

L'immunité dans les schistosomoses humaines : perspectives vaccinales

Kouriba B¹, Traore B¹, Diemert D², Thera MA¹, Dolo A¹, Tounkara A³, Doumbo O¹

1. Département d'épidémiologie des affections parasitaires, Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie, Bamako, Mali

2. Albert B. Sabin Vaccine Institute and Department of microbiology, immunology and tropical medicine, George Washington University, Washington, District of Columbia

3. Centre de recherche sur le VIH et la tuberculose «SEREFO», Bamako, Mali

Med Trop 2010; **70** : 189-197

RÉSUMÉ • Les schistosomoses constituent un problème de santé publique majeur dans de nombreux pays malgré les multiples efforts de lutte. L'approche vaccinale est un moyen efficace et durable de prévention de cette parasitose. Cependant la mise au point de vaccins antibilharziens se heurte à de nombreuses difficultés bien qu'un nombre conséquent d'antigènes ait déjà été identifié. L'approche vaccinale est possible au regard de nombreux travaux réalisés dans les modèles animaux et chez l'homme montrant l'existence d'immunité protectrice contre le schistosome. Cette revue fait le point des mécanismes effecteurs de l'immunité antibilharzienne et des perspectives vaccinales.

MOTS-CLÉS • Schistosomoses. Immunité. Immunopathologie. Vaccin.

IMMUNITY IN HUMAN SCHISTOSOMIASIS: HOPE FOR A VACCINE

ABSTRACT • Schistosomiasis remains a major worldwide public health problem in several endemic areas despite implementation of control measures. Vaccination would be an effective, long-term treatment option for future control of schistosomiasis. Although several parasite antigens have been identified as schistosomiasis vaccine candidates, major hurdles must still be overcome to develop a vaccine suitable for clinical trials in the field. Better understanding of immune responses to *Schistosoma* infection in both animal models and humans suggests that development of a vaccine is possible. The purpose of this review is to summarize the mechanisms of protective immunity against *Schistosoma* infection and to provide perspective on the development of a vaccine.

KEY WORDS • *Schistosoma*. Immunity. Immunopathology. Vaccine.

Les schistosomoses ou bilharzioses sont endémiques dans 76 pays et constituent un problème majeur de santé publique notamment dans les pays où les ressources hydriques sont mises en valeur (1). Cinq espèces de schistosomes sont inféodées à l'homme : *Schistosoma haematobium*, responsable de la schistosomose génito-urinaire, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* et *S. mekongi* responsables de schistosomoses hépato-intestinales. Environ 779 millions d'individus vivent dans les zones à risque parmi lesquels 106 millions vivent en zone irriguée (2). Le nombre de malades est de 120 millions dont 20 millions de formes graves caractérisées par des fibroses périportales, des cirrhoses ou des obstructions des voies urinaires (hydrouretères et hydronéphroses) conduisant à une insuffisance rénale (3). Le nombre de décès dû aux schistosomoses est d'environ 280 000 par an (4) et est probablement sous-estimé. En outre, les bilharzioses sont responsables de retards de croissance dans les pays endémiques (5-8).

Une initiative de contrôle des schistosomoses a vu le jour en 2001, financée en grande partie par la Fondation Bill et Melinda Gates. Son but est de réduire significativement la morbidité liée aux schistosomoses ; elle utilise la stratégie de distribution à base communautaire et/ou scolaire de praziquantel (9-11). L'efficacité ponctuelle de cette stratégie est certaine mais la nécessité de fréquents re-traitements aboutit à un coût élevé. A cela, il faut ajouter le développement possible de résistance des schistosomes au praziquan-

tel (12, 13). Une stratégie vaccinale associée à la chimiothérapie offrirait une meilleure perspective de contrôle efficace et durable des schistosomoses. Idéalement, le développement de vaccins doit s'appuyer sur une bonne connaissance des mécanismes naturels de l'immunité. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les mécanismes effecteurs de l'immunité anti-bilharzienne.

Immunité innée dans les schistosomoses

Les différents effecteurs de l'immunité innée peuvent intervenir pendant la pénétration des cercaires dans l'organisme-hôte ou pendant la phase de migration et de maturation des larves. En zone d'endémie, la prévalence et l'intensité d'infection sont plus faibles chez les adultes que chez les enfants (14-17). Certains auteurs ont suggéré que les modifications physiologiques subies par la peau avec l'âge permettraient une protection contre la pénétration des cercaires (18, 19). L'épaississement de la peau par accumulation de graisses et l'augmentation des sécrétions dermiques à l'âge adulte la rendraient plus résistante à la pénétration des cercaires (20, 21). Ce mécanisme de protection ne semble pas totalement efficace, car il a été montré que dans une population nouvellement exposée à la bilharziose, les adultes et les enfants avaient des prévalences comparables (22).

Le système du complément est un médiateur important de l'immunité innée. L'exposition de schistosomules à des sérums immuns humains ou d'animaux infectés (rat, lapin et singe), provoque leur mort par activation de la voie classique du complément

• Correspondance : kouriba@mrtcbko.org

• Article reçu le 18/04/2009, définitivement accepté le 19/12/2009

(23, 24). Les cercaires et les schistosomules peuvent également activer la voie alterne du complément (25-29). Les schistosomes ont développé des mécanismes d'échappement aux attaques du système du complément en devenant rapidement moins sensibles à la lyse complément-dépendante (30-33). Quand les cercaires pénètrent dans la peau, elles sont recouvertes par un glycocalyx riche en déterminants antigéniques capables d'être reconnus par les anticorps activateurs du système du complément. Toutefois, lors de leur pénétration, elles perdent ce glycocalyx et développent une membrane tégumentaire hepta-laminaire formée de deux membranes plasmiques apposées et acquièrent des antigènes de l'hôte, qui leur permettent d'échapper à la destruction complément-dépendante (33-36) pour devenir des vers adultes pouvant vivre plusieurs années (3 à plus de 20 ans) dans le système vasculaire (37). L'échappement à l'action du complément est un mécanisme d'évasion du système immunitaire utilisé par les parasites vivant dans le système vasculaire comme les schistosomes et les trypanosomes. L'identification des facteurs d'évasion immunitaire peut favoriser le développement de médicaments ou de vaccins. Le schistosome exprimerait en particulier à sa surface une protéine Sh-TOR (*Schistosoma haematobium*-Trispanning Orphan Receptor) qui adsorberait le DAF (Decay Accelerating Factor), une molécule régulatrice des voies classiques et alternatives d'activation du complément (38, 39). D'autres travaux ont montré que les schistosomules et les vers adultes expriment à leur surface une protéine de 94kDa SCIP-1 (Surface binding Complement Inhibitory Protein-1) (40). Cette protéine présente des caractéristiques similaires au CD59, qui protège de nombreuses cellules et tissus contre l'attaque du complément (40, 41). La SCIP-1 est une forme membranaire de la paramyosine, protéine musculaire du schistosome capable d'inhiber le composant C1 du complément (42, 43). La paramyosine est une molécule antigénique candidate à un vaccin sous-unitaire (44, 45).

Un rôle protecteur de la protéine C réactive (CRP), autre composant de l'immunité innée, a été également décrit. En effet, le transfert de sérum et de plaquettes chez le rat a montré que la CRP participe en association avec les plaquettes à la résistance innée du rat au schistosome (46). Chez l'homme, la CRP ne semble pas avoir un rôle immunitaire car une étude en zone d'endémie de *S. japonicum* suggère son association avec la fibrose hépatique bilharzienne (47).

Il est bien établi que l'immunité innée oriente le développement de l'immunité acquise par l'intermédiaire des Toll-like receptors (TLR) (48, 49). Plusieurs études ont montré que les œufs de *S. mansoni* activent les cellules dendritiques (DCs) myéloïdes via TLR2 et TLR3 (50, 51). Les conséquences de cette activation dans la réponse immunitaire contre la schistosomose ont fait l'objet d'une revue récente par Priyanka *et al.* (52). Elle permettrait de moduler la balance Th1/Th2 de la réponse immunitaire cellulaire et serait indispensable au contrôle de la pathologie des infections chroniques (53-55). Comme exemple, une étude réalisée chez des enfants gabonais a montré que les réponses immunitaires dirigées contre la lyso-phosphatidylsérine (lyso-PS) des vers adultes de *S. mansoni*, ligand du TLR2 et contre le lipopolysaccharide (LPS) ligand du TLR4, sont plus faibles chez ceux ayant une infection chronique que ceux non-infectés (56).

Immunité acquise dans les schistosomoses

Ce sont les études expérimentales avec des modèles animaux qui ont d'abord permis de montrer qu'une variété d'hôtes développent une immunité acquise vis-à-vis du schistosome au cours d'une infection primaire ou après immunisation avec des cercaires irradiées

ou avec des antigènes isolés (57). Les études immuno-épidémiologiques ont permis de confirmer chez l'homme, l'existence d'une immunité acquise protectrice vis-à-vis du schistosome et de démontrer qu'elle est à composantes humorale et cellulaire (58-62). L'immunité acquise est dirigée d'une part contre les formes larvaires (cercaires et schistosomules) permettant la réduction significative du nombre de vers adultes, voire leur élimination totale et d'autre part contre la pathologie due à l'infection chronique lorsque celle-ci est installée. La première est une immunité dite stérilisante « sterile immunity » difficile à avoir en zone d'endémie et la seconde est dite immunité clinique « antidiarrhoeal immunity ». Il ressort de toutes les études immuno-épidémiologiques que l'immunité acquise se met en place lentement sur plusieurs années dans les zones d'endémie de bilharziose (58) et que le traitement accélère son acquisition (63).

Immunité humorale

Rôle protecteur des IgE et bloquant des IgG4

La démonstration du rôle protecteur des IgE dans les helminthiases provient d'expériences de transfert passif d'une IgE monoclonale dirigée contre *S. mansoni* chez le rat (64) et plus directement d'expériences montrant que la suppression sélective néonatale des IgE réduit l'acquisition de l'immunité du rat vis-à-vis des infections par *Trichinella spiralis* et par *S. mansoni* (65, 66). Le rôle des IgE dans la schistosomose chez la souris est controversé car certains travaux montrent son rôle protecteur vis-à-vis de l'infection par *S. japonicum* (67, 68) alors que d'autres, par contre, concluent qu'ils n'ont pas d'effet contre *S. mansoni* (69, 70). L'absence de protection conférée par les IgE chez la souris peut s'expliquer par l'absence du récepteur FcεRII dans cette espèce animale (71). C'est pourquoi la souris n'est pas un modèle approprié pour étudier le rôle des IgE dans la protection contre le schistosome. Toutefois, des expériences de polyvaccination de souris avec des cercaires irradiées et de transfert de sérums de ces souris polyvaccinées à des souris naïves, suivies d'infections expérimentales ont montré que les IgG1 sont protectrices (72). Chez l'homme, le rôle protecteur des IgE a été mis en évidence grâce aux études de réinfection après un traitement anti-bilharzien dans les zones d'endémie de *S. haematobium* (59, 73) et de *S. mansoni* (60, 74, 75). La réponse immunitaire contre les helminthes en général, et contre les schistosomes en particulier, est caractérisée par une éosinophilie et une forte production d'IgE capables d'armer les éosinophiles pour détruire les schistosomules (76). En zone d'endémie de bilharziose, la production d'IgE protectrices s'effectue lentement avec l'âge pour atteindre un niveau maximum chez l'adulte. Cette réponse IgE est associée à une production concomitante d'IgG4 qui atteint son pic à l'adolescence et qui bloquent les mécanismes effecteurs impliquant les IgE. La protection dépend donc de la balance IgE/IgG4 (59, 78). Le traitement par le praziquantel provoque la destruction des vers et une libération massive d'antigènes qui induisent une augmentation considérable du taux d'IgE et IgG1 et une diminution du taux d'IgG4 (79-80). Les IgM spécifiques favoriseraient également l'infection (81-82). L'exposition forte et précoce à l'infection est associée à un développement précoce de l'immunité protectrice dominée par les IgE (83, 84).

IgA et immunité antifécondité

Certaines études ont suggéré que les anticorps dirigés contre les vers adultes affecteraient également la ponte ovulaire des femelles, entraînant une baisse significative du nombre d'œufs de

S. haematobium éliminés dans les urines (85, 86). Cette immunité qualifiée d'anti-fécondité a été évoquée pour expliquer les moindres prévalences et niveaux d'infection chez les adultes comparés aux enfants et adolescents infectés par *S. haematobium* (86). L'immunité anti-fécondité pourrait être une composante de l'immunité clinique observée dans certaines populations fortement exposées (87). Les IgA semblent être les médiateurs potentiels de l'immunité anti-fécondité. En effet l'immunisation de rats avec l'antigène de *S. mansoni* 28kDa Gluthathione S-Transferase (Sm28GST) induit une réponse anticorps IgA protectrice contre la pathologie, qui non seulement diminue la ponte ovulaire par les vers femelles mais affecte aussi la viabilité des œufs (88). Une corrélation significative entre les taux d'IgE et d'IgA anti-Sm28GST et la résistance à l'infection après le traitement a été observée chez les patients infectés par *S. mansoni* (89). Plusieurs autres études en zone d'endémie en Afrique ont montré que le développement d'une immunité acquise protectrice est significativement associé à une réponse IgA anti-Sm28GST (90-92). Les IgA semblent avoir également un rôle protecteur contre la réinfection. Par exemple, dans une population récemment exposée à l'infection par *S. mansoni* au Sénégal, une association significative a été observée entre la réponse IgA anti-SWA (« Soluble Worm Antigen » = antigène soluble de ver adulte) et la résistance à la réinfection (93).

Immunité cellulaire et rôle de la balance Th1/Th2

Plusieurs études ont exploré l'immunité cellulaire anti-schistosome et ont montré le rôle de divers types cellulaires (lymphocytes T, éosinophiles, mastocytes, basophiles, neutrophiles, monocytes, macrophages et plaquettes) dans les mécanismes de défense contre les schistosomes.

Les études expérimentales de vaccination par des cercaires irradiées chez la souris ont montré un rôle protecteur dépendant de l'activité des macrophages et d'une réponse cellulaire du type Th1 avec production prépondérante d'IFN- γ (gamma) (94, 95). Cette protection est indépendante des éosinophiles et des IgE chez la souris (96, 97). Chez le rat par contre, le transfert adoptif d'éosinophiles et de plaquettes de rats immunisés à des rats naïfs a montré clairement que les IgE et les éosinophiles jouent des rôles protecteurs (98). En présence de sérums riches en IgE provenant d'individus infectés par le schistosome, les monocytes humains et les macrophages péritonéaux de babouin, les éosinophiles et les plaquettes humains sont capables de tuer les schistosomules *in vitro* (77, 99). L'organisme peut ainsi se défendre contre les schistosomes, par le mécanisme d'ADCC (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity ou cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) impliquant les IgE et les éosinophiles (100-102). Ces cellules possèdent les récepteurs pour les IgE (Fc ϵ RII), les IgG (Fc γ RII), et les molécules C1q et C3b (CR1 et CR3) et plusieurs autres molécules de surface impliquées dans l'adhésion cellulaire. L'activation des éosinophiles via le récepteur du C3b ou par le pontage des IgE fixées sur les récepteurs Fc à sa surface, provoque la sécrétion du contenu des granules cytoplasmiques de l'éosinophile composés de la Major Basic Protein (MBP), de l'Eosinophil Cationic Protein (ECP) et de l'Eosinophil Peroxydase (EPO). Ces substances sont toxiques et capables d'endommager la membrane du ver adulte et de ses œufs (103, 104) mais également de détruire les cellules de l'hôte au niveau du granulome. Ainsi, les taux urinaires d'ECP sont plus élevés chez les sujets atteints de lésions vésicales provoquées par les œufs de *S. haematobium* (105).

Il a été observé une association significative positive entre une réponse proliférative lymphocytaire forte *in vitro* vis-à-vis des antigènes de schistosomules, de vers adultes ou d'œufs et une faible intensité d'infection (106, 107). Dans le modèle murin, au cours de l'infection par le schistosome, l'immunité cellulaire T se développe en 3 phases. Pendant les 3 à 5 premières semaines de l'infection correspondant à la phase de migration larvaire, la réponse T est de type Th1 caractérisée par la production de cytokines pro-inflammatoires TNF- α (alpha), IL-1, IL-6 et IFN- γ (51, 108-110). Durant la phase de maturation et de formation des couples de vers adultes qui intervient entre les 5^e et 6^e semaines de l'infection, la réponse T se modifie significativement avec diminution de la réponse Th1 et augmentation concomitante de la réponse Th2. Cette réponse de type Th2 s'accroît pendant la phase de ponte ovulaire et persiste avec une modulation dépendante des macrophages pendant toute la phase chronique de l'infection (108-116). Elle est caractérisée par la production d'IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13 (51, 110, 113, 115), culmine à la 8^e semaine de l'infection puis est modulée au cours de la phase chronique (51, 108). Une étude de vaccination de souris avec un antigène candidat vaccin Sm29 a montré que la réponse immunitaire protectrice ayant réduit de 51 % le nombre de vers adultes était de type Th1 avec une forte production d'IFN- γ , de TNF- α et d'IL-12 (117). Des expériences de vaccination de souris avec des cercaires irradiées montrent qu'aussi bien les réponses Th1 que Th2 sont protectrices contre l'infection par *S. mansoni* (118). En accord avec les résultats d'études expérimentales chez la souris, des études de stimulation *in vitro* de cellules mononucléées du sang périphérique ou PBMC (« Peripheral Blood Mononuclear Cells ») ont montré que la résistance à l'infection est associée à une production d'IFN- γ (119). Les clones de cellules T provenant de personnes résistantes à la réinfection par *S. mansoni* après traitement avaient un profil Th0/2 c'est à dire une production d'IL-4 et d'IFN- γ (62). Le traitement répété par des anti-bilharziens augmenterait l'immunité acquise contre le schistosome par une forte stimulation de la réponse cellulaire de type Th2. La protection est associée également à une forte production d'IL-5 par les clones de cellules T qui est par contre inhibée par l'IL-10 (120). De façon générale, dans les infections par les helminthes, il est établi qu'une réponse immunitaire de type Th2, faisant intervenir les cytokines IL-4, IL-5 et IL-13, favorise la résistance à l'infection (121-123). L'association d'une réponse cellulaire de type Th2 avec la protection contre le schistosome est au plan conceptuel en accord avec les études associant la résistance à la réinfection avec la réponse IgE. En effet la production des IgE et des IgG4 dépend de l'IL-4 et de l'IL-13 produites principalement par les cellules Th2. Cet effet de l'IL-4 vis-à-vis des IgE et IgG4 est inhibé par l'IFN- γ (124).

Le développement d'une immunité protectrice vis-à-vis des schistosomes dépendrait du type de réponse cellulaire mise en place par l'organisme hôte (59). Cette résistance serait sous le contrôle d'un locus majeur SM1, situé en 5q31-q33 et contenant de nombreux gènes de cytokines impliqués dans la différenciation cellulaire T (125). La production des IgE nécessite une coopération entre les cellules B et les cellules Th2; l'IL-4 est essentielle à la commutation isotypique vers les IgE (126-130). L'IL-5 est la cytokine-clé permettant la production des éosinophiles et leur activation (131-133). Elle est également chimiotactique vis-à-vis des éosinophiles induisant leur migration du sang vers les tissus où se localisent les parasites. Bien que le rôle de l'IL-4 dans la polarisation de la réponse T vers une réponse Th2 ait été décrit, les travaux les plus récents accordent un rôle plus important à l'IL-13 dans la régulation de la réponse immune vis-à-vis des helminthes (134). Les

travaux de notre équipe dans une population infectée par *S. haematobium* ont montré que l'IL-13 est une cytokine-clé dans le contrôle de l'infection (135). Les activités biologiques de l'IL-13 expliquant son rôle dans l'immunité anti-infection sont largement revues par Dessein *et al.* (87).

Immunopathologie

La pathologie bilharzienne est une immunopathologie induite par la réaction inflammatoire contre les œufs retenus dans les tissus pendant leur passage dans la vessie ou l'intestin ou après leur embolie dans le foie, la rate, les poumons ou le système cérébrospinal (8, 108, 136). Ces réactions immunitaires contre les œufs se traduisent par la formation de granulomes inflammatoires à éosinophiles qui détruisent le tissu sous-jacent. La réparation du tissu s'effectue par un dépôt de tissu fibreux qui est normalement résorbé sinon il conduit à l'obstruction des voies urinaires dans les cas d'infection par *S. haematobium*, la fibrose péri-portale pour les infections par *S. mansoni* et *S. japonicum* (8, 108).

Le granulome bilharzien

Nos connaissances du processus de formation du granulome bilharzien et de son évolution proviennent principalement d'études effectuées chez l'animal infecté par *S. mansoni*, espèce de schistosome la plus facile à maintenir au laboratoire. Cependant les résultats obtenus sont applicables à *S. japonicum* et *S. haematobium* car des mécanismes immuns semblables sont développés par l'organisme vis-à-vis des différentes espèces de schistosome (8, 137). Toutefois, des différences de taille et de structure entre les granulomes induits par *S. haematobium*, *S. mansoni* et *S. japonicum* ont été décrites chez le hamster et le rat (138, 139). Chez la souris infectée expérimentalement par des cercaires de *S. mansoni*, la ponte ovulaire commence 5 à 6 semaines après l'infection. Les œufs retenus au niveau du foie induisent des granulomes primaires de petite taille avec peu de macrophages, de cellules T CD4+ et de cellules dendritiques. Des antigènes solubles d'œufs SEA (Soluble Egg Antigens) sont libérés dans les tissus et stimulent une forte réponse cellulaire. Les cytokines sécrétées à proximité de l'œuf activent des cellules pro-inflammatoires et induisent la production de chimiokines (140-142). Les macrophages s'accumulent autour de l'œuf et sont suivis par l'arrivée de cellules myéloïdes inflammatoires, principalement les éosinophiles. Au fur et à mesure que l'infection progresse, l'inflammation autour de l'œuf s'accroît. Les granulomes augmentent de taille, atteignent leur activité maximale à la huitième semaine et sont infiltrés par de nombreuses cellules T, des macrophages et des éosinophiles. Les éosinophiles et les macrophages sécrètent des substances toxiques capables de détruire les œufs qui causent également des dommages au niveau des tissus concernés. Des éosinophiles ont été souvent observés à l'intérieur des œufs dans le granulome (143). Vers la vingtième semaine, l'activité du granulome diminue et sa taille régresse. Ceci correspond à la phase de modulation du granulome qui se caractérise par une réduction de la réponse cellulaire T et la diminution de la densité cellulaire. Le processus de réparation du tissu nécrosé se fait par dépôt de molécules de la matrice extracellulaire (MEC) qui forment un réseau fibreux (144, 145). Le dépôt des œufs dans les tissus induit une réaction inflammatoire thymo-dépendante chez la souris (146, 147) car cette réaction est absente chez les souris «nude» (congénitalement athymiques) et «scid» («severe com-

binéd immunodeficiency» = immunodéficience combinée grave) (148). Les cellules T impliquées sont de type Th2 (149). Les cytokines jouent un rôle central dans la régulation du granulome. L'induction du granulome a été associée chez la souris à la production de TNF- α , d'IL-1a ou b et d'IFN- γ (150). Le TNF- α induit l'expression de molécules d'adhésion et la production de chimiokines qui attirent les cellules inflammatoires (151, 152). L'IFN- γ aurait un rôle suppresseur des granulomes et l'IL-12, potentialiserait son effet (153). D'autres travaux ont suggéré que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-10 sont également déterminants dans le développement du granulome bilharzien (115, 154, 155). L'IL-4 et l'IL-5 sont produits pendant la phase d'activité des granulomes alors que l'IL-10 a été associée à la modulation du granulome.

La fibrose bilharzienne

La fibrose induite par le schistosome chez la souris sert de modèle expérimental absolu pour étudier l'ensemble des fibroses hépatiques. La régression du granulome laisse apparaître un tissu nécrosé dont la cicatrisation s'effectue par un processus normal de réparation consistant à remplacer le tissu nécrosé par un réseau dense de protéines de la matrice extracellulaire (PMEC). Ces fibres sont ensuite résorbées par fibrolyse et remplacées par le tissu sain. Les PMEC impliquées peuvent être réparties en 4 groupes : les collagènes, l'élastine, les protéoglycanes et les autres glycoprotéines (laminine et fibronectine) (156-159). La matrice extracellulaire a un rôle biologique important dans l'organisme. Elle permet aux cellules de garder leur structure et de migrer. Elle permet également de contrôler la croissance et la différenciation des cellules. Sa destruction s'effectue par des métallo-protéases dépendantes du zinc et du calcium. Des inhibiteurs tissulaires des métallo-protéases (TIMP) ont été décrits (160). Plusieurs cytokines régulant la production, la mise en place et la résorption du réseau de PMEC ont été étudiées *in vitro* et *in vivo*. Certaines cytokines ont une activité fibrogénique principalement le TGF-beta, l'IL-4 et l'IL-13, d'autres sont anti-fibrogéniques, tel l'interféron-gamma (IFN- γ) (161, 162). Utilisant des souris déficientes en TGF-beta, Kaviratne *et al.* ont montré que l'IL-13 est une cytokine pouvant activer directement la fibrogénèse indépendamment du TGF-beta (163). L'IL-13 est la cytokine profibrogénique majeure impliquée dans le développement de la fibrose hépatique bilharzienne (164). L'IL-13 et l'IL-4 induisent en effet la prolifération des cellules étoilées hépatiques humaines, ou cellules de Ito, productrices de collagène (165). Des travaux récents indiquent que l'IL-17 produite par les cellules Th17 induites par la cytokine apparentée à l'IFN- γ , l'IL-23, favoriserait le développement de la pathologie sévère liée à l'infection par le schistosome (166-168). Le processus de formation de fibrose hépatique bilharzienne est complexe et n'est pas encore élucidé.

Perspectives vaccinales

Le développement de vaccins efficaces contre la bilharziose est toujours une préoccupation des chercheurs du domaine des maladies parasitaires. A présent, aucun vaccin protecteur contre les parasites en général, et les schistosomes en particulier, n'est commercialement disponible. Les expériences de référence dans le domaine de la vaccination contre les schistosomes sont celles utilisant des cercaires irradiées chez la souris. Une réduction de 60 à 70 % du nombre de vers adultes aurait été atteinte avec une seule dose de 500 cercaires fortement irradiées, cette protection étant augmentée à 91 % avec des doses multiples (169,

170). Ces résultats obtenus chez la souris, bien que difficilement applicables à l'homme, ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes de protection induits par ce type de vaccins vivants atténués et de montrer que le développement de vaccins est possible. L'immunité induite chez la souris par le vaccin à base de cercaires irradiées est dépendante de la réponse Th1 et semble spécifique d'espèce (171). Comme décrit plus haut, l'immunité protectrice anti-schistosomes se développe lentement et progressivement en zone d'endémie. Un des objectifs majeurs du vaccin serait d'accélérer la mise en place de cette immunité, particulièrement chez les enfants. Le développement de vaccins nécessite donc l'identification d'antigènes ayant un potentiel vaccinant contre le schistosome. Associés à une résistance acquise contre *S. mansoni*, soit chez l'animal, soit chez l'homme, de nombreux antigènes ont été identifiés : Sm28GST (Glutathione-S-Transferase), Sm97-paramyosine, Ir-V5, TPI (Triose-Phosphate Isomerase), Sm23, Sm14, Sm29 et TSP-2 (Tetraspanin-2) (172-174). Cependant, peu d'entre eux ont avancé vers le développement clinique. La Sm37-GAPDH (Glyceraldehyde Phosphate Dehydrogénase) et la Sm10-DLC (Dyenin Light Chain) sont deux antigènes associés à la résistance contre l'infection par *S. mansoni* chez l'homme (75, 164). Des expériences de vaccination chez la souris ont permis de confirmer le potentiel vaccinant de ces 2 antigènes (175, 176) mais aucun essai clinique n'a été conduit à ce jour chez l'homme. Les antigènes Sm14-FABP (Fatty Acid Binding Protein) (177), Sm23 (178), Sm28-GST (Glutathione S-Transferase) (88, 179-181), Triose Phosphate Isomerase (TPI) (182), Sm97-paramyosine (44) et l'Ir-V5 (« Irradiated Vaccine antigen N05 ») (183, 184) ont été associés à la protection chez l'animal. L'OMS avait choisi ces 6 antigènes comme présentant des caractéristiques suffisantes pour évoluer vers le développement clinique de vaccins, c'est à dire une bonne immunogénicité et une bonne tolérance chez l'animal. Ils ont été indépendamment testés dans des études de défi mais aucun n'a atteint le seuil de protection de 40 % proposé pour qu'un antigène candidat soit testé en essai clinique chez l'homme. Le seul candidat vaccin à avoir été testé en essai clinique à ce jour est la Sh28-GST de *S. haematobium*, qui a fait l'objet d'essais de phase I et II, sous le nom de Bilhvax™ (185). Ces essais ont certes donné des résultats encourageants en termes d'immunogénicité chez le volontaire sain mais malheureusement les résultats de la phase II ne sont pas encore publiés. Une phase III, concernant 260 enfants de 6 à 9 ans, a démarré en 2009 au Sénégal. Récemment, des études de réponses immunes d'individus supposés immuns (résistants à l'infection malgré des années d'exposition) ont suggéré que les antigènes SmTSP-2 et Sm29 pourraient être des candidats vaccins potentiels (173, 174). Les réponses anticorps spécifiques de ces deux antigènes sont significativement plus élevées chez les individus supposés résistants que chez ceux portant une infection chronique. De plus, dans le modèle murin, il a été montré que la SmTSP-2 est protectrice contre l'infection expérimentale par le schistosome (174).

En définitive, de nombreux travaux de différentes équipes de recherche ont permis d'identifier des candidats vaccins revus récemment par McManus et Loukas (186). Un programme de développement de vaccin contre le schistosome (Schistosome Vaccine Development Program (SVDP)) dont le but est de faire avancer un ou deux antigènes vers un vaccin efficace contre les schistosomes a été mis en place et il est permis d'espérer la mise au point d'un vaccin efficace qui permettra de contrôler durablement les infections par le schistosome.

Conclusion

L'exploration de l'immunité dans les schistosomoses montre bien la complexité des mécanismes immunitaires mis en jeu par l'organisme hôte contre le schistosome. L'immunologie des helminthiases, particulièrement des schistosomoses, a beaucoup apporté à l'immunologie en général et à l'immunologie des maladies infectieuses en particulier. Elle a en effet permis d'asseoir le concept de balance Th1/Th2, le rôle des IgE et des éosinophiles, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et d'autres mécanismes immuno-protecteurs. Cependant, bien des points d'ombres demeurent et méritent d'être élucidés. L'exploration plus précise du rôle de l'immunité innée dans la protection contre les schistosomes permettra d'identifier les récepteurs reconnaissant les motifs associés aux pathogènes et de mettre au point de meilleurs adjuvants qui pourraient améliorer l'immunogénicité des candidats vaccins sous-unitaires. Dans les conditions naturelles, la protection immunitaire contre le schistosome se met en place lentement et partiellement. Les facteurs humains et/ou parasitaires responsables de cette protection partielle des personnes vivant en zone d'endémie méritent d'être identifiés. Les aspects de développement d'une réponse immunitaire mémoire et surtout de sa durabilité doivent également être investigués. Enfin vu que les antigènes sous-unitaires n'ont pas permis de développer un vaccin efficace et que les cercaires irradiées ont donné les meilleurs résultats chez l'animal, le développement de vaccins à base de parasites entiers atténués doit être exploré.

Références

- Engels D, Chitsulo L, Montresor A, Savioli L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Trop* 2002; 82 : 139-46.
- Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* 2006; 6 : 411-425.
- Chitsulo L, Engels D, A. Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2000; 77 : 41-51
- van der Werf MJ, de Vlas SJ, Brooker S, Looman CW, Nagelkerke NJ, Habbema JD *et al.* Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Trop* 2003; 86 : 125-39.
- Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006; 368 : 1106-18.
- Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, Olds GR, Li Y, Williams GM *et al.* Schistosomiasis. *N Engl J Med* 2002; 346 : 1212-20.
- King CH, Dangerfield-Cha M. The unacknowledged impact of chronic schistosomiasis. *Chronic Illn* 2008; 4 : 65-79.
- Burke ML, Jones MK, Gobert GN, Li YS, Ellis MK, McManus DP. Immunopathogenesis of human schistosomiasis. *Parasite Immunol* 2009; 31 : 163-76.
- WHO Expert Committee. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2002; 912 : 1-57
- Utzinger J, Bergquist R, Shu-Hua X, Singer BM, Tanner M. Sustainable schistosomiasis control-the way forward. *Lancet* 2003; 362 : 1932-4.
- Garba A, Touré S, Dembelé R, Bosque-Oliva E, Fenwick A. Implementation of national schistosomiasis control programmes in West Africa. *Trends Parasitol* 2006; 22 : 322-6.
- Fenwick A. New initiatives against Africa's worms. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100 : 200-7.
- Fenwick A, Webster JP. Schistosomiasis: challenges for control, treatment and drug resistance. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19 : 577-82.

14. Bradley DJ, McCullough FS. Egg output stability and the epidemiology of *Schistosoma haematobium*. II. An analysis of the epidemiology of endemic *S. haematobium*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1973; 67 : 491-500.
15. Wilkins HA, Goll PH, Marshall TF, Moore PJ. Dynamics of *Schistosoma haematobium* infection in a Gambian community. I. The pattern of human infection in the study area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78 : 216-21.
16. Wilkins HA, Goll PH, Marshall TF, Moore PJ. Dynamics of *Schistosoma haematobium* infection in a Gambian community. III. Acquisition and loss of infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78 : 227-32.
17. Warren KS. Regulation of the prevalence and intensity of schistosomiasis in man: immunology or ecology? *J Infect Dis* 1973; 127 : 595-609.
18. Fulford AJ, Butterworth AE, Sturrock RF, Ouma JH. On the use of age-intensity data to detect immunity to parasitic infections, with special reference to *Schistosoma mansoni* in Kenya. *Parasitology* 1992; 105 : 219-27.
19. Butterworth AE, Dunne DW, Fulford AJ, Thorne KJ, Gachuhi K, Ouma JH et al. Human immunity to *Schistosoma mansoni*: observations on mechanisms, and implications for control. *Immunol Invest* 1992; 21 : 391-407.
20. Salafsky B, Wang YS, Fusco AC, Antonacci J. The role of essential fatty acids and prostaglandins in cercarial penetration (*Schistosoma mansoni*). *J Parasitol* 1984; 70 : 656-60.
21. Chandiwana SK, Woolhouse ME, Bradley M. Factors affecting the intensity of réinfection with *Schistosoma haematobium* following treatment with praziquantel. *Parasitology* 1991; 102 : 73-83.
22. Talla I, Kongs A, Verlé P. Preliminary study of the prevalence of human schistosomiasis in Richard-Toll (the Senegal river basin). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86 : 182.
23. Clegg JA, Smithers SR. The effects of immune rhesus monkey serum on schistosomula of *Schistosoma mansoni* during cultivation *in vitro*. *Int J Parasitol* 1972; 2 : 79-98.
24. Murrell KD, Clay B. *In vitro* detection of cytotoxic antibodies to *Schistosoma mansoni* schistosomules. *Am J Trop Med Hyg* 1972; 21 : 569-77.
25. Machado AJ, Gazzinelli G, Pellegrino J, Dias de Silva W. *Schistosoma mansoni*: the role of the complement C3-activating system in the cercaricidal action of normal serum. *Exp Parasitol* 1975; 38 : 20-9.
26. Santoro F, Bernal J, Capron A. Complement activation by parasites. A review. *Acta Trop* 1979; 36 : 5-14.
27. Santoro F, Lachmann PJ, Capron A, Capron M. Activation of complement by *Schistosoma mansoni* schistosomula: killing of parasites by the alternative pathway and requirement of IgG for classical pathway activation. *J Immunol* 1979; 123 : 1551-7.
28. Tavares CA, Gazzinelli G, Mota-Santos TA, Dias Da Silva W. *Schistosoma mansoni*: complement-mediated cytotoxic activity *in vitro* and effect of decompensation on acquired immunity in mice. *Exp Parasitol* 1978; 46 : 145-51.
29. Marikovsky M, Levi-Schaffer F, Arnon R, Fishelson Z. *Schistosoma mansoni*: killing of transformed schistosomula by the alternative pathway of human complement. *Exp Parasitol* 1986; 61 : 86-94.
30. Dean DA. Decreased binding of cytotoxic antibody by developing *Schistosoma mansoni*. Evidence for a surface change independent of host antigen adsorption and membrane turnover. *J Parasitol* 1977; 63 : 418-26.
31. Dessein AJ, Samuelson C, Butterworth AE, Hogan M, Sherry BA, Vadas MA et al. Immune evasion by *Schistosoma mansoni*: loss of susceptibility to antibody or complement-dependent eosinophil attack by schistosomula cultured in medium free of macromolecules. *Parasitology* 1981; 82 : 357-74.
32. Samuelson JC, Sher A, Caulfield JP. Newly transformed schistosomula spontaneously lose surface antigens and C3 acceptor sites during culture. *J Immunol* 1980; 124 : 2055-7.
33. Fishelson Z. Complement evasion by parasites: search for «Achilles' heel». *Clin Exp Immunol* 1991; 86 : 47-52.
34. Hockley DJ, McLaren DJ. *Schistosoma mansoni*: changes in the outer membrane of the tegument during development from cercaria to adult worm. *Int J Parasitol* 1973; 3 : 13-25.
35. Fishelson Z. Complement and parasitic trematodes. *Parasitol Today* 1989; 5 : 19-25.
36. McLaren DJ, Clegg JA, Smithers SR. Acquisition of host antigens by young *Schistosoma mansoni* in mice: correlation with failure to bind antibody *in vitro*. *Parasitology* 1975; 70 : 67-75.
37. Smithers SR, Terry RJ. The immunology of schistosomiasis. *Adv Parasitol* 1976; 14 : 399-422.
38. Horta MF, Ramalho-Pinto FJ. Role of human decay-accelerating factor in the evasion of *Schistosoma mansoni* from the complement-mediated killing *in vitro*. *J Exp Med* 1991; 174 : 1399-406.
39. Inal JM, Sim RB. A *Schistosoma* protein, Sh-TOR, is a novel inhibitor of complement which binds human C2. *FEBS Lett* 2000; 470 : 131-4.
40. Parizade M, Arnon R, Lachmann PJ, Fishelson Z. Functional and antigenic similarities between a 94-kD protein of *Schistosoma mansoni* (SCIP-1) and human CD59. *J Exp Med* 1994; 179 : 1625-36.
41. Davies A, Simmons DL, Hale G, Harrison RA, Tighe H, Lachmann PJ et al. CD59, an LY-6-like protein expressed in human lymphoid cells, regulates the action of the complement membrane attack complex on homologous cells. *J Exp Med* 1989; 170 : 637-54.
42. Laclette JP, Shoemaker CB, Richter D, Arcos L, Pante N, Coehn C et al. Paramyosin inhibits complement C1. *J Immunol* 1992; 148 : 124-8.
43. Deng J, Gold D, LoVerde PT, Fishelson Z. Inhibition of the complement membrane attack complex by *Schistosoma mansoni* paramyosin. *Infect Immun* 2003; 71 : 6402-10.
44. Pearce EJ, James SL, Hieny S, Lanar DE, Sher A. Induction of protective immunity against *Schistosoma mansoni* by vaccination with schistosome paramyosin (Sm97), a nonsurface parasite antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85 : 5678-82.
45. Sher A, James SL, Correa-Oliveira R, Hieny S, Pearce E. Schistosome vaccines: current progress and future prospects. *Parasitology* 1989; 98 : S61-8.
46. Bout D, Joseph M, Pontet M, Vormg H, Deslée D, Capron A. Rat resistance to schistosomiasis: platelet-mediated cytotoxicity induced by C-reactive protein. *Science* 1986; 231 : 153-6.
47. Coutinho HM, McGarvey ST, Acosta LP, Manalo DL, Langdon GC, Leenstra T et al. Nutritional status and serum cytokine profiles in children, adolescents, and young adults with *Schistosoma japonicum*-associated hepatic fibrosis, in Leyte, Philippines. *J Infect Dis* 2005; 192 : 528-36.
48. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9 : 4-9.
49. Mountford AP, Trottein F. Schistosomes in the skin: a balance between immune priming and regulation. *Trends Parasitol* 2004; 20 : 221-6.
50. Vanhoutte F, Paget C, Breuilh L, Fontaine J, Vendeville C, Goriely S et al. Toll-like receptor (TLR)2 and TLR3 synergy and cross-inhibition in murine myeloid dendritic cells. *Immunol Lett* 2008; 116 : 86-94.
51. Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2 : 499-511.
52. Venugopal PG, Nutman TB, Semnani RT. Activation and regulation of toll-like receptors (TLRs) by helminth parasites. *Immunol Res* 2009; 43 : 252-63.
53. van der Kleij D, Latz E, Brouwers JF, kruize YC, Schmitz M, Kurt-Jones EA et al. A novel host-parasite lipid cross-talk. Schistosomal lyso-phosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization. *J Biol Chem* 2002; 277 : 48122-9.
54. Aksoy E, Zouain CS, Vanhoutte F, Fontaine J, Pavelka N, Thieblemont N et al. Double-stranded RNAs from the helminth parasite *Schistosoma* activate TLR3 in dendritic cells. *J Biol Chem* 2005; 280 : 277-83.
55. Comin F, Speziali E, Martins-Filho OA, Caldas TR, Moura V, Gazzinelli A, et al. Ageing and Toll-like receptor expression by innate immune cells in chronic human schistosomiasis. *Clin Exp Immunol* 2007; 149 : 274-84.
56. van der Kleij D, van den Biggelaar AH, Kruize YC, Retra K, Fillie Y, Schmitz M et al. Responses to Toll-like receptor ligands in children living in areas where schistosome infections are endemic. *J Infect Dis* 2004; 189 : 1044-51.
57. Capron AJ, Dessaint P, Capron M, Ouma JH, Butterworth AE. Immunity to schistosomes: progress toward vaccine. *Science* 1987; 238 : 1065-72.
58. Woolhouse ME, Taylor P, Matanhire D, Chandiwana SK. Acquired immunity and epidemiology of *Schistosoma haematobium*. *Nature* 1991; 351 : 757-9.
59. Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJ, Wilkins HA. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature* 1991; 349 : 243-5.
60. Rihet P, Demeure CE, Bourgois A, Prata A, Dessein AJ. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels. *Eur J Immunol* 1991; 21 : 2679-86.
61. Dunne DW, Butterworth AE, Fulford AJ, Kariuki HC, Langley JG, Ouma JH et al. Immunity after treatment of human schistosomiasis: association between IgE antibodies to adult worm antigens and resistance to reinfection. *Eur J Immunol* 1992; 22 : 1483-94.

62. Couissinier-Paris P, Dessein AJ. Schistosoma-specific helper T cell clones from subjects resistant to infection by *Schistosoma mansoni* are Th0/2. *Eur J Immunol* 1995; 25 : 2295-302.
63. Mutapi F, Ndhlovu PD, Hagan P, Spicer JT, Mduluzi T, Turner CM *et al.* Chemotherapy accelerates the development of acquired immune responses to *Schistosoma haematobium* infection. *J Infect Dis* 1998; 178 : 289-93.
64. Verwaerde C, Joseph M, Capron M, Pierce RJ, Damonville M, Velge F *et al.* Functional properties of a rat monoclonal IgE antibody specific for *Schistosoma mansoni*. *J Immunol* 1987; 138 : 4441-6
65. Dessein AJ, Parker WL, James SL, David JR. IgE antibody and resistance to infection. I. Selective suppression of the IgE antibody response in rats diminishes the resistance and the eosinophil response to *Trichinella spiralis* infection. *J Exp Med* 1981; 153 : 423-36.
66. Kigoni EP, Elsas PP, Lenzi HL, Dessein AJ. IgE antibody and resistance to infection. II. Effect of IgE suppression on the early and late skin reaction and resistance of rats to *Schistosoma mansoni* infection. *Eur J Immunol* 1986; 16 : 589-95.
67. Kojima S, Janecharut T, Hata H, Niimura M. Role of a mouse monoclonal IgE antibody in passive transfer of immunity to *Schistosoma japonicum* infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1987; 82 : 237-41
68. Nara T, Tanabe K, Mahakunkijcharoen Y, Osada Y, Matsumoto N, Kita K *et al.* The B cell epitope of paramyosin recognized by a protective monoclonal IgE antibody to *Schistosoma japonicum*. *Vaccine* 1997; 15 : 79-84.
69. Jankovic D, Kullberg MC, Dombrowicz D, Barbieri S, Caspar P, Wynn TA *et al.* Fc epsilonRI-deficient mice infected with *Schistosoma mansoni* mount normal Th2-type responses while displaying enhanced liver pathology. *J Immunol* 1997; 159 : 1868-75.
70. El Ridi R, Ozaki T, Kamiya H. *Schistosoma mansoni* infection in IgE-producing and IgE-deficient mice. *J Parasitol* 1998; 84 : 171-4.
71. Dombrowicz D, Capron M. Eosinophils, allergy and parasites. *Curr Opin Immunol* 2001; 13 : 716-20.
72. Delgado V, McLaren DJ. Evidence for enhancement of IgG1 subclass expression in mice polyvaccinated with radiation-attenuated cercariae of *Schistosoma mansoni* and the role of this isotype in serum-transferred immunity. *Parasite Immunol* 1990; 12 : 15-32.
73. Wilkins HA, Blumenthal UJ, Hagan P, Haves RJ, Tulloch S. Resistance to reinfection after treatment of urinary schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81 : 29-35.
74. Butterworth AE, Capron M, Cordingley JS, Dalton PR, Dunne DW, Kariuki HC *et al.* Immunity after treatment of human schistosomiasis mansoni. II. Identification of resistant individuals, and analysis of their immune responses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79 : 393-408.
75. Dessein AJ, Begley M, Demeure C, Caillol D, Fueri J, dos Reis MG *et al.* Human resistance to *Schistosoma mansoni* is associated with IgG reactivity to a 37-kDa larval surface antigen. *J Immunol* 1988; 140 : 2727-36.
76. Butterworth AE, Sturrock RF, Houba V, Rees PH. Antibody-dependent cell-mediated damage to schistosomula *in vitro*. *Nature* 1974; 252 : 503-5.
77. Capron M, Spiegelberg HL, Prin L, Bennich H, Butterworth AE, Pierce RJ *et al.* Role of IgE receptors in effector function of human eosinophils. *J Immunol* 1984; 132 : 462-8.
78. Rihet P, Demeure CE, Dessein AJ, Bourgois A. Strong serum inhibition of specific IgE correlated to competing IgG4, revealed by a new methodology in subjects from a *S. mansoni* endemic area. *Eur J Immunol* 1992; 22 : 2063-70.
79. Grogan JL, Kreamsner PG, van Dam GJ, Metzger W, Mordmüller B, Deelder AM *et al.* Antischistosome IgG4 and IgE responses are affected differentially by chemotherapy in children versus adults. *J Infect Dis* 1996; 173 : 1242-7.
80. Mutapi F, Ndhlovu PD, Hagan P, Woolhouse ME. Changes in specific anti-egg antibody levels following treatment with praziquantel for *Schistosoma haematobium* infection in children. *Parasite Immunol* 1998; 20 : 595-600.
81. Butterworth AE, Bensted-Smith R, Capron A, Capron M, Dalton PR, Dunne DW *et al.* Immunity in human schistosomiasis mansoni: prevention by blocking antibodies of the expression of immunity in young children. *Parasitology* 1987; 94 : 281-300.
82. Demeure CE, Rihet P, Abel L, Ouattara M, Bourgois A, Dessein AJ. Resistance to *Schistosoma mansoni* in humans: influence of the IgE/IgG4 balance and IgG2 in immunity to reinfection after chemotherapy. *J Infect Dis* 1993; 168 : 1000-8.
83. Ndhlovu P, Cadman H, Vennervald BJ, Christensen NO, Chidimu M, Chandiwana SK. Age-related antibody profiles in *Schistosoma haematobium* infections in a rural community in Zimbabwe. *Parasite Immunol* 1996; 18 : 181-91.
84. Mutapi F, Ndhlovu PD, Hagan P, *et al.* A comparison of humoral responses to *Schistosoma haematobium* in areas with low and high levels of infection. *Parasite Immunol* 1997; 19:255-263.
85. Agnew AM, Murare HM, Doenhoff MJ. Immune attrition of adult schistosomes. *Parasite Immunol* 1993; 15 : 261-71.
86. Agnew A, Fulford AJ, Mwanje MT, Gachuhi K, Gutschmann V, Krijger FW *et al.* Age-dependent reduction of schistosome fecundity in *Schistosoma haematobium* but not *Schistosoma mansoni* infections in humans. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55 : 338-43.
87. Dessein A, Kouriba B, Eboumbou C, Dessein H, Argiro L, Marquet S *et al.* Interleukin-13 in the skin and interferon-gamma in the liver are key players in immune protection in human schistosomiasis. *Immunol Rev* 2004; 201 : 180-90.
88. Grezel D, Capron M, Grzych JM, Fontaine J, Lecocq JP, Capron A. Protective immunity induced in rat schistosomiasis by a single dose of the Sm28GST recombinant antigen: effector mechanisms involving IgE and IgA antibodies. *Eur J Immunol* 1993; 23 : 454-60.
89. Al-Sherbiny M, Osman A, Barakat R, El Morschedy H, Berquist R, Olds R. *in vitro* cellular and humoral responses to *Schistosoma mansoni* vaccine candidate antigens. *Acta Trop.* 2003; 88 : 117-30.
90. Grzych JM, Grezel D, Xu CB, Nevrinck JL, Capron M, Ouma JH *et al.* IgA antibodies to a protective antigen in human Schistosomiasis mansoni. *J Immunol* 1993; 150 : 527-35.
91. Remoué F, Rogerie F, Gallissot MC, Guyatt HL, Neyrinck JL, Diakkhate MM *et al.* Sex-dependent neutralizing humoral response to *Schistosoma mansoni* 28GST antigen in infected human populations. *J Infect Dis* 2000; 181 : 1855-9.
92. Remoué F, To Van D, Schacht AM, Picquet M, Garraud O, Vercrusse J *et al.* Gender-dependent specific immune response during chronic human Schistosomiasis haematobia. *Clin Exp Immunol* 2001; 124 : 62-8.
93. Vereecken K, Naus CW, Polman K, Scott JT, Diop M, Gryseels B *et al.* Associations between specific antibody responses and resistance to reinfection in a Senegalese population recently exposed to *Schistosoma mansoni*. *Trop Med Int Health* 2007; 12 : 431-44.
94. James SL, Lazdins JK, Hiény S, Natovitz P. Macrophages as effector cells of protective immunity in murine schistosomiasis. VI. T cell-dependent, lymphokine-mediated, activation of macrophages in response to *Schistosoma mansoni* antigens. *J Immunol* 1983; 131 : 1481-6.
95. Lewis FA, Winestock J, James SL. Macrophage activation as an immune correlate to protective immunity against schistosomiasis in mice immunized with an irradiated, cryopreserved live vaccine. *Infect Immun* 1987; 55 : 1339-45.
96. Sher A, Correa-Oliveira A R, Hiény S, Hussain R. Mechanisms of protective immunity against *Schistosoma mansoni* infection in mice vaccinated with irradiated cercariae. IV. Analysis of the role of IgE antibodies and mast cells. *J Immunol* 1983; 131 : 1460-5.
97. Sher A, Coffman RL, Hiény S, Cheever AW. Ablation of eosinophil and IgE responses with anti-IL-5 or anti-IL-4 antibodies fails to affect immunity against *Schistosoma mansoni* in the mouse. *J Immunol* 1990; 145 : 3911-6.
98. Joseph M, Auriault C, Capron M, Ameisen JC, Pancre V, Torpier G *et al.* IgE-dependent platelet cytotoxicity against helminths. *Adv Exp Med Biol* 1985; 184 : 23-33.
99. Joseph M, Capron A, Butterworth AE, Sturrock RF, Houba V. Cytotoxicity of human and baboon mononuclear phagocytes against schistosomula *in vitro*: induction by immune complexes containing IgE and *Schistosoma mansoni* antigens. *Clin Exp Immunol* 1978; 33 : 48-56.
100. Butterworth AE, Sturrock RF, Houba V, Mahmoud AA, Sher A, Rees PH. Eosinophils as mediators of antibody-dependent damage to schistosomula. *Nature* 1975; 256 : 727-9.
101. Capron M, Capron A, Dessaint JP, Torpier G, Johansson SG, Prin L. Fc receptors for IgE on human and rat eosinophils. *J Immunol* 1981; 126 : 2087-92.
102. Capron M, Bazin H, Joseph M, Capron A. Evidence for IgE-dependent cytotoxicity by rat eosinophils. *J Immunol* 1981; 126 : 1764-8.
103. McLaren DJ, McKean JR, Olsson I, Venges P, Kay AB. Morphological studies on the killing of schistosomula of *Schistosoma mansoni* by human eosinophil and neutrophil cationic proteins *in vitro*. *Parasite Immunol* 1981; 3 : 359-73.
104. McLaren DJ, Peterson CG, Venge P. *Schistosoma mansoni*: further studies of the interaction between schistosomula and granulocyte-derived cationic proteins *in vitro*. *Parasitology* 1984; 88 : 491-503.
105. Reimert CM, Mshinda HM, Hatz CF, Kombe Y, Nkulila T, Poulsen LK *et al.* Quantitative assessment of eosinophiluria in *Schistosoma haematobium* infections: a new marker of infection and bladder morbidity. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62 : 19-28.

106. Gazzinelli G, Viana IR, Bahia-Oliveira LM, Silveira AM, Queiroz CC, Carvalho Odos S *et al.* Immunological profiles of patients from endemic areas infected with *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87 : 139-42.
107. Colley DG, Garcia AA, Lambertucci JR, Parra JC, Katz N, Rocha RS *et al.* Immune responses during human schistosomiasis. XII. Differential responsiveness in patients with hepatosplenic disease. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35 : 793-802.
108. Cheever AW, Hoffmann KF, Wynn TA. Immunopathology of schistosomiasis mansoni in mice and men. *Immunol Today* 2000; 21 : 465-6.
109. Wilson MS, Mentink-Kane MM, Pesce JT, Ramalingam TR, Thompson R, Wynn TA. Immunopathology of schistosomiasis. *Immunol Cell Biol* 2007; 85 : 148-54.
110. Oswald IP, Dozois S CM, Barlagne R, Fournout S, Johansen MV, Bogh HO. Cytokine mRNA expression in pigs infected with *Schistosoma japonicum*. *Parasitology* 2001; 122 : 299-307.
111. Fallon PG. Immunopathology of schistosomiasis: a cautionary tale of mice and men. *Immunol Today* 2000; 21 : 29-35.
112. Pearce EJ, Caspar P, Grzych JM, Lewis FA, Sher A. Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. *J Exp Med* 1991; 173 : 159-66.
113. Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2 : 499-511.
114. Chensue SW, Warmington KS, Hershey SD, terebuh PD, Othman M, Kunkel SL. Evolving T cell responses in murine schistosomiasis. Th2 cells mediate secondary granulomatous hypersensitivity and are regulated by CD8+ T cells *in vivo*. *J Immunol* 1993; 151 : 1391-400.
115. Grzych JM, Pearce E, Cheever A, Caulada ZA, Caspar P, Heiny S *et al.* Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine schistosomiasis mansoni. *J Immunol* 1991; 146 : 1322-7.
116. Flores Villanueva PO, Harris TS, Ricklan DE, Stadecker MJ. Macrophages from schistosomal egg granulomas induce unresponsiveness in specific cloned Th-1 lymphocytes *in vitro* and down-regulate schistosomal granulomatous disease *in vivo*. *J Immunol* 1994; 152 : 1847-55.
117. Cardoso FC, Macedo GC, Gava E, Kitten GT, Mati VL, de Melo AL *et al.* *Schistosoma mansoni* Tegument Protein Sm29 Is Able to Induce a Th1-Type of Immune Response and Protection against Parasite Infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2 : e308.
118. Caulada-Benedetti Z, al-Zamel F, Sher A, James S. Comparison of Th1- and Th2-associated immune reactivities stimulated by single versus multiple vaccination of mice with irradiated *Schistosoma mansoni* cercariae. *J Immunol* 1991; 146 : 1655-60.
119. Viana IR, Sher A, Carvalho OS, Massara CL, Eloi-Santos SM, Pearce EJ *et al.* Interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from residents of an area endemic for *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994; 88 : 466-70.
120. van den Biggelaar AH., Borrmann S, Kremsner P, Yazdanbakhsh M. Immune responses induced by repeated treatment do not result in protective immunity to *Schistosoma haematobium*: interleukin (IL)-5 and IL-10 responses. *J Infect Dis* 2002; 186 : 1474-82.
121. Finkelman FD, Shea-Donohue T, Goldhill J, Sullivan CA, Morris SC, Madden KB *et al.* Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. *Annu Rev Immunol* 1997; 15 : 505-33.
122. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D *et al.* Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006; 367 : 1521-32.
123. Bancroft AJ, Grecis RK. Th1 and Th2 cells and immunity to intestinal helminths. *Chem Immunol* 1998; 71 : 192-208.
124. Caldas IR, Correa-Oliveira R, Colosimo E, Carvalho OS, Massara CL, Colley DG *et al.* Susceptibility and resistance to *Schistosoma mansoni* reinfection: parallel cellular and isotypic immunologic assessment. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62 : 57-64.
125. Rodrigues V Jr, Piper K, Couissinier-Paris P, Bacelar O, Dessein H, Dessein AJ. Genetic control of schistosome infections by the SM1 locus of the 5q31-q33 region is linked to differentiation of type 2 helper T lymphocytes. *Infect Immun* 1999; 67 : 4689-92.
126. Leberman DA, Coffman RL. Interleukin 4 causes isotype switching to IgE in T cell-stimulated clonal B cell cultures. *J Exp Med* 1988; 168 : 853-62.
127. Coffman RL, Ohara J, Bond MW, Carty J, Zlotnik A, Paul WE. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol* 1986; 136 : 4538-41.
128. Coffman RL, Carty J. A T cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon-gamma. *J Immunol* 1986; 136 : 949-54.
129. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, Chrétien I, Tiri A, Macchia D *et al.* IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced *in vitro* by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988; 140 : 4193-8.
130. Pène J, Rousset F, Brière F, Chrétien I, Paliard X, Banchereau J *et al.* IgE production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN- γ . *J Immunol* 1988; 141 : 1218-24.
131. Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med* 1988; 167 : 219-24.
132. Yamaguchi Y, Hayashi Y, Sugama Y, Miura Y, Kasahara T, Kitamura S *et al.* Highly purified murine interleukin 5 (IL-5) stimulates eosinophil function and prolongs *in vitro* survival. IL-5 as an eosinophil chemotactic factor. *J Exp Med* 1988; 167 : 1737-42.
133. Yamaguchi Y, Suda T, Suda J, Eguchi M, Miura Y, Harada N *et al.* Purified interleukin 5 supports the terminal differentiation and proliferation of murine eosinophilic precursors. *J Exp Med* 1988; 67 : 43-56.
134. Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol* 2003; 21 : 425-56.
135. Kouriba B, Chevillard C, Bream JH, Argiro L, Dessein H, Arnaud V *et al.* Analysis of the 5q31-q33 locus shows an association between IL13-1055CT IL-13-591A/G polymorphisms and *Schistosoma haematobium* infections. *J Immunol* 2005; 174 : 6274-81.
136. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006; 368 : 1106-18.
137. Butterworth AE. Cell-mediated damage to helminths. *Adv Parasitol* 1984; 23 : 143-235.
138. Hsü SY, Hsü HF, Lust GL, Davis JR, Eveland LK. Comparative studies on the lesions caused by eggs of *Schistosoma japonicum* and *Schistosoma mansoni* in the liver of hamsters, guinea pigs, and albino rats. *Ann Trop Med Parasitol* 1973; 67 : 349-56.
139. Von Lichtenberg F, Erickson DG, Sadun EH. Comparative histopathology of schistosome granulomas in the hamster. *Am J Pathol* 1973; 72 : 149-78.
140. Joseph AL, Boros DL. Tumor necrosis factor plays a role in *Schistosoma mansoni* egg-induced granulomatous inflammation. *J Immunol* 1993; 151 : 5461-71.
141. Lukacs NW, Kunkel SL, Strieter RM, Chensue SW. The role of chemokines in *Schistosoma mansoni* granuloma formation. *Parasitol Today* 1994; 10 : 322-4.
142. Boros DL. T helper cell populations, cytokine dynamics, and pathology of the schistosome egg granuloma. *Microbes Infect* 1999; 1 : 511-6.
143. James SL, Colley DG. Eosinophil-mediated destruction of *Schistosoma mansoni* eggs. *J Reticuloendothel Soc* 1976; 20 : 359-74.
144. Epstein WL. Granulomatous hypersensitivity. *Prog Allergy* 1967; 11 : 36-88.
145. Boros DL. Granulomatous inflammations. *Prog Allergy* 1978; 24 : 183-67.
146. Warren KS. The immunopathogenesis of schistosomiasis: a multidisciplinary approach. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1972; 66 : 417-34.
147. Warren KS. The secret of the immunopathogenesis of schistosomiasis: *in vivo* models. *Immunol Rev* 1982; 61 : 189-213.
148. Boros DL. Immunopathology of *Schistosoma mansoni* infection. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 : 250-69.
149. Kaplan MH, Whitfield JR, Boros DL, Grusby MJ. Th2 cells are required for the *Schistosoma mansoni* egg-induced granulomatous response. *J Immunol* 1998; 160 : 1850-6.
150. Lukacs NW, Chensue SW, Strieter RM, Warmington K, Kundel SL. Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF- α -inducible intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1994; 152 : 5883-9.
151. Ritter DM, McKerrow JH. Intercellular adhesion molecule 1 is the major adhesion molecule expressed during schistosome granuloma formation. *Infect Immun*. 1996; 64 : 4706-13.
152. Ohmori Y, Wyner L, Narumi S, Armstrong D, Stoler M, Hamilton TA. Tumor necrosis factor-alpha induces cell type and tissue-specific expression of chemoattractant cytokines *in vivo*. *Am J Pathol* 1993; 142 : 861-70.
153. Wynn TA, Eltout I, Oswald IP, Cheever AW, Sher A. Endogenous interleukin 12 (IL-12) regulates granuloma formation induced by eggs of *Schistosoma mansoni* and exogenous IL-12 both inhibits and prophylactically immunizes against egg pathology. *J Exp Med* 1994; 179 : 1551-61.
154. Vella AT, Hulsebosch MD, Pearce EJ. *Schistosoma mansoni* eggs induce antigen-responsive CD44-hi T helper 2 cells and IL-4-secreting CD44-lo cells. Potential for T helper 2 subset differentiation is evident at the precursor level. *J Immunol* 1992; 149 : 1714-22.

155. Chensue SW, Warmington K, Ruth JH, Kundel SL. Effect of slow release IL-12 and IL-10 on inflammation, local macrophage function and the regional lymphoid response during mycobacterial (Th1) and schistosomal (Th2) antigen-elicited pulmonary granuloma formation. *Inflamm Res* 1997; 46 : 86-92.
156. Biempica L, Dunn MA, Kamel IA, Kamel R, Hait PK, Fleischner C *et al.* Liver collagen-type characterization in human schistosomiasis. A histological, ultrastructural, and immunocytochemical correlation. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32 : 316-25.
157. Al Adnani MS. Concomitant immunohistochemical localization of fibronectin and collagen in schistosome granulomata. *J Pathol* 1985; 147 : 77-85.
158. Truden JL, Boros DL. Collagenase, elastase, and nonspecific protease production by vigorous or immunomodulated liver granulomas and granuloma macrophages/eosinophils of *S. mansoni*-infected mice. *Am J Pathol* 1985; 121 : 166-75.
159. Grimaud JA, Boros DL, Takiya C, Mathew RC, Emonard H. Collagen isotypes, laminin, and fibronectin in granulomas of the liver and intestines of *Schistosoma mansoni*-infected mice. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 37 : 335-44.
160. Alexander CM, Werb Z. Proteinases and extracellular matrix remodeling. *Curr Opin Cell Biol* 1989; 1 : 974-82.
161. Hellerbrand C, Stefanovic B, Giordano F, Burchardt ER, Brenner DA. The role of TGFbeta1 in initiating hepatic stellate cell activation *in vivo*. *J Hepatol* 1999; 30 : 77-87.
162. Andus T, Holstege A. Cytokines and the liver in health and disease. Effects on liver metabolism and fibrogenesis. *Acta Gastroenterol Belg* 1994; 57 : 236-44.
163. Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrow JH *et al.* IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF-beta independent. *J Immunol* 2004; 173 : 4020-9.
164. Couissinier-Paris P, Bourgois A, Dessein H, Bacellar O, Rodrigues V Jr, Kohlstädt S *et al.* Identification of a major T cell immunogen in the anti-schistosome response of adult residents in an area endemic for *Schistosoma mansoni*. *Eur J Immunol* 1995; 25 : 903-10.
165. Sugimoto R, Enjoji M, Nakamura M, Ohta S, Kohjima M, Fukushima M *et al.* Effect of IL-4 and IL-13 on collagen production in cultured LI90 human hepatic stellate cells. *Liver Int* 2005; 25 : 420-8.
166. Rutitzky LI, Lopes da Rosa JR, Stadecker MJ. Severe CD4 T cell-mediated immunopathology in murine schistosomiasis is dependent on IL-12p40 and correlates with high levels of IL-17. *J Immunol* 2005; 175 : 3920-6.
167. Rutitzky LI, Stadecker. CD4 T cells producing pro-inflammatory interleukin-17 mediate high pathology in schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101 : 327-30.
168. Rutitzky LI, Bazzone L, Shainheit MG, Joyce-Shaikh B, Cua DJ, Stadecker MJ. IL-23 is required for the development of severe egg-induced immunopathology in schistosomiasis and for lesional expression of IL-17. *J Immunol* 2008; 180 : 2486-95.
169. Hsü SY, Hsü HF, Burmeister LF. *Schistosoma mansoni*: vaccination of mice with highly x-irradiated cercariae. *Exp Parasitol* 1981; 52 : 91-104.
170. Anderson S, Coulson PS, Ljubojevic S, Mountford AP, Wilson RA. The radiation-attenuated schistosome vaccine induces high levels of protective immunity in the absence of B cells. *Immunology* 1999; 96 : 22-8.
171. Hewitson JP, Hamblin PA, Mountford AP. Immunity induced by the radiation-attenuated schistosome vaccine. *Parasite Immunol* 2005; 27 : 271-80.
172. Bergquist NR, Colley DG. Schistosomiasis vaccine: research to development. *Parasitol Today* 1998; 14 : 99-104.
173. Cardoso FC, Pacifico RN, Mortara RA, Oliveira SC. Human antibody responses of patients living in endemic areas for schistosomiasis to the tegumental protein Sm29 identified through genomic studies. *Clin Exp Immunol* 2006; 144 : 382-91.
174. Tran MH, Pearson MS, Bethony JM, Smyth DJ, Jones MK, Duke M *et al.* Tetraspanins on the surface of *Schistosoma mansoni* are protective antigens against schistosomiasis. *Nat Med* 2006; 12 : 835-40.
175. Argiro L, Henri S, Dessein H, Kouriba B, Dessein AJ, Bourgois A. Induction of a protection against *S. mansoni* with a MAP containing epitopes of Sm37-GAPDH and Sm10-DLC. Effect of coadsorption with GM-CSF on alum. *Vaccine* 2000; 18 : 2033-8.
176. Argiro LL, Kohlstädt SS, HENRI SS, Dessein HH, Matabiau VV, Paris PP *et al.* Identification of a candidate vaccine peptide on the 37 kDa *Schistosoma mansoni* GAPDH. *Vaccine* 2000; 18 : 2039-48.
177. Tendler M, Brito CA, Vilar MM, Serra-Freire N, Diogo CM, Almeida MS *et al.* A *Schistosoma mansoni* fatty acid-binding protein, Sm14, is the potential basis of a dual-purpose anti-helminth vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 269-73.
178. Reynolds SR, Shoemaker CB, Harn DA. T and B cell epitope mapping of SM23, an integral membrane protein of *Schistosoma mansoni*. *J Immunol* 1992; 149 : 3995-4001.
179. Balloul JM, Grzych JM, Pierce RJ, Capron A. A purified 28,000 dalton protein from *Schistosoma mansoni* adult worms protects rats and mice against experimental schistosomiasis. *J Immunol* 1987; 138 : 3448-53.
180. Balloul JM, Sondermeyer P, Dreyer D, Capron M, Grzych JM, Pierce RJ *et al.* Molecular cloning of a protective antigen of schistosomes. *Nature* 1987; 326 : 149-53.
181. Harn DA, Mitsuyama M, Huguenel ED, Oligino L, David JR. Identification by monoclonal antibody of a major (28 kDa) surface membrane antigen of *Schistosoma mansoni*. *Mol Biochem Parasitol* 1985; 16 : 345-54.
182. Shoemaker C, Gross A, Gebremichael A, Harn D. cDNA cloning and functional expression of the *Schistosoma mansoni* protective antigen triose-phosphate isomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 : 1842-6.
183. Dalton JP, Strand M. *Schistosoma mansoni* polypeptides immunogenic in mice vaccinated with radiation-attenuated cercariae. *J Immunol* 1987; 139 : 2474-81.
184. Soisson LM, Masterson CP, Tom TD, McNally MT, Lowell GH, Strand M. Induction of protective immunity in mice using a 62-kDa recombinant fragment of a *Schistosoma mansoni* surface antigen. *J Immunol* 1992; 149 : 3612-20.
185. Capron A, Capron M, Riveau G. Vaccine development against schistosomiasis from concepts to clinical trials. *Br Med Bull* 2002; 62 : 139-48.
186. McManus DP, Loukas A. Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21 : 225-42.