

Trypanosomiase humaine américaine (THAm) ou Maladie de Chagas Actualités 2015

Professeur Pierre Aubry. Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 01/12/2016

1. Introduction

La Trypanosomiase humaine américaine (THAm) ou maladie de Chagas (décrite par Carlos Chagas en 1909) sévit dans 21 pays du continent américain entre les parallèles 35° Nord et 43,5° Sud. Huit à dix millions de personnes sont infectées et plus de 25 millions sont exposés. Il y aurait 50 000 nouveaux cas et 12 500 décès chaque année. C'est un problème de santé publique, la 4^{ème} maladie transmise, en Amérique latine. Les migrations de populations latino-américaines vers d'autres continents font que la maladie de Chagas est actuellement rencontrée partout dans le monde, en particulier aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, au Japon, en Australie, en Europe surtout en Espagne et en France.

2. Epidémiologie

Le trypanosome en cause, *Trypanosoma cruzi*, est un **protozoaire flagellé**, transmis par des insectes vecteurs, les triatomés ou **réduves**. Les réduves sont des insectes piqueurs-suceurs hématophages qui entretiennent depuis des millénaires un cycle sauvage du parasite. L'arrivée de l'homme, de son cortège d'animaux domestiques et son influence sur le milieu naturel, a amené ces insectes à s'adapter à l'environnement humain à tel point que de nombreuses espèces se sont domiciliées. Les campagnes de désinsectisation ont permis un contrôle satisfaisant de la transmission, mais ont aussi favorisé l'arrivée d'espèces jusqu'alors péri-domestiques ou sauvages en remplacement des espèces domestiques éradiquées. Il y a de nombreuses espèces de réduves. Les deux sexes sont hématophages. L'importance de la transmission est liée à l'aptitude des réduves à coloniser les habitations. *Triatoma infestans* est anthropophile, bien adaptée aux habitations rustiques (habitats en torchis).

Le parasite est éliminé dans les déjections des réduves. Il pénètre dans la peau ou les muqueuses, suit une multiplication intracellulaire *in situ* (forme amastigote), puis gagne par voie sanguine les organes cibles (forme trypomastigote). Les réduves s'infectent en absorbant du sang contenant des formes trypomastigotes.

De nombreuses espèces animales sont réservoirs de parasites. Seuls les mammifères sont sensibles à l'infection. On citera les marsupiaux (opossums), les édentés (tatous), les rongeurs, les chiroptères, les carnivores, les lagomorphes. Certains sont domestiques (chiens, chats, rongeurs). Il y a donc un vaste réservoir de parasites : animaux sauvages et domestiques, l'homme étant le principal réservoir de parasite.

Il y a plusieurs modes de transmission :

- transmission indirecte par les vecteurs, à partir des déjections contaminées des réduves par passage transcutané ou transmuqueux (conjonctive, transmission digestive),
- transmission directe verticale materno-foetale (transplacentaire) ou mère-enfant (allaitement),
- transmission directe par transfusions, par transplantation d'organes ou accidents de laboratoire,
- transmission par les aliments contaminés par *Tr. cruzi* (exemple : épidémie urbaine à Caracas par consommation de jus de goyave préparé loin du site d'épidémie dans des conditions sanitaires précaires, en communauté scolaire).

En pratique, la transmission de la THAm est vectorielle et obéit à deux cycles épidémiologiques différents : un cycle sauvage et un cycle intradomiciliaire s'inscrivant dans l'espace à trois niveaux : domestique, peridomestique et sauvage. Le cycle sauvage, d'où, par définition, l'homme et les animaux domestiques sont exclus, peut se dérouler aussi bien dans l'espace sauvage que dans l'espace peridomestique, c'est-à-dire dans le voisinage immédiat des habitations (granges, écuries,

poulaillers, pigeonniers, réserves de bois, magasins...). Les insectes se nourrissent sur les animaux qui y nichent ou qui s'y abritent. Le cycle intradomiciliaire se déroule dans les espaces domestiques et péri-domestiques et fait intervenir des insectes se reproduisant dans les maisons, et se nourrissant sur l'homme et sur les animaux qui y vivent, comme les chiens. Espaces et cycles interfèrent naturellement entre eux et les uns par rapport aux autres de multiples façons.

La déforestation (émergence de la maladie de Chagas en Amazonie jusque là indemne), les migrations incontrôlées (Etats-Unis, Europe) et l'importation de vecteurs domiciliés (Guyane française) modifient les cycles épidémiologiques.

3. Répartition géographique

Huit millions de personnes dans le monde sont infectées. La maladie est endémique dans 21 pays d'Amérique latine (du sud des Etats-Unis au sud de l'Argentine). La maladie est connue en Guyane française depuis 1939. En 1991 a été lancée l'initiative « *South Care Initiative* » par les Ministres de la Santé Publique d'Argentine, du Brésil, de Bolivie, du Chili, du Paraguay et de l'Uruguay pour éliminer la transmission vectorielle en 2010 et dépister les donneurs de sang. L'efficacité de la lutte anti-vectorielle fait que la transmission est interrompue en Uruguay (1997), au Chili (1999) et dans des provinces ou états d'Argentine (2001), du Paraguay (2003) et du Brésil (2004). Mais, la trypanosomiase américaine est réapparue au Mexique.

Les flux migratoires ont un impact sur l'exportation de la maladie vers des régions non endémiques, en particulier dans les pays de migrations des populations (USA : 300 000 cas), Europe surtout en Espagne où il y a 1 500 000 migrants d'Amérique latine (56 000 cas). En France, il y aurait plus de 150 000 personnes potentiellement exposées (immigrants latino-américains, enfants adoptés ou nés en France de mères latino-américaines, Guyanais résidant en métropole, expatriés ou voyageurs ayant séjourné en zone d'endémie).

4. Clinique.

Après la contamination vectorielle, il y a une multiplication locale du parasite qui gagne par voie sanguine les organes cibles, principalement les plexus nerveux cardiaques et digestifs après une période d'incubation de 7 à 10 jours. Véritable « bombe à retardement », l'histoire naturelle de la Maladie de Chagas comporte 3 phases caractérisée par une parasitémie importante, durant 4 à 8 semaines. La majorité des sujets infectés développe une réponse immune.

4.1. La phase aiguë est asymptomatique dans la grande majorité des cas. Dans la forme symptomatique, elle entraîne :

- des signes généraux : fièvre, malaise, myalgies, céphalées, asthénie, anorexie,
- des signes locaux, au niveau de la porte d'entrée : le **chagome** au niveau de la peau, lésion d'aspect furonculoïde, siégeant surtout au niveau de la tête (déjections des réduves sur la tête à partir des toits de palmes). Le **signe de Romana** au niveau de l'œil est pathognomonique, dû à la pénétration conjonctivale de *Tr. cruzi*, entraînant un œdème bi-palpébral unilatéral rougeâtre, peu douloureux avec adénopathies satellites.

A ce stade, des complications mettent en jeu le pronostic vital : myocardiopathie aiguë et méningo-encéphalite, causes de décès chez 5 à 10% des petits enfants de moins de 2 ans.

4.2. Après 2 mois d'évolution, **phase chronique indéterminée**, asymptomatique, mais avec risque de transmission par transfusion, par don d'organe ou par voie congénitale. Elle dure 10 à 30 ans, voire toute la vie. Elle représente 70% des formes chroniques, avec un taux élevé d'anticorps sériques (IgG) : c'est une situation courante en zone d'endémie.

4.3. Dans 30% des cas, phase chronique définie, apparaissant 10 à 30 ans après l'infection avec des complications redoutables :

- atteinte cardiaque (20 à 40%) : cardiopathie chronique chagastique (CCC) : signe de la batterie (CCC très arythmogène avec extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire), risque de mort subite ou insuffisance cardiaque progressive (FA, embolies, rupture d'anévrisme du ventricule gauche). La CCC est irréversible
- atteinte digestive (6 à 15%) : méga-œsophage avec difficultés à avaler les solides, achalasie avec œsophage en queue de radis, mégacolon (sigmoïde, rectum).
- atteinte mixte, cardiaque et digestive

- atteinte neurologique (3%) : AVC chez les cardiaques, méningo-encéphalite, chagomes intracérébraux.

Cette phase survient aux âges moyens (25-65 ans), mais peut aussi survenir chez des jeunes adultes. La mortalité par causes cardio-vasculaires est notée chez les sujets de plus de 65 ans, rarement chez les sujets de moins de 20 ans. Le taux de mortalité dans les 10 ans peut aller de moins de 10% à plus de 80% en fonction des lésions cardiaques.

Il existe un score qui permet, selon le degré de l'atteinte myocardique, d'évaluer le risque de décès dans les 10 ans (Rassi A Jr et al. , « Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease », N Engl J Med, vol. 355, no 8, 2006, p. 799–808.)

Facteurs de risques dans la maladie de Chagas

Facteur de risques	points
classe NYHA III ou IV	5
Cardiomégalie	5
Anomalies de mobilité de la paroi	3
Tachycardie ventriculaire non-soutenue	3
Bas voltage de l'ECG	2
Sexe masculin	2

Nombre total de points	Risque de mort dans les dix ans
0-6	10 %
7-11	40 %
12-20	85 %

5. Formes cliniques

5.1. Chez le sujet immunodéprimé : formes aiguës ou réactivation des formes chroniques. Ces réactivations se traduisent par une méningo-encéphalite avec à l'imagerie des lésions hypodenses avec œdème (chagomes intra-cérébraux) [sida avec CD4 < 200 mm³, hémopathies malignes, transplantations, thérapies immunosuppressives,...

5.2. Chez la femme enceinte, le risque de transmission congénitale est de 2 à 3%. Le nouveau-né est soit normal, soit malade : fièvre, ictère, œdèmes, lésions hémorragiques, hépatomégalie, atteinte cardiaque, atteinte neurologique (en cas de co-infection avec le VIH). Des formes très sévères sont rapportées chez la mère (cardiopathie, mégacôlon avec volvulus, méga-oesophage).

La séroprévalence chez la femme enceinte varie en Amérique latine de 2 à 51%, fort taux dans les zones rurales de Bolivie, elle est de 0,3% aux Etats-Unis, de 3,4% en Espagne (à Barcelone chez les femmes migrantes de Bolivie).

5.3. Risque réel d'infection en cas de transfusion sanguine : des cas ont été rapportés en Guyane française et chez des touristes en retour d'Amérique latine. Le même risque existe après transplantation d'organes.

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic parasitologique

- direct : mise en évidence des trypanosomes dans le sang en phase aiguë à l'état frais et après concentration

- tests de diagnostic rapide : le TDR « *Chagas Stat-Pak* » est utilisé comme test de diagnostic de première intention dans les programmes MSF en Amérique du sud. Sa spécificité est de 99%, sa sensibilité de 93,4%.

6.2. Diagnostic immunologique : recherche d'anticorps par ELISA, IFI, HAI.

6.3. En cas de transmission mère-enfant

- chez la femme enceinte, le diagnostic sérologique repose sur 2 tests ELISA de composition antigénique différente, avec test de confirmation par IFI si les 2 ELISA sont discordants. Les TDR sont utilisables en urgence sur le sang du cordon.

- chez le nouveau-né de mère infectée (sérologie positive), sur la recherche de parasites à la naissance (sang du cordon) et à J3 répété à J30 ; et sur le diagnostic sérologique à 9 mois par tests ELISA si la parasitologie est négative et test de confirmation par IFI si les 2 tests ELISA sont discordants. Les IgM spécifiques témoignent de la contamination du nouveau-né ou d'une séroconversion de la mère durant la grossesse, les IgG ne permettent aucune conclusion dans les 9 mois qui suivent la naissance

6.4. PCR sur le sang (y compris sang du cordon) pour le diagnostic initial et le contrôle post-traitement.

7. Traitement

7.1. Médicaments trypanocides : deux traitements de référence, le benznidazole (**Rochagan®**, **Radanil®**) et le nifurtimox (**Lampit®**) par voie orale sont efficaces s'ils sont administrés **dès le début de la phase aiguë**.

Le benznidazole est le traitement de première ligne. Il est actif en phase aiguë, prescrit à la posologie de 7,5 mg/kg/j en 2 prises pendant 60 jours chez l'adulte de moins de 40 kg et de 5 mg/kg/j chez l'adulte de plus de 40 kg. Chez l'enfant, la posologie est de 5 à 10 mg/kg/j en 2 prises pendant 30 jours si le poids est < à 40 kg, de 10 mg/kg/j chez le nourrisson. En phase chronique indéterminée asymptomatique, le benznidazole est prescrit à la dose de 5 mg/kg/j pendant 2 à 3 mois; en phase chronique définie, la balance bénéfice-risque est en défaveur du traitement. Dans la maladie de Chagas congénitale, il est prescrit à la posologie de 10 mg/kg/j pendant 60 jours, ½ dose chez les nouveaux-nés de faible poids de naissance et les prématurés.

Le nifurtimox est le traitement de deuxième ligne, prescrit en phase aiguë à la dose de 10 à 12 mg/kg/j en 3 prises si le malade pèse moins de 40 kg, 8 mg/kg/j s'il pèse plus de 40 kg, pendant 30 à 60 jours. En phase chronique, il est prescrit à la dose de 8 à 10 mg/kg/j en 3 prises pendant 60 à 90 jours, les résultats sont très variables. Dans le Chagas congénital, il est prescrit à la dose de 10 à 15 mg/kg/j pendant 60 jours (demi-dose chez les nouveaux-nés de faible poids de naissance et les prématurés). Chez les sujets immunodéprimés, la posologie est identique jusqu'à normalisation de la réponse immunologique (parfois > 60 jours) chez le patient sidéen. Chez le patient transplanté, traitement pendant 2 ans.

L'efficacité du traitement est difficile à juger. La définition actuelle de « guérison » retenue par l'OMS est la négativation des tests sérologiques classiques ELISA/IFI. La PCR permet un examen de contrôle post-thérapeutique précoce.

Les deux médicaments, en particulier le nifurtimox, doivent être administrés sous stricte surveillance médicale car ils présentent de nombreux effets indésirables gastro-intestinaux, dermatologiques, neurologiques, hématologiques, psychiatriques qui obligent parfois à l'arrêt du traitement. Ils ne doivent pas être administrés aux femmes enceintes, ni aux personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Une forme pédiatrique du benznidazole a été mise au point au Brésil en 2008 et commercialisée en 2010 par le DNDi (*new pediatric dosage form of benznidazole*).

Des associations sont actuellement testées dans le but d'obtenir une synergie d'action et d'éviter le développement de résistance : benznidazole + nifurtimox, benznidazole ou nifurtimox + allopurinol.

7.2. Qui traiter ? Les malades en phase aiguë. Il est possible de traiter les malades en phase chronique (formes clinique initiales du stade chronique), à l'exception du stade chronique en phase terminale. La guérison parasitologique et sérologique est obtenue dans 60 à 80% des cas.

7.3. Prise en charge des complications : cardiopathies chroniques (pace-maker, transplantation cardiaque), méga-œsophage (dilatations ou myotomie sous cœlioscopie), mégacôlon (laxatifs lubrifiants, résection de l'anse dilatée).

7.4. Les deux médicaments ; le benznidazole et le nifurtimox ayant une faible activité clinique en phase chronique et une grande toxicité, des études sur de nouveaux médicaments se poursuivent. Une étude sur le posaconazole *versus* benznidazole a donné des résultats décevants. Cependant, vu la rapidité d'indélectabilité de l'ADN de *T. cruzi* avec la posaconazole, mais sa réapparition au suivi, il pourrait être utile en tant que médicament adjuvant dans le cadre de combinaisons thérapeutiques futures.

8. Prophylaxie

Il n'y a pas de vaccin. La prophylaxie repose sur :

- la généralisation du dépistage et traitements des malades,
- la lutte anti-vectorielle par aspersion domiciliaires d'insecticides (pyréthrinoides) et les moustiquaires,
- l'éducation sanitaire et l'amélioration du mode de vie et de l'habitat (habitat en maçonnerie)
- le dépistage des donneurs de sang (triage sérologique des donneurs, utilisation d'une substance trypanocide dans les poches de sang : le violet de gentiane),
- le dépistage des donneurs et des receveurs d'organes, de tissus ou de cellules,
- le dépistage des nouveau-nés de mères infectées, de frères et soeurs d'enfants infectés,
- les bonnes pratiques d'hygiène alimentaire.

Les objectifs de la lutte sont d'éliminer la transmission et de donner accès aux soins de santé aux personnes infectées et aux malades.

Références

- Pays J.F. La trypanosomiase humaine américaine 90 ans après la découverte de Carlos Chagas. *Med. Trop.*, 1998, 58, 391-401 et 1999, 59, 79-94.
- Cartier V., Pinto-Dias J.C., Ostermayer Luquetti N., Hontebeyrie M., Torrico F., Truyens C. Trypanosomiase américaine ou maladie de Chagas. *Encycl. Med. Chir.*, Maladies infectieuses, 8-505-A-20, 2002, 21 p.
- Gazin P., Melo G., Albuquerque A., Oliveira Jr. SW., Solla G., Audry P. La maladie de Chagas dans une zone rurale du Nord-Est du Brésil. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2004, 97, 189-192.
- OMS. Relance de la lutte mondiale contre la Maladie de Chagas. *REH*, 2007, 82, 259-260.
- Berenger J.M., Pages F. Les Triatominae : une domestication qui se généralise. *Med. Trop.*, 2007, 67, 217-222.
- Ensemble d'auteurs. Séance de la Société de Pathologie Exotique consacrée à la maladie de Chagas. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2008, 101, 376-387.
- La Maladie de Chagas a 100 ans. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2009, 102, 4-4.
- Ensemble d'auteurs. Atelier de consensus sur la Maladie de Chagas en zone non endémique. Paris-26 juin 2009. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2009, 102, 274-355.
- Munoz J., Coll O., Juneosa T. and coll. Prevalence and vertical transmission of *Trypanozoma cruzi* infection among pregnant latin american women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. *CID*, 2009, 49, 1736-1740.
- Coilliot C., Rouault M., Wolf A et coll. Le benznidazole : un des rares traitements de la maladie de Chagas. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 25-27.
- Wolf A., Bouillat C., Coilliot C et cell. Le nifurtimox, molécule en plein devenir dans le traitement de la maladie de Chagas. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 131-133.
- Pays J.F. Non, la maladie de Chagas n'est pas le nouveau sida des Amériques! *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2012, 105, 337-342.
- OMS. Maladie de Chagas (trypanosomiase américaine) Aide-mémoire N°340. Mars 2013.
- Molina I., Prat G. I. J., Salvador F. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas's Disease. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370, 1899-1908.
- OMS. Maladie de Chagas en Amérique latine, le point épidémiologique base sur les estimations de 2010. *REH*, 2015, 90, 33-43.
- Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373, 1295-1306.
- Rassi A Jr et al. , « Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease », *N Engl J Med*, vol. 355, no 8, 2006, p. 799-808