie/Cytologie pathologique	PITIE SALPETRIERE
122	FOURNIER	Emmanuel	Physiologie	PITIE SALPETRIERE
123	FRANCES <i>Surnombre</i>	Camille	Dermatologie	TENON
124	FUNCK-BRENTANO	Christian	Pharmacologie	PITIE SALPETRIERE
125	GALANAUD	Damien	Radiologie et imagerie médicale	PITIE-SALPETRIERE
126	GARBARG CHENON	Antoine	Virologie	TROUSSEAU
127	GIRARD	Pierre Marie	Maladies infectieuses/tropicales	SAINT ANTOINE
128	GIRERD	Xavier	Thérapeutique/Endocrinologie	PITIE SALPETRIERE
129	GLIGOROV	Joseph	Oncologie	TENON
130	GOROCHOV	Guy	Immunologie	PITIE SALPETRIERE
131	GOSSEC	Laure	Rhumatologie	PITIE SALPETRIERE
132	GOUDOT	Patrick	Stomatologie	PITIE SALPETRIERE
133	GRATEAU	Gilles	Médecine interne	TENON
134	GRENIER <i>Surnombre</i>	Philippe	Radiologie	PITIE SALPETRIERE
135	GRIMPREL	Emmanuel	Urgences pédiatriques	TROUSSEAU
136	GUIDET	Bertrand	Réanimation médicale	SAINT ANTOINE
137	HARTEMANN	Agnès	Endocrinologie	PITIE SALPETRIERE
138	HAROUCHE	Julien	Médecine interne	PITIE SALPETRIERE
139	HATEM	Stéphane	Département de Cardiologie	PITIE SALPETRIERE
140	HAUSFATER	Pierre	Thérapeutique/Médecine d'urgence	PITIE SALPETRIERE
141	HAYMANN	Jean-Philippe	Physiologie	TENON
142	HELFT	Gérard	Cardiologie	PITIE SALPETRIERE
143	HENNEQUIN	Christophe	Parasitologie	SAINT ANTOINE
144	HERSON <i>Surnombre</i>	Serge	Médecine interne	PITIE SALPETRIERE
145	HERTIG	Alexandre	Néphrologie	TENON
146	HOANG XUAN	Khé	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
147	HOURY	Sydney	Chirurgie digestive/viscérale	TENON
148	HOUSSET	Chantal	Biologie cellulaire	SAINT ANTOINE
149	HULOT	Jean Sébastien	Pharmacologie	PITIE SALPETRIERE
150	ISNARD-BAGNIS	Corinne	Néphrologie	PITIE SALPETRIERE
151	ISNARD	Richard	Cardiologie	PITIE SALPETRIERE
152	JARLIER	Vincent	Bactériologie	PITIE SALPETRIERE
153	JOUANNIC	Jean-Marie	Gynécologie obstétrique	TROUSSEAU
154	JOUVENT	Roland	Psychiatrie d'adultes	PITIE SALPETRIERE
155	JUST	Jocelyne	Pédiatrie	TROUSSEAU
156	KALAMARIDES	Michel	Neurochirurgie	PITIE SALPETRIERE
157	KAROU	Medhi	Chirurgie digestive	PITIE SALPETRIERE
158	KAS	Auréli	Biophysique/Médecine nucléaire	PITIE SALPETRIERE
159	KATLAMA	Christine	Maladies infectieuses/tropicales	PITIE SALPETRIERE
160	KAYEM	Gilles	Gynécologie-Obstétrique	TROUSSEAU
161	KLATZMANN	David	Immunologie	PITIE SALPETRIERE
162	KOMAJDA <i>Surnombre</i>	Michel	Cardiologie	PITIE SALPETRIERE
163	KOSKAS	Fabien	Chirurgie vasculaire	PITIE SALPETRIERE
164	LACAU SAINT GUILY	Jean	ORL	TENON
165	LACAVE	Roger	Histologie et Cytologie	TENON
166	LACORTE	Jean-Marc	Biologie cellulaire	PITIE SALPETRIERE
167	LAMAS	Georges	ORL	PITIE SALPETRIERE
168	LANDMAN-PARKER	Judith	Hématologie/oncologie pédiatriques	TROUSSEAU
169	LANGERON	Olivier	Anesthésiologie	PITIE SALPETRIERE

170	LAPILLONNE	Hélène	Hématologie biologique	TROUSSEAU
171	LAROCHE	Laurent	Ophthalmologie	CHNO 15/20
172	LAZENNEC	Jean-Yves	Anatomie/Chirurgie orthopédique	PITIE SALPETRIERE
173	LE FEUVRE	Claude	Cardiologie	PITIE SALPETRIERE
174	LE GUERN	Eric	Génétique	PITIE SALPETRIERE
175	LE HOANG	Phuc	Ophthalmologie	PITIE SALPETRIERE
176	LEBLOND	Véronique	Hématologie clinique	PITIE SALPETRIERE
177	LEENHARDT	Laurence	Endocrinologie/Médecine Nucléaire	PITIE SALPETRIERE
178	LEFEVRE	Jérémie	Chirurgie générale	SAINT ANTOINE
179	LEGRAND	Olivier	Hématologie clinique	SAINT ANTOINE
180	LEHERICY	Stéphane	Radiologie/imagerie médicale	PITIE SALPETRIERE
181	LEMOINE	François	Immunologie	PITIE SALPETRIERE
182	LEPRINCE	Pascal	Chirurgie thoracique	PITIE SALPETRIERE
183	LESCOT	Thomas	Anesthésiologie/réanimation	SAINT ANTOINE
184	LETAVERNIER	Emmanuel	Physiologie	TENON
185	LEVERGER	Guy	Hématologie/oncologie pédiatriques	TROUSSEAU
186	LEVY	Rachel	Histologie et Cytologie	TENON
187	LEVY	Richard	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
188	LOTZ	Jean-Pierre	Oncologie médicale	TENON
189	LUBETZKI	Catherine	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
190	LUCIDARME	Olivier	Radiologie	PITIE SALPETRIERE
191	LUYT	Charles	Réanimation médicale	PITIE SALPETRIERE
192	MAINGON	Philippe	Radiothérapie	PITIE SALPETRIERE
193	MARCELIN	Anne Geneviève	Bactériologie	PITIE SALPETRIERE
194	MARIANI	Jean	Biologie cellulaire/médecine interne	Charles FOIX
195	MARTEAU	Philippe	Gastroentérologie	SAINT ANTOINE
196	MASQUELET	Alain Charles	Chirurgie Orthopédique	SAINT ANTOINE
197	MAURY	Eric	Réanimation médicale	SAINT ANTOINE
198	MAZERON	Jean-Jacques	Radiothérapie	PITIE SALPETRIERE
199	MAZIER	Dominique	Parasitologie	PITIE SALPETRIERE
200	MENEGAUX	Fabrice	Chirurgie générale	PITIE SALPETRIERE
201	MENU	Yves	Radiologie	SAINT ANTOINE
202	MEYOHAS	Marie Caroline	Maladies infectieuses/tropicales	SAINT ANTOINE
203	MILLET	Bruno	Psychiatrie d'adultes	PITIE SALPETRIERE
204	MITANCHEZ	Delphine	Néonatalogie	TROUSSEAU
205	MOHTY	Mohamad	Hématologie clinique	SAINT ANTOINE
206	MONTALESCOT	Gilles	Cardiologie	PITIE SALPETRIERE
207	MONTRAVERS	Françoise	Biophysique/Médecine nucléaire	TENON
208	MOZER	Pierre	Urologie	PITIE SALPETRIERE
209	NACCACHE	Lionel	Physiologie	PITIE SALPETRIERE
210	NAVARRO	Vincent	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
211	NETCHINE	Irène	Physiologie	TROUSSEAU
212	NGUYEN KHAC	Florence	Hématologie biologique	PITIE SALPETRIERE
213	NGUYEN QUOC	Stéphanie	Hématologie clinique	PITIE SALPETRIERE
214	NIZARD	Jacky	Gynécologie – Obstétrique	PITIE SALPETRIERE
215	OPPERT	Jean-Michel	Nutrition	PITIE SALPETRIERE
216	PAQUES	Michel	Ophthalmologie	CHO 15/20
217	PARC	Yann	Chirurgie digestive	SAINT ANTOINE
218	PASCAL-MOUSSELLARD	Hugues	Chirurgie orthopédique	PITIE SALPETRIERE
219	PATERON	Dominique	Thérapeutique/accueil des urgences	SAINT ANTOINE
220	PAUTAS	Eric	Gériatrie	Charles FOIX
221	PAYE	François	Chirurgie générale/digestive	SAINT ANTOINE
222	PERETTI	Charles	Psychiatrie d'Adultes	SAINT ANTOINE
223	PERIE	Sophie	ORL	TENON
224	PETIT	Arnaud	Pédiatrie	TROUSSEAU
225	PIALOUX	Gilles	Maladies infectieuses/tropicales	TENON
226	PLAISIER	Emmanuelle	Néphrologie	TENON
227	POIROT	Catherine	Cytologie et Histologie	TENON
228	POITOU-BERNERT	Christine	Nutrition	PITIE SALPETRIERE

229	POYNARD	<i>Surnombre</i>	Thierry	Hépatogastroentérologie	PITIE SALPETRIERE
230	PRADAT		Pascale	Rééducation Fonctionnelle	PITIE SALPETRIERE
231	PUYBASSET		Louis	Anesthésiologie/Réanimation	PITIE SALPETRIERE
232	RATTU		Vlad	Hépatogastroentérologie	PITIE SALPETRIERE
233	RAUX		Mathieu	Anesthésiologie/réanimation	PITIE SALPETRIERE
234	RAY		Patrick	Réanimation/Médecine Urgence	TENON
235	REDHEUIL		Alban	Radiologie	PITIE SALPETRIERE
236	RIOU		Bruno	Urgences médico chirurgicales	PITIE SALPETRIERE
237	ROBAIN		Gilberte	Rééducation Fonctionnelle	ROTHSCHILD
238	ROBERT		Jérôme	Bactériologie	PITIE SALPETRIERE
239	RODRIGUEZ		Diana	Neurone pédiatrie	TROUSSEAU
240	RONCO		Pierre Marie	Néphrologie / Dialyse	TENON
241	RONDEAU		Eric	Néphrologie	TENON
242	ROSMORDUC		Olivier	Hépatogastroentérologie	SAINTE ANTOINE
243	ROUGER		Philippe	Hématologie	INTS
244	ROUPRET		Morgan	Urologie	PITIE SALPETRIERE
245	ROZE		Emmanuel	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
246	SAHEL		José-Alain	Ophthalmologie	CHNO 15/20
247	SAMSON		Yves	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
248	SANSON		Marc	Histologie/Neurologie	PITIE SALPETRIERE
249	SARI ALI		El Hadi	Chirurgie orthopédique	PITIE SALPETRIERE
250	SAUTET		Alain	Chirurgie orthopédique	SAINTE ANTOINE
251	SCATTON		Olivier	Chirurgie Hépatobiliaire	PITIE SALPETRIERE
252	SEILHEAN		Danielle	Anatomie pathologique	PITIE SALPETRIERE
253	SEKSIK		Philippe	Hépatogastroentérologie	SAINTE ANTOINE
254	SELLAM		Jérémie	Rhumatologie	SAINTE ANTOINE
255	SEZEUR		Alain	Chirurgie générale	DIACONESSES
256	SIFFROI		Jean-Pierre	Génétique	TROUSSEAU
257	SIMLOWSKI		Thomas	Pneumologie	PITIE SALPETRIERE
258	SIMON		Tabassome	Pharmacologie clinique	SAINTE ANTOINE
259	SOKOL		Harry	Gastroentérologie	SAINTE ANTOINE
260	SOUBRIER		Florent	Génétique	PITIE SALPETRIERE
261	SPANO		Jean-Philippe	Oncologie médicale	PITIE SALPETRIERE
262	STANKOFF		Bruno	Neurologie	SAINTE ANTOINE
263	STEICHEN		Olivier	Urgences médico chirurgicales	TENON
264	STERKERS		Olivier	ORL	PITIE SALPETRIERE
265	STRAUS		Christian	Physiologie	PITIE SALPETRIERE
266	SVRCEK		Magali	Anatomie pathologique	SAINTE ANTOINE
267	TALBOT		Jean-Noël	Médecine nucléaire	TENON
268	TANKERE		Frédéric	ORL	PITIE SALPETRIERE
269	THABUT		Dominique	Hépatogastroentérologie	PITIE SALPETRIERE
270	THOMAS	<i>Surnombre</i>	Guy	Médecine légale/Psy d'adultes	SAINTE ANTOINE
271	THOMASSIN-NAGGARA		Isabelle	Radiologie	TENON
272	THOUMIE		Philippe	Rééducation fonctionnelle	ROTHSCHILD
273	TIRET	<i>Surnombre</i>	Emmanuel	Chirurgie générale/digestive	SAINTE ANTOINE
274	TOUBOUL		Emmanuel	Radiothérapie	TENON
275	TOUNIAN		Patrick	Gastroentérologie/nutrition	TROUSSEAU
276	TOURAINÉ		Philippe	Endocrinologie	PITIE SALPETRIERE
277	TRAXER		Olivier	Urologie	TENON
278	TRESALLET		Christophe	Chirurgie générale	PITIE SALPETRIERE
279	TRUGNAN		Germain	Biochimie	SAINTE ANTOINE
280	TUBACH		Florence	Biostatistiques/inf médicale	PITIE SALPETRIERE
281	ULINSKI		Tim	Pédiatrie	TROUSSEAU
282	UZAN		Catherine	Chirurgie générale/Gynécologie	PITIE SALPETRIERE
283	VAILLANT		Jean-Christophe	Chirurgie générale	PITIE SALPETRIERE
284	VERNY		Marc	Médecine interne/Gériatrie	PITIE SALPETRIERE
285	VIALLE		Raphaël	Chirurgie infantile	TROUSSEAU
286	VIDAILHET		Marie José	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
287	VIGOUROUX		Corinne	Biologie cellulaire	SAINTE ANTOINE

288 WALTJ	Hervé	Pédiatrie / Néo natalité	TROUSSEAU
289 WENDUM	Dominique	Anatomie pathologique	SAINT ANTOINE
290 WISLEZ	Marie	Pneumologie	TENON

MEDECINE GENERALE

MAGNIER	Anne Marie
CORNET (surnombre)	Philippe

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS**

1	ALLENBACH <u>Stagiaire</u>	Yves	Médecine Interne	PITIE SALPETRIERE
2	AMIEL	Corinne	Virologie	TENON
3	ARON WISNEWSKY	Judith	Nutrition	PITIE SALPETRIERE
4	ATLAN	Michael	Chirurgie reconstructrice	TENON
5	AUBART COHEN	Fleur	Médecine Interne	PITIE SALPETRIERE
6	BACHET	Jean-Baptiste	Hépto Gastro Entérologie	PITIE SALPETRIERE
7	BACHY <u>Stagiaire</u>	Manon	Chirurgie infantile	TROUSSEAU
8	BARBU	Véronique	Biochimie	SAINT ANTOINE
9	BELLANNE-CHANTELOT	Christine	Génétique	PITIE SALPETRIERE
10	BELLOCCQ	Agnès	Physiologie/ Explo fonctionnelle	PITIE SALPETRIERE
11	BENOLIEL	Jean-Jacques	Biochimie	PITIE SALPETRIERE
12	BENSIMON	Gilbert	Pharmacologie	PITIE SALPETRIERE
13	BERLIN	Ivan	Pharmacologie	PITIE SALPETRIERE
14	BIELLE <u>Stagiaire</u>	Franck	Anatomie pathologique	PITIE SALPETRIERE
15	BILHOU-NABERA	Christèle	Génétique	SAINT ANTOINE
16	BIOUR	Michel	Pharmacologie	SAINT ANTOINE
17	BLONDIAUX	Eléonore	Radiologie	TROUSSEAU
18	BOISSAN	Mathieu	Biologie cellulaire	TENON
19	BOUHERAOUA <u>Stagiaire</u>	Nacim	Ophthalmologie	15/20
20	BOULE	Michèle	Physiologie	TROUSSEAU
21	BOURRON	Olivier	Endocrinologie	PITIE SALPETRIERE
22	BOUTOLLEAU	David	Virologie	PITIE SALPETRIERE
23	BRIOUE	Frédéric	Physiologie	TROUSSEAU
24	BRISOT <u>Stagiaire</u>	Eolia	Hématologie clinique	SAINT ANTOINE
25	BUOB	David	Anatomie pathologique	TENON
26	BURREL	Sonia	Virologie	PITIE SALPETRIERE
27	CANLORBE <u>Stagiaire</u>	Geoffroy	Chirurgie /Gynécologie	PITIE SALPETRIERE
28	CERVERA	Pascale	Anatomie pathologique	SAINT ANTOINE
29	CHAPIRO	Elise	Hématologie biologique	PITIE SALPETRIERE
30	CHAPPUY	Hélène	Pédiatrie	TROUSSEAU
31	CHARLOTTE	Frédéric	Anatomie pathologique	PITIE SALPETRIERE
32	CLARENCON	Frédéric	Radiologie et imagerie médicale	PITIE SALPETRIERE
33	COMPERAT	Eva Maria	Anatomie pathologique	TENON
34	CONTI-MOLLO	Filomena	Bio cellulaire Chirurgie hépatique	PITIE SALPETRIERE
35	COTE	Jean-François	Anatomie pathologique	PITIE SALPETRIERE
36	COULET	Florence	Génétique	PITIE SALPETRIERE
37	COUVERT	Philippe	Biochimie	PITIE SALPETRIERE
38	DANZIGER	Nicolas	Physiologie	PITIE SALPETRIERE
39	DECRE	Dominique	Bactériologie virologie	SAINT ANTOINE
40	DEGOS	Vincent	Anesthésiologie Réanimation	PITIE SALPETRIERE
41	DUPONT <u>Stagiaire</u>	Charlotte	Biologie de la reproduction	TENON
42	ECKERT <u>Stagiaire</u>	Catherine	Virologie	SAINT ANTOINE
43	ERRERA	Marte-Hélène	Ophthalmologie	CHNO 15/20
44	ESCODIER	Estelle	Histologie/Génétique	TROUSSEAU
45	FAJAC-CALVET	Anne	Histologie Embryologie	TENON
46	FEKKAR	Arnaud	Parasitologie	PITIE SALPETRIERE
47	FERRERI	Florian	Psychiatrie Adultes	SAINT ANTOINE
48	FREUND	Yonathan	Médecine d'Urgences	PITIE SALPETRIERE
49	GANDJBAKHCH <u>Stagiaire</u>	Estelle	Cardiologie	PITIE SALPETRIERE
50	GARDERET	Laurent	Hématologie	SAINT ANTOINE
51	GAURA-SCHMIDT	Véronique	Biophysique	TENON
52	GAY	Fredertick	Parasitologie	PITIE SALPETRIERE
53	GAYMARD	Bertrand	Physiologie	PITIE SALPETRIERE

54	GEORGIN LAVIALLE	Sophie	Médecine interne	TENON
55	GEROTZAFAS	Grigoris	Hématologie clinique	TENON
56	GIRAL	Philippe	Endocrinologie/Métabolisme	PITIE SALPETRIERE
57	GOZLAN	Joël	Bactériologie Virologie	SAINT ANTOINE
58	GUIHOT THEVENIN	Amélie	Immunologie	PITIE SALPETRIERE
59	GUITARD	Juliette	Parasitologie	SAINT ANTOINE
60	HABERT	Marie-Odile	Biophysique/Méd. Nucléaire	PITIE SALPETRIERE
61	HUBERFELD	Gilles	Physiologie	PITIE SALPETRIERE
62	HYON	Capucine	Histologie Embryologie	TROUSSEAU
63	ID BAH	Ahmed	Neurologie	PITIE SALPETRIERE
64	IRTAN	Sabine	Chirurgie infantile	TROUSSEAU
65	JERU	Isabelle	Génétique	SAINT ANTOINE
66	JOHANET	Catherine	Immunologie	SAINT ANTOINE
67	JOYE	Nicole	Génétique	SAINT ANTOINE
68	KARACHI AGID	Carine	Neurochirurgie	PITIE SALPETRIERE
69	KIFFEL	Thierry	Biophysique/Méd. Nucléaire	TENON
70	KINUGAWA-BOURRON	Kiyoka	Médecine interne/Gérontologie	Charles FOIX
71	LACOMBE	Karine	Maladies Infectieuses	SAINT ANTOINE
72	LACOMBLEZ	Lucette	Pharmacologie	PITIE SALPETRIERE
73	LAFUENTE	Carmelo	Médecine interne/Gérontologie	Charles FOIX
74	LAMAZIERE	Antonin	Biochimie	SAINT ANTOINE
75	LAMBERT-NICLOT <i>Stagiaire</i>	Sidonie	Bactériologie	SAINT ANTOINE
76	LAPIDUS	Nathanaël	Biostatistiques/ Informatique médicale	SAINT ANTOINE
77	LASCOLS	Olivier	Biologie cellulaire	SAINT ANTOINE
78	LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie	SAINT ANTOINE
79	LAURENT	Claudine	Pédopsychiatrie	PITIE SALPETRIERE
80	LAVENEZIANA	Pierantonio	Physiologie	PITIE SALPETRIERE
81	LE BIHAN	Johanne	Biochimie	PITIE SALPETRIERE
82	LEBRETON	Guillaume	Chirurgie thoracique	PITIE SALPETRIERE
83	LUSSEY-LEPOUTRE <i>Stagiaire</i>	Charlotte	Biophysique/Méd. Nucléaire	PITIE SALPETRIERE
84	MAKSUD	Philippe	Biophysique/Méd. Nucléaire	PITIE SALPETRIERE
85	MEKINIAN	Arsène	Médecine interne	SAINT ANTOINE
86	MESNARD	Laurent	Néphrologie	TENON
87	MOCHEL	Fanny	Génétique	PITIE SALPETRIERE
88	MOHAND-SAID	Saddek	Ophthalmologie	CHNO 15/20
89	MORAND	Laurence	Bactériologie virologie	SAINT ANTOINE
90	MORENO-SABATER	Alicia	Parasitologie	SAINT ANTOINE
91	NAVA <i>Stagiaire</i>	Caroline	Génétique	PITIE SALPETRIERE
92	NGUYEN <i>Stagiaire</i>	Yann	O.R.L.	PITIE SALPETRIERE
93	PEYRE	Matthieu	Neurochirurgie	PITIE SALPETRIERE
94	PLU	Isabelle	Médecine légale	PITIE SALPETRIERE
95	POIRIER	Jean-Marie	Pharmacologie clinique	PITIE SALPETRIERE
96	POURCHER	Valérie	Maladies infectieuses/tropicales	PITIE SALPETRIERE
97	QUESNEL	Christophe	Anesthésiologie	TENON
98	RAINTEAU	Dominique	Biologie cellulaire	PITIE SALPETRIERE
99	REDOLFI	Stefania	Pneumologie	PITIE SALPETRIERE
100	RENARD-PENNA <i>Stagiaire</i>	Raphaële	Radiologie et imagerie médicale	TENON
101	ROOS-WEIL <i>Stagiaire</i>	Damien	Hématologie clinique	PITIE SALPETRIERE
102	ROSENBAUM <i>Stagiaire</i>	David	Thérapeutique/Endocrinologie	PITIE SALPETRIERE
103	ROSENHEIM	Michel	Epidémiologie/Santé publique	PITIE SALPETRIERE
104	ROSENZWAJG	Michelle	Immunologie	PITIE SALPETRIERE
105	ROSSO	Charlotte	Urgences cérébro vasculaires	PITIE SALPETRIERE
106	ROUSSEAU	Géraldine	Chirurgie générale	PITIE SALPETRIERE
107	SAADOUN	David	Médecine interne	PITIE-SALPETRIERE
108	SCHMIDT <i>Stagiaire</i>	Mathieu	Réanimation médicale	PITIE SALPETRIERE
109	SCHNURIGER	Aurélie	Bactériologie-Virologie	TROUSSEAU
110	SEROUSSI FREDEAU	Brigitte	Santé Publique	TENON
111	SERVAIS	Laurent	Chirurgie orthopédique pédiatrie	TROUSSEAU
112	SILVAIN	Johanne	Département de Cardiologie	PITIE-SALPETRIERE
113	SORIA	Angèle	Dermatologie/Allergologie	TENON
114	SOUGAKOFF	Wladimir	Bactériologie	PITIE SALPETRIERE
115	SOUSSAN	Patrick	Virologie	TENON

116	TANKOVIC	Jacques	Bactériologie virologie	SAINTE ANTOINE
117	TEZENAS DU MONTCEL	Sophie	Biostatistiques/ Informatique médicale	PITIE SALPETRIERE
118	THELLIER	Marc	Parasitologie	PITIE SALPETRIERE
119	TISSIER-RIBLE	Frédérique	Anatomie pathologique	PITIE SALPETRIERE
120	TOUITOU	Valérie	Ophthalmologie	PITIE SALPETRIERE
121	TOURRET	Jérôme	Néphrologie	PITIE SALPETRIERE
122	VATIER	Camille	Biologie cellulaire	SAINTE ANTOINE
123	VAYLET	Claire	Biophysique/Méd. Nucléaire	TROUSSEAU
124	VEZIRIS	Nicolas	Bactériologie	PITIE SALPETRIERE
125	VIMONT BILLARANT	Sophie	Bactériologie	TENON
126	WAGNER	<u>Stagiaire</u> Mathilde	Radiologie et imagerie médicale	PITIE SALPETRIERE
127	YORDANOV	<u>Stagiaire</u> Youri	Thérapeutique/Médecine d'urgences	TENON

MEDECINE GENERALE

IBANEZ	Gladys
CADWALLADER	Jean-Sébastien

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	2
REMERCIEMENTS	3
LISTE DES PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE DE LA FACULTE DE MEDECINE ...	6
RESUME DE L'ETUDE	16
ABREVIATIONS.....	17
1. INTRODUCTION.....	18
2. PATIENTS ET METHODES.....	22
2.1. CRITERES D'INCLUSION, NON-INCLUSION, EXCLUSION	22
2.2. CRITERES DE JUGEMENT	23
2.3. RECUEIL DE DONNEES ET TECHNIQUES UTILISEES	23
2.4. ANALYSE DES PRELEVEMENTS.....	24
2.5. ANALYSES STATISTIQUES	25
2.6. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	26
3. RESULTATS	27
3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE	27
3.2 ANAMNESE.....	28
3.3 DONNEES CLINIQUES	30
3.4 DONNEES CLINIQUES DES PATIENTS POSITIFS EN WB ET MICROSCOPIE	32
3.5 DONNEES BIOLOGIQUES	36
4. DISCUSSION	41
4.1 DONNEES CLINIQUES	41
4.2 PREVALENCE ET METHODES DIAGNOSTIQUES DE BILHARZIOSE.....	45
4.3 METHODE DE REAL TIME POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)	48
4.4 LA BILHARZIOSE EN EUROPE	49
5. CONCLUSION.....	50
6. BIBLIOGRAPHIE	51
7. ANNEXES.....	56
7.1 ANNEXE 1 : PROTOCOLE DE RECHERCHE	56
7.2 ANNEXE 2 : RECUEIL DE DONNEES	68
7.3 ANNEXE 3 : CONSENTEMENT	70
7.4 ANNEXE 4 : COURBES DE CROISSANCE.....	75
7.5 ANNEXE 5 : CARTE MONDIALE DE REPARTITION DE LA BILHARZIOSE	77
7.6 ANNEXE 6 : DECLARATION CNIL.....	78
7.7 ANNEXE 7 : AVIS CLEA.....	79

RESUME DE L'ETUDE

Introduction : La bilharziose est actuellement la deuxième parasitose au monde après le paludisme en termes de morbi-mortalité. L'objectif de cette étude prospective multicentrique est d'estimer la prévalence de la bilharziose d'importation chez les enfants à risque en Ile-de-France, et de comparer les méthodes diagnostiques.

Patients et Méthodes : Les enfants à risque de bilharziose ayant consultés dans 4 hôpitaux d'Ile-de-France ont été inclus et ont bénéficié d'un bilan parasitaire : sérologie WB, ELISA, HG, ICT sur sérum, éosinophilie, bandelette urinaire, test diagnostic rapide urinaire (TDR urinaire), examen parasitologique urinaire (EPU) et des selles (EPS). Le WB était considéré méthode « gold standard » de l'étude pour estimer la prévalence et comparer les méthodes diagnostiques. La microscopie positive avec WB négatif était considérée positive. Un recueil de données cliniques et biologiques anonymes a été réalisé en utilisant le logiciel Wepi après consentement.

Résultats : Au total, 117 patients ont été inclus dans l'analyse des données cliniques et 114 ont été prélevé (*sexe ratio* : 2.9 et âge moyen : 13.2 ans). Les enfants étaient majoritairement primo-arrivants d'Afrique Sub-saharienne. La prévalence de la bilharziose de l'étude était de 26,3% en WB et en microscopie. La moitié des patients positifs étaient asymptomatiques. Les performances du WB et de l'ELISA étaient égales (sensibilité : 83% et spécificité : 99%) selon l'analyse statistique en MCL. L'ICT avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 99%.

Conclusion : La bilharziose d'importation est une pathologie fréquente. L'ICT semble être une méthode diagnostique intéressante car non seulement rapide et peu couteuse, sa performance diagnostique est la meilleure dans cette étude.

Mots clés : Bilharziose d'importation, enfants, méthodes diagnostiques

ABREVIATIONS

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

BU : Bandelette Urinaire

CH : Centre Hospitalier

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

EPS : Examen Parasitologique des Selles

EPU : Examen Parasitologique des Urines

HDJ : Hôpital De Jour

HG : Hemagglutination

ICT : Immunochromatographie

MCL : Modelisation à classes latentes

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymerase Chain Reaction

POC-CCA: Point of Care - Circulating Cathodic Antigen

RDC : République Démocratique du Congo

TDR : Test Diagnostique Rapide

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

WB : Western Blot

1. INTRODUCTION

La bilharziose, ou schistosomiase, est une affection parasitaire faisant partie de la liste des maladies négligées de l’OMS (1). Elle est causée par 6 espèces du genre schistosomiasis, les deux les plus répandues étant *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma mansoni*. Deuxième parasitose après le paludisme en termes de morbi-mortalité, elle affecte entre 200 et 400 millions de personnes dans le monde. Le patient se contamine lors d’un contact avec de l’eau douce envahie par la forme infestante. La transmission de la schistosomiase est avérée dans 78 pays, dont la majorité se trouve sur le continent africain, les autres étant en Asie et en Amérique latine. Toutefois, un foyer de bilharziose urinaire à *S. haematobium* hybride venant d’Afrique de l’Ouest toujours actif est connu en Corse dans la région de Sainte Lucie de Porto Vecchio depuis 2014 (2). Il existe un pic de prévalence de la bilharziose chez le jeune adolescent en zone d’endémie (3).

Cependant, le diagnostic est parfois complexe du fait d’une hétérogénéité des présentations cliniques et biologiques. Les formes cliniques varient en fonction du type de parasite infestant ainsi que de l’évolution du stade parasitaire. Notamment, la bilharziose peut être totalement **asymptomatique** (4) (5) (6) : le diagnostic ne peut alors être fait que par un dépistage systématique. A noter que dans certaines zones d’endémie à forte prévalence, l’hématurie chez le garçon (souvent le signe clinique unique des formes urinaires) est considérée comme un signe « physiologique » de puberté comme les menstruations chez la fille. Il sera donc considéré asymptomatique pour le patient et son entourage.

Les formes symptomatiques se catégorisent selon le stade parasitaire. **La phase aiguë** est causée par la migration des schistosomules et une toxicité de l’hyperéosinophilie. Elle apparaît entre 1 à 12 semaines après le contact et se manifeste plus fréquemment chez les voyageurs exposés pour la première fois à cet antigène (3), alors qu’elle est limitée chez les résidents en

zone d'endémie. Elle peut être marquée par un malaise général : asthénie, fièvre, céphalées, anorexie (syndrome de Katayama), accompagnés de troubles d'ordre allergique : prurit, arthralgie, myalgie, poussée d'urticaire. A la **phase d'état**, la survenue d'une hématurie ou de selles glairo-sanglantes signifie le franchissement de la muqueuse vésicale (*S. haematobium*) ou intestinale (*S. mansoni*) par les œufs, en moyenne 3 mois après le contact. Si le patient est vu à une phase tardive, les symptômes peuvent traduire une **maladie chronique compliquée** avec atteintes digestives (*S. mansoni*, *Schistosoma japonicum*) ou urinaires (*S. haematobium*). Les œufs non excrétés provoquent une réaction inflammatoire locale avec des granulomes qui peuvent évoluer vers des fibroses (hépatique et vésicale), et des cancers (hépatique notamment s'il existe une co-infection avec le virus de l'hépatite B ou C (7), colo-rectal (8) ou vésical (9)). Des localisations ectopiques existent, dues à une migration aberrante du parasite ou par des œufs emportés via les anastomoses porto-cave. Ces atteintes cardio-pulmonaires, neurologiques ou cutanées sont rares. La neuro-schistosomiase est la forme la plus grave avec des atteintes cérébrales et/ou de la moelle épinière (10) (11) (12).

Il n'existe pas d'examen diagnostique unique « gold standard » actuellement pour la bilharziose. Seule une combinaison de plusieurs examens biologiques permet d'augmenter les chances d'obtenir le bon diagnostic. Depuis janvier 2017, il est recommandé en France de dépister cette parasitose chez toutes personnes originaires de zone d'endémie, symptomatiques ou non. Les recommandations actuelles reposent sur les sérologies combinées et l'examen parasitologique sous microscope (13). Les sérologies combinées (ELISA + Hémagglutination indirecte +/- immunofluorescence) à la recherche d'anticorps circulants ont une sensibilité et spécificité allant de 80 à 97%. La sérologie ELISA utilise des antigènes de *S. mansoni* et suppose une réaction croisée pour la détection de *S. haematobium*. Le temps moyen de séroconversion est de 46 jours ce qui rend difficile le diagnostic à la phase aiguë (14). Cette méthode ne permet pas de différencier les espèces de *Schistosoma*. La confirmation de la

sérologie par un Western Blot (WB) semble actuellement être une des techniques les plus performantes (15) (16). Cet examen aurait la capacité, selon le profil des résultats, d'orienter le biologiste sur l'espèce infestante (17). Les examens parasitologiques sous microscope des selles (EPS), ou des urines (EPU) après centrifugation ont une sensibilité peu élevée chez les patients avec une charge parasitaire faible du fait de la fluctuation parasitaire nécessitant l'examen de plusieurs échantillons de selles plusieurs jours de suite, et un recueil urinaire sur 24 heures ou au minimum une miction complète après effort (18) (19). En revanche, la spécificité est de 100%. Cette méthode est difficilement réalisable en pratique courante de dépistage et les résultats sont décevants en particulier pour la recherche de schistosomes dans les selles (20). Cependant, les examens parasitologiques restent les seuls à pouvoir différencier les espèces. Les biopsies rectales et vésicales peuvent être réalisées au cours de la recto-sigmoïdoscopie ou de la cystoscopie. Elles sont parfois réalisées lorsque les examens d'urine et de selles sont négatifs, mais ce sont des examens invasifs et difficiles à réaliser chez l'enfant. L'hyperéosinophilie permet une orientation diagnostique surtout dans le cadre de la phase aiguë mais elle n'est pas systématiquement présente (21). La bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie microscopique apporte une orientation mais n'est en aucun cas suffisante pour le diagnostic (22).

Depuis plusieurs années, des tests diagnostiques rapides (TDR) sont développés notamment en zone d'endémie. Ils permettent des résultats au lit du malade, sont peu coûteux et nécessitent le strict minimum de matériel. En zone d'endémie, la recherche d'immunoglobulines G et M par immunochromatographie (ICT) sur sérum s'est montrée au moins voire plus sensible et spécifique que l'EPU et l'EPS (23) (24). Ce test, même pratiqué seul, semblerait également efficace pour le dépistage de la bilharziose d'importation (15). Le TDR urinaire par détection d'antigènes produits par la forme adulte des schistosomes (Circulating Cathogen Antigen ; POC-CCA) est utilisé en zone d'endémie. Il permet notamment de faire le diagnostic de

bilharziose active. Les sensibilité et spécificité sont très variables en fonction des études mais cette méthode semble intéressante en complément des autres (22). Les techniques de biologie moléculaires actuellement peu utilisées en pratique courante telles les real-time Polymerase Chain Reaction (PCR en temps réel) sont en cours d'études (25) (26). Elles devraient se développer dans les années à venir.

A noter que les prix de chaque examen sont très variables ; WB : 48.6 euros, ELISA :13.5 euros, HG : 13.5 euros, 1 EPS : 25.65 euros, EPU : 14.8 euros, ICT : 14 euros, TDR urines : 2 euros. Ce qui amène à discuter l'intérêt de chacune de ces méthodes diagnostiques dans le cas d'une analyse coût/bénéfice.

Nous avons réalisé une étude prospective, multicentrique transversale intitulée SCHISTOTEST qui avait pour objectif principal de l'étude d'évaluer la prévalence de la bilharziose chez l'enfant à risque en Ile-de-France en utilisant la méthode du Western Blot comme « gold standard » et/ou la microscopie positive. Un enfant est considéré comme « à risque » de bilharziose s'il est âgé de 3 à 18 ans et s'il est originaire ou a voyagé dans une région endémique. Le Western blot est, du fait de sa sensibilité et sa spécificité élevée, utilisé comme gold standard pour estimer la prévalence de la maladie dans l'étude (16). La microscopie, avec une spécificité de 100% est également utilisée dans le calcul de la prévalence de la maladie si le WB est négatif. La performance des autres techniques de dépistage (sérologie ELISA, hémagglutination (HG), TDR urines, ICT sur sérum, BU à la recherche d'hématurie, EPS, EPU et compte des éosinophiles) sera comparée au Western Blot (WB) et toutes les méthodes diagnostiques seront analysées en modèle à classe latente (MCL). Il sera également discuté l'intérêt d'un dépistage systématique de ces enfants (instauration d'un traitement précoce, rapport coût-bénéfice).

2. PATIENTS ET METHODES

2.1. Critères d'inclusion, non-inclusion, exclusion

La période d'inclusion s'est étendue du 16 Juin 2017 au 05 Juin 2018. Quatre centres hospitaliers ont participé à l'étude : Delafontaine à Saint-Denis (CH), Jean Verdier à Bondy (APHP), Necker (APHP) et Robert Debré (APHP) à Paris.

Critères d'inclusion :

- Enfant primo-arrivant de zone d'endémie définie par la carte mondiale de répartition de la bilharziose de l'OMS 2012 (annexe 5) ;

OU

- Enfant né en France ayant voyagé en zone d'endémie avec un retour de voyage datant de plus de 3 mois et au moins une notion de contact avec de l'eau douce à risque (lac, fleuve) ;

ET :

- Agé de 3 à 18 ans ;

- Signature du consentement éclairé par les titulaires légaux ou par le mineur non accompagné à défaut de titulaires, considéré mineur émancipé

Critères de non-inclusion :

- Enfants ayant voyagé en zone d'endémie et ayant un antécédent de bilharziose déjà traitée sans aucun autre contact à risque depuis le traitement ;

- Refus de signature du consentement ;

- Bilan sanguin hors bilharziose non prévu.

Critères d'exclusion :

- Enfant inclus n'ayant pas eu de bilan sanguin ;

- Recueil de données incomplet.

2.2. Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal est le pourcentage d'enfants positifs par la sérologie WB (gold standard choisi pour cette étude) et en microscopie pour la bilharziose.

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- Performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) des différentes méthodes diagnostiques : WB, ELISA, HG, EPS, EPU, TDR urines, ICT sérum, NFS (hypereosinophilie), BU.

- Discussion de comparaison des coûts d'un dépistage systématique de la bilharziose chez l'enfant selon les recommandations actuelles (sérologie ELISA, HG, WB et EPS/EPU) avec le pourcentage d'enfants positifs dans l'étude.

2.3. Recueil de données et techniques utilisées

Une fois le consentement éclairé signé, les données anonymisées ont été recueillies dans une base de données en ligne (WEPI) après qu'un numéro anonyme pour chaque patient ait été attribué lors de la consultation. Le questionnaire en annexe 2 comportait 11 items pour les cliniciens. Le poids et la taille ont été recueillis sous forme de percentile selon les nouvelles courbes de croissance (annexe 4).

A l'issue de l'examen clinique, chaque enfant a bénéficié d'un prélèvement sanguin comportant 1 tube sec de 4mL pour l'étude afin de réaliser les examens de sérologie : ICT sur sérum, ELISA, HG, WB, et 1 tube EDTA de 7mL pour une NFS.

Il était également demandé aux parents/patients de rapporter au laboratoire un recueil des selles (3 selles fraîches sur plusieurs jours d'intervalle) et des urines des 24 heures ou une miction complète après effort. Le TDR urine était par la suite réalisé sur un échantillon.

2.4. Analyse des prélèvements

Pour les centres de Delafontaine, Necker et Robert Debré, les tubes secs pour l'analyse des sérologies et ICT sérum étaient congelés à -80°C dans les laboratoires de microbiologie de chaque centre respectif puis envoyés au laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'hôpital Avicenne, laboratoire de référence.

Les sérums, selles et urines de l'hôpital Jean Verdier étaient directement acheminés au laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'hôpital Avicenne.

L'analyse des sérums a été réalisée de manière unicentrique à l'hôpital Avicenne au laboratoire de Parasitologie-Mycologie par les techniques suivantes : l'HG (Fumouze Diagnostics, Signes, France), l'ELISA (Bordier Affinity products, Crissier, Suisse), l'ICT sur sérum (LD-Bio Diagnostics, Lyon, France) et le WB SCH II WB IgG (LD-BIO Diagnostics, Lyon, France). Le WB était considéré positif lorsqu'il présentait au moins la bande 22-24 ou la bande 30-34.

Les éosinophiles, EPS, EPU après avoir fait décanter les urines, et le TDR urines (Rapid Medical Diagnostics, South Africa) ont été réalisés dans chaque laboratoire de microbiologie/hématologie référent des centres Delafontaine, Robert Debré, Avicenne pour Jean Verdier et Cochin pour Necker.

Après avoir rendu les résultats au patient, le recueil des analyses biologiques pour l'étude était anonymisé.

2.5. Analyses statistiques

Les données ont été importées sur un tableur Excel. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel R version 3.3.3 (*The R Foundation for Statistical Computing*). Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne (écart-type) et de médianes (interquartiles [Q1; Q3]). Quant aux variables qualitatives, elles ont été décrites par les effectifs et pourcentages.

La prévalence de bilharziose a été définie par le test Western Blot utilisé comme « gold standard ». Si le WB était négatif alors qu'un EPS/EPU revenait positif, l'enfant était tout de même considéré malade. Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés.

L'association entre le diagnostic de la bilharziose, défini par le test de Western Blot, et les différentes caractéristiques cliniques a été évaluée en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney et le test exact Fisher (données qualitatives). Nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) et leurs intervalles de confiance à 95% des différents tests diagnostiques en considérant comme « gold standard » le test de Western Blot.

Compte tenu de l'absence d'un véritable « gold standard » dans cette pathologie, une technique statistique a été menée pour estimer l'exactitude des tests diagnostiques. L'approche par modèles à classes latentes (MCL) a permis de définir statistiquement la maladie, en se basant sur des hypothèses de dépendances résiduelles entre différents tests diagnostiques, conditionnellement à la présence de la maladie. Des modèles présentant une variable à différentes classes (2, 3, et 4) ont été construits. Le modèle à deux classes a été retenu en utilisant le critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC), qui ont permis de sélectionner le modèle qui minimise ces deux paramètres. Nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, VPP et VPN avec leurs intervalles de confiance 95% des différents

tests, en utilisant la variable calculée par MCL comme référence. Le seuil de significativité global a été considéré à 5% en formulation bilatérale.

Justification statistique de la taille de l'échantillon : le calcul du nombre de sujets nécessaire est basé sur la précision de l'intervalle de confiance de la prévalence de bilharziose. Avec un taux attendu à 10%, il faut inclure 300 patients pour obtenir un intervalle de confiance à 95% avec une précision large de 7%.

2.6. Aspects éthiques et réglementaires

Un formulaire de consentement et une fiche d'information ont été remis aux parents ou au représentant légal et aux enfants lorsqu'ils étaient en mesure de comprendre. Les mineurs isolés avaient l'autorisation de signer leur consentement.

Cette recherche a été soumise à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée. Avant son début effectif, le traitement des données collectées dans la recherche a fait l'objet d'une déclaration normale à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) sous le numéro **2043391** présenté en annexe 6. Un code d'identification numérique était attribué à chaque patient inclus dans l'étude de façon à anonymiser les données. Les données anonymisées étaient stockées dans un dossier non partagé.

Cette étude a été approuvée par le Comité Local d'Ethique pour la recherche clinique d'Avicenne sous le numéro CLEA-2015-020 comme s'inscrivant dans le cadre d'étude de recherche clinique non interventionnelle (annexe 7).

3. RESULTATS

3.1 Description de la population de l'étude

Au total, 123 patients ont été inclus dans la période d'inclusion de 12 mois dans 4 hôpitaux : Delafontaine (n=6), Jean Verdier (n=42), Necker (n=9), Robert Debré (n=66). La population de l'étude a été recrutée lors des consultations de pédiatrie générale (n=6), des consultations de mineurs non accompagnés (hôpital Robert Debré et Jean Verdier) (n=76), des consultations spécialisées de médecine tropicale (n=23), des hospitalisations conventionnelles (n=16) ou des hospitalisations de jour (n=2). Six patients ont été exclus par manque de données cliniques. Cent-dix-sept ont été inclus dans l'analyse de données anamnestiques et cliniques. Cent quatorze ont été inclus dans l'analyse des données paracliniques car 3 enfants inclus n'ont pas été prélevés. Le diagramme de flux est présenté sur la figure 1.

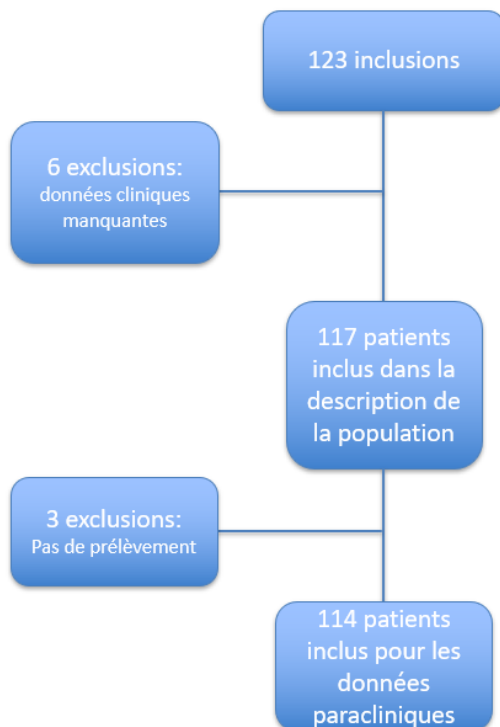


Figure 1 : Diagramme de flux

3.2 Anamnèse

Le *sexe ratio* était de 2.9 (87/30). L'âge moyen à l'inclusion était de 13.2 ans. La majorité des enfants inclus étaient nés à l'étranger (94%). Les patients étaient inclus en moyenne 6 mois après leur arrivée. Les pays de naissance étaient majoritairement le Mali (34.5%), la Guinée Conakry (20%), la Côte d'Ivoire (15.5%) et la République Démocratique du Congo (Kinshasa) (14.5%). Les autres pays de naissance (15.5%) étaient l'Algérie, l'Afrique du Sud, le Burkina Faso, l'Egypte, le Nigéria, la République centrafricaine, le Rwanda, le Sénégal, le Soudan, le Tchad et le Togo. Les pays de naissance des enfants sont présentés sur la figure 2. Pour les patients nés en France (6%), les zones visitées à risque de bilharziose étaient le Bénin, la République Démocratique du Congo, la Côte d'Ivoire, le Mali et le Sénégal.

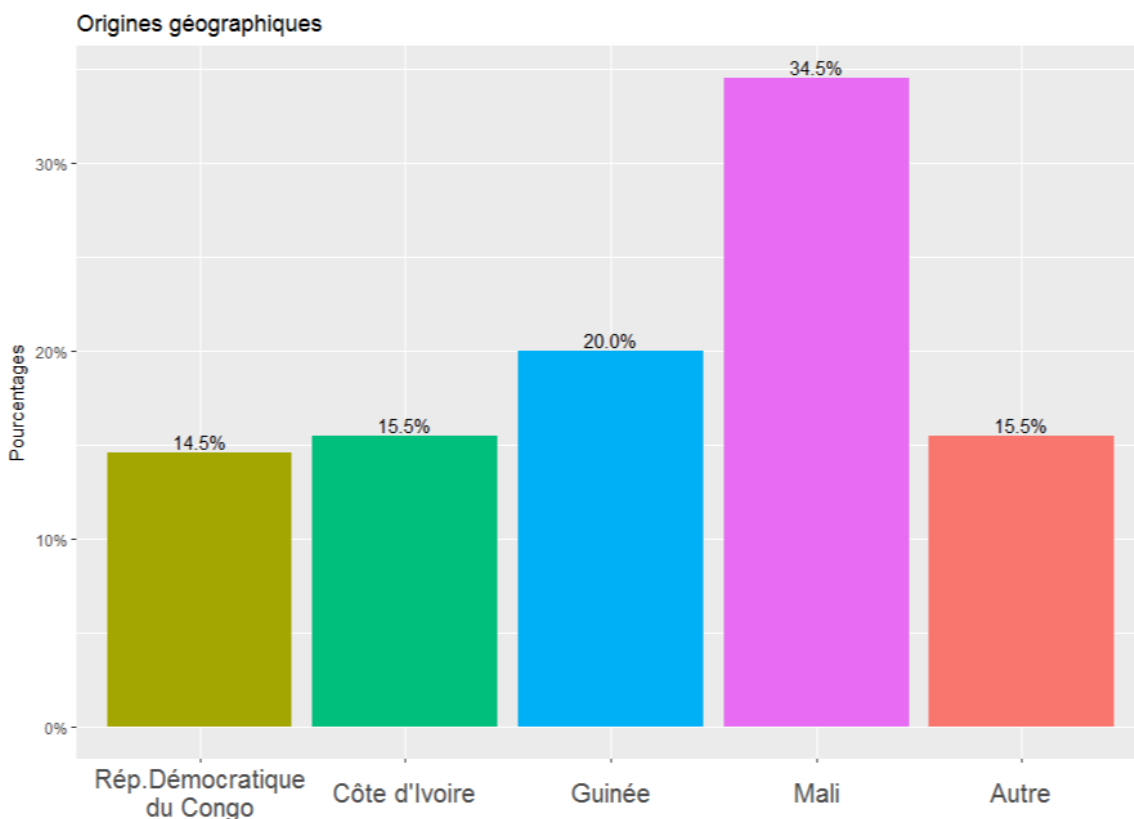


Figure 2 : Pays de naissance des patients présentée en pourcentage

La plupart des patients n'avaient pas d'antécédent médical (48.7%). La majorité des antécédents étaient d'ordre infectieux (77.4%) dont 3 bilharzioses avec hématurie. Les autres antécédents étaient d'ordre inflammatoire, endocrinologique, génétique, traumatique et chirurgicaux. La figure 3 présente les proportions des antécédents médicaux. Dix-sept enfants prenaient un traitement (antirétroviraux, antibiotiques, corticoïdes, hydroxycarbamine, méthotrexate, anti-paludique).

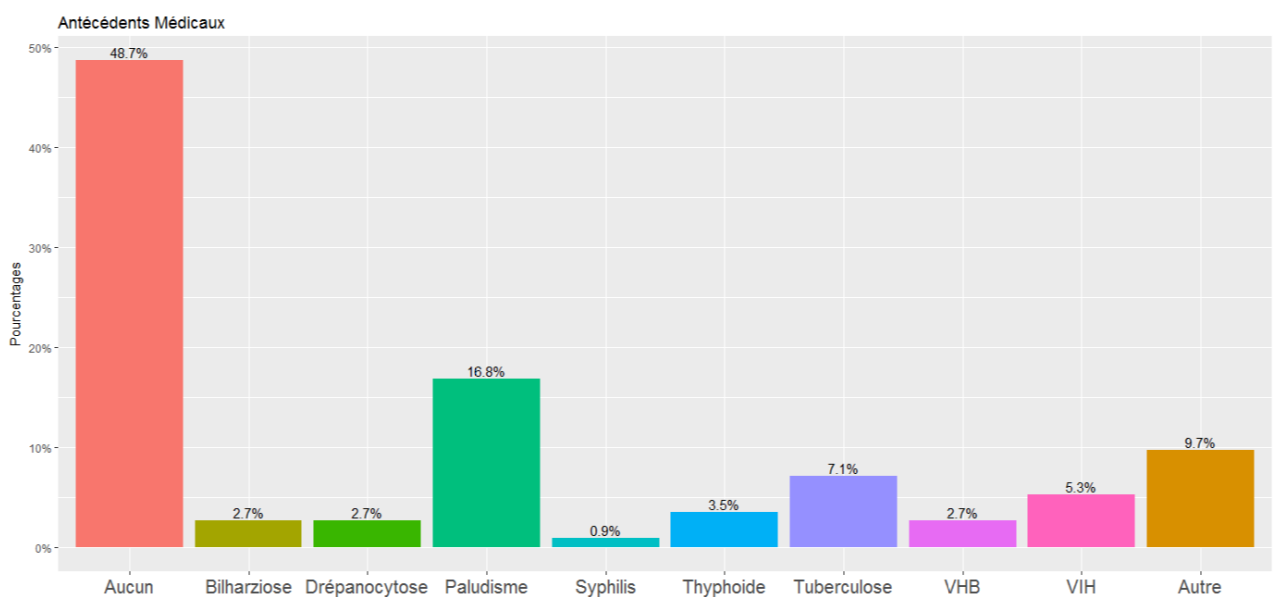


Figure 3 : Proportion des antécédents médicaux

3.3 Données cliniques

La majorité des enfants avaient une croissance statur pondérale normale (percentile moyen du poids : 57 et de la taille : 56). Seuls quatre enfants avaient un retard pondéral (inférieur au 5^{ème} percentile) dont 2 avaient également un retard statural. Un enfant avait une tuberculose, un était suivi pour un lupus érythémateux disséminé et un pour un syndrome de Down. Soixante-quatorze pourcents des patients étaient asymptomatiques. Les enfants hématuriques présentaient des symptômes depuis un peu plus de 2 ans en moyenne. Sept enfants hématuriques sur 13 avaient une bandelette urinaire négative. Ces patients présentaient une hématurie intermittente. Les symptômes digestifs étaient majoritaires et duraient en moyenne depuis un an. Le tableau 1 présente les données cliniques des patients inclus dans l'étude.

Variabiles	Catégorie	Statistique
Age (années)	N (%) Mean +/- sd (Min:Max) Median (Q1:Q3)	117 (100%) 13.2 ± 4.1 (3:18) 15 (10:16)
Délai entre l'arrivée en France et la consultation (an)	N (%) Mean +/- sd (Min:Max) Median (Q1:Q3)	110 (94%) 0.6 ± 1.3 (0:8) 0.1 (0:0.5)
Percentile de poids	N (%) Mean +/- sd (Min:Max) Median (Q1:Q3)	113 (96.6%) 57.6 ± 26.5 (1:99) 60 (50:75)
Percentile de taille	N (%) Mean +/- sd (Min:Max) Median (Q1:Q3)	97 (82.9%) 56.4 ± 23.5 (1:97) 50 (50:75)
Symptômes	Urinaire Digestif Aucun	115 (98.3%) 13 (11.3%) 17 (14.8%) 85 (73.9%)
Symptômes urinaires	Hématurie macroscopique	13 (100%)
Symptômes digestifs	Douleurs abdominales Selles glairosanglantes Diarrhée Rectorragie Vomissements	17(100%) 7 (41.2%) 2 (11.7%) 5 (29.5%) 1 (5.9%) 2 (11.7%)
Durée des symptômes urinaires (mois)	N (%) Mean +/- sd (Min:Max) Median (Q1:Q3)	10 (76.9%) 26.6 ± 35.1 (0:96) 6.5 (0.2:45)
Durée des symptômes digestifs (mois)	N (%) Mean +/- sd (Min:Max) Median (Q1:Q3)	16 (94.1%) 12.7 ± 15.9 (0:48) 8 (0.9:15)
Hématurie sur Bandelette urinaire	Positif Négatif	110 (94%) 10 (9.1%) 100 (90.9%)

Tableau 1 : Description des données cliniques

3.4 Données cliniques des patients positifs en WB et microscopie

La prévalence de la bilharziose définie par un Western Blot positif était estimée à 25.4% (29/114). Un patient a eu un Western Blot négatif avec un EPU positif. Ce dernier patient a tout de même été considéré malade. La prévalence alors était estimée à 26.3% (30/114).

Vingt-et-un patients n'avaient aucun antécédent. Pour le reste, les antécédents étaient majoritairement infectieux (tuberculose, paludisme, bilharziose, typhoïde et gale). Un peu plus de la moitié des patients malades étaient originaires du Mali (53.3%). Vingt-deux étaient des enfants mineurs non accompagnés (73%). Parmi eux, tous les enfants contaminés lors d'un voyage alors qu'ils étaient nés en France revenaient du Mali. Seulement une fille a été diagnostiquée positive et présentait des douleurs vulvaires. Sur les 3 patients ayant eu une bilharziose traitée auparavant, 2 ont été de nouveau diagnostiqués positifs. Ces 2 patients ne connaissaient pas la date ni le nom du traitement reçu en zone d'endémie. Le troisième patient, négatif au dépistage, avait été traité en France mais avait eu un bain à risque par la suite. La moitié des patients étaient asymptomatiques. Lorsqu'ils étaient présents, les symptômes étaient peu spécifiques, se limitant à une hématurie (n=8), des douleurs abdominales (n=5) et selles glairo-sanglantes (n=1). Parmi les 8 patients ayant une hématurie, la moitié avaient une BU positive. Parmi les patients ayant un EPU positif (n=9), 1 était asymptomatique, 4 présentaient une hématurie avec BU positive, 2 avaient une hématurie avec une BU négative, 1 avait des douleurs abdominales avec une BU positive et 1 avait des douleurs abdominales avec BU négative. Aucun patient n'avait de retard staturo-pondéral. Trois patients avaient un EPS positif (2 *S. mansoni* et 1 *S. haematobium*). Les 2 patients avec *S. mansoni* étaient asymptomatiques, le patient avec *S. haematobium* présentait des douleurs abdominales et une bandelette urinaire négative. Les patients symptomatiques l'étaient depuis plusieurs années (2 ans en moyenne). Le tableau 2 présente les données cliniques des patients atteints de bilharziose. A noter que nous avons regardé les résultats échographiques des patients atteints de bilharziose *a*

posteriori. Seulement 15 patients ont bénéficié d'une imagerie après le diagnostic. Huit avaient une échographie abdominale anormale. Trois patients asymptomatiques avaient une échographie abdominale pathologique (foie hétérogène avec EPS positif à *S. mansoni*, une hyperéchogénicité vésicale et une hyperéchogénicité des pyramides rénales avec EPU négatif)

Variables	Catégorie	N
Sexe	Garçon	30 (100%)
	29 (96.7%)	
	Fille	1 (3.3%)
Pays de naissance	Burkina Faso	28 (93.3%)
	1 (3.6%)	
	Côte d'Ivoire	1 (3.6%)
	9 (32.1%)	
	Guinée	16 (57.1%)
	Mali	1 (3.6%)
Naissance en France	Soudan	30 (100%)
	Oui	2 (6.7%)
	Non	28 (93.3%)
Zones visitées à risque de Bilharziose	Mali	2 (100%)
Âge à l'arrivée en France (an)	N (%)	28 (93.3%)
	Mean +/- sd	14.9 ± 2.5
	(Min:Max)	(3:17)
	Median	15
	(Q1:Q3)	(14.7:16)
Age le jour de consultation (an)	N (%)	30 (100%)
	Mean +/- sd	15.1 ± 2.2
	(Min:Max)	(7.8:17)
	Median	15.2
	(Q1:Q3)	(15:16.8)
Délai entre la consultation et l'arrivée en France (an)	N (%)	28 (93.3%)
	Mean +/- sd	0.4 ± 0.9
	(Min:Max)	(0:4.8)
	Median	0
	(Q1:Q3)	(0:0.5)
Percentile de poids	N (%)	29 (96.7%)
	Mean +/- sd	55.9 ± 21.3
	(Min:Max)	(10:99)
	Median	50
	(Q1:Q3)	(50:75)
Percentile de taille	N (%)	26 (86.7%)
	Mean +/- sd	59.4 ± 20.9
	(Min:Max)	(10:90)
	Median	70
	(Q1:Q3)	(50:75)
Symptômes	Aucun	30 (100%)
	15 (50%)	
	Urinaire	8 (26.7%)
	7 (23.3%)	
Digestif	7 (23.3%)	
Type des symptômes urinaires	Hématurie macroscopique	8 (100%)

Types des symptômes digestifs	Autre	7 (100%)
	Douleurs abdominales	1 (14.3%)
		5 (71.4%)
	Selles glairosanglantes	1 (14.3%)
Durée des symptômes urinaires (mois)	N (%)	7 (87.5%)
	Mean +/- sd	37.8 ± 36.9
	(Min:Max)	(0.2:96)
	Median	36
	(Q1:Q3)	(6.2:60)
Durée des symptômes digestifs (mois)	N (%)	7 (100%)
	Mean +/- sd	14.6 ± 15.3
	(Min:Max)	(2:48)
	Median	12
	(Q1:Q3)	(8:12)

Tableau 2 : Description des données anamnestiques et cliniques des patients positifs en

WB et microscopie

Une analyse bivariée comparant les enfants positifs aux enfants négatifs au WB a retrouvé 2 différences significatives en termes d'âge et de symptômes. Les enfants ayant une bilharziose étaient plus âgés et plus symptomatiques. Aucune différence significative en revanche n'a été observée concernant la croissance staturo-pondérale, le délai entre la consultation et l'arrivée en France et la présence d'une hématurie à la bandelette urinaire. Le tableau 3 représente les résultats de l'analyse bivariée.

Variable	Catégorie	Western Blot		p-value
		Positif	Négatif	
Âge le jour de consultation (an), Médian [Q1:Q3]		15.5 [15-16.9]	14 [8.8-16]	0.003
Délai entre la consultation et l'arrivée en France (an) Médian [Q1:Q3]		0 [0-0.5]	0.2 [0-0.9]	0.22
Percentile de poids, Médian [Q1:Q3]		50 [50-75]	60 [50-75]	0.45
Percentile de taille, Médian [Q1:Q3]		75 [50-75]	50 [45-75]	0.31
Symptômes	Aucun	15 (51.7%)	67 (80.7%)	0.007
	Urinaire	7 (24.1%)	6 (7.2%)	
	Digestif	7 (24.1%)	10 (12%)	
Hématurie à la BU	Oui	6 (21.4%)	4 (5.1%)	0.019
	Non	22 (78.6%)	75 (94.9%)	

Tableau 3 : Analyse bivariée. Comparaison des 2 groupes WB positifs vs WB négatif

3.5 Données biologiques

Cent-quatorze patients ont été prélevés au total. Vingt-neuf patients avaient un WB positif. Un seul patient a eu un WB positif isolé, cet enfant présentait une pancréatite chronique. Quarante-six pourcents des WB positifs avaient une bande positive 22-24. Vingt-deux patients avaient une sérologie combinée positive : 15 patients ont eu une sérologie positive en WB, HG et ELISA et 7 avaient une sérologie positive en WB et ELISA. Quatre patients avaient un test ELISA positif isolé. La médiane de dilution des hémagglutinations positives était de 1/320. Un enfant a présenté une sérologie positive en ELISA et HG avec un EPU positif à *S. haematobium* mais un WB négatif. En ce qui concerne l'ICT sur sérum, 37 étaient positifs dont 20 présentaient une trace et non une positivité franche. Seulement 2 étaient négatifs alors que le WB était positif. Les TDR urines étaient douteux chez 5 patients, considérés tout de même positifs. Six ont présenté un TDR urines négatif alors qu'ils avaient un EPU positifs. Sur les 3 patients avec EPS positif, 2 avaient un TDR urine positif, le 3^{ème} n'ayant pas eu de TDR urine. Deux TDR urines étaient positifs avec un EPU positif. Quinze EPS étaient positifs à d'autres parasitoses que la bilharziose (*Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica/dispar*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nanus*, *Ankylostomidée*, *Hymenolepsis nana*, *Blastocystis hominis*). Dix patients présentaient une hyperéosinophilie avec WB et/ou EPU positifs. Le tableau 4 présente les résultats des données biologiques.

Variables	Catégorie	Statistique
ELISA		114 (100%)
	Positif	28 (24.5%)
	Négatif	86 (75.5%)
Hémagglutination		114 (100%)
	Positif	15 (13.2%)
	Négatif	99 (86.8%)
Dilution, si Hémagglutination positive	N (%)	15 (100%)
	(Min:Max)	(1/160 : 1/1280)
	Median	1/320
	(Q1:Q3)	(1/160 : 1/320)
Western Blot		114 (100%)
	Positif	29 (25.4%)
	Négatif	85 (74.6%)
Western Blot bande 22-24	Positif	25 (86.2%)
Western Blot bande 30-34	Positif	23 (79.3%)
Western Blot autres bandes	Positif	11 (37.9%)
EPS		66 (57.8%)
	Positif	18 (27.3%)
	Négatif	48 (72.7%)
Si EPS positif, quel parasite		18 (100%)
	Autre	15 (83.3%)
	S.haematobium	1 (5.6%)
	S.mansoni	2 (11.1%)
EPU		111 (97.3%)
	Positif	9 (8.1%)
	Négatif	102 (91.9%)
Si EPU positif, quel parasite	S.haematobium	9 (100%)
TDR urines		102 (89.4%)
	Positif	14 (13.7%)
	Négatif	88 (86.3%)
BU (hématurie)		110 (96.5%)
	Positif	10 (9.1%)
	Négatif	100 (90.9%)
ICT		105 (92.1%)
	Positif	37 (35.2%)
	Négatif	68 (64.8%)
Hyperéosinophilie >500/mm³		114 (100%)
	Oui	16 (14%)
	Non	98 (86%)
Si oui, nombre en mm³	N (%)	16 (100%)
	Mean +/- sd	1270 ± 1011.2
	(Min:Max)	(520:3360)
	Median	725
	(Q1:Q3)	(530:1785)

Tableau 4 : Description des données biologiques

Le tableau 5 décrit les résultats de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) des différents tests diagnostiques par rapport au WB considéré comme « gold standard » dans notre étude. La figure 4 représente ces résultats sous forme de graphique. A noter qu'un patient a eu un EPU positif avec un WB négatif, ce qui fait une spécificité de 99% pour l'EPU en comparant au WB, mais dans l'étude, ce patient a été considéré atteint de bilharziose (faux négatif en WB). L'ICT sur sérum semble être le test le plus sensible avec une VPN à 99% mais une VPP seulement à 65%. Dans cette analyse, il a été décidé de garder l'hyperéosinophilie et la bandelette urinaire qui ne sont pas des tests diagnostiques de bilharziose mais des tests d'orientation diagnostique uniquement.

Tests	Sensibilité		Spécificité		VPP [IC95%]	VPN [IC95%]
	T+/M+	% [IC95%]	T- /M-	% [IC95%]		
Elisa	23/29	79% [60%-92%]	80/85	94% [87-98%]	82% [63%- 94%]	93% [85%-97%]
HG	13/29	45% [26%-64%]	84/85	99% [94%-100%]	93% [66%-100%]	84% [75%-90%]
EPS	3/16	19% [4%-46%]	49/49	100% [93%-100%]	100% [29%-100%]	79% [67%-88%]
EPU	8/28	29% [13%-49%]	80/81	99% [93%-100%]	89% [52%-100%]	80% [71%-87%]
TDR urines	7/24	29% [13%-51%]	69/76	91% [82%-96%]	50% [23%-77%]	80% [70%-88%]
ICT	24/25	96% [80%-100%]	67/80	84% [74%-91%]	65% [47%-80%]	99% [92%-100%]
Hyperéosinophilie	9/29	31% [15%-51%]	78/85	92% [84%-97%]	56% [30%-80%]	80% [70%-87%]
Hématurie à la BU	6/28	21% [8%-41%]	75/79	95% [88%-99%]	60% [26%-88%]	77% [68%-85%]

Tableau 5 : Performances des différents tests diagnostiques de la bilharziose, Western Blot considéré « gold standard »

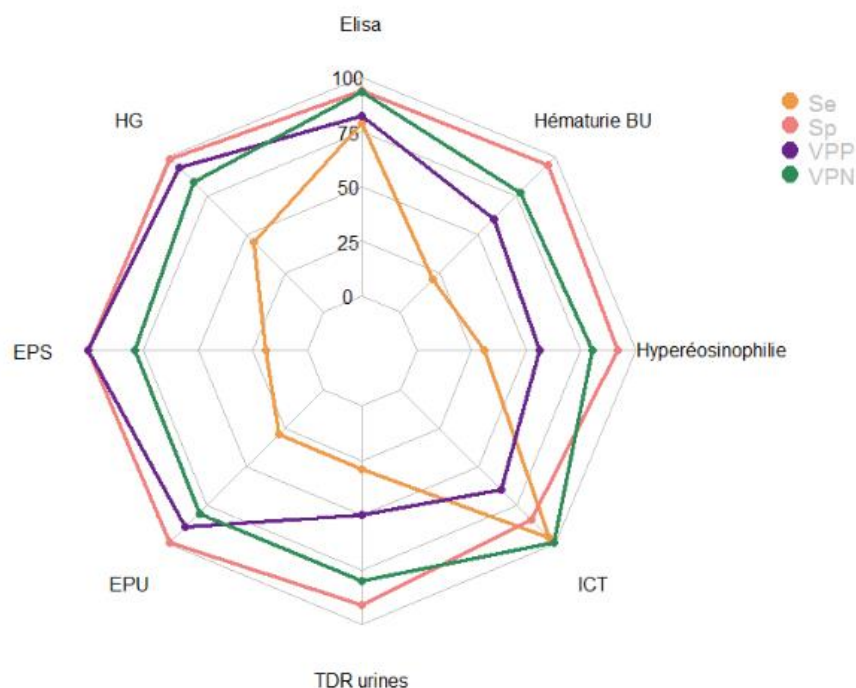


Figure 4 : Représentation graphique de la performance des différents tests diagnostiques de la bilharziose, le Western Blot étant considéré comme le « gold standard »

Etant donné qu'il n'existe pas de méthode « gold standard », un calcul de sensibilité, spécificité, VPP et VPN a été réalisé à l'aide d'une analyse en MCL. Il a été décidé pour cette analyse d'enlever les variables éosinophilie et bandelette urinaire car elles ne sont pas considérées comme méthodes diagnostiques de la bilharziose. L'EPS a été également retiré de l'analyse pour manque de données. Ainsi, 6 tests diagnostiques de bilharziose ont été appliqués sur l'ensemble des patients ayant reçu tous les tests, soit 93 patients, pour estimer cette variable. La prévalence de la bilharziose reste à 25%. Le tableau 6 représente l'analyse en MCL.

Analyse en MCL (n=93)	Effectifs (%)
Classe 1 (Malades)	23 (24.7%)
Classe 2 (Non malades)	70 (75.3%)

Tableau 6 : Analyse en MCL à 2 modèles

Le tableau 7 présente les résultats selon la MCL et la figure 5 le graphique des résultats. On remarque que le WB et l'ELISA ont les mêmes performances. En revanche, l'ICT sur sérum a de meilleures performances en termes de sensibilité et VPN.

Tests	Sensibilité [IC95%]	Spécificité [IC95%]	VPP [IC95%]	VPN [IC95%]
Western Blot	83 % [61%-95%]	99 % [92%-100%]	95 % [75%-100%]	95% [87%-98%]
Elisa	83 % [61%-95%]	99 % [92%-100%]	95 % [75%-100%]	95% [87%-98%]
HG	48 % [27%-69%]	100 % [95%-100%]	100 % [72%-100%]	85 % [76%-92%]
EPU	35 % [16%-57%]	100 % [95%-100%]	100 % [63%-100%]	82 % [73%-90%]
TDR urines	26 % [10%-48%]	90 % [80%-96%]	46 % [19%-75%]	78 % [68%-87%]
ICT	100 % [85%-100%]	89 % [79%-95%]	74 % [55%-88%]	100% [94%-100%]

Tableau 7 : Calculs de performance des différents tests diagnostiques de la bilharziose selon la MCL

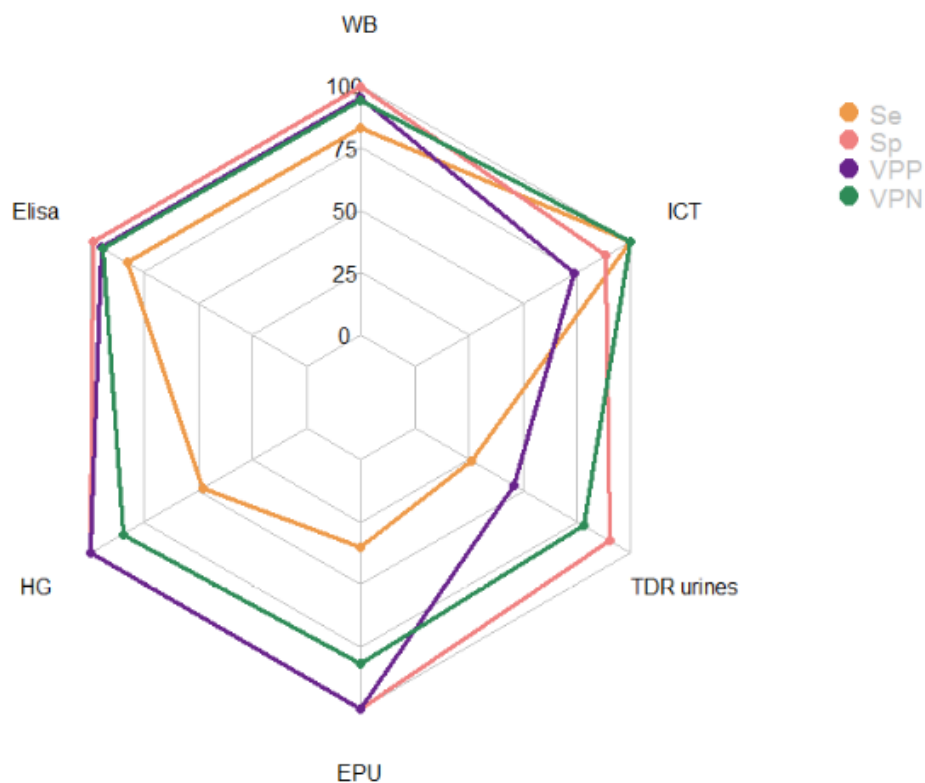


Figure 5 : Représentation graphique des performances des différents tests diagnostiques de la bilharziose selon la MCL

4. DISCUSSION

Cette étude est unique sur deux points. Premièrement, Elle est la première étude prospective en France évaluant l'incidence de la bilharziose d'importation chez l'enfant. Deuxièmement, il s'agit de la première étude prospective comparant la quasi-totalité des méthodes diagnostiques existantes de bilharziose.

4.1 Données cliniques

Peu d'études sont publiées concernant la bilharziose d'importation chez l'enfant à risque alors qu'elle est l'une des premières parasitoses d'importation et que sa prévalence est maximale chez l'adolescent (27) (28). Dans notre étude, la majorité des patients inclus étaient des enfants primo-arrivants. En effet, le peu de patients voyageurs inclus est en partie expliquée par le fait que les patients interrogés n'avaient pas eu de bain à risque. Les variables « combien de baignades à risque » et « délai entre les symptômes et le bain » étaient très difficile à obtenir. Les patients ne sachant pas répondre à ces 2 questions, nous n'avons donc pas pu les analyser. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les français voyageurs en zone endémique de bilharziose sont relativement informés des risques de contamination de cette pathologie, par exemple, via les consultations du voyageur. Cependant une étude rétrospective concernant les enfants symptomatiques de bilharziose en 2010 et 2015 retrouvaient tout de même 13 patients sur 40 nés en France (20). Les parents se souviennent peut-être plus facilement des baignades à risque au cours de voyage lorsque leur enfant est symptomatique.

En France, le flux d'immigration croît chaque année et l'Afrique est un des premiers continents d'origine (29). Plus de 14 000 personnes déclarées mineures non accompagnées ont été recensées en 2017, une augmentation drastique de plus de 6000 personnes par rapport à 2016. Ces mineurs non accompagnés proviennent majoritairement de Guinée, Mali et Côte d'Ivoire, pays que nous retrouvons également dans notre étude (30). En effet, tous les patients inclus

dans l'étude étaient originaires (dont 65% de mineurs non accompagnés) ou avaient voyagé en Afrique. La majorité des enfants pour lesquels le diagnostic de bilharziose a été établi provenaient du Mali et de Guinée Conakry, deux zones à forte prévalence et étaient des mineurs non accompagnés (31). En revanche, les enfants provenant de la République Démocratique du Congo étaient tous négatifs au dépistage. En effet, ce pays a une petite zone d'endémie dans le sud, Kinshasa n'en faisant pas partie. Il est donc discutable de dépister les enfants originaires d'un pays endémique qui n'ont pas voyagé dans la zone à risque du pays comme à Kinshasa en RDC. En ce qui concerne l'infection des mineurs non accompagnés, on pourrait se poser la question d'une infection dans leur pays de naissance ou lors de leur parcours à travers les zones d'endémie, cependant pour les patients symptomatiques, la plupart l'étaient avant leur départ.

La majorité des patients inclus dans l'étude étaient des garçons (*sex ratio* : 2.9) et de façon intéressante la quasi-totalité des sujets atteints de bilharziose étaient des garçons (29/30). Un déséquilibre aussi important du *sexe ratio* de la bilharziose n'est pas retrouvé dans d'autres études (28) (32). Cette très forte prédominance masculine n'est pas expliquée par une prédominance de garçons parmi les mineurs migrants. En effet, l'INSEE retrouve un pourcentage d'immigration de 48% de femme dans la tranche d'âge des 0-17ans en 2015 (33). En revanche, elle peut être en partie expliquée par le fait que la majorité des enfants inclus étaient des mineurs non accompagnés (65%) adressés par l'organisation France Terre d'Asile et l'Aide Sociale à l'Enfance. En 2017, il était en effet estimé que les mineurs non accompagnés étaient majoritairement des garçons (95.8%) (30). Ainsi, cette différence dans notre étude peut être expliquée par un biais de sélection des mineurs non accompagnés (73% des enfants positifs pour la bilharziose).

La bilharziose de l'enfant peut être responsable d'un retard de croissance staturo-pondéral (35). Dans notre étude, aucun patient atteint de bilharziose ne présentait de retard de croissance et il n'y avait aucune différence de taille entre les groupes d'enfants atteints de bilharziose ou non. Sachant que la majorité des patients inclus étaient des primo-arrivants mineurs non accompagnés, et connaissant leur parcours difficile (la Lybie pour la plupart), on aurait pu s'attendre à une atteinte plus importante de la croissance staturo-pondérale. Cependant, une étude en 2013 sur l'état de santé des personnes en situation de précarité en France ne retrouve aucun état de dénutrition chez les enfants de 5-18 ans mais plutôt un surpoids de 16% (36). Cette constatation est en accord avec les données cliniques de notre étude.

Concernant le traitement préventif de la bilharziose, une à deux prises par an de praziquantel dans le cadre d'un traitement de masse chez les enfants vivant en zone d'endémie sont recommandées par l'OMS. En 2016, il a été estimé que plus de 200 millions de personnes devaient recevoir le traitement préventif mais seulement 89 millions en auraient bénéficié (1). Nous souhaitons recueillir cette information auprès des enfants primo-arrivants. Malheureusement, cette variable n'a pas pu être évaluée car les patients inclus n'arrivaient pas à répondre aux questions : traitement « praziquantel » reçu, quand et combien de fois. Sur les 3 patients avec antécédents de bilharziose, un avait été traité en France par du praziquantel et était négatif au dépistage. Les 2 autres patients savaient qu'ils avaient été traités mais ne connaissaient pas le nom du traitement ni la date de la prise. Ces 2 patients présentaient une hématurie macroscopique et des tests biologiques positifs (l'un WB/ICT et l'autre WB/ELISA/HG/ICT). Nous retenons trois hypothèses concernant ces 2 patients. Soit le traitement en zone d'endémie a été inefficace, le praziquantel ayant une capacité de réduction d'excrétion des œufs en moyenne de 60% à 2 mois (37), et étant peu efficace sur les larves immatures, il est souvent discuté une 2^{ème} dose de praziquantel (13) (38). Soit les patients se sont recontaminés après le traitement, hypothèse la plus probable. La dernière, peu probable

aux vues des symptômes persistants, est que les patients aient gardé une cicatrice sérologique après traitement, ce qui expliquerait que les EPU soient négatifs. La sérologie positive seule des enfants ayant un antécédent de bilharziose peut faire évoquer une cicatrice sérologique post traitement et non une infection active, mais il est plus prudent de la considérer anormale et de retraiter le patient. Tout patient ayant un antécédent de bilharziose déjà traité en zone d'endémie doit bénéficier d'un bilan pour dépister d'éventuelles recontaminations ou rechutes et recevoir un traitement adapté en fonction des résultats.

La bilharziose est une parasitose qui reste le plus souvent asymptomatique (4) (6). Notre étude, en accord avec la littérature, montre que la moitié des patients atteints de bilharziose étaient asymptomatiques y compris pour les formes digestives (2 patients avec un EPS à *S. mansoni*). Parmi les enfants ayant des symptômes, l'hématurie était le signe le plus fréquent (8/15) mais n'est pas systématique chez les patients avec EPU positifs (6/9). Il est important que le clinicien sache que l'hématurie n'est pas le seul symptôme d'infection à *S. haematobium*. Trois patients asymptomatiques avaient une échographie anormale (dont un *S. mansoni*) ce qui confirme l'importance du dépistage systématique des patients à risque. Devant une prévalence aussi élevée de la bilharziose chez l'enfant à risque en Ile-de-France (26%), on pourrait discuter un traitement par praziquantel de tous les patients à risque et ce, sans examen complémentaire du fait de la très bonne tolérance de ce traitement et de son coût modique (4 euros en moyenne). Cependant, si le dépistage n'est pas réalisé, les patients seront traités mais non suivis. La recherche de séquelles par échographie est importante pour surveiller l'évolution post-traitement. Sur les quinze patients atteints de bilharziose ayant bénéficié d'une échographie, huit avaient une échographie abdominale anormale, soit un peu plus de la moitié. L'absence de traitement peut être responsable de séquelles lourdes à long terme (9) (39). Il est recommandé, pour confirmer la guérison, de suivre les patients atteints de bilharziose pendant au moins un an après le début du traitement en répétant les EPU/EPS et par un suivi échographique des

formes urinaires (13). Il n'est donc pas souhaitable d'instaurer un traitement par praziquantel chez tous les enfants primo-arrivants d'une zone d'endémie sans confirmation diagnostique.

La recherche d'une hématurie microscopique à la BU permet une orientation diagnostique (40). Trois patients de notre étude avaient une bandelette urinaire négative alors que l'EPU était positif. Quatre patients se disaient « hématuriques » alors que leur BU était négative (hématurie intermittente probable). Nous avons décidé de regarder uniquement les résultats de la recherche de sang sur la BU dans cette étude. Elom *et al.* démontrent que plus l'infection à *S. haematobium* est intense, plus la BU sera positive pour la recherche de sang, de protéines et de leucocytes (41). L'absence d'hématurie microscopique à la bandelette urinaire n'élimine pas le diagnostic de bilharziose urinaire à *S. haematobium* notamment de faible intensité et si l'hématurie est intermittente.

Dans notre étude, 10 patients atteints de bilharziose avaient une hyperéosinophilie. L'hyperéosinophilie n'est pas constante dans la bilharziose comme le confirment notre étude ainsi que d'autres (20) (42). Elle est en revanche utile au dépistage pour le suivi de sa décroissance post-praziquantel quand elle est initialement élevée (13).

4.2 Prévalence et méthodes diagnostiques de bilharziose

La prévalence de la bilharziose est très variable dans la littérature selon les méthodes diagnostiques utilisées (15) (43) (44). Notre hypothèse initiale de prévalence était de 10 %, suggérant une inclusion de 300 patients. Cependant, nous n'avons pu inclure que 114 patients sur une année mais la prévalence de bilharziose est bien plus élevée que l'hypothèse initiale (26.3%), l'impact sur la précision de l'intervalle de confiance à 95%, devient donc plus large de 15% au lieu de 7% initialement. La forte prévalence estimée dans l'étude par majoritairement le Western Blot (29/30) est légèrement plus élevée que dans la littérature actuelle utilisant les sérologies (45). En considérant une prévalence basée sur une sérologie combinée positive (WB et ELISA), elle serait de 19% (22/114) dans l'étude, ce qui reste élevée. En prenant en compte

uniquement la microscopie, la prévalence de la bilharziose dans notre étude est de 8% pour les EPU et 4,5% pour les EPS, similaire dans la littérature. Une des faiblesses de cette étude fut qu'il a été compliqué que tous les patients inclus aient bien tous les tests diagnostiques réalisés. Nous avons donc une analyse en MCL sur seulement 93 sur 114 patients ayant bénéficié 6 tests diagnostiques avec malheureusement une exclusion des EPS dans l'analyse.

Le TDR urine présente des performances assez décevantes dans notre étude avec une sensibilité de 26% selon la MCL. Le TDR urine et la microscopie ne représentent pas la même phase du cycle parasitaire. Le premier recherche le parasite adulte, le second les œufs. Il est possible de porter le parasite adulte sans excrétion d'œufs mais il est impossible d'avoir des œufs sans parasite adulte. Dans ce sens, notre étude retrouve 10 TDR urinaires positifs avec microscopie négative. En revanche, nous retrouvons 6 faux TDR urinaires négatifs avec microscopie positive à *S. haematobium*. Il est bien décrit que le TDR urines est moins efficace pour la détection de *S. haematobium* que pour le *S. mansoni*, probablement due au fait que *S. mansoni* sécrète plus d'antigènes CCA (46). Notre étude montre une prévalence plus élevée de *S. haematobium* que de *S. mansoni* mais la difficulté du recueil des selles (66/114) ne permet pas de conclure. Cette méthode diagnostique est probablement efficace pour la détection de *S. mansoni* en zone d'endémie (47) mais reste difficile à intégrer dans le dépistage de la bilharziose d'importation (15). Une autre méthode de détection d'antigène parasitaire (Circulating Anodic Antigen) sur sérum présente des résultats intéressants dans la littérature concernant le diagnostic de bilharziose active de faible intensité comme la bilharziose d'importation (48). Cette technique récente n'a pas été étudié dans cette étude car non disponible au moment de l'étude.

La microscopie optique à la recherche d'œufs de schistosomes est une technique qui nécessite un recueil particulier : des urines des 24 heures ou une miction complète après effort, et 3 selles fraîches à plusieurs jours d'intervalle. Dans l'étude, le recueil des selles a été complexe,

seulement 35 enfants ont donné 3 selles. Sur les 3 enfants ayant un EPS positif, 2 enfants avaient qu'un seul EPS positif sur les 3 analysés, le dernier n'a fait qu'un seul EPS, heureusement positif. Degarege *et al.* confirme que l'excrétion parasitaire est très fluctuante et dépend de l'intensité de l'infection, ce qui explique la mauvaise sensibilité de la microscopie (18). Dans notre étude, la sensibilité de l'EPS est de 19% et celle de l'EPU de 29% en les comparant au WB comme « gold standard ». Malheureusement, nous n'avons pas pu analyser l'EPS en MCL en raison du manque de données. A ce jour, l'examen microscopique est la seule méthode en revanche permettant de confirmer l'espèce et d'orienter le clinicien dans sa surveillance (13). La microscopie a une excellente spécificité mais sa sensibilité est trop faible pour l'utiliser comme seule méthode diagnostique, d'autant qu'elle est difficilement réalisable en pratique courante notamment dans la population migrante, surtout concernant les selles (20).

La sérologie est utile notamment pour les suspicions de bilharziose en retour de voyage ainsi que les bilharzioses de faible intensité parasitaire (primo-arrivants) (49). En l'absence de méthode diagnostique « gold standard » unique de la bilharziose, nous avons décidé de choisir le WB dans notre étude même s'il n'est, en pratique, pas utilisé en première intention. Dans l'étude, nous retrouvons probablement un enfant faux positif en WB (positif seulement en WB). Cette stratégie est discutable (notamment en termes de biais de classement) mais le WB semblait être la méthode la plus performante, notamment depuis sa nouvelle version, après la découverte de la bilharziose hybride en Corse (50) (51). Ce choix a été validé par l'expérience pratique de plusieurs parasitologues français des hôpitaux d'Avicenne, Cochin, Toulouse et Grenoble. Nous avons tout de même pris en compte les résultats de la microscopie pour estimer la prévalence et réalisé une MCL pour comparer tous les tests diagnostiques, y compris le WB. Notre étude retrouve ainsi une sensibilité (83%) et une spécificité (99%) identiques pour l'Elisa et le WB. Cependant, le WB présenterait un avantage par rapport à l'ELISA. Selon son profil de bandes, il orienterait vers une infection à *S. mansoni* (p30-34) ou à *S. haematobium* (p22-

24) (17). Les 2 patients présentant une infection à un *S. mansoni* avaient un WB positif avec la présence des 2 bandes. Deux patients *S. haematobium* présentaient un profil bande p22-24 seule. Cette hypothèse de profil de bandes est à confirmer par une étude avec un effectif de patients positifs plus grand. Beltrame *et al.* ont montré une plus grande différence en terme de sensibilité et spécificité en faveur du WB mais une VPP plus élevée en faveur de l'ELISA qu'ils n'expliquent pas. L'inconvénient du WB reste son prix comparé à la méthode ELISA (48 euros versus 13.5 euros). L'hémagglutination a une sensibilité très faible (48%), mais une excellente spécificité. La combinaison des techniques augmente la sensibilité/spécificité de la sérologie bilharziose (52), expliquant les recommandations actuelles pour le dépistage (13). En revanche, elle augmente le coût du dépistage. Devant la lente décroissance des anticorps post-traitement, il n'est actuellement pas recommandé de faire un suivi sérologique (13).

La technique récente par ICT sur sérum obtient les meilleurs résultats dans notre étude en termes de sensibilité (100%) et de VPN (100%). Beltrame *et al.* retrouvent des résultats semblables sur une étude rétrospective mais à effectif plus important. Cette méthode présente de nombreux avantages tels que son faible coût (14 euros), sa rapidité (résultats en 30 minutes) et peu de matériel nécessaire. La spécificité moins élevée s'explique probablement par le côté binaire du résultat positif ou négatif. Dans notre étude, les patients présentant une « trace », c'est-à-dire une bande extrêmement faible, étaient considérés positifs. L'interprétation des résultats est dépendante du technicien et/ou biologiste. Nous avons cependant pris le soin d'avoir une lecture par un même biologiste de tous les tests. Ces résultats sont donc encourageants pour le dépistage de masse des patients primo-arrivants à moindre coût. En effet, il est préférable dans cette maladie, d'avoir des faux positifs plutôt que des faux négatifs, le praziquantel étant un médicament très bien toléré. Un nouveau test utilisant l'immunochromatographie sur sang avec une lecture rapide permettant un diagnostic au lit du malade est en cours d'étude (53).

4.3 Méthode de real time Polymerase Chain Reaction (PCR)

Dans le cadre de notre étude, le laboratoire de parasitologie-mycologie de l'hôpital Avicenne est également en train de mettre au point la méthode de PCR temps réel sur les selles et urines recueillies, mais les résultats ne sont pas encore disponibles. Nous souhaitons intégrer cette nouvelle méthode diagnostique à la comparaison des performances de chaque test. Cette technique est actuellement en cours d'étude dans la littérature pour le dépistage de la bilharziose dans le sérum, selles et urine. Elle a pour avantage par rapport aux autres méthodes une rapidité de résultats, ainsi que l'identification de l'espèce (54), cependant son coût n'est pas négligeable. Les résultats dans la littérature retrouvent une performance diagnostique attractive (55). Si cette technique se révèle meilleure en terme de performance que les sérologies combinées, alors il serait discutable de réaliser uniquement cette méthode en laboratoire notamment pour le diagnostic de la bilharziose aigue et le suivi des patients traités (26).

4.4 La bilharziose en Europe

Depuis 2013, la rivière Cavu en Corse du sud est une zone d'endémie de la bilharziose avec la découverte d'un parasite hybride *S. bovis-haematobium* en 2014 (106 cas diagnostiqués) (56). En 2018, encore un cas a été déclaré, confirmant que la rivière Cavu est encore infestée (2). Cette forme hybride a été également découverte au Sénégal et présente une capacité adaptative plus accrue (57). Cette infestation de la rivière corse soulève des questions concernant le risque d'infection d'autres sites du pourtour méditerranéen. Une recherche de *bulinus truncatus*, mollusque hôte intermédiaire, a retrouvé 3 sites à risque au niveau des rivières Solenzara et Osu en Corse. En 2015, des coquilles de ce mollusque ont été retrouvés à l'embouchure du Vidourle en France (58). L'Espagne et l'Italie ont également déclaré un certain nombre de sites recensés (59) (60). A noter, le Portugal était une zone d'endémie jusqu'en 1960 (58). Une surveillance accrue des sites à risque et un dépistage plus systématique des personnes à risque est donc dès à présent nécessaire.

5. CONCLUSION

Cette étude est unique sur deux points. Il s'agit de la première étude prospective comparant la quasi-totalité des méthodes diagnostiques existantes de bilharziose et concernant les enfants uniquement. La prévalence de la bilharziose d'importation chez l'enfant à risque en Ile-de-France est élevée et risque de croître devant une augmentation chaque année du flux des personnes (tourisme et migration). Le clinicien doit penser à dépister cette pathologie chez tous les enfants à risque pour prévenir des complications individuelles et des infestations des rivières comme le phénomène de 2013 en Corse. L'ICT sur sérum est une technique de dépistage intéressante en termes de sensibilité, coût et rapidité de résultats. Elle pourrait à l'avenir remplacer les sérologies, moins sensibles, pour aider le clinicien à traiter individuellement au lieu de faire un traitement de masse des enfants à risque de bilharziose. Cependant, elle ne permet pas de différencier les espèces et la microscopie reste importante pour le suivi des patients. D'autres méthodes diagnostiques simples permettant de différencier les espèces et de suivre les patients seraient intéressantes à mettre en place dans le futur, notamment la PCR.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Schistosomiasis [Internet]. World Health Organization. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>
2. Ramalli L, Mulero S, Noël H, Chiappini J-D, Vincent J, Barré-Cardi H, et al. Persistence of schistosomal transmission linked to the Cavu river in southern Corsica since 2013. *Eurosurveillance* [Internet]. 25 janv 2018 [cité 7 mars 2018];23(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5801336/>
3. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet Lond Engl*. 28 juin 2014;383(9936):2253-64.
4. Coltart C, Whitty CJM. Schistosomiasis in non-endemic countries. *Clin Med Lond Engl*. févr 2015;15(1):67-9.
5. Jelinek T, Surveillance (TropNetEurop) on behalf of the EN on IID. Imported schistosomiasis in Europe: preliminary data for 2007 from TropNetEurop. *Eurosurveillance*. 14 févr 2008;13(7):3-4.
6. Lingscheid T, Kurth F, Clerinx J, Marocco S, Trevino B, Schunk M, et al. Schistosomiasis in European Travelers and Migrants: Analysis of 14 Years TropNet Surveillance Data. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(2):567-74.
7. Toda KS, Kikuchi L, Chagas AL, Tanigawa RY, Paranaguá-Vezozzo DC, Pfiffer T, et al. Hepatocellular Carcinoma Related to *Schistosoma mansoni* Infection: Case Series and Literature Review. *J Clin Transl Hepatol*. 28 déc 2015;3(4):260-4.
8. Wang M, Wu QB, He WB, Wang ZQ. Clinicopathological characteristics and prognosis of schistosomal colorectal cancer. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. oct 2016;18(10):1005-9.
9. Abdou A, Tligui M, Le Loup G, Raynal G. Bilharzirose urinaire : une série française. *Prog En Urol*. sept 2012;22(10):598-601.
10. Carod-Artal FJ. Neurological complications of *Schistosoma* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. févr 2008;102(2):107-16.
11. Carvalho OAM de. Mansonic neuroschistosomiasis. *Arq Neuropsiquiatr*. sept 2013;71(9B):714-6.
12. Henriques-Souza AM de M, Valença MM. Schistosomal Myelopathy in Childhood: Findings of Magnetic Resonance Imaging in 26 Patients. *Pediatr Neurol*. 1 déc 2011;45(6):373-6.
13. Haute Autorité de Santé - Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la schistosomose (bilharzirose) [Internet]. [cité 7 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2678400/fr/actualisation-des-actes-de-biologie-medicale-relatifs-au-diagnostic-de-la-schistosomose-bilharzirose?xtmc=&xtcr=1
14. Jauréguiberry S, Caumes E. Clinical management of acute schistosomiasis: still challenging! *J Travel Med*. déc 2011;18(6):365-6.
15. Beltrame A, Guerriero M, Angheben A, Gobbi F, Requena-Mendez A, Zammarchi L, et al. Accuracy of parasitological and immunological tests for the screening of human schistosomiasis in

immigrants and refugees from African countries: An approach with Latent Class Analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 5 juin 2017;11(6):e0005593.

16. Sulahian A, Garin YJF, Izri A, Verret C, Delaunay P, van Gool T, et al. Development and evaluation of a Western blot kit for diagnosis of schistosomiasis. *Clin Diagn Lab Immunol.* avr 2005;12(4):548-51.
17. LD-Bio diagnostics Western Blot II-WB S, II-WB S, II-WB S. NOTICE D'UTILISATION. :20.
18. Degarege A, Legesse M, Medhin G, Teklehaymanot T, Erko B. Day-to-day fluctuation of point-of-care circulating cathodic antigen test scores and faecal egg counts in children infected with *Schistosoma mansoni* in Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2014;14:210.
19. Marchese V, Beltrame A, Angheben A, Monteiro GB, Giorli G, Perandin F, et al. Schistosomiasis in immigrants, refugees and travellers in an Italian referral centre for tropical diseases. *Infect Dis Poverty.* 16 juin 2018;7(1):55.
20. Leblanc C, Pham L-L, Mariani P, Titomanlio L, El Ghoneimi A, Paris L, et al. Imported Schistosomiasis in Children: Clinical, Diagnostic Aspects And Outcome in 5 Tertiary Hospitals in France. *Pediatr Infect Dis J.* déc 2017;36(12):e349-51.
21. Belhassen-García M, Pardo-Lledias J, Pérez Del Villar L, Muro A, Velasco-Tirado V, Muñoz Bellido JL, et al. Should parasitic disease be investigated in immigrant children with relative eosinophilia from tropical and sub-tropical regions? *Paediatr Int Child Health.* févr 2017;37(1):42-5.
22. El-Ghareeb AS, Abd El Motaleb GS, Waked NM, Osman Hany Kamel N, Aly NS. Circulating cathodic antigen cassette test versus haematuria strip test in diagnosis of urinary schistosomiasis. *J Parasit Dis Off Organ Indian Soc Parasitol.* déc 2016;40(4):1193-8.
23. Coulibaly JT, N'Goran EK, Utzinger J, Doenhoff MJ, Dawson EM. A new rapid diagnostic test for detection of anti-*Schistosoma mansoni* and anti-*Schistosoma haematobium* antibodies. *Parasit Vectors.* 29 janv 2013;6:29.
24. Nausch N, Dawson EM, Midzi N, Mduluzi T, Mutapi F, Doenhoff MJ. Field evaluation of a new antibody-based diagnostic for *Schistosoma haematobium* and *S. mansoni* at the point-of-care in northeast Zimbabwe. *BMC Infect Dis.* 26 mars 2014;14:165.
25. Cnops L, Soentjens P, Clerinx J, Van Esbroeck M. A *Schistosoma haematobium*-specific real-time PCR for diagnosis of urogenital schistosomiasis in serum samples of international travelers and migrants. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2413.
26. Wichmann D, Poppert S, Von Thien H, Clerinx J, Dieckmann S, Jensenius M, et al. Prospective European-wide multicentre study on a blood based real-time PCR for the diagnosis of acute schistosomiasis. *BMC Infect Dis.* 30 janv 2013;13:55.
27. Freer JB, Bourke CD, Durhuus GH, Kjetland EF, Prendergast AJ. Schistosomiasis in the first 1000 days. *Lancet Infect Dis.* juin 2018;18(6):e193-203.
28. Herbinger K-H, Drerup L, Alberer M, Nothdurft H-D, Sonnenburg F von, Löscher T. Spectrum of imported infectious diseases among children and adolescents returning from the tropics and subtropics. *J Travel Med.* juin 2012;19(3):150-7.

29. Flux d'immigration par continent d'origine [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/flux-immigration/annee-continent/>
30. RAA-MMNA-2017.pdf[Internet].[cité01 septembre2018]. Disponible sur http://www.justice.gouv.fr/art_pix/RAA-MMNA-2017.pdf.
31. Lai Y-S, Biedermann P, Ekpo UF, Garba A, Mathieu E, Midzi N, et al. Spatial distribution of schistosomiasis and treatment needs in sub-Saharan Africa: a systematic review and geostatistical analysis. *Lancet Infect Dis.* août 2015;15(8):927-40.
32. Ismail HAHA, Hong S-T, Babiker ATEB, Hassan RMAE, Sulaiman MAZ, Jeong H-G, et al. Prevalence, risk factors, and clinical manifestations of schistosomiasis among school children in the White Nile River basin, Sudan. *Parasit Vectors.* 15 oct 2014;7:478.
33. Flux d'immigration par sexe et âge en 2015 [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/flux-immigration/sexe-age/>
34. Données statistiques issues des rapports institutionnels - InfoMIE.net [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.infomie.net/spip.php?article666>
35. Stothard JR, Sousa-Figueiredo JC, Betson M, Bustinduy A, Reinhard-Rupp J. Schistosomiasis in African infants and preschool children: let them now be treated! *Trends Parasitol.* avr 2013;29(4):197-205.
36. http://www.opnalim.org/wp-content/uploads/2014/06/Rapport_enquêtealimentationprecarité.pdf.
37. Kramer CV, Zhang F, Sinclair D, Olliaro PL. Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 août 2014;(8):1-206.
38. King CH, Olbrych SK, Soon M, Singer ME, Carter J, Colley DG. Utility of repeated praziquantel dosing in the treatment of schistosomiasis in high-risk communities in Africa: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* sept 2011;5(9):e1321.
39. Nascimento GL, Domingues ALC, Ximenes RA de A, Itria A, Cruz LN, Oliveira MRF de. Quality of life and quality-adjusted life years of chronic schistosomiasis mansoni patients in Brazil in 2015. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 mai 2018;112(5):238-44.
40. Ochodo EA, Gopalakrishna G, Spek B, Reitsma JB, van Lieshout L, Polman K, et al. Circulating antigen tests and urine reagent strips for diagnosis of active schistosomiasis in endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 mars 2015;(3):CD009579.
41. Elom JE, Odikamnoru OO, Nnachi AU, Ikeh I, Nkwuda JO. Variability of urine parameters in children infected with schistosoma haematobium in Ukawu Community, Onicha local government area, Ebonyi state, Nigeria. *Afr J Infect Dis.* 2017;11(2):10-6.
42. Barrett J, Warrell CE, Macpherson L, Watson J, Lowe P, Armstrong M, et al. The changing aetiology of eosinophilia in migrants and returning travellers in the Hospital for Tropical Diseases, London 2002-2015: An observational study. *J Infect.* oct 2017;75(4):301-8.

43. Chernet A, Utzinger J, Sydow V, Probst-Hensch N, Paris DH, Labhardt ND, et al. Prevalence rates of six selected infectious diseases among African migrants and refugees: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 avr 2018;37(4):605-19.
44. Chernet A, Kling K, Sydow V, Kuenzli E, Hatz C, Utzinger J, et al. Accuracy of Diagnostic Tests for *Schistosoma mansoni* Infection in Asymptomatic Eritrean Refugees: Serology and Point-of-Care Circulating Cathodic Antigen Against Stool Microscopy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 2017;65(4):568-74.
45. Theuring S, Friedrich-Jänicke B, Pörtner K, Trebesch I, Durst A, Dieckmann S, et al. Screening for infectious diseases among unaccompanied minor refugees in Berlin, 2014–2015. *Eur J Epidemiol*. 1 juill 2016;31(7):707-10.
46. Colley DG, Andros TS, Campbell CH. Schistosomiasis is more prevalent than previously thought: what does it mean for public health goals, policies, strategies, guidelines and intervention programs? *Infect Dis Poverty*. 22 mars 2017;6(1):63.
47. Danso-Appiah A, Minton J, Boamah D, Otchere J, Asmah RH, Rodgers M, et al. Accuracy of point-of-care testing for circulatory cathodic antigen in the detection of schistosome infection: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1 juill 2016;94(7):522-533A.
48. van Grootveld R, van Dam GJ, de Dood C, de Vries JJC, Visser LG, Corstjens PLAM, et al. Improved diagnosis of active *Schistosoma* infection in travellers and migrants using the ultra-sensitive in-house lateral flow test for detection of circulating anodic antigen (CAA) in serum. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 sept 2018;37(9):1709-16.
49. Gray DJ, Ross AG, Li Y-S, McManus DP. Diagnosis and management of schistosomiasis. *The BMJ* [Internet]. 17 mai 2011 [cité 19 sept 2018];342. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230106/>
50. François Bourdillon PM. Bulletin de veille sanitaire - N° 20 / Septembre 2016 - Spécial bilharziose. 2016;
51. Haut conseil de santé publique, avis relatif au dépistage et au traitement des infections à *S. haematobium*.
52. Kinkel H-F, Dittrich S, Bäumer B, Weitzel T. Evaluation of eight serological tests for diagnosis of imported schistosomiasis. *Clin Vaccine Immunol CVI*. juin 2012;19(6):948-53.
53. Buonfrate D, Rodari P, Brunelli D, Degani M, Ragusa A, Tais S, et al. Diagnostic study on an immunochromatographic rapid test for schistosomiasis: comparison between use on serum and on blood spot from fingerprick. *BMJ Open*. 03 2018;8(3):e019228.
54. Weerakoon KG, Gordon CA, McManus DP. DNA Diagnostics for Schistosomiasis Control. *Trop Med Infect Dis*. 1 août 2018;3(3).
55. Cnops L, Tannich E, Polman K, Clerinx J, Van Esbroeck M. *Schistosoma* real-time PCR as diagnostic tool for international travellers and migrants. *Trop Med Int Health TM IH*. oct 2012;17(10):1208-16.
56. Boissier J, Grech-Angelini S, Webster BL, Allienne J-F, Huyse T, Mas-Coma S, et al. Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):971-9.

57. Sene-Wade M, Marchand B, Rollinson D, Webster BL. Urogenital schistosomiasis and hybridization between *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma bovis* in adults living in Richard-Toll, Senegal. *Parasitology*. 6 sept 2018;1-4.
58. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. ANSES. mai 2018;
59. Dana ED, García-de-Lomas J, Bañón JL, Esteban E, Grácio MAA, González-Miras E, et al. Nueva localidad de *Bulinus truncatus* (Audouin, 1827) (Gastropoda: Planorbidae), hospedador intermediario de *Schistosoma haematobium*, y su distribución en la península Ibérica. *Graellsia*. 30 déc 2015;71(2):030.
60. Biocca E. [Mollusc vectors of schistosomiasis in Sardinia and in the Mediterranean area: taxonomy and epidemiology]. *Parassitologia*. déc 1980;22(3):247-55.

7. ANNEXES

7.1 Annexe 1 : protocole de recherche

« La bilharziose chez l'enfant à risque.
Intérêt du dépistage systématique en Ile-de-France chez
l'enfant de 3 à 18 ans et comparaison des différentes
techniques utilisées »

PROCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Etude Schistotest

Version N°1.0 du 19/02/2017

N° ID RCB : 2017-A00578-45

Investigateur Coordinateur :	Dr Claire LEBLANC Pédiatrie générale Hôpital Jean Verdier e-mail : claire.leblanc@aphp.fr
Responsable scientifique :	Pr Loïc De Pontual Pédiatrie générale Hôpital Jean Verdier Allée du 14 juillet, 93140 Bondy e-mail : loïc.de-pontual@aphp.fr Téléphone : 01 48 02 66 66

Structure chargée du suivi de la recherche : Service de Pédiatrie générale
Hôpital Jean Verdier, Allée du 14 juillet, 93140 Bondy

TABLE DES MATIÈRES

1.	<u>RESUME</u>	58
2.	<u>ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE:</u>	60
2.1.	<u>ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES RELATIVES AU DOMAINE CONCERNE</u>	60
2.2.	<u>OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</u>	61
2.3.	<u>DESCRIPTION DU OU DES ELEMENTS SUR LESQUELS PORTE LA RECHERCHE</u>	61
2.4.	<u>JUSTIFICATION DE LA DUREE DE LA RECHERCHE</u>	62
3.	<u>POPULATION CONCERNEE</u>	62
3.1.	<u>RECRUTEMENT DE LA POPULATION</u>	62
3.2.	<u>CRITERES D'ELIGIBILITE (CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION)</u>	62
4.	<u>METHODE D'OBSERVATION OU D'INVESTIGATION RETENUE</u>	63
4.1.	<u>CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL ET, LE CAS ECHEANT, CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES</u> ...	63
5.	<u>ORIGINE ET NATURE DES DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES ; JUSTIFICATION DU RECOURS A CELLES-CI</u>	63
5.1.	<u>DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES</u>	63
6.	<u>MODE DE CIRCULATION DES DONNEES :</u>	64
6.1.	<u>IDENTIFICATION DES SUJETS</u>	64
6.2.	<u>CIRCUIT DES DONNEES</u>	64
6.3.	<u>DROITS D'ACCES AUX DONNEES DES SUJETS ET DOCUMENTS SOURCES</u>	64
6.4.	<u>CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES</u>	65
7.	<u>DUREE ET MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE</u>	65
7.1.	<u>DUREE DE LA RECHERCHE</u>	65
7.2.	<u>MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES</u>	65
8.	<u>METHODES D'ANALYSE DES DONNEES</u>	65
8.1.	<u>DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES Y COMPRIS LE CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES</u>	65
9.	<u>JUSTIFICATION DU NOMBRE DE SUJET OU ANALYSE DE PUISSANCE :</u>	66
9.1.	<u>JUSTIFICATION STATISTIQUE DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON</u>	26
10.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	66

RESUME

Gestionnaire	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Titre	La bilharziose chez l'enfant à risque. Intérêt du dépistage systématique en Ile-de-France chez l'enfant de 3 à 18 ans et comparaison des différentes techniques utilisées.
Titre abrégé	Dépistage de la bilharziose chez l'enfant à risque
Responsable scientifique	Claire LEBLANC/Loïc De Pontual
Nombre de centres	5
Nombre de sujets prévus	300
Objectifs	<u>Objectif principal :</u> -Estimer la prévalence en Ile-de-France de la bilharziose chez les enfants à risque définis comme originaires ou ayant voyagés en zones d'endémie. <u>Objectifs secondaires :</u> -Comparaison des différentes méthodes diagnostiques par rapport au Western Blot -Discuter l'intérêt d'un dépistage systématique de ces enfants (instauration d'un traitement précoce, rapport coût-bénéfice)
Critères d'évaluation	Critère d'évaluation principal : - Pourcentage d'enfants positifs pour la bilharziose suivant la méthode de Western Blot Critère d'évaluation secondaire : -Performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) des différentes méthodes diagnostiques par rapport au Western Blot -Evaluation du coût-bénéfice du dépistage systématique par rapport au pourcentage d'enfants positifs pour la bilharziose dans l'étude
Méthodologie	Constitution d'une cohorte de 300 enfants originaire de pays d'endémie de la bilharziose ou ayant voyagé en zone à risque. Dépistage chez les enfants à risque lors d'une hospitalisation ou d'une consultation nécessitant une prise de sang. Le recueil des données sera fait sur un logiciel sécurisé type Wepi. A l'occasion, une Numération formule sanguine (hyperéosinophilie recherchée), sérologie Western Blot, ELISA et hématagglutination, une PCR

	selles et urine, une immuno-chromatographie sur sérum et sang, une bandelette urinaire, antigène soluble dans les urines, des examens parasitologiques des selles et des urines seront fait. Le Western Blot sera le test de référence dans cette étude.
Critères de sélection de la population	<ul style="list-style-type: none"> - enfants primo-arrivants ou ayant voyagés en zone à risque de la bilharziose - âge de 3 à 18 ans - signature du consentement éclairé par les 2 tuteurs légaux
Calendrier de la recherche	<p>Période d'inclusion : juin 2017/ juin 2018, 12mois</p> <p>Durée d'observation du patient : 1 jour</p> <p>Durée de l'étude : 12 mois</p>
Analyse statistique	<p>Le critère de jugement principal (prévalence de la bilharziose) sera analysé en exprimant le nombre et la proportion de bilharziose ainsi son l'intervalle de confiance à 95%. Ce critère sera évalué par la sérologie Western Blot.</p> <p>Les critères de jugement secondaires seront analysés par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimations des sensibilités et spécificités avec les intervalles de confiance des différents tests - Comparaison PCR, EPS, EPU, sérologie ELISA et hemagglutination, immunochromatographie sang et sérum, TDR urines. - Comparaison du coût du dépistage systématique par rapport au pourcentage d'enfants positifs à la bilharziose dans l'étude

ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE:

Etat actuel des connaissances relatives au domaine concerné

La bilharziose (du nom du parasitologue allemand Theodor Bilharz qui a découvert le parasite au Caire en 1851) est une affection parasitaire encore appelée schistosomose. Elle est due à des trématodes, vers plats, à sexes séparés, hématophages, vivant au stade adulte dans le système circulatoire des mammifères et évoluant au stade larvaire chez un mollusque d'eau douce (61). La bilharziose fait partie de la liste des maladies négligées de l'OMS (62). Deuxième parasitose après le paludisme en terme de morbi-mortalité, elle affecte plus de 200 millions de personnes dans le monde et tue entre 14 000 et 200 000 personnes par an. Ce sont 800 millions de personnes qui vivent en zone d'endémie, 120 millions qui présentent des formes symptomatiques et 20 millions qui ont des complications sévères (63). Quatre-vingt-cinq pour cent des malades se trouvent sur le continent africain, le reste se situe en Asie et en Amérique latine. Un foyer de bilharziose urinaire à *S. haematobium* a été décrit en Corse: 14 cas ont été rapportés après baignade dans la rivière Cavu. La prévalence en zone d'endémie est maximale chez l'adolescent(61).

La bilharziose est causée par 6 agents du genre schistosomiasis: *Schistosomiasis haematobium*, *mansoni*, *japonicum*, *intercalum*, *guineensis* et *mekongi*. Les deux genres les plus répandus sont *S. haematobium* et *S.mansoni*. Le patient se contamine lors de contact avec de l'eau douce envahie par la forme infestante de la bilharziose (furcocercaire), les eaux stagnantes (lacs, étangs, rivières) étant très favorables au développement des mollusques hôtes intermédiaires du schistosome (*Bulinus sp.*, *Biomphalaria sp.*, *Oncomelania sp.*, *Tricola sp.*).

Elle est responsable, à sa phase d'état, d'hématurie ou de selles glairo-sanglantes, signifiant le franchissement de la muqueuse intestinale par les œufs. Cette phase peut également être asymptomatique. Une étude européenne a retrouvé plus de 50% des bilharzioses diagnostiquées étaient asymptomatiques (64).

Elle peut devenir une maladie chronique surtout si elle se contracte tôt dans la vie du patient avec atteintes digestives (*S. mansoni*, *S. japonicum*) ou urinaires (*S.haematobium*) par accumulation de granulomes hépatiques ou vésicaux, pouvant entraîner un cancer du colon ou de la vessie(65). La bilharziose chronique fait partie en France des maladies « affectation longue durée » (66).

L'OMS recommande, dans toutes les zones d'endémie, un traitement de masse par le praziquantel, pour limiter les risques de propagation et de complications (63). Les enfants migrants en France et les enfants voyageurs échappent à ce traitement de masse et risque de développer une bilharziose chronique.

Le « gold standard » actuel du dépistage de la bilharziose est l'examen microscopique des selles (par la technique kato-katz) et des urines (après centrifugation) combiné aux sérologies par hémagglutination et ELISA avec un Western Blot de confirmation.

L'examen parasitologique des selles (EPS) et des urines (EPU) a une sensibilité peu élevée du fait de la fluctuation parasitaire (>85% de fluctuation parasitaire) nécessitant l'examen de plusieurs selles, plusieurs jours de suite et un recueil urinaire sur 24 heures(66) (7). Cette méthode est très difficilement réalisable en pratique courante et les résultats sont décevants.

Les sérologies par hémagglutination et ELISA ont une sensibilité et spécificité plus élevée. Il existe cependant des faux négatifs et cet examen ne permet pas de différencier les espèces.

La numération formule sanguine peut orienter vers une parasitose telle que la bilharziose par une hypereosinophilie, surtout en cas de bilharziose aiguë (67)

Des tests de diagnostic rapide (antigènes solubles urinaires permettant de différencier le *S. mansoni* du *S. heamatobium*, la bandelette urinaire pour l'hématurie ou (68) immunochromatographie sur sérum) sont en cours de validation (immunochromatographie sur sérum commercialisé par le laboratoire LD-Bio, actuellement).

La PCR temps réel dans les selles et dans les urines est une technique en développement qui n'est pas encore couramment utilisée en France(69).

Le dépistage de la bilharziose fait partie du bilan du primo-arrivant adulte pour permettre un traitement rapide, efficace et éviter les complications (70). Lorsque la sérologie, ou l'examen parasitologique des selles ou des urines est positif, le patient doit bénéficier d'un bilan lésionnel avec une échographie abdominale et des voies urinaires. Il sera par la suite traité par un comprimé de praziquantel renouvelé un mois plus tard, connu pour son efficacité et sa bonne tolérance(71) (72). Concernant l'enfant primo-arrivant de zone d'endémie, il n'y a aucune recommandation officielle, chaque pédiatre est ainsi libre de faire le dépistage ou non. Plusieurs études en zone d'endémie montrent l'intérêt de se pencher sur la question du dépistage avec une amélioration des techniques de diagnostics biologiques (67) (73) (74).

Objectifs de la recherche

Objectif principal

Déterminer la prévalence de la bilharziose en France chez l'enfant de 3 à 18 ans à risque, défini comme originaire ou ayant voyagé en zone à risque. La sérologie Western blot sera utilisée comme gold standard pour estimer la prévalence.

Objectifs secondaires

-Comparaison de la capacité diagnostic des nouvelles techniques : PCR, test diagnostic rapide, immunochromatographie sur sang et sérum aux techniques habituelles standards : EPS, EPU, sérologie ELISA et hemagglutination. La sérologie Western Blot sera le gold standard de l'étude. Les autres tests diagnostiques seront comparés par rapport au Western Blot.

-Discuter l'intérêt d'un dépistage systématique de ces enfants (instauration d'un traitement précoce, rapport coût-bénéfice). Le critère de jugement de cet objectif sera de comparer les coûts d'un tel dépistage systématique comparé au pourcentage d'enfants positifs pour la bilharziose dans l'étude

Description du ou des éléments sur lesquels porte la recherche

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques de la bilharziose. Actuellement, le gold standard est la sérologie ELISA avec confirmation par Western Blot et l'examen parasitologique des selles et urines (EPS/EPU).

Ces techniques ont plusieurs inconvénients. Pour l'EPS et l'EPU il existe une fluctuation parasitaire très importante imposant des examens répétés, ce qui est difficile à mettre en œuvre.

La sérologie par détection d'anticorps de type IgM ou IgG par les réactions d'hemagglutination, ou ELISA a une très bonne spécificité. Elle peut être le seul examen positif, Cependant, elle ne devient positive qu'après une période d'environ 1mois et demi après la contamination et reste de ce fait décevant en phase aigüe. Il existe des faux négatifs et, plus rarement des faux positifs (réactions croisées avec la cysticercose, la larva migrans viscérale et les filarioses, maladie auto-immune). Ces données expliquent pourquoi nous avons choisi un retour de plus de 3 mois de zone d'endémie pour ayant voyagé. Dans cette étude, la sérologie Western Blot sera utilisé comme Gold-standard pour estimer la prévalence dans la cohort et comparer les autres méthodes diagnostiques. En effet, seule la sérologie Western Blot (actuellement utilisée en cas de positivité de l'Elisa pour confirmation), est le seul examen avec une sensibilité et spécificité se rapprochant de 100%.

La technique de PCR en temps réel, est actuellement en cours d'étude dans certains pays pour le dépistage de la bilharziose. Certaines études montrent qu'elle est bien plus performante que les EPS/EPU même en zone de non endémie(75).

Certains laboratoires ont développé des tests diagnostiques rapides (TDR), particulièrement intéressants en zone d'endémie où l'électricité et les laboratoires compétents font parfois défaut.

Actuellement, il existe des tests utilisant un antigène soluble urinaire qui permet de différencier les différentes espèces de Schistosomes, cependant leur sensibilité reste faible (39% pour *S. haematobium* et 55% pour *S. Mansonii*). Les spécificités sont de 89% et 78% respectivement (68).

De nouveaux TDR par immunochromatographie sur sérum (permet la détection simultanée des IgG et des IgM anti-Schistosoma dans les sérums humains) pourrait aider le clinicien rapidement et donner la réponse en moins d'une heure avec une spécificité et sensibilité élevées. Un TDR par immunochromatographie sur sang (prélèvement au bout du doigt) est en cours d'étude et sera utilisé lors de cette étude.

Aucune étude, actuellement, n'a comparé toutes les méthodes diagnostiques disponibles.

Justification de la durée de la recherche.

Les hôpitaux de l'étude ont un recrutement majeur d'enfants à risque de bilharziose. Six mois a été estimé suffisant pour permettre le recrutement des patients, le recueil et l'analyse des données.

Les points forts de cette étude sont : l'estimation, pour la première fois, de la prévalence de la bilharziose en France chez l'enfant à risque, en vue de l'optimisation de la prise en charge sur le plan biologique et thérapeutique de cette maladie négligée selon l'OMS. Aucune étude, actuellement, n'a comparé toutes les méthodes diagnostiques disponibles.

Cette étude aura un réel bénéfice personnel, car si l'enfant a une bilharziose, il sera rappelé par le praticien, traité par le praziquantel (traitement de référence) et suivi.

POPULATION CONCERNEE

Recrutement de la population

La population de l'étude sera recrutée lors des consultations de médecine des voyages, pédiatrie générale et parasitologie, des hospitalisations ou hospitalisation de jour en pédiatrie générale.

Les centres participants seront : Hôpitaux Avicenne, Delafontaine, Jean Verdier, Robert Ballanger et Robert Debré.

Critères d'éligibilité (critères d'inclusion et de non inclusion)

Critères d'inclusion :

- Signature du consentement éclairé
- Enfant primo-arrivants ou ayant voyagés en zone à risque
- Voyage avec un retour de plus de 3 mois de la zone d'endémie
- Agé de 3 à 18 ans
- Pour les enfants ayant voyagés en zone d'endémie : au moins un contact avec de l'eau douce à risque (lac, marégaux, fleuve)

Critères de non-inclusion :

- retour de voyage de moins de 3 mois
- enfants de moins de 3 ans
- enfant ayant été traité par anti-helminthique sans bain à risque par la suite
- Voyage en zone à risque sans contact avec de l'eau douce à risque

Critères d'exclusion :

-enfant inclus n'ayant pas eu de bilan sanguin ou parasitologique des selles/urines

METHODE D'OBSERVATION OU D'INVESTIGATION RETENUE

Critère d'évaluation principal et, le cas échéant, critères d'évaluation secondaires

Le critère d'évaluation principal est le pourcentage d'enfants positifs par la sérologie Western Blot pour la bilharziose (gold standard choisi pour cette étude).

Les critères d'évaluation secondaires :

-Performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) des différentes méthodes diagnostiques : PCR, EPS, EPU, TDR urines, immunochromatographie sanguine, NFS (hypereosinophilie), bandelette urinaire. Le Western blot étant le gold standard de l'étude.

-Comparaison des coûts d'un dépistage systématique de la bilharziose chez l'enfant selon les recommandations actuelles (sérologie ELISA, Western Blot et EPS, EPU) avec le pourcentage d'enfants positifs dans l'étude.

ORIGINE ET NATURE DES DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES : JUSTIFICATION DU RECOURS A CELLES-CI

Données nominatives recueillies

Les patients en vus en consultation/hospitalisés de médecine des voyages, pédiatrie générale et parasitologie seront systématiquement proposés pour l'étude. S'ils consentent à participer à l'étude après lecture et explication de la note d'information, ils seront prélevés d'un tube EDTA de 7 ml et 2 tubes secs en plus et 3 selles et des urines de 24heures.

Les prélèvements seront faits en plus de prélèvements initialement prévus pour éviter de piquer l'enfant uniquement pour l'étude.

Le recueil des selles et des urines se fera lors de l'hospitalisation ou de la consultation. Si le recueil n'a pas pu être fait lors de cette période, il pourra être donné aux parents un pot à urine et selles à recueillir à la maison et à apporter à l'occasion d'une consultation.

Si l'enfant a une sérologie ou un examen parasitologique des selles et des urines positifs, il sera reconvoqué et bénéficiera d'un bilan lésionnel puis d'un traitement par Praziquantel. La bilharziose, parfois asymptomatique, sera donc prise à temps pour l'enfant qui ne développera pas de bilharziose chronique. Si celui-ci est déjà atteint de la phase tardive, il bénéficiera d'une prise en charge adaptée.

Une seule visite est prévue pour chaque patient. Les paramètres suivants seront analysés :

- L'âge, le sexe, la nationalité, le pays de naissance
- La date d'arrivée en France si né à l'étranger
- Les antécédents
- Le poids, la taille et les percentiles en fonction de l'âge
- Les symptômes de l'enfant, si symptômes, depuis combien de temps et depuis combien de temps après le dernier bain à risque de bilharziose
- L'examen clinique du praticien
- La bandelette urinaire sera prélevée lors de l'examen clinique
- L'immunochromatographie sur sang sera prélevé au bout du doigt du patient

- A l'issue de l'examen clinique, un prélèvement sanguin (2 tubes secs) pour les sérologies bilharziose et une Numération Formule Sanguine (1 tube EDTA de 7mL) sera fait en plus d'un prélèvement initialement prévu en plus du recueil des selles et des urines.

Toutes ces données seront recueillies dans la base de données dédiée et dans les documents de l'étude d'une façon totalement anonyme sans mention de nom et prénom du patient et en utilisant un code identifiant.

MODE DE CIRCULATION DES DONNEES :

Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante :

n° centre (3 positions numériques) - n° ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom

Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

Une liste de correspondance des codes d'identification des personnes incluses dans la recherche avec l'identité de ces personnes sera détenue et mise à jour à chaque inclusion par l'investigateur.

Circuit des données

L'anonymat des patients sera assuré par un numéro de code et leurs initiales reportés sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Les données seront saisies dans une base de données sur un cahier d'observation électronique sécurisé par un accès personnalisé uniquement sur identifiant et mot de passe.

Droits d'accès aux données des sujets et documents sources

Les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche biomédicale, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant le numéro du centre et l'ordre d'inclusion des sujets.

Le gestionnaire et la structure chargée du suivi de l'étude s'assureront que chaque personne qui se prête à la recherche n'a pas refusé à donner l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

Conservation des documents et des données

Les documents et données de la recherche seront conservés pendant 5 ans après la publication.

DUREE ET MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

Durée de la recherche

La période d'inclusion sera de 12 mois.

L'étude sera réalisée sur 12 mois.

La participation du patient sera de 1 jour

Modalités de recueil des données

Le recueil de données avec toutes les informations nécessaires à l'inclusion et à l'étude sera fait avec le médecin, l'enfant et des deux tuteurs légaux. Il sera fait idéalement sur un cahier d'observation électronique sécurisé par un accès uniquement sur identifiant et mot de passe.

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans le cahier d'observation électronique. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ce cahier de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Le cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, il doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

METHODES D'ANALYSE DES DONNEES

Description des méthodes statistiques prévues y compris le calendrier des analyses intermédiaires prévues

Le critère de jugement principal (prévalence de la bilharziose) sera analysé en exprimant le nombre et la proportion de bilharziose ainsi son l'intervalle de confiance à 95%. Ce critère sera évalué par la sérologie Western Blot.

Les critères de jugement secondaires seront analysés par :

* Estimations des sensibilités et spécificités avec les intervalles de confiance à 95% des différents tests

* Les performances (sensibilité et spécificité) des tests PCR, test diagnostic rapide, immunochromatographie sang et sérum seront comparées à celles des tests EPS, EPU, sérologie en utilisant des tests de comparaisons pour des données appariées, notamment le test de McNemar.

Comparaison du coût du dépistage systématique par rapport au pourcentage d'enfants positifs à la bilharziose dans l'étude

JUSTIFICATION DU NOMBRE DE SUJET OU ANALYSE DE PUISSANCE :

Justification statistique de la taille de l'échantillon

Le calcul du nombre de sujets nécessaire est basé sur la précision de l'intervalle de confiance de la prévalence de bilharziose. Avec un taux attendu à 10%, il faut inclure 300 patients pour obtenir un intervalle de confiance à 95% avec une précision large de 7%.

BIBLIOGRAPHIE

1. Colley D, Bustinduy A, Secor W, King C. Human schistosomiasis. - PubMed - NCBI. Lancet. 2014;383(9936):2253-64.
2. OMS/Centre des médias. Schistosomiase (bilharziose). Aide-mémoire N°115;2016(février). [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/fr>].
3. OMS. Schistosomiase: nombre de personnes traitées dans le monde en 2014. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2016;91(5):53-60.
4. Jelinek T, European Network on Imported Infectious Disease Surveillance. Imported schistosomiasis in Europe: preliminary data for 2007 from TropNetEurop. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 14 févr 2008;13(7).
5. Abdou A, Tligui M, Le Loup G, Raynal G. [A western cohort of urinary schistosomiasis]. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. sept 2012;22(10):598-601.
6. Haute Autorité de Santé. Guide maladie chronique et ALD: ALD n°4 - Bilharziose compliquée. s.l. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_609559/fr/ald-n4-bilharziose-compliquee, octobre 2007.
7. Degarege A, Legesse M, Medhin G, Teklehaymanot T, Erko B. Day-to-day fluctuation of point-of-care circulating cathodic antigen test scores and faecal egg counts in children infected with *Schistosoma mansoni* in Ethiopia. BMC Infect Dis. 2014;14:210.
8. Belhassen-García M, Pardo-Lledias J, Pérez Del Villar L, Muro A, Velasco-Tirado V, Muñoz Bellido JL, et al. Should parasitic disease be investigated in immigrant children with relative eosinophilia from tropical and sub-tropical regions? Paediatr Int Child Health. 9 janv 2016;1-4.
9. Ochodo EA, Gopalakrishna G, Spek B, Reitsma JB, van Lieshout L, Polman K, et al. Circulating antigen tests and urine reagent strips for diagnosis of active schistosomiasis in endemic areas. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(3):CD009579.
10. Meurs L, Brienens E, Mbow M, Ochola EA, Mboup S, Karanja DMS, et al. 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. 2015;9(7):e0003959.

11. Bouchaud O. [Circumstances for diagnosis and treatment of intestinal parasitosis in France]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. janv 2013;42(1):84-92.
12. Helleberg M, Thybo S. High rate of failure in treatment of imported schistosomiasis. *J Travel Med.* avr 2010;17(2):94-9.
13. King CH, Olbrych SK, Soon M, Singer ME, Carter J, Colley DG. Utility of repeated praziquantel dosing in the treatment of schistosomiasis in high-risk communities in Africa: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* sept 2011;5(9):e1321.
14. Coltart CEM, Chew A, Storrar N, Armstrong M, Suff N, Morris L, et al. Schistosomiasis presenting in travellers: a 15 year observational study at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* mars 2015;109(3):214-20.
15. Herbinger K-H, Drerup L, Alberer M, Nothdurft H-D, Sonnenburg F von, Löscher T. Spectrum of imported infectious diseases among children and adolescents returning from the tropics and subtropics. *J Travel Med.* juin 2012;19(3):150-7.
16. Cnops L, Tannich E, Polman K, Clerinx J, Van Esbroeck M. Schistosoma real-time PCR as diagnostic tool for international travellers and migrants. *Trop Med Int Health TM IH.* oct 2012;17(10):1208-16.

7.2 Annexe 2 : recueil de données

Recueil de données sur Wepi

La bilharziose chez l'enfant à risque : Intérêt du dépistage systématique de 3 à 15 ans par différentes techniques.

1/Enfant né en France : oui non

2/Pays d'origine si né à l'étranger :..... Age à l'arrivée :.....

3/Pays visités à risque de bilharziose:..... A quel âge:.....

4/Antécédents:.....

.....

.....

5/Bains à risque : oui non

6/Traitement par anti-helminthique auparavant : oui non

Clinique :

1/Age de l'enfant :.....ans

2/Poids :.....Kg.....percentile

Taille :.....cm.....percentile

3/Sexe : M F

4/symptômes : Aucun

4a/-urinaires : hématurie macroscopique dysurie pollakiurie

Infections urinaires à répétitions

4b/-digestives : selles glairosanglantes tenesme douleurs abdominales

Hépatosplénomégalie retard de croissance malnutrition

Si oui : depuis combien de temps :.....

Si oui depuis combien de temps après le dernier bain.....

5/Bandelette urinaire avec sang : oui non

Paraclinique :

1/Sérologie Hémmaglutination positive négative (taux si positif.....)

2/Sérologie ELISA : positive négative

3/Sérologie Western Blot : positive négative (bandes si positif.....)

4/EPS : positive H M négative

5/EPU : positive H M négative

6/TDR urines : positif négative

7/Immunochromatographie : positif négative

8/Hypereosinophilie : oui(...../mm3) non

Signature du consentement des parents : oui non

7.3 Annexe 3 : Consentement

NOTE D'INFORMATION destinée aux titulaires de l'exercice de l'autorité parentale recherche biomédicale impliquant des mineurs

**« La bilharziose chez l'enfant à risque.
Intérêt du dépistage systématique en France chez l'enfant de 3
à 18 ans et comparaison des différentes techniques utilisées »**

Schistotest

Cette recherche est organisée par :

Service de Pédiatrie générale Hôpital Jean Verdier
Allée du 14 juillet, 93140 Bondy

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Le Docteur.....(nom, prénom), exerçant à l'hôpital Jean Verdier, propose à votre enfant de participer à une recherche concernant la bilharziose.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

La participation de votre enfant à cette recherche est **entièrement libre et volontaire**. Si vous acceptez que votre enfant participe à cette recherche, il recevra aussi une information appropriée (en fonction de son âge et son état) de votre part et de celle du médecin-investigateur ou son représentant. Son refus éventuel sera respecté.

Pour participer à la recherche, votre enfant doit être bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Si vous refusez que votre enfant participe à cette recherche, il continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

1) Quel est le but de cette recherche ?

Cette recherche porte sur l'estimation de la prévalence de la bilharziose chez l'enfant à risque en France et la comparaison des méthodes diagnostiques, pour une mise en place d'un dépistage systématique des enfants à risque de bilharziose en France.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure 300 enfants à risque de bilharziose dans des établissements de soins. Peu reconnue, la bilharziose est une maladie due à l'infestation d'un parasite lors de baignades. On trouve ce parasite surtout dans certaines zones d'Afrique (Mali, Sénégal, Madagascar, etc.), mais il est également présent en Amérique du Sud (Brésil surtout), ainsi qu'en Asie (Chine). Après le paludisme, la bilharziose est la deuxième maladie la plus mortelle causée par un parasite. Cette maladie est plus fréquente chez les adolescentes. Elle peut être asymptomatique pendant des années avant d'évoluer vers une maladie chronique comme : la forme urinaire : sang dans les urines, infections urinaires, difficultés et douleurs à uriner, problèmes aux reins. L'évolution peut aboutir au cancer de la vessie. La forme digestive : sang dans les selles, diarrhée, douleurs

abdominales, sensations de brûlures et envie constante d'aller à la selle. L'évolution peut aboutir à une cirrhose du foie et une grosse rate. Quelque soit sa forme, elle peut également se traduire par une malnutrition, une diminution des capacités d'apprentissage et un retard de croissance.

2) En quoi consiste la recherche ?

Dans la recherche proposée, nous allons évaluer la prévalence de la bilharziose chez les enfants à risque. Votre enfant bénéficiera d'un interrogatoire et d'un examen clinique complet ainsi que des prélèvements sanguins (sérologie bilharziose avec Western Blot et immunochromatographie sur sérum) soit un prélèvement sanguin 1 tubes secs (7mL) pour les sérologies bilharziose et une Numération Formule Sanguine (1 tube EDTA) si il a besoin d'une prise de sang, urinaires et selle pour l'examen parasitologique des selles et des urines, les examens faits dans le cadre de cette recherche sont des examens de routine qui font partis de la prise en charge habituelle de votre enfant Un tube de sang supplémentaire sera prélevé à l'occasion de votre prélèvement initialement prévu.

Les échantillons sanguins seront adressés pour analyse de manière totalement anonyme.

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

La recherche durera 6 mois et la participation de votre enfant sera de 1 jour. Après la signature de votre consentement autorisant votre enfant à participer à la recherche, l'interrogatoire, l'examen clinique puis un prélèvement sanguin et il sera demandé de recueillir 1 à 3 selles et un échantillon urinaire (ou urine des 24heures) inclus si possible le jour même.

4) Quels sont les bénéfices liés à la participation de votre enfant ?

Cette étude aura un réel bénéfice personnel, car si l'enfant a une bilharziose, il sera rappelé par le praticien, traité par le praziquantel (traitement de référence) et suivi.

5) Quels sont les risques et les contraintes prévisibles ajoutés par la recherche ?

Le prélèvement sanguin, rentrant dans le cadre du soin habituel, peut entrainer une sensation désagréable transitoire au moment de la piqûre, ainsi qu'un hématome au point de ponction.

Si possible il sera demandé aux parents de faire un recueil urinaire des 24heures et de ramener l'échantillon à l'hôpital pour qu'il puisse être analysé (examen de référence), ainsi que le prélèvement des selles si non fait lors de l'examen clinique.

6) Que vous demandera-t-on ?

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette recherche, vous devrez veiller à respecter avec lui les points suivants :

- Venir aux rendez-vous avec votre enfant. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter le médecin qui le suit le plus rapidement possible.
- Revenir à l'hôpital avec les prélèvements des selles et des urines des 24heures si possible et si non fait le jour de la visite avec le pédiatre qui inclut votre enfant.

7) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de la participation de votre enfant ?

Si l'enfant a une bilharziose, il sera rappelé par le praticien, traité par le praziquantel (traitement de référence) et suivi par la suite. Le médecin qui suit votre enfant pourra décider à tout moment de l'arrêt de sa participation ; il vous en expliquera les raisons.

8) Si votre enfant participe, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le promoteur, le service de Pédiatrie Générale de Jean Verdier propose la participation de votre enfant, un traitement de ses données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales concernant votre enfant et les données relatives à ses habitudes de vie, ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, ses origines ethniques seront transmises au Promoteur de la recherche. Ces données seront identifiées par un numéro de code et ses initiales.

Si la participation de votre enfant à la recherche est arrêtée prématurément, quel qu'en soit le motif, les données recueillies antérieurement à cet arrêt seront utilisées sauf si vous indiquez au médecin de la recherche que vous ne le souhaitez pas.

9) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le Comité Local d'Ethique pour la Recherche Clinique d'Avicenne a donné un avis favorable le 24/11/2016.

10) Quels sont vos droits ?

La participation de votre enfant à cette recherche est **entièrement libre et volontaire**.

Vous disposez **d'un délai de réflexion** pour décider de la participation de votre enfant à la recherche et signer le formulaire de consentement.

Votre décision n'entraînera **aucun préjudice sur la qualité des soins** et des traitements que vous êtes en droit d'attendre pour votre enfant.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur son déroulement au médecin qui suit votre enfant.

Vous pouvez **à tout moment retirer votre consentement pour la participation de votre enfant** à la recherche sans justification, sans conséquence sur la qualité des soins, des traitements qui lui seront fournis et sans conséquence sur la relation avec son médecin. De même, votre enfant pourra à tout moment révoquer son acceptation. A l'issue de ce retrait, il pourra être suivi par la même équipe médicale.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés) vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît l'identité de votre enfant. En application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique, vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales concernant votre enfant

Le dossier médical de votre enfant restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de son traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le service Pédiatrie générale de Jean Verdier pour la recherche et soumises au secret professionnel.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux en le demandant au médecin qui suit votre enfant dans le cadre de cette recherche. Si l'enfant ayant participé à cette recherche est devenu majeur au moment où ces résultats sont disponibles, il pourra demander lui-même à être informé des résultats globaux de la recherche.

Si vous acceptez que votre enfant participe à la recherche et s'il ne s'y oppose pas, après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec son médecin, **vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document**.



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Nous soussignés,

M, M^{me}, M^{lle} (nom, prénom du titulaire de l'autorité parentale).....

M, M^{me}, M^{lle} (nom, prénom du titulaire de l'autorité parentale).....

[S'il n'existe qu'un seul titulaire de l'autorité parentale, celui-ci doit le certifier manuellement]

Je soussigné(e) M^{me}, M^{lle}, Mcertifie être le seul titulaire de l'autorité parentale

acceptons librement que notre enfant (nom, prénom, date de naissance de l'enfant).....

participe à la recherche intitulée « La bilharziose chez l'enfant à risque. Intérêt du dépistage systématique en France chez l'enfant de 3 à 18 ans et comparaison des différentes techniques utilisées. Schistotest»

organisée par le service de pédiatrie générale de l'hôpital Jean Verdier et qui nous a été proposée par le Docteur / Professeur, (nom, prénom, téléphone, service)....., médecin dans cette recherche.

- nous avons pris connaissance de la note d'information nous expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que la participation de notre enfant va impliquer,

- notre enfant a été informé et il n'a pas refusé de participer à cette recherche

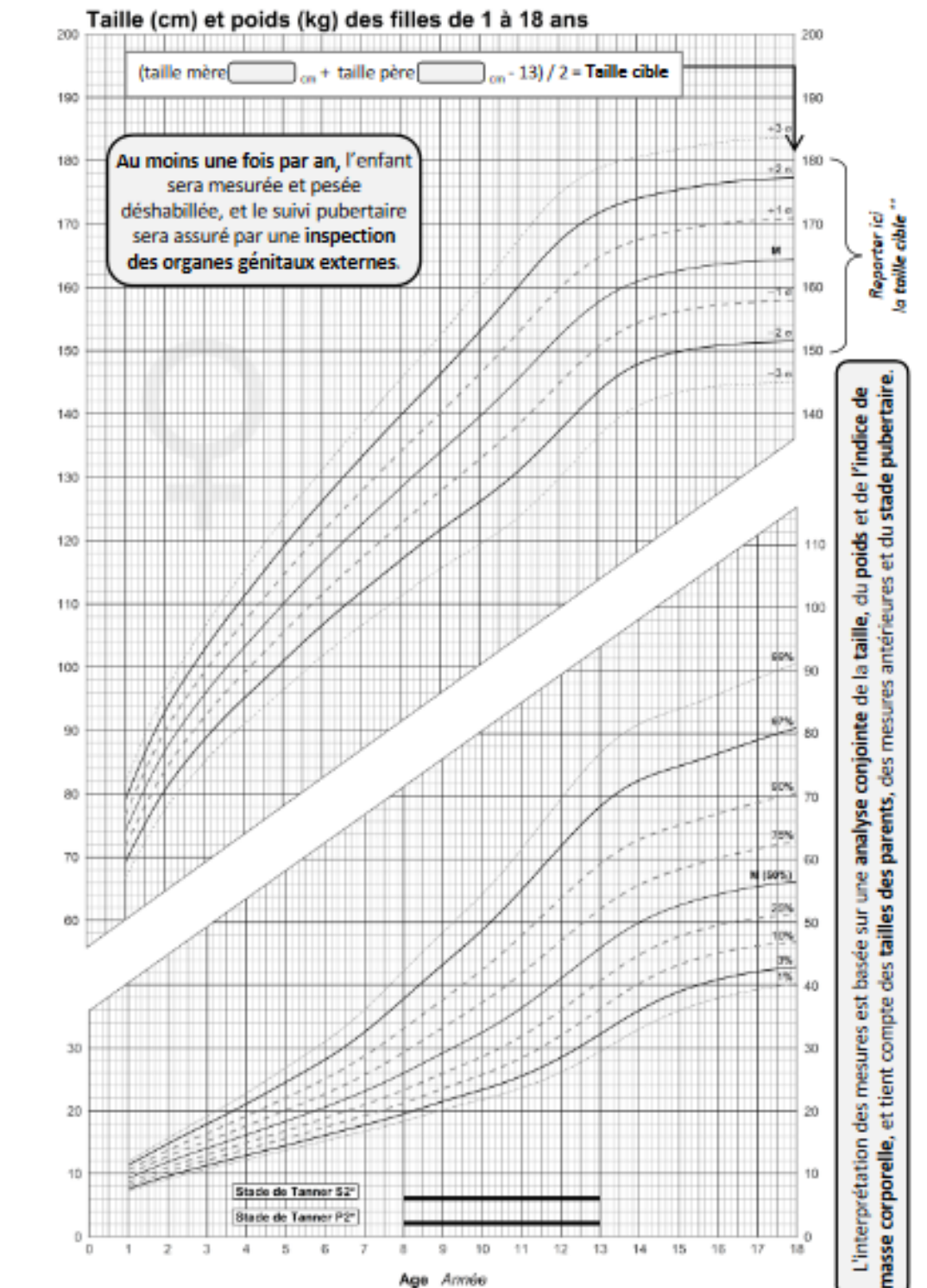
- nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions que nous souhaitons au médecin qui nous a expliqué les risques potentiels et les contraintes liées à la participation de notre enfant à cette recherche,

- nous avons reçu des réponses adaptées à toutes nos questions,

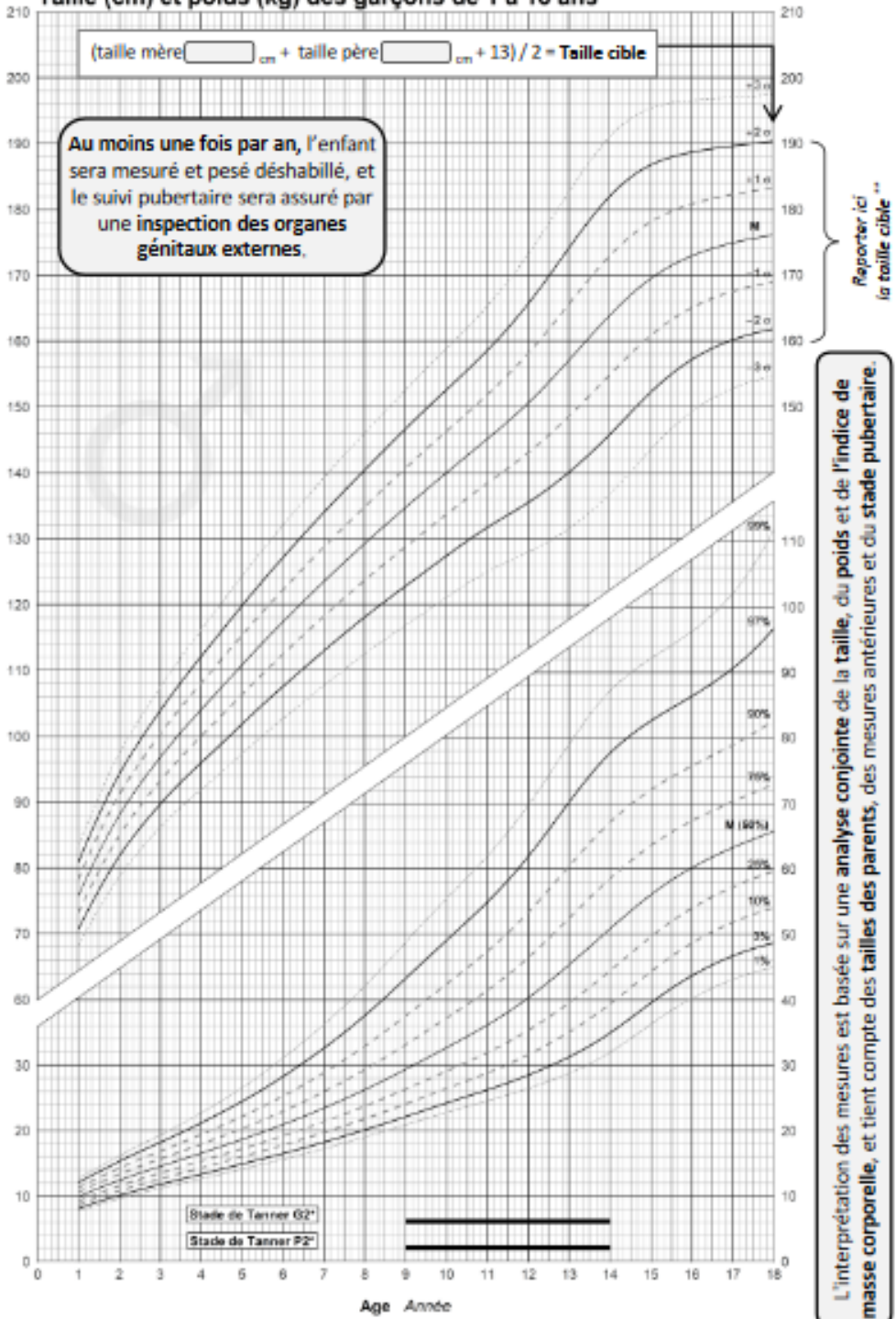
- nous avons disposé d'un temps suffisant pour prendre notre décision,

- nous avons compris que la participation de notre enfant est libre et que nous pourrions retirer notre consentement à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui lui seront prodigués. Nous indiquerons alors au médecin qui le suit, si nous souhaitons ou non que les données recueillies, jusqu'au moment de notre décision, soient utilisées,

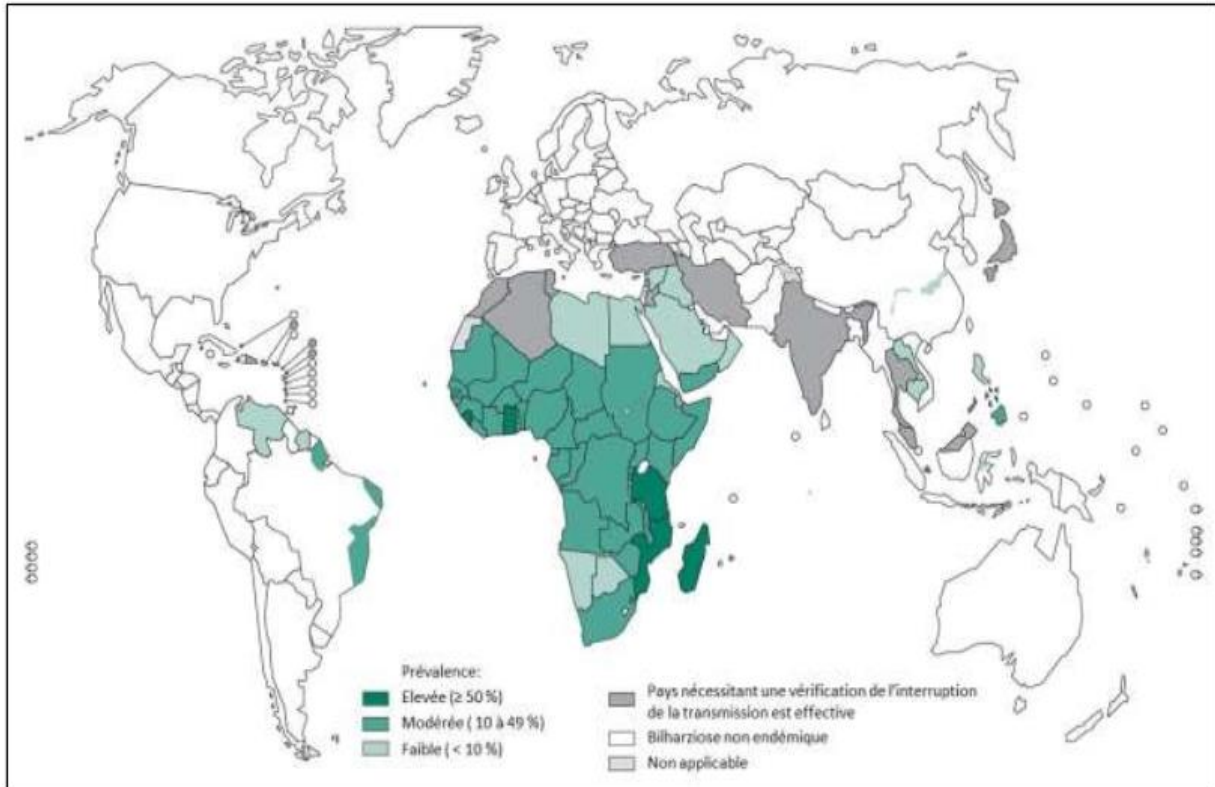
7.4 Annexe 4 : courbes de croissance



Taille (cm) et poids (kg) des garçons de 1 à 18 ans



7.5 Annexe 5 : Carte mondiale de répartition de la bilharziose



7.6 Annexe 6 : Déclaration CNIL



RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

2043391 v 0

du 10 mars 2017

Madame LEBLANC Claire
HOPITAL JEAN VERDIER
AVENUE DU 14 JUILLET
93143 BONDY CEDEX

A LIRE IMPERATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « Informatique et libertés », consultez le site Internet de la CNIL : www.cnil.fr

Organisme déclarant

Nom : HOPITAL JEAN VERDIER

Service :

Adresse : AVENUE DU 14 JUILLET

Code postal : 93143

Ville : BONDY CEDEX

N° SIREN ou SIRET :

267500452

Code NAF ou APE :

8610Z

Tél. : 01 48 02 63 85

Fax : 01 48 02 63 31

Traitement déclaré

Finalité : OBJECTIF PRINCIPAL: ESTIMER LA PRÉVALENCE DE LA BILHARZIOSE CHEZ LES ENFANTS À RISQUE DÉFINIT COMME ORIGINAIRES OU AYANT VOYAGÉS EN ZONES D'ENDÉMIE. OBJECTIFS SECONDAIRES : -COMPARAISON DES DIFFÉRENTES MÉTHODES DIAGNOSTIQUES PAR RAPPORT AU WESTERN BLOT -DISCUTER L'INTÉRÊT D'UN DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DE CES ENFANTS (INSTAURATION D'UN TRAITEMENT PRÉCOCE, RAPPORT COÛT-BÉNÉFICE)

Fait à Paris, le 10 mars 2017
Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

7.7 Annexe 7 : Avis CLEA



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



Bobigny, le 24.11.2016



CHU AVICENNE

125 rue de Stalingrad
93009 BOBIGNY Cedex

CLEA

Comité Local d'Éthique pour la
Recherche Clinique des HUPSSD
Avicenne-Jean Verdier-René Muret

Président :

Dr C. Bloch-Queyrat

Membres permanents :

Pr R. Dhote

Pr G. Falgarone (VP)

Objet : Réunion du **CLEA** -

Lieu : CRC

Participants :

Robin Dhote, chef de service Médecine Interne hôpital Avicenne, (P)
Coralie Bloch-Queyrat, PH URC HUPSSD, VP

Le comité CLEA du 25.11.2016 a donné un avis favorable pour les recherches :

1-La bilharziose chez l'enfant à risque.
Intérêt du dépistage systématique en France chez l'enfant de 3 à 18 ans et comparaison des différentes techniques utilisées»
Dépistage de la bilharziose chez l'enfant à risque

2- Etude d'une série française sur 5 ans de bilharziose aigüe et chronique chez l'enfant.

Ces recherches doivent être anonymisées, et présentées comme telle dans les protocoles
Une lettre d'information aux patients est conseillée

Protocole numéro : CLEA-2015-020