



EVALUATION DE LA MORBIDITE DUE A L'INFESTATION
PAR FASCIOLA HEPATICA : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE¹

Table des matières

	<u>Pages</u>
1. Introduction	3
2. Etiologie de la maladie et cycle évolutif du parasite	3
2.1 Les douves adultes	4
2.2 Les oeufs	4
2.3 Les miracidiums et les mollusques hôtes intermédiaires, les sporocystes, les rédies et les cercaires	4
2.4 Les métacercaires	5
3. Situation épidémiologique dans les pays d'endémie	5
3.1 Cas notifiés par différents pays au cours des vingt dernières années	5
3.2 Caractéristiques épidémiologiques	7
4. Anatomopathologie	9
4.1 Pathogénie	9
4.2 Immunité	9
4.3 Les différents organes atteints	10
4.3.1 Le foie et les voies biliaires	10
4.3.2 Autres lésions	11
5. Manifestations cliniques	12
5.1 Période d'incubation	12
5.2 Période "prépatente"	12

¹ Cette mise au point bibliographique fait partie d'une série de documents (WHO/SCHISTO/83.68-69-70-71, 87.91, 88.95, 88.97, 89.101) qui ont été préparés par le service Lutte contre la Schistosomiase, Division de la Lutte contre les Maladies tropicales, de l'OMS, et qui visent à fournir les toutes dernières informations concernant les aspects techniques de la lutte contre la schistosomiase et autres distomatoses. Ces documents seront révisés en fonction des progrès réalisés sur le plan technologique et au fur et à mesure de l'expérience acquise par les programmes nationaux de lutte. Les demandes de renseignements et les remarques peuvent être adressées au Chef du service de Lutte contre la Schistosomiase, Division de la Lutte contre les Maladies tropicales, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other - without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

	<u>Pages</u>
5.3 Les différentes phases de l'infestation	13
5.3.1 Phase d'invasion ou phase aiguë	13
5.3.2 Phase de latence	14
5.3.3 Phase d'obstruction	14
5.4 Fasciolase erratique	15
5.5 Examens de laboratoire	16
5.5.1 Hématologie	17
5.5.2 Vitesse de sédimentation globulaire	17
5.5.3 Fonction hépatique	17
5.5.4 Immunoglobulines	17
5.6 Techniques diagnostiques non invasives	17
5.6.1 Radiologie	17
5.6.2 Scintigraphie	18
5.6.3 Echographie	18
5.6.4 Tomodensitométrie	18
5.7 Complications	19
5.7.1 Hémorragies	19
5.7.2 Cirrhose biliaire	19
5.8 Causes de décès	19
6. Diagnostic	20
6.1 Examens parasitologiques	20
6.2 Tests immunologiques	20
6.3 Diagnostic clinique	22
7. Traitement	22
7.1 Emétine	23
7.2 Chloroquine	23
7.3 Hexachloro-para-xylol (Hetol)	23
7.4 Bithionol (Bitin)	23
7.5 Niclofolan	23
7.6 Métronidazole	24
7.7 Albendazole	24
7.8 Triclabendazole	24
7.9 Praziquantel	25
7.10 Autres médicaments	25
8. Conclusions	26
Remerciements	27
Bibliographie	28
Annexe	43

1. INTRODUCTION

Fasciola hepatica, ou grande douve du foie, est un parasite fréquent des ruminants, en particulier des moutons, des chèvres et des bovins. Elle est la cause de pertes économiques importantes dans l'élevage (41,93). Beaucoup d'autres animaux domestiques et sauvages peuvent également être infestés. On trouve en général les douves adultes de F. hepatica dans les voies biliaires ou le foie de l'hôte définitif. Les douves jeunes et adultes détruisent le tissu hépatique et les voies biliaires et, dans les infestations massives, peuvent entraîner la mort. C'est un parasite que l'on retrouve principalement dans les zones tempérées et subtropicales. Les infestations humaines sont rares, comparées aux infestations animales. Toutefois, des cas cliniques ont été signalés dans plus de 40 pays d'Europe, d'Amérique, d'Asie, d'Afrique et du Pacifique occidental. La littérature fait état de plusieurs épidémies. Comme cette infestation peut être asymptomatique, et que ses symptômes ne sont pas pathognomoniques, le nombre réel de cas humains est sans aucun doute beaucoup plus élevé que celui qui est enregistré. Bien que les séquelles d'une infestation à F. hepatica soient moins graves chez l'homme que chez le mouton ou les bovins, elles sont à l'origine d'une morbidité importante et, assez rarement, de morts.

Ce document passe en revue l'épidémiologie et les aspects cliniques de l'infestation par F. hepatica chez l'homme, rapportés dans des publications depuis 1970.

Il existe plusieurs recherches classiques sur l'affection animale publiées en anglais, qui devraient être consultées si l'on veut avoir une idée du cycle évolutif du parasite, de l'épidémiologie et des aspects cliniques, décrits dans la littérature actuelle sur l'infestation humaine. Il s'agit des ouvrages suivants : Dawes et Hughes, 1964 (67); Taylor, 1964 (220); Soulsby, 1965 (214); Lapage, 1968 (142); Boray, 1969 (40); Dawes et Hughes, 1970 (68); et Boray, 1981 (41). La fasciolose humaine a également fait l'objet d'une publication par Facey et Marsden en 1960 (84).

La maladie due, chez l'homme, à des infestations par F. gigantica n'a été signalée que dans des régions géographiques relativement limitées, principalement en Afrique, dans le Pacifique occidental et à Hawaii, et n'a donc pas été évoquée dans le présent document. Chez l'homme, l'anatomopathologie et les manifestations cliniques des infestations par F. gigantica et F. hepatica sont identiques.

2. ETIOLOGIE DE LA MALADIE ET CYCLE EVOLUTIF DU PARASITE

Depuis les recherches classiques effectuées par Thomas (221) entre 1870 et 1881 sur les infestations par F. hepatica chez des animaux d'expérience et des animaux domestiques, le cycle évolutif de ce parasite est bien connu. Avant de décrire la morbidité épidémiologique et humaine due à l'infestation par F. hepatica, nous rappellerons quel est le cycle évolutif de la douve. Ce cycle comprend six phases :

- 1) passage des oeufs, de l'hôte dans le milieu extérieur;
- 2) développement des oeufs;
- 3) éclosion des miracidiums dans l'eau et, de là, pénétration dans le mollusque hôte intermédiaire;
- 4) développement et multiplication des parasites dans le mollusque;
- 5) bourgeonnement des cercaires, qui quittent le mollusque et s'enkystent sur des plantes aquatiques;
- 6) ingestion de ces plantes infestées par l'hôte définitif et développement des douves adultes chez ce dernier.

2.1 Les douves adultes

F. hepatica adulte est foliacée. A maturité, elle peut atteindre 30 mm de long et 13 mm de large dans sa plus grande largeur. Les douves adultes colonisent les principaux canaux biliaires et la vésicule. Elles sont hermaphrodites, mais on pense que la fécondation croisée entre deux douves est la forme la plus fréquente de reproduction sexuée (115).

Chez le mouton, la ponte des douves adultes est relativement importante. On a montré dans deux groupes d'animaux d'expérience que la production quotidienne d'oeufs par douve dépendait du nombre de douves présentes dans le foie, et se situait entre 4000 et 50 000 oeufs, avec une moyenne de 8800 à 25 100 oeufs au cours des 13 à 19 semaines suivant l'infestation (40). Ces nombres sont bien plus importants que ceux relevés en 1951 par Taylor (cités dans la référence 142), qui estimait alors que, chez un mouton ou un bovin légèrement infesté, la production quotidienne moyenne était de 3000 à 3500 oeufs par douve. Cette production quotidienne d'oeufs par douve adulte est généralement inversement proportionnelle à l'intensité de la charge parasitaire. Dans les infestations modérées, elle est habituellement constante. Dans les infestations massives, cette production varie considérablement, comme le montrent les autopsies.

La douve peut vivre jusqu'à 11 ans chez le mouton (67,142,212). Les bovins résistent mieux à cette infestation et les douves n'y survivent en général pas plus de 9 à 12 mois (212). On ne dispose d'aucune estimation fiable concernant la durée de vie de la douve chez l'homme. Dan et al. (65), en se fondant sur des cas importés d'Afghanistan, ont émis l'hypothèse que F. hepatica peut survivre au moins 9 ans chez l'homme. Ces auteurs citent un autre rapport faisant penser que la douve avait pu survivre 13 ans et demi. Chatterjee (52) a estimé que la durée de vie de la douve adulte chez l'homme se situait entre 9 et 13 ans.

2.2 Les oeufs

Les oeufs de F. hepatica sont operculés et mesurent 130 à 150 μm de long sur 63 à 90 μm de large; ils ont deux couleurs jaunes caractéristiques. Ils ne sont pas faciles à différencier de ceux de F. gigantica. En revanche, les oeufs de Fasciolopsis ont une paroi transparente et mince et possèdent un opercule délicat; ceux d'Echinostoma sont plus petits (88-111 x 53-74 μm) (153). Les oeufs arrivent à maturité dans l'eau. Si les conditions climatiques le permettent (15-25°C), les miracidiums se développent et éclosent entre 9 (142) et 21 jours (40). Si les conditions sont défavorables, ils peuvent ne pas parvenir à maturité, tout en restant viables pendant plusieurs mois (142).

2.3 Les miracidiums et les mollusques hôtes intermédiaires, les sporocystes, les rédies et les cercaires

Les miracidiums éclosent et nagent rapidement grâce à leurs cils, jusqu'à ce qu'ils rencontrent un mollusque qui leur servira d'hôte intermédiaire. Ceux qui ne parviennent pas à pénétrer dans cet hôte meurent dans les 24 heures (169).

Les mollusques hôtes intermédiaires des douves sont amphibiens. En Europe et dans certaines parties d'Asie, il s'agit en général de Lymnaea truncatula alors qu'ailleurs, plusieurs autres espèces de limnées sont incriminées. On les trouve en général au bord de petites mares, le long des fossés et dans les marécages. Le développement des stades larvaires chez le mollusque est inversement proportionnel à la température ambiante (40). Il cesse au-dessous de 10°C et au-dessus de 30°C (40,169).

Dès qu'ils arrivent au contact du mollusque, les miracidiums le pénètrent et se transforment en sporocystes. Dans chaque sporocyste mère, des rédies se forment qui se divisent par la suite en rédies-filles. Chaque rédie-fille produit de nombreuses cercaires. Les cercaires se développent dans le mollusque en 6 à 7 semaines, à 20-25°C. Si la température est inférieure, le développement est plus long. Un seul miracidium peut ainsi donner naissance à plus de 1000 cercaires (142). Dans l'eau, les cercaires deviennent infestantes en s'enkystant sous forme de métacercaires. Contrairement aux cercaires de Schistosoma qui pénètrent activement dans l'épiderme de l'hôte, les métacercaires de

Fasciola ne peuvent infester l'hôte qu'après avoir été ingérées. Une partie des larves de F. hepatica meurent dans le tube digestif de l'hôte après avoir été ingérées; seules quelques-unes d'entre elles parviennent au stade adulte.

2.4 Les métacercaires

Les cercaires, en quittant le mollusque, perdent leur queue en s'enkystant sur des plantes aquatiques. Les métacercaires sont infestantes 24 heures après l'enkystement. Elles sont rondes et mesurent environ 0,2 mm de diamètre. On les trouve sur les feuilles des plantes aquatiques au-dessus comme en dessous du niveau de l'eau. Ces métacercaires se libèrent de leur coque dans l'intestin grêle une heure après avoir été ingérées. Après avoir traversé la paroi intestinale de l'hôte, elles apparaissent dans la cavité abdominale environ 2 heures après leur ingestion. En 24 heures, la majorité d'entre elles sont transformées en douves immatures. Au bout de 48 heures, elles commencent à perforer la capsule de Glisson. Après s'être libérées de leur coque, la plupart d'entre elles atteignent le foie dans les 6 jours qui suivent. Dans le foie, elles migrent pendant 5 à 6 semaines, de préférence en se nourrissant directement de tissu hépatique. Elles pénètrent finalement dans les canaux biliaires, où elles atteignent leur maturité sexuelle. Chez le mouton et les bovins, la ponte débute environ 2 mois (6 à 13 semaines) après l'ingestion des métacercaires. A cette période, si l'on ajoute les 2 à 3 semaines nécessaires pour la maturation des oeufs et les 6 à 7 semaines de développement des cercaires chez le mollusque hôte, on parvient à un cycle total d'environ 14 à 23 semaines (40,142).

Certains ont avancé que les douves immatures pouvaient pénétrer dans la circulation sanguine et être transportées dans diverses parties du corps, ou qu'elles atteignaient le foie en remontant le canal cholédoque. Lorsqu'elles ne parviennent pas à atteindre les voies biliaires, les douves immatures meurent, que ce soit dans la cavité abdominale ou dans les autres parties du corps où elles sont parvenues.

3. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DANS LES PAYS D'ENDEMIIE

3.1 Cas notifiés par différents pays au cours des vingt dernières années

Des cas d'infestation de l'homme par F. hepatica ont été notifiés au cours des vingt dernières années en Afrique, en Amérique latine, en Asie, en Europe et dans le Pacifique occidental, comme le montre le tableau 1. Au cours de cette période, 2594 personnes infestées par F. hepatica ont été recensées dans 42 pays (régions) : parmi ces cas, 1103 ont été décelés par des méthodes parasitologiques (soit par la découverte d'oeufs dans les selles ou dans la bile, soit par celle de douves adultes au cours d'interventions chirurgicales ou à l'autopsie); 778 ont été diagnostiqués par des tests sérologiques; 624 par des méthodes parasitologiques et/ou sérologiques; et 28 après examen histopathologique de coupes de tissu hépatique ou par échographie montrant les douves adultes, ou encore, du fait des manifestations cliniques. A Cuba, dans 61 cas, la technique diagnostique employée n'a pas été mentionnée dans le rapport du Ministère de la Santé (174). Visiblement, la liste du tableau 1 reste d'une utilité limitée pour deux raisons principales : la première est que l'on a employé des méthodes d'enquête différentes. La plupart des publications ont décrit de petites séries de malades hospitalisés présentant des symptômes cliniques; seules quelques enquêtes communautaires ou épidémiologiques ont décelé des nombres de personnes infestées plus élevés, comme cela a été le cas au Pérou (216), en Egypte (87), en France (140,189), au Portugal (198,199) et à Porto Rico (32). La seconde raison est que plus de cas ont été diagnostiqués par des méthodes sérologiques que par la découverte d'oeufs et/ou de douves adultes. Par exemple, dans des articles provenant de pays asiatiques, toutes les infestations ont été identifiées par des techniques parasitologiques et aucune enquête à base communautaire n'a été relevée.

Plus de la moitié des infestations humaines ont été décrites dans des pays européens, surtout en France, au Portugal, en Espagne, au Royaume-Uni et en URSS. Ces données tirées de journaux scientifiques représentent environ 20 % du nombre de cas cumulé figurant dans des rapports d'origine nationale.

TABLEAU 1. CAS D'INFESTATIONS PAR FASCIOLA HEPATICA NOTIFIES
DANS DIFFERENTS PAYS (REGIONS) AU COURS DES VINGT DERNIERES ANNEES

Pays (région)	Nombre de cas	Méthode diagnostique				Références
		Parasitologique	Sérologique	Clinique	Inconnue	
Algérie	6	3		3		106, 112, 158
Egypte	125	125				87, 88, 89, 91, 152, 183, 187
Maroc	1	1				210
Zimbabwe	1	1				26
Argentine	13	13				50
Brsil	14	14				10, 58, 72, 104
Chili	4	4				16, 141, 203, 204
Cuba	216	117	38		61*	82, 83, 101, 105, 158, 174, 182
Etats-Unis d'Amérique	1		1			111
Mexique	5	5				2, 127, 164
Pérou	163	163				135, 136, 216
Porto Rico	18	18				31, 32, 147, 180
Uruguay	16	8		8		1
Arabie saoudite	2	2				38
Chine	41	41				75, 120, 146, 149, 218, 228, 233, 244, 245
Inde	1	1				36
Iran (République islamique d')	16	16				90, 108, 133, 166
Israël	2	2				85, 205
Japon	5	5				7, 128, 218, 240
République de Corée	3	3				54, 144, 172
Thaïlande	1	1				53
Turquie	8	8				23, 79, 131, 227, 241
Yémen	3	3				165, 185, 206
Allemagne (République fédérale d')	3	3				150, 207, 236
Autriche	4	4				20, 139, 236
Belgique	3	2	1			64, 143
Bulgarie	1	1				222
Espagne	142	94	47	1		3, 4, 5, 8, 9, 15, 21, 22, 46, 47, 58, 60, 71, 92, 95, 97, 113, 156, 157, 161, 162, 163, 167, 170, 171, 179, 224, 242
France	963	121	562	16	284**	6, 11, 14, 33, 39, 45, 48, 62, 73, 78, 116, 118, 130, 148, 155, 180, 181, 182, 186, 188, 189, 194, 195, 196, 208, 228, 231
France (Corse)	2	2				69, 77
Grèce	1	1				17
Irlande	1	1				74
Italie	5	5				25, 83, 225
Pologne	16	15	1			24, 134, 177, 215, 230
Portugal	538	121	97		320***	51, 193, 198, 199, 200
Royaume-Uni	93	25	28		40**	18, 19, 37, 80, 109, 121, 126
Suède	2	1	1			85
Suisse	13	12	1			13, 100, 154, 209, 217
Tchécoslovaquie	2	2				99
URSS	131	131				27, 132, 184
Yougoslavie	1		1			43
Australie	8	8				63, 102, 151, 237, 238
Total	2 594	1 103	778	28	685	

* Données provenant d'un rapport du Ministère de la Santé, méthode non mentionnée.

** Par des tests parasitologiques et/ou sérologiques.

*** 108 cas par des tests parasitologiques et/ou sérologiques, 212 par diagnostic sérologique et/ou clinique.

Outre les rapports de cas résumés dans le tableau 1, d'autres rapports de santé publique indiquent que la France est une zone d'endémie importante pour F. hepatica (140). La première grande épidémie récente de fasciolose humaine en France s'est produite en 1956 (61). Entre 1950 et 1983, Gaillet et al. (94) ont recensé 3297 cas dans les rapports publiés : 788 cas dans les rapports du Ministère de la Santé et, entre 1970 et 1982, 4813 cas recensés par 23 laboratoires d'hôpitaux. La plupart des cas ont été notifiés dans quatre régions de France : Lyon, Bretagne, Nord/Pas-de-Calais, et Sud-Ouest. Le cresson sauvage constitue la principale source d'infestation humaine dans ces régions, où la fasciolose est fortement endémique chez les animaux domestiques. D'autres rapports récents contiennent des analyses détaillées de la situation dans le sud-ouest de la France, en se référant respectivement à 274 cas (140), et à 37 cas (98). La plupart des cas ont été notifiés par la France, en partie parce que des tests sérologiques ont été largement employés dans ce pays, alors qu'ailleurs le diagnostic de l'infestation reste principalement basé sur des examens parasitologiques.

Le nord du Portugal est une autre région d'endémie. En plus des cas figurant dans le tableau 1, 561 infestations à F. hepatica ont été diagnostiquées par le laboratoire national de Porto entre 1970 et 1985. En outre, les seuls rapports d'enquête de populations entières dont on dispose proviennent de ce laboratoire (voir annexe). Les cas notifiés par les laboratoires du Portugal comprennent ceux d'habitants de deux îles, Madère et les îles du Cap-Vert (193).

L'épidémiologie de la fasciolose animale et sa répartition géographique ont fait l'objet de recherches en Suisse, où il semble que l'affection vétérinaire soit très fréquente, en particulier dans le nord du pays (78). Toutefois, l'infestation humaine n'a été rapportée qu'occasionnellement (13,100,154,209,217).

La plupart des cas notifiés en Union soviétique (130 sur 131) l'ont été dans le Tadjikistan, une des républiques asiatiques du sud située près de la frontière afghane (128,132,184).

Plusieurs foyers importants d'infestations humaines dues à F. hepatica ont été enregistrés en Hongrie entre 1959 et 1970, en général après de fortes pluies d'été (137). On ne dispose d'aucun rapport récent sur la fasciolose dans ce pays.

Dans les Amériques, Cuba (82,83,101,105,159,174,192) et le Pérou (135,136,216) ont respectivement rapporté plus de 100 cas chacun.

En Afrique, la plupart des cas ont été notifiés par l'Égypte (il s'agit probablement d'infestation à F. gigantica, puisque c'est la seule espèce retrouvée chez les animaux domestiques de ce pays) (87,88,89,91,152,183,197).

Un nombre moins élevé de cas ont été décrits en Asie, y compris la Chine (75,120,146,149,218,228,233,244,245) et l'Iran (90,108,133,166). Dans la plupart des observations provenant de Corée et du Japon, les auteurs font référence à Fasciola spp., car il leur a été impossible d'identifier l'espèce avec certitude (7,54,129,144,187,240). En outre, bien que l'on estime que F. hepatica n'ait pas une répartition aussi étendue que celle de F. gigantica, les deux espèces sont présentes dans ces deux pays (56,187).

L'Australie est l'un des premiers producteurs de bétail et, comme la température y est beaucoup plus favorable au développement de F. hepatica que celle des pays européens, la prévalence de cette espèce chez le mouton et les bovins y est élevée (40); des infestations humaines ont été rarement signalées (63,102,151,237,238). Nous n'avons trouvé aucune mention d'infestations humaines par cette douve dans la littérature néo-zélandaise, pays où l'élevage est florissant et où la fasciolose animale est fréquente.

3.2 Caractéristiques épidémiologiques

Pour qu'une infestation humaine par F. hepatica se produise, il faut qu'existent des mollusques hôtes intermédiaires, des herbivores et certaines habitudes alimentaires de l'homme.

Les conditions climatiques jouent un rôle capital dans le développement des limnées et des douves. Les limnées sont plus résistantes aux faibles températures qu'aux températures élevées. Elles peuvent survivre pendant l'hiver, bien que ne se développant ou ne se multipliant que peu ou pas du tout (40). Par ailleurs, des températures élevées persistantes, accompagnées de sécheresse, ont une influence défavorable sur les populations de mollusques. Une température élevée empêche également le développement des stades larvaires de la douve. Les métacercaires peuvent survivre pendant de longues périodes à faible température si le degré d'humidité est suffisant. En revanche, elles sont sensibles à la sécheresse et aux températures supérieures à 25°C (40). Dans les régions où les températures sont élevées et l'humidité faible, comme l'Afrique au sud du Sahara, peu de cas d'infestation par F. hepatica ont été signalés. En revanche, une forte humidité associée à des pluies abondantes et à des températures modérées peuvent entretenir une hyperendémicité de l'infestation par F. hepatica chez les herbivores. En conséquence, c'est pendant les années de fortes chutes de pluie que des infestations humaines ont été souvent observées en France (189).

Les animaux réservoirs, principalement les moutons, les chèvres et les bovins, favorisent la transmission à l'homme. Rien ne permet de penser que les moutons ou les chèvres acquièrent une immunité contre F. hepatica, alors que les bovins font preuve de résistance à une réexposition s'ils ont déjà été infestés. Chez les bovins, la période de ponte des douves est courte et une forte émission d'œufs ne dure que quelques semaines (40); la plupart des douves sont éliminées en 9 à 12 mois (40,67,212). Le mouton joue donc un rôle plus important dans la contamination des prairies et dans la transmission à l'homme. F. hepatica peut infester de nombreux animaux, aussi bien domestiques que sauvages, ou de laboratoire, dont le rôle dans la transmission de la maladie à l'homme n'est généralement pas très important.

Des habitudes alimentaires humaines sont liées à l'apparition de la maladie. Le cresson et autres végétaux aquatiques servent de véhicules à l'infestation. L'habitude qui consiste à manger cru le cresson et d'autres végétaux permet aux métacercaires de pénétrer dans le tube digestif de l'homme. Dans certains pays, comme en Chine, où les végétaux sont toujours cuits, l'infestation peut être due, bien que rarement, à l'ingestion d'eau de boisson non bouillie, ou à la présence de métacercaires sur des planches à découper et autres ustensiles de cuisine.

Les autres caractéristiques épidémiologiques de cette affection sont les suivantes :

- 1) Fréquence saisonnière : bien que des infestations humaines aient lieu pendant pratiquement toute l'année, la plupart des cas cliniques ont été observés au cours du troisième (89) ou du dernier trimestre (189), ou pendant les saisons froides.
- 2) Groupes familiaux : la fréquence de l'infestation est élevée au sein de groupes familiaux, car une famille partage les mêmes aliments contaminés (96). Dans une enquête communautaire réalisée en Egypte, Farag et al. (87) ont trouvé que, dans 25 familles dont un membre au moins était infesté, il y en avait 20 % dont 2 membres étaient infestés et 20 % dont 3 membres l'étaient.
- 3) Professions : la fasciolose est surtout une maladie rurale. Les bergers et les vachers sont plus souvent infestés que les personnes appartenant à d'autres groupes professionnels (216).
- 4) Répartition par âge et par sexe : tous les groupes d'âge peuvent être touchés. Cependant, d'après Garcia-Rodriguez et al. (96), les moins de 5 ans ont la prévalence la plus faible. La répartition par sexe est identique en Espagne (96), mais on a observé en Egypte une prévalence plus élevée chez les femmes (10,3 %) que chez les hommes (4,4 %) (87).
- 5) Infestations sporadiques : la littérature scientifique fait mention d'observations isolées. Un seul foyer important de 44 cas survenus au cours de la même année dans le Monmouthshire, en Grande-Bretagne, a été rapporté par Hardman et al. (109). Toutefois, dans des enquêtes communautaires effectuées dans des régions d'endémie pour F. hepatica, les examens de selles associés à des tests sérologiques ont permis d'identifier un grand

nombre de personnes infestées (87,216, annexe). Les symptômes n'étaient pas pathognomoniques, et pas suffisamment graves pour inciter les personnes atteintes à consulter.

4. ANATOMOPATHOLOGIE

Il y a relativement peu d'informations sur l'anatomopathologie des fasciolases mortelles (1,75), car ces formes sont peu fréquentes. Toutefois, l'histopathologie de prélèvements chirurgicaux et les résultats d'examen laparoscopiques sont décrits par de nombreux investigateurs de différents pays (1,23,26,53,74,75,102,126,172,175,224).

En revanche, la littérature relative à l'anatomopathologie expérimentale de la fasciolase est très étendue et a considérablement contribué à notre compréhension de la maladie. Ces informations et les quelques publications sur l'anatomopathologie de l'affection humaine sont analysées ci-dessous.

4.1 Pathogénie

L'importance des lésions anatomopathologiques dépend essentiellement du nombre de douves qui traversent la paroi de l'intestin grêle et envahissent le foie. Chez les animaux, le taux de mortalité est inversement proportionnel au nombre de douves présentes dans le foie. La pénétration des métacercaires dans la paroi du duodénum ou du jéjunum peut être la cause de foyers hémorragiques et inflammatoires qui, en général, ne s'accompagnent pas de signes cliniques. Les principales lésions anatomopathologiques s'observent au cours de la migration des douves immatures dans le parenchyme hépatique, qui dure 4 à 6 semaines ou plus, avant qu'elles n'entrent dans le cholédoque. Pendant leur migration, les jeunes douves se nourrissent de tissu hépatique et provoquent une destruction importante du parenchyme hépatique, accompagnée de lésions hémorragiques graves et de réactions immunologiques et inflammatoires. On peut observer les sillons de cette migration dans des coupes histologiques du foie et d'autres organes. Les jeunes douves sont parfois retenues dans le foie, où elles meurent en laissant des cavités remplies de débris nécrosés; quand ces dernières guérissent, les zones correspondantes du parenchyme hépatique peuvent être remplacées par du tissu cicatriciel (212). Chez l'homme, une faible proportion des douves peut atteindre les voies biliaires, où elles vivent alors pendant des mois, voire des années. Lorsqu'elles sont dans les canaux biliaires, elles ont moins d'effets néfastes sur le foie, bien qu'une inflammation locale, aboutissant à une fibrose, un épaissement et une dilatation, soit fréquente.

Isseroff et al. (122) ont observé chez des rats infestés une hyperplasie importante des principales voies biliaires se traduisant par leur hypertrophie (leur diamètre pouvant être augmenté de 20 fois). On a pu également provoquer cette hyperplasie des canaux biliaires en perfusant de la proline dans la cavité abdominale de rats non infestés. Les auteurs pensent que *F. hepatica*, qui synthétise et libère de grandes quantités de proline, provoque une hypertrophie des canaux biliaires par un mécanisme analogue, et que la proline est le médiateur de la réponse hyperplasique dans les infestations à *F. hepatica*.

Que ce soit dans les infestations animales ou humaines, l'anémie est l'un des symptômes les plus caractéristiques, en particulier dans les infestations massives. La pathogénie de cette anémie a fait l'objet de controverses et elle a été très étudiée par Boray (40), Dawes et Hughes (68). A ce jour, les résultats des recherches peuvent se résumer comme suit : 1) la douve est un hématophage, qui peut également se nourrir de tissu; 2) des hémorragies peuvent se produire par suite de l'érosion de l'épithélium biliaire due à l'infestation; 3) rien ne permet de penser qu'il y ait des carences en fer plasmatique ou en vitamine B₁₂; 4) les réticulocytes sont augmentés dans le sang périphérique et la demi-vie des érythrocytes raccourcie chez l'animal infesté; 5) il n'y a pas d'hémolyse généralisée. Le sang perdu par la bile (hémobilie) est très probablement un des facteurs importants, sinon le seul, d'anémie grave.

4.2 Immunité

L'immunité vis-à-vis d'une réinfestation après une première exposition aux métacercaires est très variable d'un hôte à l'autre. Chiens et chats ont une résistance naturelle à l'infestation, due à une réaction tissulaire précoce qui élimine les douves (40), alors que

chez le rat, le cobaye, le lapin et le bétail, la résistance s'acquiert pendant la première infestation. Bien que la maladie guérisse d'elle-même chez ces animaux, des lésions hépatiques graves et une mortalité élevée peuvent s'observer, en particulier chez les animaux jeunes ou affaiblis. La résistance est faible ou inexistante chez le mouton, la chèvre, le hamster (J. C. Boray, communication personnelle) et la souris, et l'infestation a une forte pathogénicité, que ce soit à la phase aiguë ou à la phase chronique. En général, les infestations massives provoquent la mort de l'animal (40,212). Chez l'homme, les études portant sur l'immunité vis-à-vis de cette infestation sont limitées. Toutefois, on pense en général que l'homme est un hôte anormal pour F. hepatica et c'est pourquoi les douves les plus immatures sont retenues dans le parenchyme hépatique et y meurent avant d'avoir atteint les canaux biliaires (1). Des réactions tissulaires et des calcifications des voies biliaires très importantes, dues aux douves, ont été observées (1), et la guérison spontanée de cette infestation, comme chez les bovins, n'est pas rare (40).

On a cherché s'il existait, chez la souris, une résistance croisée entre Schistosoma mansoni et F. hepatica. Alors que l'infestation simultanée par ces deux trématodes provoque une diminution du nombre de schistosomes statistiquement significative, on n'a observé aucune diminution de la charge parasitaire de F. hepatica (55). Dans une autre étude, on a observé que des moutons, après une première infestation par S. mansoni, étaient résistants à une réexposition à F. hepatica (110).

Le mécanisme de cette immunité, c'est-à-dire la réponse cellulaire et/ou humorale aux douves, varie d'un hôte à l'autre et chez le même hôte en fonction de la phase d'infestation (168). Chez la souris, une hypersensibilité retardée peut jouer un rôle important dans l'immunité acquise pendant l'infestation primaire (68), provoquant une migration précoce des douves vers le canal cholédoque, alors que, chez les bovins, ce mécanisme n'est peut-être pas important (168). Bien qu'il existe des titres élevés d'anticorps contre les douves adultes chez des moutons infestés expérimentalement (232), rien ne montre qu'il y ait une résistance acquise contre F. hepatica chez des moutons dont l'infestation chronique avait été traitée par un anthelminthique. Après la seconde exposition, la charge parasitaire était identique à celle de l'infestation primaire; cependant, les lésions du foie et des voies biliaires étaient moins graves (40).

4.3 Les différents organes atteints

4.3.1 Le foie et les voies biliaires

La maladie due à F. hepatica est principalement limitée au foie. Les séquelles les plus importantes sont des lésions et une fibrose hépatiques, ainsi qu'une inflammation chronique des canaux biliaires. Contrairement à la clonorchiose ou à l'opisthorchiase, on n'a signalé aucune association entre fasciolose hépatique et cancer des voies biliaires.

Chez l'homme, des études anatomopathologiques ont été effectuées en Uruguay par Acosta-Ferreira et al. (1) sur 15 prélèvements chirurgicaux et une autopsie en Espagne par Uribarrena et al. (224) et Moretó et al. (163) à partir d'examen laparoscopiques chez 8 et 18 patients, respectivement; et en Chine, par Duan et al. (75) et Zhu et al. (245), à partir de 4 laparotomies et de 2 autopsies. Dans tous les cas, on a trouvé des douves adultes de F. hepatica. Le foie était en général augmenté de volume et sa surface était lisse ou irrégulière. Les lésions macroscopiques les plus fréquentes étaient de multiples nodules mous, jaunâtres ou grisâtres, dont le diamètre allait de 2 à 30 mm (principalement 5-20 mm); de 1 à 4 mm dans les séries rapportées par Uribarrena et al.; et 3 à 4 mm dans celle rapportée par Moretó et al. Au microscope, il s'agissait en fait d'abcès éosinophiles. Ils ont parfois été confondus avec des métastases hépatiques. On a également observé ces nodules sur le péritoine pariétal proche du foie et sur le ligament rond du foie. Un piqueté hémorragique était visible sur le bord des nodules. On a observé sur la capsule de Glisson des stries blanches ou jaunes mesurant 0,5 x 5-10 cm, entourées de téléangiectasie (163). Chez 5 malades sur 8, l'examen laparoscopique a montré des formations striées ou vermiciformes, situées près des nodules et ayant la même couleur et la même consistance qu'eux (224). Un épaissement plus ou moins important de la capsule de Glisson était visible chez 7 malades sur 18 et, dans quelques cas, la capsule était épaissie dans son ensemble (163). Les

vaisseaux lymphatiques sous-capsulaires étaient dilatés (163,234). Les ganglions lymphatiques situés près du sillon transverse du foie peuvent être très hypertrophiés (165). On a observé, chez un malade décédé, de nombreuses cavités sous-capsulaires remplies de matériel nécrosé, de 5 à 10 mm de diamètre. Plusieurs traces rouge violacé rayonnaient à partir des nodules, alors que les autres étaient blanc grisâtre et fibreuses. Ces traces s'étendaient de la capsule de Glisson aux cavités sous-capsulaires. La plupart des lésions étaient situées à moins de 20 mm en dessous de la capsule (1). Dans 4 cas, dans lesquels il y avait une atteinte marquée du péritoine et de la surface du foie, il existait une ascite jaunâtre et opalescente (163). Acosta-Ferreira et al. (1) ont observé sur une seule coupe histologique du foie 7 douves adultes dans des canaux biliaires intrahépatiques dilatés, et Zhu et al. (245) ont trouvé plus de 40 douves vivantes (dont le stade de développement n'a pas été précisé) dans le foie d'un malade ayant également une ascite. En dehors d'une splénomégalie modérée chez 2 malades, on n'a pas observé d'hypertension portale importante chez les 18 malades qui ont pu être examinés par laparoscopie (163).

Le canal cholédoque était en général dilaté et, à la palpation, sa paroi semblait épaissie (26,74,75,244). La paroi de la vésicule biliaire était très épaissie et oedémateuse (1,26,75,102). On a observé la présence de nombreux nodules sous-séreux blanc grisâtre et des adhérences de la vésicule aux organes voisins étaient fréquentes (1). Les plis muqueux de la vésicule étaient proéminents (102). La paroi de cette dernière était épaissie en raison d'une hypertrophie musculaire et d'une fibrose périmusculaire. Il existait une hyperplasie épithéliale glandulaire. Toutes les couches de la paroi contenaient des infiltrats disséminés riches en lymphocytes, en plasmocytes et en éosinophiles (1,126). La présence de plusieurs calculs dans le canal cholédoque et dans la vésicule biliaire était très fréquente. On a souvent trouvé des douves adultes et leurs oeufs dans le cholédoque et la vésicule.

Les lésions observées au microscope peuvent être spécifiques, ou non. La présence de douves dans le parenchyme hépatique a une valeur diagnostique, mais elle est peu fréquente. En général, on peut observer des sillons migratoires dans le foie et les autres organes. Dans le foie, les bords de ces sillons contiennent souvent des cristaux de Charcot-Leyden et des éosinophiles. Les cavités creusées lors de la migration sont remplies de débris cellulaires nécrosés, notamment d'hépatocytes, de fibrine et d'hématies. Un infiltrat éosinophile important entoure ces sillons. De longs sillons peuvent traverser plusieurs lobules hépatiques. Dans les lésions plus anciennes, on a observé des macrophages, des lymphocytes, des éosinophiles et du tissu fibreux. Des foyers de calcification ont parfois été observés au voisinage des débris nécrosés. Ces calcifications peuvent dessiner le contour d'une douve morte (1).

Des granulomes constitués d'oeufs de *F. hepatica* ont été décrits (1,102,126). Des cellules géantes multinucléaires entourent un oeuf unique et sont elles-mêmes entourées de couches successives de cellules épithélioïdes et de tissu fibreux, de plasmocytes, de lymphocytes et d'éosinophiles. L'espace porte est dilaté et oedémateux, avec des infiltrats de lymphocytes et d'éosinophiles. Hypertrophie des canaux biliaires, fibrose péricanalaire, angéite nécrosante et thrombose de la veine porte sont fréquentes.

4.3.2 Autres lésions

Des localisations anormales de *F. hepatica* sont possibles au cours de la phase de migration. Parmi ces lésions, celles des voies digestives sont les plus fréquentes.

A l'autopsie, on a observé la présence de nodules gastriques sous-séreux blanc jaunâtre mesurant 3 à 5 mm de diamètre (1). Ces nodules étaient des granulomes probablement dus à *F. hepatica*, comme le laissent à penser les sillons migratoires observés dans la zone du pylore et la présence de douves adultes dans le foie.

Chitchang et al. (53) ont trouvé, au cours d'une intervention chirurgicale, une douve adulte de *F. hepatica* dans le pancréas d'une femme thaïe. Au moment de l'intervention, une masse ferme de 5 cm avait été découverte dans la tête du pancréas. En coupe, elle était vert blanchâtre et fibrotique, avec des foyers multiples de dégénérescence kystique. Au microscope, une douve identifiée comme étant à *F. hepatica* a été trouvée dans cette masse;

il y avait une inflammation chronique marquée, des infiltrats éosinophiles et une fibrose entourant la douve et des granulomes constitués d'oeufs. Ces auteurs ont également observé une cholélithiase de la vésicule biliaire et des lésions hépatiques chroniques.

Park et al. (172) ont pratiqué la résection chirurgicale d'une masse caecale chez une femme coréenne. Cette masse était molle, mesurait 5 x 4 x 4 cm et était constituée de plusieurs cavités kystiques arrondies ou ovales contenant un exsudat brun foncé. Ces cavités étaient associées à des sillons migratoires dus à une douve. Une douve de Fasciola sp. a été trouvée dans un conduit en U, allant de la surface séreuse à la sous-muqueuse du caecum. Les modifications histologiques étaient typiquement celles de fasciolase d'autres organes, avec des formations granulomateuses constituées d'oeufs.

Des douves immatures peuvent parfois pénétrer dans la circulation sanguine et essaimer dans d'autres organes. Chez les bovins, on observe fréquemment F. hepatica dans les poumons (214). Chez les bovins ou les moutons, les douves vivantes retrouvées dans des organes autres que le foie étaient toujours très petites et ne mesuraient que 1 à 2,5 mm.

Chez l'homme, on a observé d'autres localisations anormales : paroi abdominale (222), rate (233), tissu sous-cutané (4,96,172), vaisseaux sanguins, poumons et cavité pleurale (96,172), cerveau, orbites (96), muscles du squelette, appendice (172) et épидидyme (4). En pareil cas, les douves ne parviennent jamais à maturité. Elles peuvent être calcifiées ou incorporées dans un granulome (84).

5. MANIFESTATIONS CLINIQUES

5.1 Période d'incubation

La période qui s'écoule entre l'ingestion des métacercaires dans le tube digestif et l'apparition des premiers symptômes varie considérablement en fonction du nombre de métacercaires ingérées et de la réponse de l'hôte. Chez l'homme, la durée de cette période d'incubation n'a pas encore été déterminée avec certitude, car il est possible que l'ingestion de végétaux crus ou d'eau contaminée se répète plusieurs jours, plusieurs semaines, voire plusieurs mois de suite. De plus, dans les infestations légères et répétées, les symptômes, chez l'homme, peuvent être vagues ou absents. La durée de la période d'incubation n'a pu être calculée que lorsque la phase d'invasion s'accompagne de signes cliniques manifestes.

En France, dans le département de la Haute-Loire, un foyer d'infestation par F. hepatica est apparu dans une collectivité de 79 personnes, dont 68 avaient mangé du cresson sauvage pendant 15 jours. Les premiers symptômes cliniques sont apparus dans les six semaines qui ont suivi. La fréquence des cas diagnostiqués a atteint un maximum deux à deux mois et demi après l'ingestion. Sur les 68 personnes ayant mangé du cresson sauvage, 54 (79,4 %) étaient sérologiquement positives, alors que seules 3 personnes avaient des oeufs de F. hepatica dans leurs selles, décelés pendant leur hospitalisation (188).

Les premiers symptômes sont de la fièvre, des sueurs profuses, des douleurs abdominales et de l'urticaire. Un jeune Egyptien de 10 ans a présenté de la fièvre, des frissons et des sueurs profuses quelques jours après avoir été sauvé de la noyade dans une mare. Il a par la suite présenté les symptômes typiques d'une phase aiguë d'infestation par F. hepatica et des oeufs ont été trouvés 4 mois après cet événement, pendant son séjour à l'hôpital (183). Chez ce garçon, on a estimé que la période d'incubation n'avait été que de "quelques" jours. Les 44 malades du foyer d'infestation par F. hepatica de Chepstow, Royaume-Uni, avaient tous mangé du cresson sauvage au cours des mois de septembre et d'octobre, et leurs symptômes sont apparus quelque 2 à 3 mois plus tard (109).

5.2 Période "prépatente"

La période qui s'écoule entre l'ingestion de métacercaires et l'apparition d'oeufs dans les selles varie en fonction de l'hôte et du nombre de douves adultes présentes dans le foie. Plus ce nombre est élevé, plus le temps nécessaire aux jeunes douves pour arriver à maturité

dans les voies biliaires et commencer à pondre sera long (40). Chez la souris, les premiers oeufs apparaissent 35 à 42 jours après l'ingestion; chez le cobaye, cette période "prépatente" est de 55 jours. Chez des moutons infestés par 200 métacercaires, la période "prépatente" était de 63 jours, alors qu'après une infestation massive (c'est-à-dire avec 2000 métacercaires), les oeufs apparaissent 13 à 15 semaines après l'ingestion. Chez les bovins, les périodes "prépatentes" vont de 56 à 61 jours, selon l'âge de l'animal (40,70).

Chez l'homme, une période d'au moins 3 à 4 mois est nécessaire pour que les douves parviennent à maturité sexuelle (84,233).

5.3 Les différentes phases de l'infestation

En général, l'infestation se déroule en trois phases : une phase d'invasion ou phase aiguë, une phase de latence, et une phase chronique ou phase d'obstruction (84,151). Dans certains cas, la phase aiguë peut être très accentuée, mais elle passe le plus souvent inaperçue et l'infestation n'est décelée que lors d'examen de selles ou d'analyses sérologiques de routine.

5.3.1 Phase d'invasion ou phase aiguë

Cette phase coïncide avec la période pendant laquelle les douves immatures migrent à travers la cavité péritonéale, atteignent le foie en perforant la capsule de Glisson, puis pénètrent et s'établissent dans le parenchyme hépatique jusqu'à ce qu'elles parviennent à maturité et atteignent les voies biliaires. La symptomatologie de la phase aiguë est principalement due à la destruction du tissu hépatique et du péritoine abdominal par les larves au cours de leur migration; il en résulte des réactions toxiques et allergiques localisées ou généralisées (84,233) pouvant durer de 2 à 4 mois. Toutefois, dans les régions d'endémie, l'infestation par *F. hepatica* se répète généralement, et les réactions aiguës peuvent s'observer alors que la maladie en est à sa phase chronique. Ainsi, cette phase aiguë peut se prolonger et chevaucher une phase de latence ou d'obstruction.

Les principaux symptômes cliniques de cette phase aiguë sont les suivants : fièvre, douleurs abdominales, troubles gastro-intestinaux, urticaire et symptômes respiratoires.

1) Fièvre : L'apparition d'une fièvre est en général le premier symptôme; elle est brusque, accompagnée de frissons et de sueurs. La température est habituellement peu élevée, mais peut atteindre 40°C et, en cas d'infestation massive, 42°C (245). Dans la plupart des cas, la fièvre est rémittente, intermittente ou irrégulière, plus élevée le soir. Parfois, une fièvre peu élevée, récurrente, persiste longtemps (4 à 18 mois) (183).

2) Douleurs abdominales : La douleur est d'intensité variable, pouvant être modérée ou fulgurante. Elle peut être généralisée au début mais, généralement, elle se localise à l'hypocondre droit ou à la région sous-xiphoidienne. Dans certains cas, il n'existe qu'une gêne abdominale.

3) Troubles gastro-intestinaux : Perte de l'appétit, flatulence, nausées et diarrhées sont fréquentes, alors que les vomissements et la constipation sont rares.

4) Urticaire : Cette manifestation, qui s'accompagne de dermographisme, est un signe particulier du début de la phase d'invasion par les douves (81,109,192). Rodriguez Barreras et al. (192) rapportent qu'à Cuba, sur 34 personnes infestées, 7 (20,6 %) avaient une urticaire, soit aiguë, soit chronique. Des crises répétées d'urticaire se sont produites tous les 2 à 4 jours pendant deux mois et demi (108). L'urticaire peut s'accompagner de crises d'asthme bronchique réfractaires au traitement habituel (6), et qui ne cessent qu'après traitement spécifique de l'infestation par *F. hepatica* (6,108).

5) Symptômes respiratoires : Une toux non productive est courante. Des douleurs thoraciques sont possibles (9,17,92,228,245).

A l'examen clinique, les signes suivants peuvent être mis en évidence :

1) Hépatomégalie et splénomégalie : Le foie est en général augmenté de volume et sensible, atteignant parfois la fosse iliaque droite (84). Cette hépatomégalie semble augmenter au cours de la maladie. Un abcès hépatique a été décelé par échographie dans 3 cas d'infestation; ces lésions ont régressé après traitement à la déhydroémétine (130). En phase aiguë, le foie n'est jamais dur. Une splénomégalie est plus rare et a été signalée chez 12,5 % (2 cas sur 16) (183) et 25 % (17 sur 84) des sujets infestés, par différents auteurs.

2) Ascite : Pendant la phase aiguë, on a signalé la présence d'une ascite chez 14 personnes infestées (75,141,163,218,245). Le liquide d'ascite était jaune et riche en leucocytes : dans 4 cas rapportés par Zhu et al. (245), la numération leucocytaire dépassait 1000/mm³, la plus élevée étant de 6850/mm³. Il y avait une prédominance d'éosinophiles (dans 1 cas, ils représentaient 92 % du total des cellules). L'ascite est sans doute une réponse inflammatoire au nombre élevé de jeunes douves pénétrant à travers la paroi intestinale, irritant le péritoine puis perforant la capsule de Glisson au cours de leur migration; elle n'est pas due à une réelle insuffisance hépatique (245).

3) Anémie : On peut observer une anémie légère ou modérée pendant la phase aiguë de la maladie. Une pâleur de la peau et des muqueuses est souvent associée à une fatigue, des vertiges, avec palpitations et une asthénie (183,228,245).

4) Signes thoraciques : A l'auscultation, on peut parfois entendre des râles secs ou humides à la base du poumon droit, en faisant tousser le malade, râles probablement dus à la migration de jeunes douves. Des frottements pleuraux avec épanchement, et même des pneumothorax spontanés ont été signalés (245). Dans un autre cas, un important épanchement pleural dû à l'infestation, sans lésion du parenchyme pulmonaire, associé à une dyspnée à l'effort, a été observé (76). Un pyopneumothorax dû à une infestation par *F. hepatica* a été signalé chez un malade de 73 ans (226). Des infiltrats pulmonaires visibles sur une radiographie du thorax, à la phase aiguë de la maladie, ont disparu après traitement par la déhydroémétine (92). Aliaga et al. (9) pensent qu'un "infiltrat fugace du poumon droit", observé chez leur malade, était probablement dû à des douves immatures mortes et/ou à une réaction d'hypersensibilité provoquée par les douves.

5) Ictère : Un ictère est rare à la phase aiguë de l'infestation; il est, de toute façon, moins accentué à la phase d'obstruction (109,183,245).

5.3.2 Phase de latence

Lorsque les jeunes douves parviennent à maturité, pénètrent dans les voies biliaires et commencent à pondre, la phase de latence commence. Cette phase peut durer des mois ou des années. On ignore quelle est la proportion de personnes asymptomatiques pendant cette phase. Le diagnostic d'infestation peut être confirmé, après suspicion clinique ou lors d'enquêtes épidémiologiques (109), par la découverte d'oeufs dans le liquide duodénal et/ou dans les selles. Une éosinophilie inexplicée, considérable, fera penser à une helminthiase. Pendant cette phase, les malades peuvent se plaindre de troubles gastro-intestinaux; la réapparition de signes aigus est possible (84,151).

5.3.3 Phase d'obstruction

Les douves adultes présentes dans les canaux biliaires provoquent une inflammation et une hyperplasie de l'épithélium, qui seront suivies d'un épaississement et d'une dilatation des canaux et de la vésicule. L'angiocholite et la cholécystite qui en résultent, et la présence de douves qui sont d'assez grande taille, suffisent à provoquer l'obstruction mécanique du canal cholédoque, qui est relativement étroit.

Bien que cette obstruction et cette inflammation biliaires, dues à *F. hepatica*, aient été souvent rapportées dans différentes régions du monde (1,29,31,53,54,58,60,65,74,95,102,105,111,127,129,133,146,151,165,171,177,178,179,206,225,244,245), on n'a jamais pu déterminer quelle était la proportion des malades qui parvenaient à cette phase d'obstruction, ni quel était leur pronostic.

Les manifestations cliniques de cette phase, comme des coliques hépatiques, des douleurs épigastriques, une intolérance aux graisses alimentaires, des nausées, un ictère, du prurit, une sensibilité à la palpation de l'hypocondre droit, etc., ne permettent pas de faire la distinction avec une angiocholite, une cholécystite et une cholélithiase, n'ayant pas pour cause une infestation par F. hepatica. Dans les infestations chroniques de longue durée, le foie est en général augmenté de volume et légèrement sensible à la palpation, mais n'est pas dur. En Chine (218) et aux Etats-Unis d'Amérique (111), des hypertrophies hépatiques, inhabituelles ont été signalées lors d'infestation à F. hepatica. Cette hépatomégalie peut être associée à une splénomégalie ou à une ascite (1,75,218).

Une exploration chirurgicale montre que le canal cholédoque est en général distendu et épaissi. On a relevé, pour ce canal, des diamètres de 1,5 cm (31,244), 2 cm (65,151) et 3 cm (146), ce qui représente 1,5 à 3 fois sa taille normale. L'obstruction a lieu le plus souvent au niveau du canal cholédoque (133). On a trouvé un diverticule du cholédoque au cours d'une exploration chirurgicale chez un malade infesté par F. hepatica, ayant de longs antécédents d'angiocholite et ayant souffert récemment d'une crise de pancréatite aiguë. La tête du pancréas était augmentée de volume et ferme. Après traitement par la déhydroémétine, les symptômes ont disparu (155).

S'il y a obstruction, la vésicule biliaire est en général hypertrophiée et oedémateuse, et ses parois sont épaissies. Lors d'infestations à F. hepatica, on a rapporté le cas d'un malade dont la vésicule biliaire mesurait 12 x 7 x 7 cm (244), alors que chez un autre le bord inférieur de la vésicule atteignait le nombril (146). Des adhérences fibreuses de la vésicule aux organes voisins sont fréquentes. Une lithiase du cholédoque ou de la vésicule biliaire est fréquente (1,31,53,54,60,65,74,179,196,203,206,210,225). Les calculs peuvent être uniques (206) mais, le plus souvent, ils sont petits et nombreux. Dans l'infestation par F. hepatica et dans la cholélithiase, le canal cholédoque et la vésicule biliaire peuvent contenir du sang mélangé à la bile (hémobilie), des caillots et des amas de fibrine (2,26,102,146).

En général, le diagnostic est confirmé, lors de la laparotomie, par la découverte de douves dans le canal cholédoque ou dans la vésicule, fréquemment associée à une angiocholite et à une cholélithiase. Après un traitement correct - élimination des obstacles et drainage biliaire temporaire - le pronostic est bon. Jusqu'à 12 douves (26,31,60,62,65,244) ont été enlevées lors d'une laparotomie, suivie d'une guérison clinique. Dans un cas inhabituel, 19 douves mortes ont été retrouvées dans le drain en T, placé au niveau du cholédoque, pendant et après un traitement par le bithionol (244).

5.4 Fasciolase erratique

Si les jeunes douves ne suivent pas un trajet normal au cours de la migration normale vers le foie, elles peuvent pénétrer dans d'autres organes et provoquer une fasciolase erratique. Les effets pathologiques habituels des lésions erratiques sont dus aux sillons migratoires, qui provoquent des lésions tissulaires, avec inflammations et fibrose (voir également 4.3.2).

Des fasciolases gastriques ont été confirmées par examen de prélèvements, après gastrectomie partielle. Dans un cas, bien que le diagnostic clinique d'ulcère gastroduodéal ait été confirmé lors de l'intervention, on a observé dans la paroi de l'estomac des sillons migratoires, associés à des lésions hépatiques typiques d'une infestation par F. hepatica. Rien, selon les auteurs, ne permet de penser qu'il y ait une relation de cause à effet entre cet ulcère et l'infestation (1). Un autre cas de fasciolase a été initialement diagnostiqué comme étant une cholécystite aiguë. Les observations faites pendant l'intervention chirurgicale et les résultats anatomopathologiques ont montré la présence de nombreux sillons migratoires tracés par les douves dans la paroi gastrique, ainsi que dans la vésicule biliaire et dans le parenchyme hépatique (1).

Des sillons semblables et une F. hepatica adulte ont été découverts dans la tête du pancréas d'un malade, associés à une cholélithiase chronique. Une inflammation chronique marquée, avec éosinophilie et fibrose, a été observée autour de la douve et de ses oeufs (53).

Lors d'une intervention chirurgicale, une masse située dans la fosse iliaque, soupçonnée d'être maligne, était en fait une masse caecale entourant des douves mortes de F. hepatica, et faite de nombreuses cavités semblables à des abcès et correspondant aux sillons migratoires des douves (172). On a signalé, chez une Coréenne, une autre masse intéressant le caecum et le côlon ascendant, dans laquelle on a trouvé plusieurs foyers de sillons migratoires, ainsi qu'une jeune douve de Fasciola sp. Dans ce cas, le diagnostic pré-opératoire de lymphome du côlon avait conduit à une laparotomie exploratoire (144).

On a pensé que des infiltrats pulmonaires visibles à la radiographie pouvaient être liés à l'invasion de douves immatures (9,92). Bien que des infiltrats pulmonaires (9,92), des épanchements pleuraux (8,76) et un pyopneumothorax (226) semblent, dans différentes observations, avoir eu pour étiologie une infestation par F. hepatica, ce que montrait l'excellente réponse clinique au traitement, aucune confirmation histopathologique n'a pu être apportée.

Potier et al. (181,182) ont évoqué la possibilité d'une relation de cause à effet entre une fibrose endocardique et une distomatose à grande douve. Ces auteurs ont analysé 5 cas publiés d'association de ces deux affections et en ont rapporté 3 autres. Dans l'un d'eux, l'insuffisance mitrale était due à une fibrose endocardique biventriculaire (181). Dans les deux autres, les principales lésions étaient, respectivement, une fibrose endocardique biventriculaire et une myocardiopathie avec fibrose endocardique auriculaire et ventriculaire gauche (182). Dans les 3 cas, il existait des preuves d'infestation par F. hepatica parasitologiques (1 cas) et/ou sérologiques (3 cas). Il semble que ces lésions cardiaques aient été de nature immunologique.

Une lymphadénopathie généralisée liée à une infestation par F. hepatica, guérie par un traitement à la déhydroémétine, a également été rapportée (208).

Des nodules sous-cutanés et une hydrocèle due à une épididymite, associés à une infestation à F. hepatica, ont été signalés. Lésions et symptômes ont disparu après traitement par la déhydroémétine (4).

Des symptômes cérébraux associés à des infestations par F. hepatica ont été rarement signalés. A la phase aiguë, une hémiplégié droite a fait suite, chez un garçon, à une crise de grand mal. L'infestation par F. hepatica a été traitée par du chlorhydrate d'émétine et, outre l'amélioration de son état général, l'hémiplégié a régressé de façon spectaculaire (183). Chez un autre enfant appartenant à ces séries, le traitement par le chlorhydrate d'émétine a fait disparaître tous les symptômes, mais une obésité pathologique est apparue, dont les auteurs pensent qu'elle était probablement due à une lésion hypothalamique provoquée par la douve (183).

Une polyradiculonévrite et une encéphalopathie (coma fébrile) sont apparues au cours d'une infestation par F. hepatica, accompagnées d'urticaire et d'asthme. La maladie a guéri spontanément et les auteurs pensent que ces symptômes étaient liés à une réponse immunologique à l'infestation (6). Dans une autre observation, les manifestations cliniques initiales étaient les suivantes : paresthésies et parésies faciales accompagnées de convulsions généralisées, hépatomégalie et éosinophilie élevée dans le liquide céphalo-rachidien. Un traitement par la déhydroémétine a été suivi d'une guérison clinique complète (4). Une Française atteinte d'une infestation par F. hepatica, avec présence d'oeufs dans le liquide duodénal et test sérologique positif, a été hospitalisée pour une paraplégie et une diplopie temporaire. L'examen clinique a montré un signe de Babinski bilatéral. Après traitement par de la déhydroémétine et de la prednisone, tous les symptômes ont disparu (73).

5.5 Examens de laboratoire

A toutes les phases de l'infestation par F. hepatica, l'examen de laboratoire le plus marquant est l'hyperéosinophilie, accompagnée de leucocytose, en particulier à la phase aiguë. L'anémie est fréquente, mais généralement peu sévère. La vitesse de sédimentation globulaire peut être accélérée à la phase aiguë. Les tests de fonction hépatique peuvent être anormaux dans les phases aiguë et d'obstruction, mais une bilirubinémie élevée est associée à la phase d'obstruction.

5.5.1 Hématologie

1) Leucocytose et éosinophilie : Dans les infestations par *F. hepatica*, en particulier au cours de la phase aiguë, la numération leucocytaire est en général supérieure à 10 000/mm³ et peut atteindre 43 000/mm³. La proportion d'éosinophiles est en général supérieure à 5 %, pouvant atteindre 79 % (2,8,17,18,23,26,31,37,46,73,75,102,108,126,133,146,151,161,206,218,228,244,245). Lors d'une épidémie survenue dans le Monmouthshire, en Grande-Bretagne (109), la plupart des personnes infestées avaient une éosinophilie supérieure à 5 %, la plus forte étant de 83 %.

2) Anémie : On a décrit des anémies légères ou modérées, avec des taux d'hémoglobine allant de 7,0 g à 11,0 g/dl chez à peu près la moitié des personnes infestées. On a rapporté quelques cas isolés dans lesquels l'hémoglobine était tombée à 2,8 g/dl (218) et 4,0 g/dl (146). La diminution de l'hématocrite dans le sang périphérique est proportionnelle au taux d'hémoglobine. Dans les infestations expérimentales, les anémies sont normocytaires et normochromes, mais l'érythropoïèse était supprimée (67).

5.5.2 Vitesse de sédimentation globulaire

En général, la VS est accélérée pendant la phase aiguë, normale pendant la phase de latence, et normale ou seulement modérément accélérée pendant la phase d'obstruction (96,109,183). La VS peut atteindre 165 mm à la première heure pendant la phase aiguë (75).

5.5.3 Fonction hépatique

1) Phase aiguë : Les données concernant la fonction hépatique pendant la phase aiguë de l'infestation sont contradictoires. Dans deux séries de malades, des tests anormaux de la fonction hépatique ont été signalés (75,109), notamment une élévation de la transaminase glutamino-pyruvique sérique (SGPT) et de la transaminase glutamino-oxaloacétique sérique (SGOT); des tests hépatiques de floculation, et des globulines sériques, ainsi que de la bilirubinémie (63,228). Le rapport le plus récent faisant état de 16 cas de fasciolase, dont la majorité à la phase aiguë, a montré que les tests de la fonction hépatique étaient en général normaux, à l'exception de la phosphatase alcaline (PA). L'électrophorèse sérique a montré une augmentation des α_2 et des gammaglobulines (17).

2) Phase d'obstruction : L'ictère est le principal signe de cette phase. La bilirubinémie est souvent un peu augmentée, 2-3 mg/dl (133,146); des taux plus élevés, de l'ordre de 7,5-8,6 mg/dl (102,126,151) ont été également rapportés. Des coliques hépatiques sont en général suivies d'une élévation de la bilirubinémie et d'une émission d'urines foncées, contenant de la bilirubine (151). La bilirubinémie peut être normale pendant la phase d'obstruction et entre les crises de coliques hépatiques (31,74,206). La phosphatase alcaline, les SGPT, SGOT et les globulines sériques (principalement les gammaglobulines) sont souvent élevées pendant cette phase (26,31,126,133,151,206), alors que l'albumine est abaissée (126,133).

5.5.4 Immunoglobulines

Dans les infestations par *F. hepatica*, les concentrations sériques d'IgG, d'IgM et d'IgE sont en général élevées (126,197,200). Des anticorps IgE spécifiques ont été décelés chez 48 % des malades. En outre, on a montré qu'il y avait une corrélation positive entre les concentrations totales et spécifiques d'IgE et la charge ovulaire, l'âge, les caractéristiques cliniques et le degré d'éosinophilie (200). Les taux d'IgA sont en général normaux (126,200).

5.6 Techniques diagnostiques non invasives

5.6.1 Radiologie

La fasciolase a été diagnostiquée par des examens radiologiques de l'abdomen et du thorax; par cholangiographie orale, percutanée et intraveineuse; ainsi que par cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (9,31,45,58,74,111,113,127,155,171,177,204,225,238).

Toutefois, les résultats ne sont pas pathognomoniques d'une infestation à F. hepatica. Différents types de cholangiographie ont permis d'observer des canaux biliaires dilatés et sacculiformes (74), de nombreuses lacunes s'expliquant par la présence de calculs dans le cholédoque et/ou dans la vésicule biliaire (31,64,111) et, au niveau des canaux biliaires, de nombreuses zones intrahépatiques où alternent des rétrécissements et des dilatations fusiformes (111). On a observé par cholangiographie percutanée dans un cholédoque dilaté des images ovoïdes moyennement opaques aux rayons X (d'environ 1 x 3 cm) évoquant des douves adultes (58). Dans le canal cholédoque, on a montré par angiopancréatographie rétrograde endoscopique (204) et par cholangiographie (225) des ombres moyennement opaques aux rayons X typiques de F. hepatica.

5.6.2 Scintigraphie

La scintigraphie hépatique peut aider à diagnostiquer une fasciolose (3,5,95,96,156,190, 238); cependant, les images obtenues ne sont pas spécifiques. Aguirre Errasti et al. (3) ont rapporté avoir mis en évidence, avec des radiocolloïdes, la présence de zones froides dans le foie chez 18 malades infestés par F. hepatica sur 23 (78 %). Chez 13 d'entre eux, il y avait une fixation de Ga⁶⁷ dans ces zones froides, dans une scintigraphie avec des radiocolloïdes. Aucun d'entre eux n'avait un scintigramme normal. L'infestation à F. hepatica est une des causes de "zones froides" dans les scintigraphies hépatiques classiques, et de fixation du Ga⁶⁷. Rivera et Bermúdez (190) ont rapporté des images semblables de scintigraphie avec des radiocolloïdes chez 4 personnes atteintes de fasciolose, chez qui les diagnostics différentiels envisagés étaient un cancer métastatique du foie, une hydatidose ou une autre infestation parasitaire. On a observé chez 2 malades une augmentation de la fixation du Ga⁶⁷ par le foie et des pertes de substance ont été mises en évidence avec du 99 mTc chez 2 malades sur 4, ainsi qu'une hépatomégalie (4 cas) et une splénomégalie (3 cas). Des lacunes dans le lobe droit et le sillon transverse du foie ont également été observées.

5.6.3 Echographie

Les ultrasons se sont montrés utiles pour le diagnostic des lésions pathologiques secondaires à une infestation par F. hepatica du foie et des voies biliaires (26a). Dans la fasciolose, l'image échographique est en général normale, et il est impossible de distinguer des douves adultes isolées avec la technique actuelle. Parmi les lésions signalées, on trouve :

- 1) une zone hypoéchogène qui correspond à une lacune observée en scintigraphie (190);
- 2) un kyste dans le lobe gauche accompagné d'une échogénicité focale dispersée dans le parenchyme hépatique (analogue à l'image observée par cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique) (111);
- 3) un abcès hépatique ayant régressé après traitement spécifique (130,217);
- 4) un nodule intrahépatique hypoéchogène avec extension à la capsule de Glisson épaissie (51);
- 5) une masse d'échodensité dans la vésicule biliaire, confirmée par une intervention chirurgicale comme étant de F. hepatica (119);
- 6) une lésion sous-capsulaire hétérogène échogène, diagnostiquée comme étant un hématome sous-capsulaire, confirmée par tomodensitométrie et artériographie (180).

5.6.4 Tomodensitométrie

La résolution élevée de la tomodensitométrie en fait une méthode d'appoint pour le diagnostic des infestations par F. hepatica. Pagola Serrano et al. (170) ont rapporté 8 cas d'infestation examinés par tomodensitométrie. Chez 7 malades examinés à la phase invasive, il y avait des lésions nodulaires intrahépatiques d'une taille de 4 à 10 mm. Chez 2 d'entre eux, ces nodules hypodenses dépassaient 20 mm. Des lésions périphériques ramifiées ont été

observées dans 2 cas. La morphologie et la localisation de ces lésions ont été précisées par injection d'un produit de contraste avant la scanographie. Toutefois, dans un cas, la tomodynamométrie a donné un résultat négatif pendant la phase de latence. D'autres rapports mentionnent également la présence de nombreuses petites zones hypodenses (nodules) au centre et à la périphérie du foie (71,100,219). Les anomalies trouvées au départ étaient de petites zones où l'atténuation était réduite, situées à la périphérie du foie et qu'il était parfois impossible de déceler par échographie (71). Des lésions kystiques du foie étendues, associées à des zones faiblement échogènes, ont été observées dans un cas (219). Une image linéaire très dense, preuve d'une calcification à proximité des lésions, a également été signalée (71,170).

Différents chercheurs ont montré que, plusieurs mois après le traitement d'une infestation par *F. hepatica*, on observait une amélioration nette des images obtenues en tomodynamométrie. Il y avait une diminution sensible du nombre et de la taille des nombreuses zones hypodenses du foie (71,100,170,219). La scanographie peut aider à poser le diagnostic de la maladie et celui de ses complications éventuelles, et à suivre la réponse des malades au traitement.

5.7 Complications

5.7.1 Hémorragies

Les lésions mécaniques causées à l'épithélium biliaire et aux tissus adjacents par la douve lors d'infestations expérimentales peuvent provoquer une hémorragie importante des voies biliaires (40). La première cause d'anémie chez les animaux infestés est l'hémobilie (67). Elle est associée à une demi-vie raccourcie des hématies.

Dans les infestations humaines, des hématomes sous-capsulaires ont été mis en évidence par échographie et tomodynamométrie (180). Une hémobilie sévère a été signalée chez 4 enfants, avec un taux de mortalité élevé (2,26,102,146). Chez ces enfants, une hématomérose et un méléna étaient associés à un ictère rétionnel, à des douleurs épigastriques et à une anémie sévère. L'origine des hémorragies a été déterminée au cours de la laparotomie, et l'on a soigneusement éliminé toutes les autres causes d'hémorragie gastro-intestinale haute. Chez un de ces enfants, l'hémorragie était due à un ulcère du cholédoque (2). Chez les autres, il n'y avait de foyer hémorragique ni dans le cholédoque, ni dans la vésicule biliaire (26,102,146).

5.7.2 Cirrhose biliaire

Au cours de l'infestation, l'inflammation, l'hyperplasie et l'hypertrophie épithéliale du cholédoque peuvent être la cause d'une fibrose péricanalaire. Il est rare qu'une infestation prolongée et massive ait pour conséquence une cirrhose biliaire (84,111,218). A l'examen clinique, les signes caractéristiques sont une hépatomégalie avec foie ferme et peu sensible, accompagnée ou non d'un ictère et d'une ascite. Une splénomégalie n'est pas fréquente (218). La cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique a permis de mettre en évidence une angiocholite sclérosante accompagnée d'une cirrhose biliaire (111).

5.8 Causes de décès

La mort est peu fréquente car l'infestation est en général sporadique et sa prévalence totale est faible. Seules 8 morts, dues à une fasciolose, ont été rapportées dans la littérature récente. Chez 3 malades, la mort était due à une hémorragie massive incontrôlable des voies biliaires (hémobilie) (2,26,146); chez les 5 autres, la cause n'était pas mentionnée (75,149,245). Chez ces 5 malades, les manifestations cliniques étaient les suivantes : fièvre élevée atteignant 40-42°C, ascite, coliques hépatiques et asthénie très accentuée. On suppose que ces 5 malades étaient à la phase d'invasion d'une infestation massive, avec lésions hépatiques graves. A l'autopsie, on a découvert plus de 40 douves dans le foie de l'un d'eux (245).

6. DIAGNOSTIC

6.1 Examens parasitologiques

Le diagnostic parasitologique repose sur la découverte d'oeufs de F. hepatica dans les selles ou dans la bile recueillie par tubage duodénal ou biliaire. On peut trouver des douves adultes et/ou des oeufs dans les voies biliaires ou dans la bile au cours d'une laparotomie exploratrice chez des sujets soupçonnés d'être atteints d'une infestation par F. hepatica, ou chez des malades ayant une cholélithiase ou un ictère rétionnel d'étiologie inconnue. L'examen histologique d'une biopsie hépatique peut parfois révéler des granulomes ovulaires ou des coupes de douves.

En général, les douves parviennent à maturité et commencent à pondre 3 à 4 mois après l'infestation; à ce moment, le diagnostic peut être posé par l'examen des selles. Des techniques d'examen de selles, qui vont d'un simple étalement direct à différentes méthodes de concentration, ont été utilisées pour le diagnostic des infestations chroniques. Une concentration ovulaire a été obtenue par flottation, sédimentation (19,32,38,40,70,87,136,216) et par les techniques d'étalements épais de matière fécale recouverts de cellophane (Kato, Kato-Katz) (138). La sédimentation est plus exacte et plus sensible que les différentes techniques de flottation, car la plupart des solutions de dilution qui sont hyperosmotiques déforment les oeufs (40). Le frottis épais de matière fécale recouvert de cellophane de Kato a l'avantage d'être rapide, peu coûteux, reproductible et quantitatif; il a été largement employé pour le diagnostic des schistosomiasis et autres helminthiasis. La technique de Kato a été employée pour le diagnostic des infestations expérimentales par F. hepatica (145) mais, bien qu'elle puisse être utile dans des études épidémiologiques, sa sensibilité relativement faible limite son application clinique.

Une étude comparative de trois techniques a été réalisée (136) : la méthode de concentration au merthiolate-iode-formol (MIF), en utilisant 1 g de matière fécale pour un seul examen; la sédimentation rapide, introduite par Lumbreas et al. en 1962 (cité par Knobloch et al.), qui nécessite 20 g de matière fécale pendant trois jours consécutifs; et un examen du liquide duodénal par l'Enterotest, selon Beal et al. (28). Chez 16 personnes infestées par F. hepatica, confirmées par la méthode de sédimentation rapide, seules 2 ont été positives pour le MIF et 6 pour l'Enterotest, respectivement. La sédimentation rapide, bien que peu pratique, semble être plus sensible que les deux autres techniques pour le diagnostic des infestations par F. hepatica (136). Akahane et al. (7) ont comparé les taux de mise en évidence d'oeufs de Fasciola obtenus par cinq techniques de concentrations différentes, chez un malade ayant 440 oeufs par g de matière fécale. Pour chacune des techniques, ces taux étaient les suivants : méthode formol-éther, 5,3 %; méthode HCl-éther, 7,8 %; méthode de Weller et Dammin, 37,7 %; méthode au tampon citrate-Tween 80-éther, 25,3 %; et méthode à l'AMS III (Tween 80), 30,5 %. La méthode de Weller et Dammin et l'AMS III semblent donc être les meilleures.

La présence d'oeufs de F. hepatica dans les selles peut être due à l'ingestion de foies d'animaux infestés (183,216). En cas de suspicion, l'examen des selles doit être répété après quelques jours d'une alimentation d'où le foie est exclu.

6.2 Tests immunologiques

Du fait que la période prépatente de la fasciolose est longue (3-4 mois), pour poser un diagnostic précoce lors de la phase aiguë, il faut avoir recours à des tests immunologiques. Auparavant, on ne pouvait confirmer le diagnostic de l'infestation que lorsque des oeufs étaient mis en évidence.

Des tests cutanés utilisant un antigène préparé à partir de douves adultes (212) ou d'une fraction purifiée de F. hepatica (216) ont été parfois utilisés depuis le début des années 60. Ces tests étaient simples et suffisamment sensibles pour permettre le diagnostic d'infestation (49), mais ils n'étaient pas très spécifiques (216). Cette technique est rarement utilisée actuellement.

Ces vingt dernières années, avec la mise au point de nouvelles technologies, différents tests sérologiques ont été employés dans les infestations expérimentales (11,66,114,115,117,135,145,176,202) et chez l'homme (11,33,43,49,82,96,97,114,115,116,135,152,162,191,198,199,210,216,231,236). Ils comprennent :

- la réaction de fixation du complément (FC) (43,49,216,236);
- l'immunofluorescence (IFA) (43,49,198,216,236);
- l'électrosynérèse (66,96,97,114,115,116,118,145,198,216,231);
- le titrage immuno-enzymatique utilisant un antigène adsorbé (ELISA) (11,82,115,117,135,145,202,236);
- le "kinetic-dependent ELISA" (239);
- la double diffusion (43,96,97);
- l'hémagglutination indirecte (IHA) (49,96,97,152,162,191,198);
- l'"immuno-électrotransfert" (EITB) (202);
- la méthode automatisée de recherche des anticorps anti-P_i (33);
- la détection des antigènes circulants (11); et
- la détection des complexes immuns circulants (CIC) (199).

Presque tous ces tests sérologiques sont très sensibles. En prenant comme antigènes des éléments somatiques ou excrétés-sécrétés, partiellement purifiés, de F. hepatica adultes, l'ELISA (82,115,117,145), l'IFA (43,49) et l'électrosynérèse (115,118) ont eu la meilleure sensibilité et la plus grande spécificité. Capron et al. (49) ont rapporté une sensibilité de l'IFA de 92 à 96 % dans la phase aiguë de l'infestation. Cependant, on a signalé des réactions croisées avec d'autres helminthiases telles que la schistosomiase, l'ascaridiase et la filariose. Dans les infestations chroniques par F. hepatica, l'IFA et l'électrosynérèse peuvent ne pas être positives (49). Les études comparatives ne sont pas encore terminées et aucun accord ne s'est fait pour déterminer quel est le meilleur antigène ou le meilleur test (216).

Des antigènes de F. hepatica non purifiés peuvent avoir une réactivité croisée avec d'autres trématodes (115). On peut donc améliorer la spécificité des tests sérologiques en éliminant cette réactivité croisée en utilisant des anticorps contre Schistosoma et contre d'autres trématodes, par purification partielle de l'antigène (117). Un antigène spécifique de genre, isolé à partir de F. hepatica adultes et utilisé dans un ELISA pour déceler et surveiller une primo-infestation par F. hepatica chez le lapin, a fait preuve d'une bonne sensibilité et d'une bonne spécificité (201).

Ces tests sérologiques sont intéressants pour le diagnostic précoce dans les infestations expérimentales. Par exemple, les précipitines surveillées par l'électrosynérèse apparaissent 2 semaines déjà après l'infestation de souris par F. hepatica (114,145); par ailleurs, 4 semaines après l'infestation de souris, de rats et de lapins, l'électrosynérèse était positive (118). En revanche, après infestation, des oeufs de F. hepatica n'ont été décelés dans les selles qu'au bout de 6 à 8 semaines chez la souris, et 8 à 10 semaines chez le lapin (145). L'ELISA a permis d'observer une augmentation importante des taux d'anticorps spécifiques au bout de 2 semaines chez les bovins (202,239), 4 semaines chez le rat (117) et chez le mouton (202), et 6 semaines chez le lapin (117).

Les complexes immuns circulants n'ont pu être décelés que chez 36 % de 291 personnes infestées, alors qu'ils l'ont été chez 11 % de 18 sujets témoins non infestés. Toutefois, ce test a été positif chez 74,2 % de 31 malades atteints d'une infestation aiguë à F. hepatica, et on a observé un lien étroit entre le nombre d'oeufs présents dans les selles et le taux de détection des complexes immuns circulants de F. hepatica (199).

Plusieurs études expérimentales ont montré qu'après un traitement médicamenteux efficace, des anticorps anti-F. hepatica n'étaient plus décelables (117,118,145). Hillyer et Santiago de Weil (117) rapportent que les titres d'ELISA ont rapidement chuté chez le rat et le lapin après traitement, et que ce test était utile pour évaluer la réussite du traitement. Ces mêmes auteurs signalent également que, dans l'électrosynérèse, les précipitines disparaissent 4 semaines après un traitement efficace (118). Après avoir traité des souris par le rafoxanide, l'électrosynérèse, l'ELISA et la recherche des oeufs par la méthode de Kato se sont négativées dans les 3 à 4 semaines qui ont suivi (145). Toutefois, la double diffusion et l'hémagglutination indirecte ne se sont négativées qu'après une période plus longue, c'est-à-dire de 1 à 2 ans après le traitement, selon Garcia-Rodriguez et al. (97).

6.3 Diagnostic clinique

Bien que les examens parasitologiques puissent confirmer le diagnostic d'infestation et qu'un test sérologique positif permette un diagnostic de présomption, les manifestations cliniques peuvent à elles seules laisser entrevoir le diagnostic.

Dans des régions d'endémie bien connues, la fasciolose chronique est fréquemment envisagée lors du diagnostic différentiel. Toutefois, dans les régions où cette maladie est rare ou absente, les médecins peuvent ne pas y penser. Pour poser le diagnostic clinique, il faut bien connaître l'épidémiologie de la maladie. Si le malade a ingéré du cresson cru, sauvage ou cultivé, ou d'autres végétaux, ou encore d'autres aliments ou de l'eau contaminés, il faut penser à cette infestation. A la phase aiguë, les manifestations cliniques sont les suivantes : fièvre, douleurs de l'hypocondre droit, éosinophilie importante accompagnée de leucocytose, d'anémie et d'une accélération modérée ou forte de la vitesse de sédimentation globulaire. Il n'y a pas toujours élévation de la PA, des SGOT, des SGPT et des gamma-globulines. Pendant cette phase, une réaction sérologique positive contre l'antigène de F. hepatica est très en faveur du diagnostic.

Pendant la phase chronique (phase de latence et phase d'obstruction), le tableau clinique est atténué et facile à confondre avec celui d'autres maladies. Classiquement, il comprend : des douleurs gastro-intestinales imprécises, une douleur de l'hypocondre droit ou de l'épigastre, une cholécystite, une angiocholite et la présence de calculs dans le cholédoque ou la vésicule biliaire. Le foie est en général augmenté de volume et douloureux, ou non, à la palpation. Une ascite peut apparaître dans les cas avancés. La radiologie, la scintigraphie, l'échographie et la tomodensitométrie peuvent aider à confirmer le diagnostic. Le diagnostic définitif est possible lorsque l'on trouve des oeufs dans les selles ou dans le liquide de drainage biliaire, ou lorsque l'on découvre des granulomes ovulaires dans les coupes de tissu hépatique, des vers adultes dans les canaux biliaires ou des oeufs dans la bile au cours d'une laparotomie exploratoire.

Dans les infestations aiguës comme dans les infestations chroniques, une localisation anormale du parasite peut être à l'origine de manifestations cliniques prêtant à confusion. Lors du diagnostic différentiel, il faut pouvoir écarter des maladies fébriles comme la typhoïde, la brucellose, la schistosomiase aiguë, l'hépatite et les abcès du foie. D'autres infestations parasitaires provoquant une éosinophilie doivent être éliminées : schistosomiase, clonorchiose, trichinellose, hydatidose, larva migrans viscérale et syndrome de Loeffler, ainsi que la leucémie à éosinophiles (84,109,233).

On pensait autrefois que l'"Halzoun", une dysphagie aiguë avec obstruction laryngée faisant suite à l'ingestion de foie de mouton ou de chèvre cru, était dû à une invasion de F. hepatica immatures, connue sous le nom de fasciolose pharyngée (84). Cette infection est maintenant attribuée à l'ingestion de nymphes de Linguatula serrata, un pentastome (52).

7. TRAITEMENT

Les médicaments classiques réservés au traitement des infestations à F. hepatica sont l'émétine et la déhydroémétine. Ils sont efficaces et sont toujours utilisés. Toutefois, en raison de leurs effets secondaires, plusieurs autres types de médicaments ont été mis au

point au cours de la dernière décennie. On trouvera dans les paragraphes qui suivent une vue d'ensemble des agents chimiothérapeutiques utilisés contre F. hepatica chez l'homme et/ou chez l'animal domestique.

7.1 Émétine ($C_{29}H_{40}N_2O_4$)

L'émétine est un alcaloïde tiré de l'ipéca, préparé par méthylation de la céphaéline ou synthétisé. L'émétine comme la déhydroémétine ($C_{28}H_{36}N_2O_4$. DCI¹) ont été largement employées (5, 8, 17, 18, 35, 46, 50, 59, 71, 73, 84, 92, 102, 104, 109, 147, 161, 183, 188, 209). La dose habituelle est de 1 mg/kg par jour pendant 10 jours par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Leur efficacité thérapeutique sur l'infestation et les symptômes est bien connue, mais elles ont des effets toxiques divers sur le coeur, le foie et le tube digestif. L'aplatissement et l'inversion des ondes T et l'allongement de l'espace Q-T sont des modifications fréquemment observées sur l'électrocardiogramme (ECG). Une hypotension est possible au cours du traitement. La déhydroémétine est un analogue de l'émétine; sa demi-vie tissulaire est plus courte et elle disparaît plus rapidement du coeur et du foie que l'émétine (102). Le traitement des infestations à F. hepatica par l'émétine ou par la déhydroémétine n'a jamais provoqué de réactions mortelles.

7.2 Chloroquine ($C_{18}H_{26}ClN_3$. DCI)

La chloroquine est une amino-4 quinoléine qui a été utilisée pour traiter les infestations par F. hepatica, bien qu'aucun effet létal de cette substance sur les doutes n'ait jamais été observé. Toutefois, pendant la phase aiguë, la chloroquine a un effet spectaculaire sur les symptômes : la fièvre disparaît, l'état général du malade s'améliore et l'hépatomégalie diminue, l'éosinophilie et la vitesse de sédimentation globulaire se normalisent. La guérison de l'infestation n'a jamais été documentée (84, 109). Il est possible que la chloroquine ait un effet immunosuppresseur plutôt qu'un effet antiparasitaire.

7.3 Hexachloro-para-xylole (Hetol) ($C_8H_4Cl_6$)

Ce médicament a été utilisé en Chine et en Union soviétique contre les infestations à F. hepatica et certaines autres infestations par des trématodes. La posologie habituellement utilisée en Chine est de 50-80 mg/kg de poids corporel par jour, répartis en 3 prises administrées par voie orale, pendant 7 jours consécutifs (218, 229); en Union soviétique elle est de 60 mg/kg par jour, pendant 5 jours (132, 184). L'effet thérapeutique est bon. Les effets secondaires sont des douleurs gastro-intestinales et des vertiges.

7.4 Bithionol (Bitin) ($C_{12}H_6C_{14}O_2S$. DCI)

Le bithionol est un dérivé du phénol halogéné qui tue F. hepatica chez l'homme (37, 89, 99, 104, 126, 133, 134, 240, 244) et chez le buffle (243). Le bithionol, administré à raison de 50 mg/kg un jour sur deux pendant 20 jours (104), ou de 40 mg/kg un jour sur deux pendant 30 jours (37), a permis de guérir 4 cas de fasciolose résistants au traitement par l'émétine (104), et un cas traité par le praziquantel sans aucun effet (37). La posologie habituelle est de 50 mg/kg par jour, répartis en 3 prises administrées par voie orale un jour sur deux pendant 30 jours. Des effets secondaires modérés : anorexie, nausées, vomissements et douleurs abdominales, sont possibles.

7.5 Niclofolan ($C_{12}H_6Cl_2N_2O_6$. DCI)

Le niclofolan, un dérivé nitré d'une substance de type phénol halogéné, a été largement employé pour traiter les infestations par F. hepatica d'animaux domestiques, en Chine. Au cours d'essais cliniques, on a traité 146 bovins (123, 213), 94 buffles (123), 20 chèvres (216), 12 yaks (211) et 466 sikas (sorte de daim) (107). Les doses efficaces totales employées ont été les suivantes : 6 mg/kg chez les bovins, 4 mg/kg chez les buffles, 2 mg/kg chez les chèvres, 3-5 mg/kg chez les yaks, et 3 mg/kg chez les sikas. A ces doses, les taux de guérison ont été de 90-100 % chez les bovins, 98 % chez les buffles, 80 % chez les chèvres, 50 % et 100 % chez les yaks avec respectivement 3 mg/kg et 5 mg/kg, et 100 % chez les sikas, comme l'ont confirmé des examens de selles et/ou l'autopsie.

¹ DCI - Dénomination commune internationale.

Il existe deux rapports relatifs au traitement d'infestations par F. hepatica chez l'homme, par ce médicament (79,185). Deux doses de niclofolan, calculées à raison de 2 mg/kg de poids corporel, ont été administrées par voie orale à 3 jours d'intervalle (79). Pendant le traitement et les quelques jours qui ont suivi, le malade s'est plaint de sueurs profuses, de palpitations, de nausées et d'une douleur abdominale haute, diffuse. Les examens de selles répétés jusqu'à 6 mois après le traitement ont tous été négatifs. La numération des éosinophiles et les transaminases hépatiques sont redevenues normales. Au bout de 6 mois de suivi, des titres d'anticorps déterminés par l'hémagglutination indirecte et la réaction de fixation du complément, élevés avant le traitement, étant redevenus normaux, il a été conclu que l'infestation avait été guérie. Dans le second rapport (185), on a administré du niclofolan à une femme, à raison de 0,5 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours. Cette malade a souffert de vomissements fréquents et de douleurs abdominales pendant le traitement. Une semaine après le début du traitement, elle a eu un prurit généralisé, et un ictère accompagné d'urines foncées. Les SGOT, la PA et la bilirubinémie étaient élevées. Trois semaines après le traitement, l'ictère a disparu et la fonction hépatique est redevenue normale. La toxicité du niclofolan est telle qu'on ne peut le recommander.

7.6 Métronidazole ($C_6H_9N_3O_3$. DCI)

Le métronidazole est un nitro-imidazole efficace contre un large éventail de protozoaires. Dans 4 cas de fasciolose, 3 à la phase aiguë et 1 à la phase d'obstruction, avec des oeufs dans les selles et dans le liquide duodénal, des doses quotidiennes de 1,5 g de métronidazole ont été administrées pendant 13, 14, 21 et 28 jours, par voie orale. Chez tous ces malades, les oeufs ont disparu des selles et du liquide duodénal. Dans les 3 cas aigus, la fièvre, l'urticaire et les douleurs abdominales ont disparu (166). Une dose totale plus faible de 4 g de métronidazole n'a pas permis de guérir une infestation chronique, dans un autre cas (79).

7.7 Albendazole ($C_{12}H_{15}N_3O_2S$. DCI)

L'albendazole est un anthelminthique de type benzimidazole à large spectre. On a traité des infestations dues à F. hepatica par l'albendazole chez des bovins, avec une dose orale unique de 15 mg/kg de poids corporel (160). Après le traitement, la plupart des animaux ont grossi, leur appétit a augmenté et leur diarrhée a cessé. Cinquante jours après le traitement, les oeufs avaient disparu des selles de 34 animaux sur 36 (94,4 %). Lorsqu'on a administré ce médicament à des moutons infestés expérimentalement, à raison d'une dose unique allant de 3,8 à 7,5 mg/kg de poids corporel, les pourcentages de diminution de la charge parasitaire allaient de 83,3 % à 94,5 % en ce qui concerne les adultes de F. hepatica, par comparaison avec des groupes témoins non traités à l'abattage. Toutefois, ce médicament a été moins efficace contre les douves immatures. Lorsqu'on a traité les moutons 6 à 7 semaines après l'infestation, les pourcentages de diminution de la charge parasitaire ont été respectivement de 16,0 % et de 43,6 % (125).

7.8 Triclabendazole ($C_{14}H_9Cl_3N_2OS$. DCI)

Le triclabendazole est un benzimidazole utilisé en médecine vétérinaire, qui est efficace contre F. hepatica, adulte et immature. Dans des études expérimentales effectuées chez le mouton, Boray et al. (42) et Turner et al. (223) ont montré que des doses allant de 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel pouvaient éliminer presque toutes les douves (98,1-100 %) 12 semaines après l'infestation. Une dose plus élevée de 10 mg/kg de poids corporel, administrée une semaine après l'infestation, a permis d'obtenir une réduction de 93 % à 98 % du nombre de douves (42). Plus les douves vieillissent, plus la dose par kg de poids corporel nécessaire pour les éliminer diminue (42,223). Une dose orale unique de 40 mg/kg de poids corporel a permis de tuer 99 % des douves adultes chez le rat (57). In vitro, le triclabendazole provoque des lésions dégénératives du tégument et de la surface de l'intestin des douves adultes (103), ainsi que des altérations biochimiques chez les jeunes douves comme chez les adultes (34).

Bien que ce médicament ne soit pas encore homologué pour emploi chez l'homme, certaines données cliniques préliminaires ont été publiées et des essais cliniques sont prévus dans un proche avenir. Trois malades atteints de fasciolose chronique ont été traités efficacement

par du triclabendazole (une dose unique de 12 mg/kg pour le premier; une première dose de 5 mg/kg suivie d'une seconde de 10 mg/kg le jour suivant, pour le second; une dose unique de 10 mg/kg pour le troisième). Les douves présentes dans le foie avaient survécu à un traitement antérieur par de l'albendazole, du praziquantel, de la déhydroémétine ou du fenbendazole, comme l'attestait une excrétion d'oeufs persistante. La tolérance clinique a été excellente chez un de ces malades alors qu'on a observé chez les deux autres (ceux qui avaient reçu une dose unique) un épisode fébrile transitoire avec altération réversible de la fonction hépatique (154,235,236). Quatre malades, chez lesquels le diagnostic avait été confirmé par l'immunoélectrophorèse spécifique et l'hémagglutination indirecte, ont également été traités avec succès par une dose unique de 10 mg/kg (143a).

Plus récemment, 3 autres malades ont été traités en Suisse par une dose orale unique de 10 mg/kg de poids corporel, administrée à jeun (148). Le médicament a été bien toléré, comme l'a montré une étroite surveillance clinique et biologique. Un jeune homme de 19 ans et sa mère ont complètement guéri en 3 semaines. Toutefois, après un mois de légère amélioration, un homme, âgé de 57 ans, a rechuté. Les examens de selles ultérieurs ont montré très peu d'oeufs. Il a reçu un second traitement par du triclabendazole en 2 prises postprandiales (10 mg/kg) à 12 heures d'intervalle.

Les concentrations du médicament inchangé et de ses principaux métabolites (le sulfoxyde et la sulfone du triclabendazole, qui sont des antiparasitaires actifs) ont été mesurées chez un volontaire sain et chez 5 malades. Les données étaient comparables à celles observées chez le porc (monogastrique) avec cependant une demi-vie biologique du sulfoxyde d'environ 6 heures, alors qu'elle est de 22 à 24 heures chez le mouton.

Chez les 3 malades traités en Suisse, mais infestés en France, les concentrations plasmatiques du médicament inchangé et de ses deux principaux métabolites (le sulfoxyde et la sulfone) ont été mesurées après le premier traitement (à jeun), ainsi que chez le malade ayant reçu 2 doses postprandiales. A jeun, les concentrations plasmatiques du médicament et de ses métabolites étaient environ 3 fois plus faibles chez l'homme de 57 ans que chez les deux autres malades. Les rapports des concentrations plasmatiques maximum après administration postprandiale ou à jeun étaient les suivants : médicament inchangé 4,3; sulfoxyde 2,5; sulfone 2,8. Les rapports pour l'aire située sous la courbe étaient respectivement de 5,1, 2,6 et 3,0 (148). Il semble que l'administration postprandiale ait influencé l'absorption du triclabendazole chez cet homme, de façon significative.

7.9 Praziquantel ($C_{19}H_{24}N_2O_2$. DCI)

Le praziquantel est une pyrazino-isoquinoléine. Il semble peu probable que ce médicament soit efficace contre les infestations humaines par F. hepatica (12,173) sur lesquelles il n'a très probablement aucune action. Il semble que Fasciola soit le seul genre de trématode ne répondant pratiquement pas au praziquantel.

La plupart des rapports cliniques ont montré que le praziquantel n'avait pas réussi à guérir des infestations par F. hepatica (37,88,91,135,136,235,236), même à forte dose, c'est-à-dire 75 mg/kg par jour pendant 5 jours (91,236). Cependant, après une opération, Schiappacasse et al. (206) ont employé une dose totale de 75 mg/kg de poids corporel, répartie en 3 prises sur 24 heures. Bien qu'on ait trouvé des douves et des oeufs dans les canaux biliaires lors de l'intervention, à la suite de ce traitement, des examens de selles répétés sont restés négatifs. Wahn et Mehlhorn (227) ont rapporté la guérison d'un jeune garçon de 8 ans traité par du praziquantel à la dose de 15 mg/kg de poids corporel, 5 fois par jour (75 mg/kg par jour) pendant 5 jours.

In vitro, ainsi que chez la souris, le rat et le mouton (12,173), F. hepatica est réfractaire au praziquantel. On n'a observé aucune modification du tégument de F. hepatica après traitement par le praziquantel (30).

7.10 Autres médicaments

Le mébendazole ($C_{28}H_{32}O_6$. DCI), un dérivé du benzimidazole, à raison de 4 g par jour pendant 3 semaines, a permis de guérir une infestation à F. hepatica diagnostiquée cliniquement et sérologiquement à la phase d'invasion (76). Le diamphénétide ($C_{20}H_{24}N_2O_5$. DCI),

un dérivé de l'acétanilide, a été efficace à la fois *in vitro* (86) et dans des infestations expérimentales du mouton, à raison de 120 mg/kg de poids corporel (124). Le rafoxanide, ou penta-chlorosalicylanilide ($C_{10}H_{11}Cl_2I_2NO_3$. DCI), un dérivé du salicylanilide, a été signalé comme étant efficace contre F. hepatica chez le mouton et les bovins (44) et il a été utilisé pour traiter un enfant atteint de fasciolase (241).

Parmi les médicaments dont on dispose à l'heure actuelle, et jusqu'à ce que le triclabendazole soit disponible, le bithionol semble être le médicament de choix, bien que la durée du traitement soit comparativement longue. Dans les mains de cliniciens expérimentés, l'émétine et la déhydroémétine restent des médicaments efficaces. En Chine et en Union soviétique, on a utilisé l'hexachloro-para-xylole contre F. hepatica. Le triclabendazole, l'albendazole et le niclofolan sont très efficaces dans les infestations vétérinaires. En l'absence d'informations toxicologiques nécessaires pour leur homologation ou la mise en route d'essais cliniques chez l'homme, leur emploi ne peut être recommandé pour l'instant.

8. CONCLUSIONS

Le nombre de cas cliniques d'infestation à F. hepatica rapportés, ainsi que celui de personnes infestées, retrouvées par des enquêtes épidémiologiques, ont progressivement augmenté depuis 1970. Ces augmentations sont peut-être dues à une meilleure compréhension de la maladie et à l'amélioration des méthodes diagnostiques, en particulier dans les régions où l'on a employé des tests sérologiques. Les principales sources d'infestation, à savoir les herbivores domestiques, se retrouvent un peu partout dans le monde et l'infestation humaine n'est pas rare. Au cours des deux dernières décennies, plus de 2500 cas ont été publiés dans la littérature scientifique de 42 pays (régions). Le nombre réel d'infestations humaines est probablement beaucoup plus élevé. Cette affection est surtout endémique dans les zones tempérées et subtropicales. Il faut une température modérée et une forte humidité pour que se développent et se reproduisent les mollusques hôtes intermédiaires, et les douves. En Europe, un été prolongé et humide a souvent été suivi d'une épidémie.

La gravité de celle-ci dépend surtout de l'intensité de l'infestation. Chez l'homme, seule une petite proportion des douves peut atteindre les canaux biliaires, alors que les autres meurent dans la cavité abdominale et dans le foie au cours de leur migration. Une destruction importante du parenchyme hépatique et des réactions immunologiques et inflammatoires intenses se produisent pendant cette migration; cela correspond à la phase aiguë de l'observation clinique. Lorsque les douves atteignent les canaux biliaires, elles peuvent y vivre pendant des mois, voire des années, en provoquant moins de lésions hépatiques, malgré une importante inflammation des voies biliaires, qui souvent s'obstruent. A la phase aiguë, les personnes infestées ont généralement de la fièvre et se plaignent de douleurs de l'hypocondre droit, de troubles gastro-intestinaux et d'urticaire; l'éosinophilie est le plus frappant des examens de laboratoire. Après des mois, voire des années d'infestation, une phase d'obstruction peut survenir. Ses manifestations cliniques sont alors impossibles à distinguer de celles d'une angiocholite, d'une cholécystite et d'une cholélithiase, d'étiologie différente; la découverte des oeufs dans les selles ou le liquide duodénal, ou celle de douves adultes dans les voies biliaires au cours d'une intervention, confirment le diagnostic. Cette maladie provoque rarement la mort qui peut cependant être due à des hémorragies biliaires ou à une cirrhose hépatique. L'examen parasitologique reste la principale méthode diagnostique. Cependant, on a mis au point des méthodes sérologiques permettant de confirmer le diagnostic à la phase aiguë de la maladie; elles servent également à surveiller l'évolution après traitement. On dispose maintenant de médicaments sûrs et efficaces pour traiter cette affection. Les difficultés que pose la lutte contre cette maladie endémique sont principalement sa très large distribution chez des animaux domestiques, et les problèmes rencontrés dans la lutte contre les mollusques hôtes intermédiaires. Ce dernier aspect de la question n'a pas reçu des responsables de la santé publique l'attention qu'il faudrait pour éliminer définitivement la transmission de cette maladie.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient pour leurs remarques et suggestions concernant le manuscrit de ce document : le Professeur P. D. Marsden, Professeur titulaire de médecine tropicale, Université de Brasilia, Brésil; le Dr A. A. Poltera, Ciba-Geigy AG, Bâle, Suisse; le Professeur S. P. Mao, Directeur honoraire, Institut des Maladies parasitaires, Académie chinoise de Médecine préventive, Shanghai, Chine; et le Dr J. C. Boray, Principal Research Scientist, Elizabeth MacArthur Agricultural Institute, Glenfield, NSW, Australie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Acosta-Ferreira, W., Vercelli-Retta, J. & Falconi, L. M. (1979) Fasciola hepatica human infection. Histopathological study of sixteen cases. Virchows archiv. (pathol. anat.), 383: 319-327
2. Acuna-Soto, R. & Braun-Roth, G. (1987) Bleeding ulcer in the common bile duct due to Fasciola hepatica. American journal of gastroenterology, 82: 560-562
3. Aguirre Errasti, C., Alberola Gómez-Escolar, I., González de Zárate, P. & Merino Angulo, J. (1981) Scintigraphic evaluation of the liver in Fasciola hepatica with radiocolloid and ⁶⁷Ga-citrate. European journal of nuclear medicine, 6: 57-58
4. Aguirre Errasti, C., Merino Angulo, J., Flores Torres, M. & de los Ríos, A. (1981) Formas aberrantes de Fasciola hepatica. Estudio de dos casos. Medicina clínica (Barcelona), 76: 125-128 (résumé en anglais)
5. Aguirre Errasti, C., Valerdi Alvarez, E., Pastor Rodríguez, A., de la Riva Aguinaco, C., Alvarez Blanco, A., Flores Torres, M., Martínez Ortiz de Zárate, J. M., de los Ríos Sáiz de la Maza, A. & Merino Angulo, J. (1978) Fasciola hepatica. Estudio de siete pacientes. Medicina clínica (Barcelona), 71: 14-20 (résumé en anglais)
6. Aimard, G., Henry, E. & Neuschwander, P. (1984) Encéphalopathie au cours d'une distomatose. Revue neurologique, 140: 222-223
7. Akahane, H., Oshima, T., Shimazu, T. & Hirokawa, K. (1975) [Diagnostic de la fasciolose. I. Comparaison de l'efficacité de diverses techniques de concentration des oeufs dans les selles]. Japanese journal of parasitology, 24: 55-60 (résumé en anglais)
8. Alcoba Leza, M., López López, C. & López Nicolás, S. (1973) Distomatosis por Fasciola hepatica. Manifestaciones pleuropulmonares. Medicina clínica (Barcelona), 60: 119-123 (résumé en anglais)
9. Aliaga, L., Díaz, M. Quiroga, J., Arejola, J. M. & Prieto, J. (1984) Enfermedad pulmonar eosinófila por Fasciola hepatica. Descripción de un caso y revisión de la literatura. Medicina clínica (Barcelona), 82: 764-767 (résumé en anglais)
10. Amato Neto, V. & da Silva, L. J. (1977) Infecção humana por Fasciola hepatica no Brasil: relato de um novo caso e análise da questão. Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo, 19: 275-277 (résumé en anglais)
11. Ambroise-Thomas, P., Desgeorges, P. T. & Bouttaz, M. (1980) Le diagnostic immuno-enzymologique (ELISA) de la fasciolose humaine et bovine. Détection d'anticorps et/ou d'antigènes circulants. Annales de la Société belge de Médecine tropicale, 60: 47-60
12. Andrews, P., Thomas, H., Pohlke, R. & Seubert, J. (1983) Praziquantel. Medicinal research reviews, 3: 147-200
13. Angehrn, W. & Wegmann, T. (1975) Befall des Ductus choledochus mit Fasciola hepatica. Ein Beitrag zur humanen Fasciola. Schweizerische medizinische Wochenschrift, 105: 715-718 (résumé en anglais)
14. Anonyme (1988) Distomatose hépatique à Fasciola hepatica. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 63: 109-111

15. Antón Aranda, E., García Carasusán, M., Celador Almaraz, A., Cía Lecumberri, M., Uribarrena Echevarría, R. & Rivero Puente, A. (1985) Fascioliasis hepática. Revisión de 5 casos. Revista clínica española, 176: 410-413 (résumé en anglais)
16. Apt, W., Margulis, P., Andreis, M., Herskovic, P. & Zderich, N. (1984) Coexistencia de absceso hepático amebiano y fascioliasis en un adulto con hipogamaglobulinemia E. Revista médica de Chile, 112: 152-156 (résumé en anglais)
17. Archimandritis, A., Theodoropoulos, G., Bartsokas, St. & Melissinos, K. (1976) Liver fascioliasis, a mysterious disease. Report of a case. Acta hepato-gastroenterologica, 23: 409-411
18. Ashton, C. R. & Beresford, O. D. (1974) Fascioliasis (letter). British medical journal, ii: 121
19. Ashton, W. I. G., Boardman, P. L., D'Sa, C. J., Everall, P. H. & Houghton, A. W. J. (1970) Human fascioliasis in Shropshire. British medical journal, 3: 500-502
20. Auer, H., Aspöck, H., Picher, O., Ploier, R. & Tulzer, W. (1981) Menschliche Infektionen mit Fasciola hepatica in Oesterreich. Weiner klinische Wochenschrift, 93: 360-366 (résumé en anglais)
21. Ayensa Dean, C., Aizpurua Echevarría, F., Ganhegui Iturriarte, D., Michaus Oquiñena, L. & Lantero Benedicto, M. (1984) Fascioliasis y estrombiloidosis. Revista clínica española, 175: 53-55
22. Ayensa Dean, C., Muñoz Fernandez, J., Agud Aparicio, J., Garcia Campos, F., Gaona Morell, T. & Diaz de Otazu, R. (1983) Distomatosis por Fasciola hepática. A propósito de 8 casos. Revista clínica española, 168: 261-265 (résumé en anglais)
23. Balci, S. (1975) Human fascioliasis. Gall bladder invasion by flukes in a five-year-old boy. Clinical pediatrics, 14: 1068-1069
24. Bandurski, R. & Zaremba, L. (1979) [Un cas de coexistence de calculs vésiculaires et d'une douve du foie]. Polski przeglad chirurgiczny, 51: 909-911 (résumé en anglais)
25. Banna, P., Gulisano, G., Musco, A., Saggio, A., & Privitera, G. (1980) Ostruzione della via biliare principale da Fasciola hepatica. Prima osservazione in Sicilia. Minerva medica, 71: 2555-2564 (résumé en anglais)
26. Bannerman, C. & Manzur, A. Y. (1986) Fluctuating jaundice and intestinal bleeding in a 6-year-old girl with fascioliasis. Tropical and geographical medicine, 38: 429-431
- 26a. Bassily, S., Iskander, M., Youssef, F. G., El-Masry, N. & Bawden, M. (1989) Sonography in diagnosis of fascioliasis. Lancet, i: 1270-1271
27. Batiunina, N. F. & El-Taleb, M. (1977) [Fasciolase précoce chez une enfant de 10 ans]. Pediatrija, (7): 82-83 (en russe)
28. Beal, C. B., Veins, P., Grant, R. G. L. & Hughes, J. M. (1970) A new technique for sampling duodenal contents. American journal of tropical medicine and hygiene, 19: 349-352
29. Beccaria, A., Oliaro, A., Massa, F., Roatta, L. & Genre, G. (1976) La distomatosi epatica da Fasciola hepatica. Minerva medica, 67: 3033-3038
30. Becker, B., Mehlhorn, H., Andrews, P., Thomas, H. & Eckert, J. (1980) Light and electron microscopic studies on the effect of praziquantel on Schistosoma mansoni, Dicrocoelium dendriticum, and Fasciola hepatica (Trematoda) in vitro. Zeitschrift für Parasitenkunde, 63: 113-128

31. Belgraier, A. H. (1976) Common bile duct obstruction due to Fasciola hepatica. New York State journal of medicine, 76: 936-937
32. Bendezú, P., Frame, A. & Hillyer, G. V. (1982) Human fascioliasis in Corozal, Puerto Rico. Journal of parasitology, 68: 297-299
33. Ben-Ismaïl, R., Rouger, P., Carme, B., Gentilini, M. & Salmon, C. (1980) Comparative automated assay of anti-Pl antibodies in acute hepatic distomiasis (fascioliasis) and in hydatidosis. Vox sanguinis, 38: 165-168
34. Bennett, J. L. & Khler, P. (1987) Fasciola hepatica: action in vitro of triclabendazole on immature and adult stages. Experimental parasitology, 63: 49-57
35. Beresford, O. D. (1976) A case of fascioliasis in man. Veterinary record, 98: 15
36. Bhambal, S. S., Bhandari, N. R. & Bajpai, R. (1980) Liver-fluke infestation (Fasciola hepatica). Indian pediatrics, 17: 469-471
37. Bhattacharyya, D. N. (1985) Eosinophilia due to multiple parasitic infection. Journal of infection, 10: 172-173
38. Bolbol, A. H. S. (1985) Some unusual parasitic infestation reported at King ABD Al-Aziz Teaching Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. Journal of the Egyptian Society of Parasitology, 15: 23-27
39. Bonniaud, P., Barthélémy, C., Veyret, C., Audigier, J. C. & Fraisse, H. (1984) Aspect ultrasonore de la distomatose des voies biliaires. Journal de radiologie, 65: 589-591
40. Boray, J. C. (1969) Experimental fascioliasis in Australia. Advances in parasitology, 7: 95-210
41. Boray, J. C. (1981) Fascioliasis and other trematode infections. I. Recent advances in research on Fasciola and other trematodes of animals. In: Slusarski, W., ed. Review of advances in parasitology, PWN - Polish Scientific Publishers, pp. 317-339
42. Boray, J. C., Crowfoot, P. D., Strong, M. B., Allison, J. R., Schellenbaum, M., von Orelli, M. & Sarasin, G. (1983) Treatment of immature and mature Fasciola hepatica infections in sheep with triclabendazole. Veterinary record, 113: 315-317
43. Bulajić M., Lalić, R., Movsesijan, M. & Cuperlović, K. (1977) [Immunodiagnostic de la fasciolase chez l'homme]. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 105: 657-663 (résumé en anglais)
44. Cai, D. D. (1981) [Pentachlorosalicylanilide - un médicament efficace contre Fasciola hepatica]. Chinese journal of veterinary medicine, 7: 37-38 (en chinois)
45. Camara, B. M., Cicero, F. G. & Sahel, J. (1987) Distomatoses des voies biliaires, intérêt de l'échotomographie (A propos d'un nouveau cas). Médecine tropicale, 47: 189-192
46. Campo Hernandez, J. M., Marcen Letosa, J. J., Gonzalez Laninde, A., Milazzo, Estefania, A., Pascual Badillos, J. L. & Ponce de Leon, L. (1980) Distomatosis por Fasciola hepática (nueva parasitosis riojana). Revista española de las enfermedades del aparato digestivo, 57: 301-310
47. Campo, J. M., Milazzo, A., Hebrero, J., Sanz, M., Revillo, P. & Lasierra, J. (1984) Fasciola hepática. Presentación de 10 casos. Revista clinica española, 173: 205-210 (résumé en anglais)

48. Camus, D., Boudghène, F., Lemaire, Y.-M., Biguet, J., Deblock, S. & Capron, M. (1981) Distomatose hépatique dans la vallée de la Course (Pas-de-Calais). LARC médical (Lille), 1: 59-61
49. Capron, A., Wattré, P., Capron, M. & Lefébure, M.-N. (1973) Diagnostic immunologique des parasitoses. Gazette médicale de France, 80: 273-279
50. Carena, E. J., Trakal, E., Ortiz, G. A., Butti, A. L., Carena, F. L. & Robin de Augier, M. R. (1972) Infestación humana por Fasciola hepática (nuestra experiencia en 13 observaciones). Revista española de las enfermedades del aparato digestivo, 36: 531-542 (résumé en anglais)
51. Cauquil, P., Pariente, D., Loyer, E. & Lallemand, D. (1986) Aspect échographique singulier d'une distomatose hépatique. Journal de radiologie, 67: 715-717
52. Chatterjee, K. D. (1975) Fasciola hepatica. In: Chatterjee, K. D. ed. Parasitology (protozoology and helminthology), 10th edition, Calcutta, S. N. Guha Ray At Sree Saraswaty Press Ltd, pp. 146-148
53. Chitchang, S., Mitarnum, W. & Ratananikom, N. (1982) Fasciola hepatica in human pancreas, a case report. Journal of the Medical Association of Thailand, 65: 345-349
54. Cho, S. Y., Seo, B. S., Kim, Y. I., Won, C. K. & Cho, S. K. (1976) [Un cas de fasciolase humaine en Corée]. Korean journal of parasitology, 14: 147-152 (résumé en anglais)
55. Christensen, N. O., Monrad, J., Nansen, P. & Frandsen, F. (1980) Schistosoma mansoni and Fasciola hepatica: cross-resistance in mice with single-sex schistosome infections. Experimental parasitology, 49: 116-121
56. Chu, J. K. & Kim, Y. K. (1967) [Etude taxonomique des Fasciolidae en Corée]. Korean journal of parasitology, 5: 139-146 (résumé en anglais)
57. Coles, G. C. (1986) Anthelmintic activity of triclabendazole. Journal of helminthology, 60: 210-212
58. Condomines, J., Reñe-Espinet, J. M., Espinos-Perez, J. C. & Vilardell, F. (1985) Percutaneous cholangiography in the diagnosis of hepatic fascioliasis. American journal of gastroenterology, 80: 384-386
59. Corrêa, M. O. A. & Fleury, G. C. (1971) Fasciolíase hepática humana: Novo caso autóctone. Revista da Sociedade brasileira de Medicina tropical, 5: 267-270
60. Cosme, A., Marcos, J. M., Galvany, A., Arriola, J. A., Bengoechea, M. G., Alzate, L. F. & Diago, A. (1979) Obstrucción del colédoco por Fasciola hepatica. Medicina clínica (Barcelona), 73: 438-442 (résumé en anglais)
61. Coudert, J. & Triozon, F. (1958) Recherche de l'épidémiologie de la distomatose humaine à Fasciola hepatica. A propos d'une épidémie récente de 500 cas. Revue d'hygiène, 6: 840-864
62. Coulaud, J. P., Saimot, G., Grimfeld, A., Garabiod, B. & Payet, M. (1970) Manifestations neurologiques et cardiaques au cours d'une distomatose (à propos d'une observation). Annales de médecine interne, 121: 729-736
63. Croese, J., Chapman, G. & Gallagher, N. D. (1982) Evolution of fascioliasis after eating wild watercress. Australian and New Zealand journal of medicine, 12: 525-527

64. Crokaert, F., Glupczynski, Y., Yourassowsky, E., Kutnowski, M. & Verbanck, M. (1984) Human fascioliasis (distomatosis). Journal of infection, 9: 101-103
65. Dan, M., Lichtenstein, D., Lavochkin, J., Stavorowsky, M., Jedwab, M. & Shibolet, S. (1981) Human fascioliasis in Israel, an imported case. Israel journal of medical sciences, 17: 430-432
66. Daveau, C. & Ambroise-Thomas, P. (1982) Sérodiagnostic de la fasciolase humaine par micro-ELISA face à des antigènes homologues somatiques ou excrétés-sécrétés. Comparaison à l'immunofluorescence indirecte. Biomédecine et pharmacothérapie, 36: 90-94
67. Dawes, B. & Hughes, D. L. (1964) Fascioliasis: the invasive stage of Fasciola hepatica in mammalian hosts. Advances in parasitology, 2: 97-168
68. Dawes, B. & Hughes, D. L. (1970) Fascioliasis: the invasive stages in mammals. Advances in parasitology, 8: 259-274
69. Debray, Ch., Paolaggi, J.-A., Cerf, M., Benhamou, G., Morin, T. & Gosset, F. (1975) Association d'hydatidose hépatique (3 kystes) et de distomatose cholédocienne. Semaine des Hôpitaux de Paris, 51: 2735-2737
70. de León, D., Quiñones, R. & Hillyer, G. V. (1981) The prepatent and patent periods of Fasciola hepatica in cattle in Puerto Rico. Journal of parasitology, 67: 734-735
71. de Miguel, F., Carrasco, J., Garcia, N., Bustamante, V. & Beltrán, J. (1984) CT findings in human fascioliasis. Gastrointestinal radiology, 9: 157-159
72. do Amaral, A. D. F. & Buseti, E. T. (1979) Fasciolose hepática humana no Brasil. Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo, 21: 141-145 (résumé en anglais)
73. Domart, A., Modai, J., Bisson, M. & Duflò, B. (1971) Distomatose autochtone à expression neurologique et cardiaque. Presse médicale, 79: 582-583
74. Donnelly, B. & Hederman, W. P. (1977) Liver fluke in the common bile duct. Journal of the Irish Medical Association, 70: 507-509
75. Duan, B. N., Cao, H. Y., Du, Z. S., Ruan, M. L., Zhou, X. Z. & Wang, S. X. (1986) [Etude clinique de 13 cas de fasciolase]. Chinese journal of internal medicine, 25: 746-747 (en chinois)
76. Dugernier, T., Geubel, A., Bigaignon, G., Cesbron, J.-Y. & Coche, E. (1986) Un cas de distomatose hépatique : guérison par le mébendazole ? Gastroentérologie clinique et biologique, 10: 513-516
77. Duron, J.-J., Benhamous, G. & Nardi, C. (1975) Association d'un kyste hydatique et d'une distomatose du foie (lettre). Nouvelle presse médicale, 4: 1364
78. Eckert, V. J., Sauerländer, R. & Wolff, K. (1975) Häufigkeit und geographische Verbreitung von Fasciola hepatica in der Schweiz. Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 117: 173-184 (résumé en anglais)
79. Eckhardt, T. & Heckers, H. (1981) Treatment of human fascioliasis with niclofolan. Gastroenterology, 81: 795-798
80. Editorial (1978) Liver fluke in Britain. British medical journal, i: 1091
81. Editorial (1978) Human fascioliasis, Lancet, ii: 196

82. Espino, A. M., Dumenigo, B. E., Fernandez, R. & Finlay, C. M. (1987) Immunodiagnosis of human fascioliasis by enzyme-linked immunosorbent assay using excretory-secretory products. American journal of tropical medicine and hygiene, 37: 605-608
83. Fabregas Rodriguez, C., Galvez Rodriguez, A., Alvarez Blanco, J., Martinez Duarte, F. & Rojas Mora, E. (1976) Fascioliasis humana. Cuadro clínico, humoral y aspectos anatomohistológicos del hígado. Revista cubana de medicina tropical, 28: 13-19 (résumé en anglais)
84. Facey, R. V. & Marsden, P. D. (1960) Fascioliasis in man: an outbreak in Hampshire. British medical journal, ii: 619-625
85. Faehlmann, M., Hambraeus, L., Lindqvist, L., Paulsen, O. & Pehrson, P. (1981) [La douve du foie - premier cas importé ?] Läkartidningen, 78: 961-962 (en suédois)
86. Fairweather, I., Anderson, H. R. & Threadgold, L. T. (1988) Fasciola hepatica: morphological changes in vitelline cells following treatment in vitro with the deacetylated (amine) metabolite of diamphenethide (DAMD) International journal for parasitology, 18: 1061-1069
87. Farag, H. F., Barakat, R. M. R., Ragab, M. & Omar, E. (1979) A focus of human fascioliasis in the Nile Delta, Egypt. Journal of tropical medicine and hygiene, 82: 188-190
88. Farag, H. F., Ragab, M., Salem, A. & Sadek, N. (1986) A short note on praziquantel in human fascioliasis. Journal of tropical medicine and hygiene, 89: 79-80
89. Farag, H. F., Salem, A., El-Hifni, S. A. & Kandil, M. (1988) Bithionol (Bitin): treatment in established fascioliasis in Egyptians. Journal of tropical medicine and hygiene, 91: 240-244
90. Farid, H. (1971) Human infection with Fasciola hepatica and Dicrocoelium dendriticum in Isfahan Area, Central Iran. Journal of parasitology, 57: 160
91. Farid, Z., Trabolsi, B., Boctor, F. & Hafez, A. (1986) Unsuccessful use of praziquantel to treat acute fascioliasis in children. Journal of infectious diseases, 154: 920-921
92. Flores, M., Merino-Angulo, J. & Errasti, C. A. (1982) Pulmonary infiltrates as first sign of infection by Fasciola hepatica. European journal of respiratory diseases, 63: 231-233
93. Froyd, G. (1975) Liver fluke in Great Britain: a survey of affected livers. Veterinary record, 97: 492-495
94. Gaillet, P., Liance, M., Rivollet, D. & Houin, R. (1983) Situation de la fasciolase humaine en France. Enquête rétrospective portant sur les 30 dernières années. Bulletin de la Société française de Parasitologie, 1: 79-82
95. Gallardo, A., Safz, J. M. & Enriquez, G. (1976) Ictericia obstructiva por fascioliasis hepática humana. Revista española de las enfermedades del aparato digestivo, 48: 471-482
96. García-Rodríguez, J. A., Martín Sánchez, A. M., Fernandez Cerostarzu, J. M. & García Luis, E. J. (1985) Fascioliasis in Spain: a review of the literature and personal observations. European journal of epidemiology, 1: 121-126
97. García-Rodríguez, J. A., Martín Sánchez, A. M. & García Luis, E. J. (1985) Diagnóstico serológico de distomatosis por Fasciola hepatica. Estudio de 7 casos. Medicina clínica (Barcelona), 85: 179-182 (résumé en anglais)

98. Giap, L. H. (1987) Distomatose hépatique à Fasciola hepatica. Laboratoire de Parasitologie, Université de Bordeaux II, 74 pp.
99. Giboda, M. & Beno, P. (1974) [Les deux premiers cas de fasciolase (distomatose) en Slovaquie]. Ceskoslovenska pediatrie, 29: 383-385 (résumé en anglais)
100. Goebel, N., Markwalder, K. & Siegenthaler, W. (1984) Fascioliasis hepatitis - Computertomographischer Aspekt. Digitale Bilddiagnostik, 4: 181-184 (résumé en anglais)
101. Gonzalez, J. F., Perez, O., Rodriguez, G., Arus, E. & Lastre, M. (1985) Fascioliasis humana epidémica, Cuba 1983. VI. Estudio clínico de 44 adultos del Hospital general de Fomento. GEN, 39: 276-281
102. Goodman, M. A., Henderson, J. I. & Cullity, G. J. (1973) Fascioliasis causing jaundice and intestinal bleeding. Medical journal of Australia, 2: 547-550
103. Gorchilova, L., Spaldonová, R. & Polyakova-Krusteva, O. (1988) Morphofunctional characteristics of the tegument and the gut wall of mature Fasciola hepatica after fenbendazole-triclabendazole treatment. Helminthologia, 25: 147-155
104. Grados, B. O. & Berrocal, S. L. A. (1977) Tratamiento de la distomatosis hepática con bithionol (2-2' thiobis dichlorophenol). Revista do Instituto Medicina tropical de São Paulo, 19: 425-427 (résumé en anglais)
105. Guerra Pereda, E., Margolles Zambrana, J. A., Balcazar Zapata, R. & Fuentes Rodriguez, M. (1980) Ictero obstructivo extraopático por Fasciola hepatica. Revista cubana de medicina tropical, 32: 25-29 (résumé en anglais)
106. Hamrioui, B., Belkaid, M., Oussalah, S. & Tabet-Derraz, O. (1980) Note : un nouveau cas de distomatose hépatique en Algérie. Archives de l'Institut Pasteur, Alger, 54: 94-96
107. Han, B. J., Liang, Y. H. & Wang, P. Z. (1983) Niclofolan in the treatment of Fasciola hepatica infection in sika (deer). Chinese journal of veterinary medicine, 9: 32 (en chinois)
108. Hanjani, A. A., Nikakhtar, B., Arfaa, F., Khakpour, M. & Rashed, M. A. (1971) A case of infection with Fasciola hepatica with allergic manifestations. Acta medica iranica, 14: 149-151
109. Hardman, E. W., Jones, R. L. H. & Davies, A. H. (1970) Fascioliasis - a large outbreak. British medical journal, 3: 502-505
110. Haroun, E. T. M. & Hillyer, G. V. (1988) Cross-resistance between Schistosoma mansoni and Fasciola hepatica in sheep. Journal of parasitology, 74: 790-795
111. Hauser, S. G. & Bynum, T. E. (1984) Abnormalities on ERCP in a case of human fascioliasis. Gastrointestinal endoscopy, 30: 80-82
112. Hazoug-Boehm, E., Chaker, E., Abdi, A., Molet, B., Kien, T. T. & Kremer, M. (1979) La distomatose à Fasciola hepatica dans le Maghreb. A propos de deux cas algériens nouveaux. Archives de l'Institut Pasteur, Tunis, 56: 105-116
113. Heredia, D., Bordas, J. M., Mondelo, F. & Rodés, J. (1984) Distomatosis vesicular en una paciente portadora de cirrosis hepática. Medicina clínica (Barcelona), 82: 768-770 (résumé en anglais)
114. Hillyer, G. V. (1975) Use of counterelectrophoresis to detect infections of Fasciola hepatica. Journal of parasitology, 63: 557-559

115. Hillyer, G. V. (1981) Fascioliasis in Puerto Rico: a review. Boletín Asociación médica de Puerto Rico, 73: 94-111
116. Hillyer, G. V. & Capron, A. (1976) Immunodiagnosis of human fascioliasis by counter-electrophoresis. Journal of parasitology, 62: 1011-1013
117. Hillyer, G. V. & Santiago de Weil, N. (1979) Use of immunologic techniques to detect chemotherapeutic success in infections with *Fasciola hepatica*. II. The enzyme linked immunosorbent assay in infected rats and rabbits. Journal of parasitology, 65: 680-684
118. Hillyer, G. V. & Santiago de Weil, N. (1981) Serodiagnosis of experimental fascioliasis by immunoprecipitation tests. International journal for parasitology, 11: 71-78
119. Houry, S., Younes, P. & Huguier, M. (1983) Distomatose de la vésicule biliaire. Aspect échographique. Journal de radiologie, 64: 353-354
120. Huang, S. F. & Zhang, B. D. (1983) [Une enquête épidémiologique chez les enfants d'âge scolaire d'une ferme de la banlieue de Tangshan, province de Hebei]. National medical journal of China, 63: 170 (en chinois)
121. Hunt, A. T. (1972) The Tidenham epidemic: forty cases of liver fluke infestation. Community medicine, 128: 211-212
122. Isseroff, H., Sawma, J. T. & Reino, D. (1977) Fascioliasis: role of proline in bile duct hyperplasia. Science, 198: 1157-1159
123. Jin, G. X., Guo, L. S. & Chen, B. Z. (1986) [Le traitement de la distomatose bovine au niclofolan, selon diverses posologies]. Chinese journal of veterinary sciences, (2): 39-40 (en chinois)
124. Jin, J. S., Wang, P. Y., Tong, L. Q., Liu, Q. F. & Yuna, W. Z. (1984) [Le diamphénéthide (Coriban) dans le traitement des divers groupes d'âge infestés par *Fasciola hepatica*, chez le mouton]. Journal of veterinary medical sciences, (12): 8-12 (en chinois)
125. Johns, D. R. & Dickeson, S. J. (1979) Efficacy of albendazole against *Fasciola hepatica* in sheep. Australian veterinary journal, 55: 431-432
126. Jones, E. A., Kay, J. M., Milligan, H. P. & Owens, D. (1977) Massive infection with *Fasciola hepatica* in man. American journal of medicine, 63: 836-842
127. Juárez, F., Santillán, P., Guraies, E. & de la Rosa, C. (1985) Parasitosis en las vías biliares: *Fasciola hepatica*. Revista de investigación clínica, 37: 139-145 (résumé en anglais)
128. Kamardinov, Kh. K. (1985) [Fasciolase humaine]. Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni, 53: 17-20 (résumé en anglais)
129. Kaneda, Y., Asami, K., Fueki, K., Sugi, S. & Murata, A. (1974) [Notification d'un cas de fasciolase humaine survenu dans la préfecture de Kanagawa]. Japanese journal of parasitology, 23: 213-219 (résumé en anglais)
130. Karabinis, A., Herson, S., Brucker, G., Nozais, J.-P., de Puyfontaine, O., Tsélentis, J., Godean, P. & Gentilini, M. (1985) Abscès hépatiques distomiens: intérêt de l'échographie hépatique. A propos de trois observations. Annales de médecine interne, 136: 575-578
131. Kayabali, I. (1975) Place de la douve du foie adulte dans la chirurgie biliaire. Lyon chirurgical, 71: 245-246 (citation de Helminthological abstracts, 46: 1270, 1977)

132. Khashimov, D. M. & Kamardinov, Kh. K. (1975) [Traitement de la fasciolase par l'hexachloro-para-xylol associé à des antibiotiques]. Soviet medicine, (6): 142-143 (en russe)
133. Khorsandi, H. O. (1977) Obstructive jaundice due to *Fasciola hepatica*. Report of two cases. Bulletin de la Société de Pathologie exotique et de ses Filiales, 70: 626-628
134. Kluska, J., Szrajda, B. & Sawrasewicz, B. (1973) [Un cas de fasciolase chez une enfant de 4 ans]. Wiadomosci parazytologiczne, 19: 827-833 (résumé en anglais)
135. Knobloch, J. (1985) Human fascioliasis in Cajamarca/Peru. II. Humoral antibody response and antigenaemia. Tropical medicine and parasitology, 36: 91-93
136. Knobloch, J., Delgado, A. E., Alvarez, G. A., Reymann, U. & Bialek, R. (1985) Human fascioliasis in Cajamarca/Peru. I. Diagnostic methods and treatment with praziquantel. Tropical medicine and parasitology, 36: 88-90
137. Kobulej, T. (1981/82) [Epidémiologie et tendances de la fasciolase en Hongrie]. Parazitologia hungarica, 14: 17-34 (résumé en anglais)
138. Kremer, M. & Molet, B. (1975) Intérêt de la technique de Kato en coprologie parasitaire. Annales de la Société belge de Médecine tropicale, 55: 427-430
139. Kristoferitsch, W., Wessely, P., Auer, H. & Ficher, O. (1982) Neurologische und kardiaale Symptomatik bei einer Infektion mit *Fasciola hepatica*. Der Nervenarzt, 53: 710-713
140. La Borde, M. (1985) Contribution à l'étude de la distomatose à *Fasciola hepatica* dans le Sud-Ouest de la France. Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine, Université de Bordeaux II, Thèse N° 487, 74 pp.
141. Lam Rojas, S. (1982) Distomatosis hepática masiva. Revista chilena pediatria, 53: 39-41 (résumé en anglais)
142. Lapage, G. (1968) Chapter 17. Some Trematoda parasitic in farm animals. In: Lapage, G., ed. Veterinary parasitology, 2nd edition, Edimbourg et Londres, Oliver & Boyd, pp. 329-345
143. Lebacqz, E., Gilon, L., Desmet, V. & van Meirvenne, N. (1971) La lésion hépatique de la distomatose humaine à *Fasciola hepatica*. Acta gastroenterologica belgica, 34: 322-328
- 143a. Le Bras, M., Beylot, J., Biessy, H., Tribouley, J., Sicard, C., Couprie, B. & Ripert, C. (1989) Traitement de la fasciolase humaine par le triclabendazole. Médecine et chirurgie digestives, 18: 477-479
144. Lee, S. H., Cho, S. Y., Seo, B. S., Choe, K. J. & Chi, J. G. (1982) A human case of ectopic fascioliasis in Korea. Korean journal of parasitology, 20: 191-200
145. Levine, D. M., Hillyer, G. V. & Flores, S. I. (1980) Comparison of counterelectrophoresis, the enzyme-linked immunosorbent assay, and Kato fecal examination for the diagnosis of fascioliasis in infected mice and rabbits. American journal of tropical medicine and hygiene, 29: 602-608
146. Liu, X. H. & Han, D. (1980) [Un cas de fasciolase]. Chinese journal of internal medicine, 19: 359 (en chinois)
147. López-Enríquez, E. & Ramírez Ronda, C. H. (1978) Fascioliasis en Puerto Rico: Reporte de un caso. Boletín Asociación médica de Puerto Rico, 70: 181-184 (résumé en anglais)

148. Loutan, L., Bouvier, M., Rojanawisut, B., Stalder, H., Rouan, M. C., Buescher, G. & Poltera, A. A. (1989) Single treatment of invasive fascioliasis with triclabendazole. Lancet, ii: 383
149. Luo, Z. Q. & Tan, J. Y. (1988) [Un cas de fasciolase dans le comté de Lichuan, province de Hubei]. Chinese journal of parasitology and parasitic diseases, 6: 11 (en chinois)
150. Maier, G., Neugebauer, W., El Mouaaouy, A., Laudien, D. & Baumann, R. (1987) Fasciolose - seltene Differentialdiagnose des Lebertumors. Der Chirurgie, 58: 686-688
151. Mangos, P. & Menzies, S. (1973) Human fascioliasis in Australia. Medical journal of Australia, 60(1): 295-296
152. Mansour, N. S., Youssef, F. G., Mikhail, E. M. & Boctor, F. N. (1983) Use of a partially purified Fasciola gigantica worm antigen in the serological diagnosis of human fascioliasis in Egypt. American journal of tropical medicine and hygiene, 32: 550-554
153. Markell, E. K. & Voge, M. (1981) The trematodes. In: Markell, E. K. & Voge, M., ed., Medical parasitology, fifth edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 140-176
154. Markwalder, K., Koller, M., Goebel, N. & Wolff, K. (1988) Infektion mit Fasciola hepatica. Schweizerische medizinische Wochenschrift, 118: 1048-1052 (résumé en anglais)
155. Maroy, B., Moullet, Ph., Daloubeix, H. & Mathey, J.-C. (1987) Pancréatite aiguë compliquant une distomatose biliaire à Fasciola hepatica chez un patient porteur d'un diverticule cholédocien. Annales de gastroentérologie et d'hépatologie, 23: 67-70
156. Martínez, L., de Letona, J., Ferriz Moreno, P., Masa Vázquez, C. & Pérez Maestu, R. (1982) Fascioliasis hepática: estudio de tres casos. Medicina clínica (Barcelona), 79: 277-279 (résumé en anglais)
157. Martínez, O., de Zárate, M., Galdiz Iturri, J. B., Aguirrebengoa Ibarguren, L., González de Zárate, P. & Aguirre Errasti, C. (1984) Broncospasmo como forma de inicio de una fascioliasis hepática. Medicina clínica (Barcelona), 82: 777
158. Miguel, F., Carrasco, J., Sádaba, F. & Bustamante, V. (1984) La tomografía computorizada en la fascioliasis hepática. Medicina clínica (Barcelona), 83: 869
159. Millán Marcelo, J. C., Martínez Rodríguez, R., Lazo Lopetegui, O., Perez Avila, J. & Mustelier, A. M. (1985) Síndrome similar a larva migrans visceral en el curso de la fascioliasis hepática. Revista cubana de medicina tropical, 37: 26-29 (résumé en anglais)
160. Min, Z. P., Liu, Y. Q., Tan, F. F., Li, S. M., Nong, S. L., Luo, B. G. & Feng, Q. X. (1983) [L'albendazole dans le traitement du bétail infesté par Fasciola hepatica]. Chinese journal of veterinary medicine, 9: 22-23 (en chinois)
161. Miras Estacio, M., del Pozo Camaron, A., Serrano Sanchez, P. A., Marron, C., M-Piñero, M. & Pajares, J. M. (1981) Fasciola hepática (A propósito de un caso). Revista española de enfermedades del aparato digestivo, 59: 99-106
162. Montejo, M., Martínez, E., Merino, J., Losada, J., Garriga, J. & Aguirre, C. (1983) Fasciola hepática en la vía biliar principal. Medicina clínica (Barcelona), 81: 501

163. Moretó, M. & Barrón, J. (1980) The laparoscopic diagnosis of the liver fascioliasis. Gastrointestinal endoscopy, 26: 147-149
164. Nava, C., Metlich, M. A. & Marti, M. (1974) Fascioliasis hepática. Informe de un caso de fascioliasis coledociana. Revista de investigación clínica, 26: 181 (résumé en anglais)
165. Nicholas, J. L. (1970) Obstruction of the common bile-duct by Fasciola hepatica. British journal of surgery, 57: 544-546
166. Nik-Akhtar, B. & Tabibi, V. (1977) Metronidazole in fascioliasis. Report of four cases. Journal of tropical medicine and hygiene, 80: 179-180
167. Noya, M., Lema, M., Castillo, J., Rodriguez-Cameselle, L. & Ali Al-Shaban, W. M. (1982) Parasitación por Fasciola hepática. Claves diagnósticas. Revista clínica española, 166: 177-179
168. Oldham, G. (1985) Immune responses in rats and cattle to primary infections with Fasciola hepatica. Research in veterinary science, 39: 357-363
169. Olsen, O. W. (1974) Animal parasites, their life cycles and ecology, 3rd ed., Baltimore, University Park Press, pp. 267-273
170. Pagola Serrano, M. A., Vega, A., Ortega, E. & González, A. (1987) Computed tomography of hepatic fascioliasis. Journal of computer assisted tomography, 11: 269-272
171. Palacio Velez, F., López Rodríguez, H., Ayala Aguilar, M., Valdez Pimienta, E. & Waller González, A. (1983) Fasciolosis en vías biliares extrahepáticas. Presentación de un caso. Revista de gastroenterología de México, 48: 99-101 (résumé en anglais)
172. Park, C. I., Ro, J. Y., Kim, H. & Gutierrez, Y. (1984) Human ectopic fascioliasis in the cecum. American journal of surgical pathology, 8: 73-77
173. Pearson, R. D. & Guerrant, R. L. (1983) Praziquantel: a major advance in anthelmintic therapy. Annals of internal medicine, 99: 195-198
174. Pérez Rodríguez, A., Casero Valladares, T., Martínez Rodríguez, R. & Pérez Martín, O. (1986) Aspectos epidemiológicos sobre fascioliasis hepática. Revista cubana de medicina tropical, 38: 263-269 (résumé en anglais)
175. Perry, W., Goldsmid, J. M. & Gelfand, M. (1972) Human fascioliasis in Rhodesia. Report of a case with a liver abscess. Journal of tropical medicine, 75: 221-223
176. Pfister, K., Daveau, Ch. & Ambroise-Thomas, P. (1984) Partial purification of somatic and excretory products of adult Fasciola hepatica and their application for the serodiagnosis of experimental and natural fascioliasis using an ELISA. Research in veterinary sciences, 37: 39-43
177. Plecuch, T. (1979) [Un cas de lithiase vésiculaire et de distomatose hépatique]. Polski przegląd chirurgiczny, 51: 1123-1124 (résumé en anglais)
178. Plecuch, T. & Jaworski, R. (1979) [Un cas dans lequel une douve était présente dans le canal cholédoque]. Wiadomości lekarskie, 32: 1095-1097 (résumé en anglais)
179. Pina Arroyo, J., García García, J., Villar Galán, J. L. & Gomez Alonso, A. (1982) Fasciola hepatica en la vía biliar principal. Revista española de las enfermedades del aparato digestivo, 62: 496-501 (résumé en anglais)

180. Piquet, F., Elhadad, A., Slama, J. L. & Brassier, D. (1986) Hématome sous-capsulaire du foie compliquant une distomatose hépatique. Une observation. Intérêt des méthodes d'imagerie et conséquences sur la conduite à tenir. Annales de chirurgie, 40: 653-656
181. Potier, J.-C., Grollier, G., Le Clerc, A., Mandard, J.-C., Rousselot, P., Maiza, D., Khayat, A., Verwaerde, J. C., Valla, A. & Foucault, J.-P. (1981) Insuffisance mitrale secondaire à une fibrose endocardique associée à une distomatose. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 74: 1471-1475
182. Potier, J.-C., Khayat, A. & Foucault, J.-P. (1978) Distomatose et cardiopathie. A propos de deux nouvelles observations. Essais de classification et hypothèses pathogéniques. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 71: 1299-1306
183. Ragab, M. & Farag, H. F. (1978) On human fascioliasis in Egypt. Journal of the Egyptian Medical Association, 61: 773-780
184. Rakhmanov, E. R. (1987) [Le traitement complexe des patients présentant une fasciolase compliquée par une infection bactérienne des voies biliaires]. Medicinskaja parazitologiya i parazitarnye bolezni, (2): 32-34 (résumé en anglais)
185. Reshef, R., Lok, A. S. F. & Sherlock, S. (1982) Cholestatic jaundice in fascioliasis treated with niclofolan. British medical journal, 285: 1243-1244
186. Ricordeau, M. P. (1972) Les parasitoses hépatiques. Archives françaises des maladies de l'appareil digestif, 61: 399-406
187. Rim, H. J. (1981) Fascioliasis and other trematode infections. II. Recent advances in research on trematodes of man. In: Slusarski, W., ed. Review of advances in parasitology, PWN - Polish Scientific Publishers, pp. 340-352
188. Rimbault, C. (1981) Une épidémie de distomatose dans une communauté rurale de Haute-Loire. Thèse de doctorat en médecine, Faculté de Médecine, Université de Clermont-Ferrand, 61 pp.
189. Ripert, C., Tribouley, J., Luong Dinh Giap, G., Combes, A., Laborde, M. & Bourianne, C. (1988) Epidémiologie de la fasciolase humaine dans le Sud-Ouest de la France. Médecine et chirurgie digestives, 17: 355-358
190. Rivera, J. V. & Bermúdez, R. H. (1984) Radionuclide imaging of the liver in human fascioliasis. Clinical nuclear medicine, 9: 450-453
191. Robert, R., Chabasse, D., Leynia-de-la-Jarrige, P. & Mahaza, C. (1981) Diagnostic immunologique de la fasciolase à Fasciola hepatica par hémagglutination indirecte utilisant l'antigène F II. Médecine et maladies infectieuses, 11: 262-264
192. Rodríguez Barreras, M. E., Díaz Hernández, A., Martínez Rodríguez, R., Millán Marcelo, J. C., Ruiz Pérez, A. & Pérez Avila, J. (1986) Urticaria y Fasciola hepatica. Revista cubana de medicina tropical, 38: 305-310 (résumé en anglais)
193. Rombert, P. C. & Grácio, M. A. A. (1984) Sobre a distribuição da fasciolíase hepática humana em Portugal. O médico, 110: 77-83 (résumé en anglais)
194. Rondelaud, D. (1980) Données épidémiologiques sur la distomatose humaine à Fasciola hepatica L. dans la région du Limousin, France. Les plantes consommées et les limnées vectrices. Annales de parasitologie humaine et comparée, 55: 393-405
195. Rondelaud, D., Amat-Frut, E. & Pestre-Alexandre, M. (1982) La distomatose humaine à Fasciola hepatica L. Etude épidémiologique de 121 cas survenus sur une période de 25 ans. Bulletin de la Société de Pathologie exotique et de ses Filiales, 75: 291-300

196. Roux, M., Vagre, P., Pedinielli, L. & Vincent, A. (1973) Aspects chirurgicaux de la distomatose de la voie biliaire principale. Journal de chirurgie, 105: 5-14
197. Salem, A. I., Abou Basha, L. M. & Farag, H. F. (1987) Immunoglobulin levels and intensity of infection in patients with fascioliasis, single or combined with schistosomiasis. Journal of the Egyptian Society of Parasitology, 17: 33-40
198. Sampaio Silva, M. L., Capron, A. & Capron, M. (1980) Human fascioliasis in Portugal. Arquivos do Instituto nacional de Saúde, 4: 101-109
199. Sampaio Silva, M. L., Santoro, F. & Capron, A. (1981) Circulating immune complexes in human fascioliasis. Relationship with Fasciola hepatica egg output. Acta tropica, 38: 39-44
200. Sampaio Silva, M. L., Vindimian, M., Wattré, P. & Capron, A. (1985) Etude des anticorps IgE dans la distomatose humaine à Fasciola hepatica. Pathologie et biologie (Paris), 33: 746-750
201. Santiago de Weil, N., Hillyer, G. V. & Pacheco, E. (1984) Isolation of Fasciola hepatica genus-specific antigens. International journal for parasitology, 14: 197-206
202. Santiago, N. & Hillyer, G. V. (1988) Antibody profiles by EITB and ELISA of cattle and sheep infected with Fasciola hepatica. Journal of parasitology, 74: 810-818
203. Sapunar, J., Castillo, P. & Díaz, M. (1973) Colecistitis granulomatosa parasitaria de aspecto tumoral. Boletín chileno de parasitología, 28: 91-95 (résumé en anglais)
204. Sapunar, J., Gallo, G., Csendes, A. & Sapunar, J. jr (1983) Fascioliasis hepática diagnosticada por colangiografía endoscópica. Boletín chileno de parasitología, 38: 17-20 (résumé en anglais)
205. Scheinfeld, A., Steiner, A. & Rivkin, L. (1980) [Fasciolase cholédocienne associée à une cholélithiase]. Harefuah, 49: 22-24 (en hébreu)
206. Schiappacasse, R. H., Mohammadi, D. & Christie, A. J. (1985) Successful treatment of severe infection with Fasciola hepatica with praziquantel. Journal of infectious diseases, 152: 1339-1340
207. Schleppe, V., Scheerer, W., Neufang, O. & Lossnitzer, K. (1987) Fascioliasis - ein Beitrag zur Differentialdiagnose fokaler Leberprozesse. Radiologe, 27: 79-82 (résumé en anglais)
208. Schuh, D., Ambroise-Thomas, P., Desgeorges, P. T. & Goullier, A. (1981) Lymphadénopathie dysimmunitaire associée à une distomatose. Détection d'antigènes circulants par immunoenzymologie. La revue de médecine interne, 2: 379-381
209. Schusselé, A. & Laperrouza, C. (1971) Les distomatoses hépatiques : à propos de 9 observations personnelles. Schweizerische medizinische Wochenschrift, 101: 1677-1687
210. Serria Diaz, M. (1971) Distomatosis hepática. Curso de su evolución con ictericia obstructiva parasitaria final. Revista española de las enfermedades del aparato digestivo, 33: 697-700
211. Shi, X. Q., Jin, Y. Q., Xia, W. J. & Guo, R. M. (1981) [Essai chimiothérapeutique du niclofolan pour traiter la fasciolase du yak]. Chinese journal of veterinary medicine, 7: 19-20 (en chinois)
212. Smithers, S. R. (1982) Fascioliasis and other trematode infections. In: Cohen, S. & Warren, K. S., ed. Immunology of parasitic infections, 2nd edition. Oxford, Blackwell Scientific Publications, pp. 608-621

213. Song, Y. H. (1986) [Le niclofolan dans le traitement de la fasciolase bovine]. Chinese journal of veterinary medicine, 12: 38-39 (en chinois)
214. Soulsby, E. J. L. (1965) Textbook of veterinary clinical parasitology, vol. 1. Helminths. Oxford, Blackwell Scientific Publications, pp. 530-576
215. Sroczyńska, M. & Sołta-Jakimczyk, D. (1977) [Difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans un cas d'infestation par la douve du foie chez un enfant de 4 ans]. Pediatrica polska, 52: 777-779 (en polonais)
216. Stork, M. G., Venables, G. S., Jennings, S. M. F. & Beesley, J. R. (1973) An investigation of endemic fascioliasis in Peruvian village children. Journal of tropical medicine and hygiene, 76: 231-235
217. Stürchler, D., Speiser, F., Bogenmann, F. & Delmore, G. (1981) Fasciolase der Leber mit ungewöhnlicher Abszessbildung. Ein Fallbericht. Schweizerische medizinische Wochenschrift, 111: 1578-1582 (résumé en anglais)
218. Sun, C. X., Chai, H. Y. & Cheng, S. J. (1984) [La fasciolase en Mongolie intérieure : rapport d'un cas]. National medical journal of China, 64: 516 (en chinois)
219. Takeyama, N., Okumura, N., Sakai, Y., Kamma, O., Shima, Y., Endo, K. & Hayakawa, T. (1986) Computed tomography findings of hepatic lesions in human fascioliasis: report of two cases. American journal of gastroenterology, 81: 1078-1081
220. Taylor, E. L. (1965) La fasciolase et la douve du foie. Etudes agricoles de la FAO N° 64, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, Rome, pp. 1-234
221. Thomas, A. P. (1881) Report of experiments on the development of the liver fluke (Fasciola hepatica). Journal of the Royal Agricultural Society of England, 17: 1-28
222. Totev, T. & Georgiev, E. (1979) [La fasciolase, une cause d'ictère obstructif]. Khirurgiya (Sofiya), 32: 357-358 (en bulgare)
223. Turner, K., Armour, J. & Richards, R. J. (1984) Anthelmintic efficacy of triclabendazole against Fasciola hepatica in sheep. Veterinary record, 114: 41-42
224. Uribarrena, R., Borda, F., Muñoz, M. & Rivero-Puente, A. (1985) Laparoscopic findings in eight cases of liver fascioliasis. Endoscopy, 17: 137-138
225. Viti, G., D'Alessandro, L., Minni, F. & Polito, T. I. (1983) Distomatosi pseudolitiasica della via biliare principale. Presentazione di un caso clinico. Minerva Chirurgia, 38: 1923-1926 (résumé en anglais)
226. Vives, L., Gaillemín, C., Recco, P. & Séguela, J.-P. (1980) Pyopneumothorax inaugural et résumant une distomatose à Fasciola hepatica. Nouvelle presse médicale, 9: 48
227. Wahn, V. & Mehlhorn, H. (1984) Vier Parasitenarten bei einem achtjährigen Jungen. Kurative Wirkung von Praziquantel gegen Fasciola hepatica. Deutsche medizinische Wochenschrift, 109: 1486-1488 (résumé en anglais)
228. Wang, J. Y. (1983) [Un cas d'infestation à Fasciola hepatica dans la province de Shandong]. Journal of parasitology and parasitic diseases, 1: 184 (en chinois)
229. Wang, J. Y., Ye, H. Z., Lu, M. L. & Zhang, C. X. (1981) [Traitement des infestations à Fasciola hepatica à l'hexachloro-para-xylol (Hetol) : description d'un cas]. Chinese journal of pediatrics, 19: 246 (en chinois)

230. Wasowa, D., Audrzejak, A. & Janicki, K. (1979) Fascioliasis in man in the light of data from the District Sanitary-epidemiological Station in Krakow. Wiadomosci parazytologiczne, 25: 445-451
231. Watre, P., Capron, M. & Capron, A. (1978) Le diagnostic immunologique de la distomatose à Fasciola hepatica (à propos de 105 observations). Lille médical, 23: 292-296
232. Wedrychowicz, H., Turner, K., Pfister, K., Holmes, P. H. & Armour, J. (1984) Local antibody responses in the bile and faeces of sheep infected with Fasciola hepatica. Research in veterinary sciences, 37: 44-51
233. Wei, D. X. (1984) [Fasciola et fasciolase]. In: Wu, Z. J., Mao, S. P. & Wang, J. W., ed. Chinese medical encyclopaedia, parasitology and parasitic diseases, Shanghai Publishing House for Sciences and Technology, pp. 67-68 (en chinois)
234. Weng, Y. L. (1983) [Rapport concernant le traitement de la fasciolase chez la chèvre par le niclofolan]. Chinese journal of veterinary medicine, 9: 16-18 (en chinois)
235. Wessely, K., Reischig, H. L. & Heinerman, M. (1987) Two cases of human fascioliasis and their successful treatment with triclabendazole (Fasinex). Tropical medicine and parasitology, 38: 265
236. Wessely, K., Reischig, H. L. & Heinerman, M. & Stempka, R. (1988) Human fascioliasis treated with triclabendazole (Fasinex) for the first time. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 82: 743-745
237. Wood, I. J., Porter, D. D. & Stephens, W. B. (1975) Wild watercress (letter). Medical journal of Australia, 62(1): 841
238. Wood, I. J., Stephens, W. B. & Porter, D. D. (1975) Fascioliasis causing hepatitis in two eaters of watercress. Medical journal of Australia, 62(2): 829-831
239. Wyckoff III, J. H. & Bradley, R. E. (1986) An optimized enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative diagnosis of bovine fascioliasis. Journal of parasitology, 72: 439-444
240. Yoshida, Y., Matsuno, K., Kondo, K., Arizono, N., Akashi, Y., Uematsu, T., Yoshikawa, K. & Mori, K. (1974) [Un cas d'infestation humaine par Fasciola sp. et son traitement par le bithionol]. Japanese journal of parasitology, 23: 116-124 (résumé en anglais)
241. Yurdakok, M. (1985) [Traitement par le rafoxanide chez un enfant atteint de fasciolase]. Mikrobiyoloji bulteni, 19: 38-40 (résumé en anglais)
242. Zaragosi Moliner, J. (1972) Fasciola hepática intracoledocal. Revista española de las enfermedades del aparato digestivo, 34: 77-82
243. Zhang, G. T., Xiong, H. T. & Liang, G. Y. (1985) [Etudes comparatives concernant les effets thérapeutiques de l'albendazole, du niclofolan et du bithionol contre Fasciola hepatica]. Sichuan journal of veterinary medicine, (1): 23-24 (en chinois)
244. Zheng, F. S., Liu, D., Zheng, L. L., Yu, K. Q., Xu, Y. S. & Lu, X. M. (1986) [Fasciolase : description d'un cas]. Journal of parasitology and parasitic diseases, 4: 156 (en chinois)
245. Zhu, W. Z., Xia, J. X. & Dong, Z. Y. (1979) [Description clinique de quatre cas de fasciolase hépatique]. Chinese journal of internal medicine, 18: 468-470 (en chinois)

ANNEXE

Résumé d'un rapport relatif à une infestation par Fasciola hepatica dans le nord du Portugal, Instituto Nacional da Saúde, Porto, Portugal, 1986

Entre 1970 et 1985, l'Instituto Nacional da Saúde a diagnostiqué 561 infestations à Fasciola hepatica, soit par examen de selles, soit par sérologie.

Trois communautés du nord du Portugal ont été soumises à des enquêtes intensives : on a retrouvé des oeufs de F. hepatica dans les selles de 207 personnes sur 6370 (3,3 %). Cent vingt-huit autres avaient des signes sérologiques d'infestation, par hémagglutination indirecte ou immuno-électrophorèse. On trouvera dans les tableaux qui suivent les résultats des examens de selles provenant de ces études de populations.

TABLEAU 1. PREVALENCE DE L'INFESTATION PAR F. HEPATICA DANS TROIS LOCALITES SITUEES DANS LE NORD DU PORTUGAL : VIZELA (1970-1974), AMARES (1974-1978) ET FAFE (1979-1982)

Localité	Nombre de personnes examinées	Nombre de personnes chez qui on a retrouvé des oeufs	Nombre d'oeufs par g de selles Moyenne (éventail)	Prévalence (%)
Vizela	951	69	308 (25-950)	7,3
Amares	1 782	64	223 (50-900)	3,6
Fafe	3 637	74	173 (50-2100)	2,0
Total	6 370	207	233 (25-2100)	3,2

TABLEAU 2. PREVALENCE ET INTENSITE DE L'INFESTATION EN FONCTION DE L'AGE DANS TROIS COMMUNAUTES SITUEES DANS LE NORD DU PORTUGAL

Age (années)	Nombre de personnes examinées	Nombre de personnes chez qui on a retrouvé des oeufs	Nombre d'oeufs par g de selles Moyenne*	Prévalence (%)
0-6	904	21	124,0	2,3
7-13	1 586	47	220,4	3,2
> 13	3 880	139	254,2	3,7
Total	6 370	207	233,4	3,2

* Moyenne arithmétique; la moyenne géométrique et l'éventail des valeurs ne sont pas donnés.

TABLEAU 3. DISTRIBUTION DE L'INTENSITE DE L'INFESTATION PAR F. HEPATICA
CHEZ 207 SUJETS INFESTES APPARTENANT A TROIS COMMUNAUTES
SITUEES DANS LE NORD DU PORTUGAL

Nombre d'oeufs par g de selles	Nombre de personnes	Pourcentage du total
0-100	93	44,9
101-200	32	15,5
201-300	35	16,9
301-400	18	8,7
401-500	10	4,8
501-800	13	6,3
801-1000	5	2,4
> 1000	1	0,5
Total	207	100,0

- - -