

L'hypertension portale des schistosomoses : "une entité originale meurtrière".

F. Klotz

Chaire de médecine tropicale, EAASSA- Val de Grâce, Paris, France. E-mail : francis.klotz@libertysurf.fr

Manuscrit n°DK/12 a. 6ème congrès international francophone de médecine tropicale "Santé et urbanisation en Afrique"(Dakar, octobre 2001). Accepté le 9 avril 2002.

Summary: The portal hypertension of schistosomiasis: an original killing entity?

In some regions of Africa, Middle-east and Asia, portal hypertension is caused most frequently by bilharziasis far more than by post-hepatic or alcoholic cirrhosis.

All schistosomiasis induce hepatic affection, consequence of the eggs embolization in the vessels endings of the portal system, but only Schistosoma mansoni and Asian bilharziasis mainly the Schistosoma japonicum are the cause of severe sequelar fibrosis responsible for a particular portal hypertension.

This portal hypertension is original anatomopathologically and physiopathologically. The perivascular concentric fibrosis localised in the portal space is an anatomopathological sequela of bilharzious granulomas outlining embolized eggs. This "stem pipe" aspect constitutes a presinusoidal block inducing a severe portal hypertension without hepatic lobule affection.

The recent medical advances regarding this pathology lie in the understanding of the responsible immune mechanisms, the diagnosis and follow-up thanks to ecographic codification of lesions, the complications treatment through varix endoscopic ligature or portal vein derivation.

Treatment by praziquantel remains justified together with health education, improving living standard and hopes placed in the future vaccination campaigns associated with medical treatment in endemic areas.

Résumé :

Dans certaines régions d'Afrique, du Moyen-Orient et d'Asie, la bilharziose est la cause la plus fréquente de l'hypertension portale, loin devant les cirrhoses posthépatitiques ou alcooliques.

Toutes les schistosomoses entraînent une atteinte hépatique, conséquence de l'embolisation des œufs dans les terminaisons des vaisseaux du système porte, mais seul Schistosoma mansoni et les bilharzioses asiatiques avec essentiellement Schistosoma japonicum sont à l'origine d'une fibrose hépatique séquellaire sévère, responsable d'une hypertension portale particulière.

Cette hypertension portale est originale sur le plan anatomopathologique et physiopathologique. La fibrose périvasculaire concentrique siègeant dans les espaces portes est une séquelle anatomopathologique des granulomes bilharziens cernant les œufs embolisés. Cet aspect en "tuyaux de pipe" réalise un bloc présinusoidal créant une hypertension portale sévère sans atteinte du lobule hépatique.

Les avancées récentes concernant cette pathologie sont: la compréhension des mécanismes immunitaires responsables, le diagnostic et le suivi grâce à la codification échographique des lésions, le traitement des complications par ligature endoscopique des varices ou dérivation porto-cave.

Le traitement médical par le praziquantel reste de mise, associé à l'éducation sanitaire, à l'amélioration du niveau de vie et aux espoirs que font naître les futures campagnes de vaccination couplées à la prise médicamenteuse dans les zones d'endémie.

**portal hypertension
schistosomiasis
"stem pipe" fibrosis
bilharzious granuloma**

**hypertension portale
schistosomose
granulome bilharzien
fibrose en "tuyaux de pipe"**

Introduction

Dans certaines régions d'Afrique, du Moyen Orient et d'Asie, les schistosomoses (ou bilharzioses) sont la cause la plus fréquente de l'hypertension portale, loin devant les cirrhoses post-hépatitiques ou alcooliques.

Cette hypertension portale d'origine parasitaire est originale sur le plan anatomo-pathologique et physiopathologique. Les moyens thérapeutiques pour combattre ses complications sont classiques. La prévention est possible; elle passe par l'éducation sanitaire et la lutte contre le sous-développement.

Rappel épidémiologique

Les schistosomes sont des plathelminthes hématophages; Parmi les cinq espèces pathogènes pour l'homme, *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* et *S. mekongi* ont un tropisme électif hépatique. La répartition géographique est tropicale (tableau I).

L'homme est l'hôte définitif. Les vers adultes vivent dans le système veineux porte. Les femelles pondent des œufs dans les plexus veineux splanchniques, avec un territoire préférentiel pour chaque espèce: mésentérique inférieur pour *S. mansoni*,

Tableau I.

Caractères épidémiologiques et atteintes viscérales des schistosomoses.
Epidemiological characters and visceral affections of schistosomiasis.

espèce	<i>S. japonicum</i>	<i>S. mekongi</i>	<i>S. mansoni</i>	<i>S. intercalatum</i>	<i>S. haematobium</i>
zone d'endémie	Chine Indonésie Philippines	Cambodge, Laos rives du Mékong	Proche Orient, Afrique intertropicale Madagascar, Caraïbes Amérique du Sud	Afrique équatoriale	Afrique du Nord Afrique subsaharienne Madagascar
hôte intermédiaire	<i>Oncomelania hupensis</i>	<i>Tricola aperta</i>	<i>Biomphalaria</i>	<i>Bulinus forskalii</i>	<i>Bulinus</i> sp.
aspect de l'œuf	arrondi L 60 à 80 µm l 45 à 55 µm éperon petit, latéral	rond L 55 à 77µm l 45 à 75 µm éperon petit, latéral	ovalaire L 115 à 175 µm l 40 à 60 µm éperon grand, latéral	losangique L 140 à 240µm l 50 à 80 µm éperon grand, terminal	ovalaire L 120 à 170 µm l 40 à 60 µm éperon grand, terminal
atteintes viscérales :					
foie	+++	+++	++	+	+
colon	++	++	+++	++	+
appareil uro-génital	-	-	-	+	+++
ectopiques	+++	+++	++	-	++

mésentérique supérieur pour *S. japonicum* et *S. mekongi*, vésico-génital pour *S. haematobium* et hémorroïdaire pour *S. intercalatum*.

Les œufs ont deux destinées possibles : le milieu extérieur, après avoir traversé la paroi des organes creux où ils induisent une réaction granulomateuse et le foie où ils s'embolisent après avoir été entraînés dans le courant veineux portal. Dans le milieu extérieur, les œufs vont éclore dans l'eau douce et libérer un embryon (le miracidium) qui doit trouver rapidement un hôte intermédiaire obligatoire et spécifique de l'espèce (mollusque d'eau douce). Après une maturation de quelques semaines, plusieurs milliers de furcocercaires sont émis dans l'eau. Elles ont deux jours pour rencontrer un hôte définitif. Elles pénètrent activement la peau immergée de l'homme et deviennent des schistosomules qui, après un cheminement dans le cœur et les poumons, viennent finir leur maturation dans le système veineux porte intra-hépatique. Les adultes peuvent y vivre entre 5 et 30 ans.

L'homme se contamine par contact avec une eau douce et tranquille, lors de travaux agricoles ou ménagers, ou de loisirs. Il n'y a pas d'immunité naturelle contre les schistosomes pouvant infecter l'homme. Il a été décrit une immunité acquise, responsable d'une protection partielle notée chez l'adulte en zone d'endémie, limitant le taux de réinfection sans détruire les vers adultes. Cette résistance est liée à la présence d'anticorps protecteurs et à l'absence d'anticorps bloquants (4) induits par les antigènes ovulaires solubles mais actifs par réaction croisée sur les schistosomules. Les médiateurs de la réponse immune sont des anticorps thymodépendants agissant par cytotoxicité cellulaire. Les IgE jouent un rôle d'activation de différents médiateurs, essentiellement les macrophages, les éosinocytes et les plaquettes dont l'activité cyto-toxique IgE dépendante a été mise en évidence expérimentalement (6). L'existence de shunts porto-caves extra-hépatiques pourrait également intervenir dans la résistance à la réinfection.

Physiopathologie et anatomie pathologique

Physiopathologie

Elle est dominée par l'embolisation des œufs au niveau des veinules portes et par l'importance de la réaction immunitaire locale.

La ponte débute un à deux mois après la transmission. Environ la moitié des œufs vont gagner le foie où ils vont s'emboliser dans les veinules de petit calibre. Il existe une corrélation entre l'intensité de la ponte ovulaire et l'importance des lésions hépatiques (15). Un comptage de plus de 400 œufs par gramme de selles serait un facteur de mauvais pronostic (19). La sécré-

tion par le miracidium de substances protéolytiques et cytotoxiques est à la base du pouvoir pathogène des œufs.

Le granulome est la lésion élémentaire spécifique de la bilharziose-maladie. C'est l'expression de la réaction d'hypersensibilité retardée développée au contact des antigènes ovulaires (3). Les lymphokines sécrétées par les lymphocytes T recrutent différents types de cellules (macrophages, éosinophiles, histiocytes) pour constituer la réaction granulomateuse. Les lymphocytes T suppresseurs modèleraient la réponse granulomateuse par l'intermédiaire du "*T suppressor effector factor*" (Tsef) (23). L'action des éosinophiles sur les œufs se fait par le relargage de l' "*eosinophilic major basic protein*" (EMBP) (14). Le rôle toxique des œufs est à l'origine d'altérations endothéliales avec fuite plasmatique et remaniement péri-vasculaire aggravant les lésions (11). À terme, les œufs sont détruits et des cellules géantes de type Muller apparaissent, entourant la coque et les débris ovulaires et précédant l'évolution vers la fibrose avec neovascularisation.

La fibrose qui succède à la réaction granulomateuse caractérise la bilharziose hépatique. Elle débute autour des granulomes où il existe une activité de synthèse du collagène importante (9). Le processus fibrogène respecte l'architecture lobulaire du foie qu'il accentue sans formation de nodules de régénération. Sa topographie périportale engainant les vaisseaux rend compte de l'aspect "en tuyaux de pipe" décrit par SYMMERS (26).

L'hypertension portale est la conséquence directe de cette fibrose péri-vasculaire oblitérant le réseau veineux portal. Il s'agit d'un modèle de bloc présinusoidal respectant le système centrolobulaire. Il peut exister un certain degré de bloc sinusoidal en rapport avec un dépôt de collagène dans l'espace de Disse. Des shunts artério-veineux intra-spléniques pourraient aggraver l'hypertension portale (15). Il a été retrouvé chez ces malades une augmentation de l'index cardiaque avec baisse des résistances vasculaires périphériques et augmentation du débit sanguin de la veine azygos (8). Il a également été noté une augmentation du flux sanguin splénique et une hypertension artérielle pulmonaire, cette dernière étant aggravée par l'administration de propanolol (21).

Anatomie pathologique du foie

L'atteinte hépatique est anatomiquement constante quelle que soit l'espèce de schistosomose en cause mais à des degrés divers. Elle est rapide et grave pour *S. japonicum* et *S. mekongi*, fréquente et sévère pour *S. mansoni*, fréquente et bénigne pour *S. intercalatum*, rare et bénigne pour *S. haematobium* (16). Macroscopiquement, le foie est augmenté de volume, surtout à gauche. Il est de coloration brun foncé à cause du dépôt de pigment bilharzien. Sa surface est d'aspect variable. Dans les formes évoluées, on peut noter un aspect lobulé, voire "marqueté" avec, à l'extrême, des images faussement macronodulaires. À la

coupe, la fibrose périportale en tuyaux de pipe apparaît nettement.

Microscopiquement, on note la présence de granulomes multiples entourant des œufs plus ou moins identifiables. La fibrose détruit progressivement les structures normales de l'espace porte. Au début, les parois des veinules sont simplement épaissies. En fin d'évolution, il existe un bloc fibreux paucicellulaire. Des lésions des ductules biliaires peuvent être observées à un stade précoce (27). Un pigment de nature lipofuscinique peut se déposer en mottes dans les granulomes et la fibrose. Le lobule hépatique est toujours respecté. On n'observe jamais de nodules de régénération. La microscopie électronique peut révéler des lésions fibreuses des sinusoides.

Clinique et biologie. Évolution

L'atteinte hépatique est tardive, ne survenant qu'à la phase de focalisation viscérale, qui est elle-même précédée de deux autres phases :

- la phase d'infection cercarienne correspondant à la pénétration transcutanée des furcocercaires, pouvant se manifester de manière inconstante par une dermatite allergique d'allure urticarienne suivant le bain infectant ;

- la phase d'invasion, débutant deux à dix semaines plus tard ; elle peut se caractériser par une fièvre élevée (fièvre de safari) souvent associée à une toux, de l'urticaire, des douleurs articulaires et musculaires. L'examen peut retrouver une hépatosplénomégalie. Cette phase peut durer jusqu'à douze semaines mais est très souvent silencieuse.

La phase de focalisation hépatique peut être révélée par une hépatosplénomégalie, une altération de l'état général ou par une hémorragie digestive haute par rupture de varices œsophagiennes. Parfois c'est l'échographie hépatique qui permettra de découvrir des signes évocateurs lors du bilan lésionnel d'un bilharzien.

Apport des examens paracliniques pour le diagnostic de la schistosomose

Les examens non spécifiques peuvent contribuer à orienter le diagnostic et à préciser la sévérité de l'atteinte. Une hyperéosinophilie sanguine peut être retrouvée. Une cytopénie est le témoin d'un hypersplénisme. L'exploration fonctionnelle hépatique est peu perturbée. Il peut exister une élévation des phosphatases alcalines et une hypergammaglobulinémie. Les transaminases sont le plus souvent normales. L'insuffisance hépatocellulaire est rare ; elle doit orienter vers une pathologie associée, le plus souvent virale.

Les examens spécifiques vont mettre en évidence les stigmates de la bilharziose. L'examen parasitologique des selles simple a une sensibilité insuffisante que pallie une étude après concentration et la répétition des examens de selles. En effet, la densité parasitaire dans les excréta est faible et l'émission des œufs discontinue. La méthode d'enrichissement de Kato, simple et utilisable lors d'enquêtes épidémiologiques, est la plus pertinente. Elle permet en outre de rendre un résultat semi-quantitatif (24).

La rectosigmoïdoscopie peut montrer des lésions macroscopiques évocatrices du diagnostic dans 50 % des cas, spécifiques, à type de granulations blanchâtres de différente taille ou de polypes bilharziens, ou non spécifiques, à type d'hyperhémie, de suffusions hémorragiques ou d'ulcérations. Ce sont les biopsies rectales examinées à l'état frais après dilacération qui vont montrer la présence d'œufs de schistosomes avec une sensibilité de 95 % pour 3 prélèvements. Le

type, le nombre d'œufs par champ et leur vitalité peuvent être appréciés (17).

Le sérodiagnostic par la technique ELISA est actuellement la méthode de choix avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 95 %.

Des techniques de diagnostic précoce permettant de mettre en évidence des antigènes circulants sont en cours de validation : antigènes sériques CCA (circulating cationic antigen) et urinaires CAA (circulating anodic antigen) (1).

Apport des examens para-cliniques au pronostic de l'hypertension portale bilharzienne

Une fois le diagnostic de schistosomose établi, le degré de l'atteinte hépatique peut être précisé grâce à l'échographie. Les principaux critères diagnostiques sont représentés par un élargissement échogène des parois de la veine porte et surtout un épaississement des branches portes intrahépatiques, réalisant des bandes denses rayonnant du hile à la périphérie du foie sous forme de rails à zone centrale hypoéchogène correspondant à la lumière vasculaire. Un épaississement de la paroi vésiculaire variant de 15 à 30 mm sans autre anomalie des voies biliaires peut être constaté.

Des classifications ont été élaborées pour quantifier l'importance des anomalies. Elles ont l'inconvénient d'être fondées sur des mesures subjectives dépendantes de l'opérateur.

La classification mise au point par un groupe de travail de l'OMS au Caire en 1991 prend en compte des anomalies d'échostructure du parenchyme hépatique et des anomalies liées à l'hypertension portale. Elle se distribue en quatre stades. La frontière entre les deux premiers stades est bien difficile à établir (grade 0 et 1) (18). Elle explique les disparités des études réalisées en Afrique noire (13). Le critère le plus fiable paraît cependant être la mesure de l'épaisseur des branches portales périphériques qui semble corrélée avec la gravité de la maladie (grade 0 : normal, grade 1 : 3 à 5 mm, grade 2 : 6 à 7 mm, grade 3 : supérieur à 7 mm). Une classification plus complexe faisant intervenir des déviations standards rapportées au groupe ethnique concerné a été établie lors d'une nouvelle réunion au Niger en 1996 (22). Elle fait intervenir des éléments d'appréciation subjective tels que la notion de "structures hyperéchogènes périphériques" et de "veines collatérales" qui entraîne une certaine imprécision des résultats (18). Il faut donc se résoudre à parler d'aspect échographique évocateur d'hypertension portale bilharzienne modérée ou sévère.

L'endoscopie digestive haute montrant l'importance des varices œsophagiennes et de la gastropathie d'hypertension portale est un bon élément pour juger de la gravité de l'hypertension portale.

Les critères de gravité impliquant un geste instrumental endoscopique ou chirurgical sont : la notion d'hémorragie digestive, de varices volumineuses avec des signes rouges, d'épaississement des branches portales, d'augmentation des rapports veine porte sur taille du malade (2).

Évolution

La gravité de l'hypertension portale bilharzienne réside bien sûr dans ses complications.

Les hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes dans des régions le plus souvent peu médicalisées font le pronostic vital de l'affection. Une volumineuse splénomégalie peut être source d'hypersplénisme et d'éventuelles complications mécaniques pouvant faire indiquer un geste chirurgical. L'insuffisance hépatocellulaire est rare, tardive et

inconstante. Elle peut être favorisée par une dérivation portale chirurgicale, mais elle doit surtout faire rechercher une hépatopathie chronique virale associée.

La dégénérescence cancéreuse du foie bilharzien est l'objet de controverses. La fréquence du carcinome hépato-cellulaire semble être uniquement en rapport avec le haut niveau de prévalence d'infection chronique par le virus de l'hépatite B dont la distribution géographique est souvent identique (16).

Certaines manifestations, telle que l'atteinte néphrologique (glomérulonéphrite à dépôts d'IgA), sont associées à l'atteinte hépatique.

Certaines localisations bilharziennes sont favorisées par les shunts porto-systémiques, conséquences de l'hypertension portale: localisation pulmonaire avec hypertension artérielle pulmonaire par migration des œufs et embolisation de ceux-ci dans les artères, créant une artérite granulomateuse; localisations cutanées avec lésions papulaires en bouquets, ou papillomateuses, au niveau du thorax et du périnée (12); localisations neurologiques centrales exceptionnelles (20).

Traitement

Traitement antiparasitaire

Quel que soit le stade du diagnostic de la bilharziose, le traitement antiparasitaire est nécessaire. Le praziquantel (Biltricide®) est actuellement le schistosomicide de référence. Il est commercialisé sous forme de comprimés à 600 mg et administré à la posologie de 40 à 60 mg/kg en une seule prise selon l'espèce de schistosome. Les effets secondaires sont mineurs à type de troubles digestifs. Il semble exister actuellement des phénomènes de résistance ou au moins de moindre sensibilité des schistosomes au praziquantel dans certaines régions d'endémie. Le métabolisme de la molécule serait moins efficace chez les malades se réinfestant rapidement (10).

La deuxième molécule qui peut être employée est l'oxamniquine (Vansil®). Elle agit essentiellement sur la fécondité de *S. mansoni*. Elle se présente sous la forme de gélules à 250 mg. La posologie usuelle est de 15 à 20 mg/kg en prise unique. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte et l'insuffisant rénal.

Traitement de l'hypertension portale

L'endoscopie digestive haute réalisée lors du bilan d'une schistosomose hépatique ou lors d'une hématomérose peut mettre en évidence des varices œsophagiennes volumineuses qui pourront être traitées soit par sclérose, soit par ligature, selon les habitudes du centre de référence. Il ne semble pas y avoir de différence significative de résultats entre les deux méthodes (25). Un traitement par bêtabloqueurs de type propranolol sera mis en place seul ou en adjuvant du geste instrumental en l'absence de contre-indication.

En cas de récurrence hémorragique ou d'éloignement du malade de structures médicalisées, ce qui est quasiment toujours le cas, un traitement chirurgical est couramment proposé en l'absence d'hépatopathie alcoolique ou virale chronique associée. Une anastomose porto-cave peut être réalisée. Elle est le plus souvent bien tolérée en l'absence d'insuffisance hépato-cellulaire. Deux types d'interventions peuvent être réalisées: soit l'anastomose spléno-rénale distale avec conservation de la rate selon la technique de Warren, soit la dévascularisation oeso-gastrique associée à une splénectomie qui donnerait moins d'encéphalopathie hépatique secondaire (7).

Traitement préventif

Les essais vaccinaux à base d'un antigène cible enzymatique, la 28GST, ont débuté et paraissent concluants chez l'animal, déclenchant une réaction de cytotoxicité dépendant d'anticorps au niveau du ver et entraînant sa mort. Les premiers essais réalisés sur l'homme infecté par *S. mansoni* ou *S. haematobium* paraissent prometteurs (5). Ce vaccin original, couplé au traitement de masse par le praziquantel, devrait permettre une réduction notable de l'incidence de l'infection dans les zones d'endémie.

L'éducation sanitaire visant à éviter le contact de la peau avec l'eau douce contaminée et à lutter contre le péril fécal ainsi que l'amélioration du niveau de vie font partie des éléments déterminants de la lutte contre l'endémie bilharzienne.

Références bibliographiques

1. AL SHERBINY MM, OSMAN AM, HANCOCK K, DEELDER AM & TSANG VC - Application of immunodiagnostic assays: detection of antibodies and circulating antigens in human schistosomiasis and correlation with clinical finding. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 960-966.
2. BONNARD P, KALACH N, CADRANEL JF, REMOUÉ F, RIVEAU G & CAPRON A - Manifestations digestives et hépatiques de la bilharziose. *Gastroenterol Clin Biol*, 2000, **24**, 409-419.
3. BOROS DL - Immunoregulation of granuloma formation in murine schistosomiasis mansoni. *Ann NY Acad Sci*, 1986, **465**, 313-323.
4. BUTTERWORTH AE, BENSTED-SMITH R, CAPRON A *et al.* - Immunity in human schistosomiasis mansoni: prevention by blocking antibodies of the expression of immunity in young children. *Parasitology*, 1987, **94**, 281-300.
5. CAPRON A - Schistosomiasis: forty years war on the worm. *Parasitol Today*, 1998, **14**, 379-384.
6. CAPRON A, DESSAINT JP, CAPRON M & BAZIN H - Specific IgE antibodies in immune adherence of normal macrophage to *Schistosoma mansoni* schistosomules. *Nature*, 1975, **253**, 474-475.
7. CONN HO - Randomized comparison of three types of surgery in schistosomal portal hypertension: many fewer answers than questions. *Hepatology*, 1994, **20**, 526-528.
8. DENIÉ C, VACHIEREY F, ELMAN A, SOUPIRON T, GADANO A, *et al.* - Systemic and splanchnic hemodynamic changes in patients with hepatic schistosomiasis. *Liver*, 1996, **16**, 309-312.
9. DUNN M & KAMEL R - Hepatic schistosomiasis. *Hepatology*, 1981, **1**, 653-661.
10. FALLON PG, STURROCK RF, NIANG AC & POLMAN K - Short report: diminished susceptibility to praziquantel in Senegal isolate of *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 167-170.
11. GRIMAUD JA & BOROJEVIC R - Portal fibrosis: intrahepatic portal vein pathology in chronic human schistosomiasis mansoni. *J Submicrosc Cytol*, 1986, **18**, 783-793.
12. GROSSETETE G, DIABATE I, PICHARD F, KEITA S, VIGNON M & MEYRAN M - Manifestations cutanées des bilharzioses. A propos de 24 observations au Mali. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **82**, 225-232.
13. HOUSTON S, MUNJOMA M, KANYIMO K, DAVIDSON RN & FLOMERDEW G - Use of ultrasound in a study of schistosomal periportal fibrosis in rural Zimbabwe. *Acta Trop*, 1993, **53**, 51-58.
14. KHEPART GM, ANDRADE ZA & GLEICH GJ - Localization of eosinophil major basic protein onto eggs of schistosomiasis mansoni in human pathologic tissue. *Am J Pathol*, 1988, **133**, 389-396.
15. KLOTZ F, DEBONNE JM & MARTET G - La bilharziose hépatique. *Ann Méd Int*, 1991, **142**, 131-139.
16. KLOTZ F, DEBONNE JM & MARTET G - Bilharziose hépatique. *Encycl. Méd. Chir. Hépatologie*, Editions techniques, Paris, 1995, 7-030-A-10-6p
17. KLOTZ F, DEBONNE JM, WADE B, DIALLO A & MBAYE PS - Le côlon bilharzien. *Acta Endoscopica*, 1996, **26**, 1-7.

18. LANUIT R, KLOTZ F, DELÈGUE P, RIVEAU G & CAPRON A - Intérêt de l'échographie hépatosplénique dans la surveillance de l'endémie à *Schistosoma mansoni*. *Méd Trop*, 1996, **56**, 271-274.
19. LEHMANN JS, MOTT KE & MORROW RH Jr. - The intensity and effects of infection with *Schistosoma mansoni* in a rural community in north eastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 1976, **25**, 285-294.
20. MARCIAL-ROJAS RA & FIOLE RE - Neurologic complications of schistosomiasis. *Ann Intern Med*, 1963, **59**, 215-230.
21. MIES S, NETO OB, BEER A Jr, BAIA CE, ALFIERI F Jr *et al.* - Systemic and hepatic hemodynamics in hepatosplenic Manson's schistosomiasis with and without propranolol. *Dig Dis Sci*, 1997, **42**, 751-761
22. OMS - Niamey Working Group (1999). *Ultrasound in schistosomiasis. A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity*. WHO/TDR/SCH/Ultrasound. Geneva. Switzerland 2000
23. PERRIN PJ, PRYSTOWSKY MB & PHILIPPS S - The molecular basis of granuloma formation in schistosomiasis. Analogies of a T cell-derived suppressor effector factor to the cell receptor. *J Immunol*, 1989, **142**, 985-991.
24. PETERS PA, EL ALAMY M, WARREN KS & MAHMOUD AA - Quick Kato smear for field quantification of *Schistosoma mansoni* eggs. *Am J Trop Med Hyg*, 1980, **29**, 217-219.
25. SIQUEIRA ES, ROHR MR, LIBERA ED, CASTRO RR & FERRARI AP - Band ligation or sclerotherapy as endoscopic treatment for oesophageal varices in schistosomal patients: results of a randomized study. *HPB Surg*, 1998, **11**, 27-32.
26. SYMMERSW - Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of ova of bilharzia *haematobium*. *J Pathol Bacteriol*, 1904, **9**, 237-239.
27. VIANNA MR, GAYOTTO LC, TELMA R. *et al.* - Intrahepatic bile duct changes in human hepatosplenic schistosomiasis *mansoni*. *Liver*, 1989, **9**, 100-109.

