

La maladie de Chagas ou Trypanosomose Humaine Américaine à *T. cruzi* (THAm)

Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
(ANOFEL)

2014

Table des matières

Introduction.....	4
1. Le parasite.....	4
2. Les vecteurs	5
3. Le réservoir animal.....	7
4. Les modes de transmission.....	8
5. Epidémiologie.....	9
6. Clinique.....	11
6.1. Phase aiguë.....	11
6.2. Phase indéterminée.....	12
6.3. Complications tardives (1/3 des cas).....	12
7. La maladie de Chagas aux USA, en France et en Europe.....	13
8. Diagnostic biologique.....	13
8.1. Diagnostic direct	13
8.2. Diagnostic indirect	15
8.3. Diagnostic de la THAm congénitale	16
9. Traitement	16
10. Prévention, lutte contre la Maladie de Chagas.....	17
Conclusion.....	18

Objectifs ENC

- **Item 8. Ethique médicale :**
 - Décrire les principes éthiques et l'argumentation d'une décision d'interruption volontaire ou médicale de grossesse (IVG / IMG) ; les questions posées par le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire (DPN/DPI).
 - Décrire les principes éthiques et les procédures règlementaires du don d'organe (donneur décédé et don d'organes entre vifs).
 - Décrire les principes éthiques de la recherche biomédicale : protection des personnes et régulation, collections et règles en vigueur sur la conservation des éléments et produits du corps humain, centres de ressources biologiques, sérothèques.
 - Décrire les principes éthiques du consentement aux soins : non opposition et consentement oral (libre et éclairé), procréation médicalement assistée (voir item 18), tests génétiques (voir item 43), exercice en équipe pluriprofessionnelle.
 - Décrire les principes éthiques et les modalités pratiques de la protection des malades vulnérables (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice, mandat de protection future).
 - Décrire les principes éthiques lors des phases palliatives ou terminales d'une maladie, aborder de façon appropriée avec le malade et son entourage les notions d'obstination déraisonnable et de limitation thérapeutique, de sédation.

- **Item 170. Pathologie infectieuse chez les migrants adultes et enfants :**
 - Diagnostiquer les pathologies infectieuses les plus fréquentes rencontrées chez les migrants.
 - Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptés aux conditions de vie des migrants.

- **Item 171. Voyage en pays tropical de l'adulte et de l'enfant : conseil avant le départ, pathologie du retour : fièvre, diarrhées, manifestations cutanées :**
 - Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptée, y compris la vaccination anti-amarile.
 - Connaître les principales causes de fièvre, diarrhée, de manifestations cutanées et de manifestations cutanées au retour d'un pays tropical.
 - Connaître les symptômes d'une dengue, d'une infection à chikungunya.

- **Item 228. Douleur thoracique aiguë et chronique :**
 - Diagnostiquer une douleur thoracique aiguë et chronique.
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

- **Item 232. Insuffisance cardiaque de l'adulte :**
 - Diagnostiquer une insuffisance cardiaque chez l'adulte.
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
 - Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

- **Item 234. Troubles de la conduction intracardiaque :**
 - Diagnostiquer un trouble de la conduction intracardiaque.
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
 - Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

Introduction

La trypanosomose humaine américaine, ou maladie de Chagas, transmise par des punaises, reste un problème de santé publique majeur pour dix-huit pays d'Amérique latine, malgré les importants progrès accomplis ces quinze dernières années en matière de lutte antivectorielle. Il s'agit d'une zoonose, avec un réservoir animal domestique et sauvage important. En 2009, sa prévalence était encore évaluée à 8 à 11 millions de cas (18 millions en 1990) et son incidence annuelle à 150 000 à 200 000 cas (500 000 à 700 000 en 1990). Elle reste prévalente dans le bassin amazonien, en Bolivie, a été retrouvée en Guyane française et est signalée aux États-Unis et en Europe chez des migrants. Elle est encore responsable de 14 000 décès par an.

L'existence de la THAm 7000 ans avant JC est attestée par la mise en évidence de fragments d'ADN de Trypanosoma cruzi dans des tissus de momies chinchorros retrouvées dans le nord du Chili et le sud du Pérou. La découverte de la maladie en tant qu'entité nosologique ne date par contre que de 1909 (C.Chagas). Liée à l'origine à l'extrême pauvreté de la paysannerie et à un certain type d'habitat rural favorable à la domiciliation et à la prolifération des vecteurs, la maladie de Chagas s'est progressivement urbanisée depuis une cinquantaine d'années et a changé de visage. Plus de 60% des chagasiques vivent aujourd'hui dans les villes où T. cruzi se transmet par voie transplacentaire, transfusion sanguine et dons d'organes.

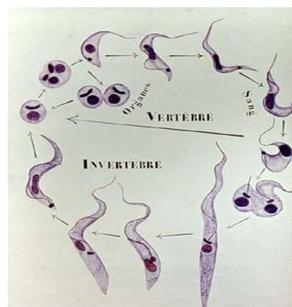
1. Le parasite

Trypanosoma cruzi, protozoaire flagellé, existe sous deux formes :

- dans le sang : forme extracellulaire, mobile (trypomastigote, 15 μm à 20 μm) ;
- dans les cellules : forme immobile, sans flagelle (amastigote, 2 μm à 3 μm).

Trypanosoma cruzi est assez facilement mis en évidence dans le sang sous forme trypomastigote pendant la phase aiguë. Il se différencie des trypanosomes du groupe *brucei* par la rareté de ses ondulations, un kinétoplaste subterminal très volumineux et l'absence de forme en division. *Trypanosoma cruzi* ne se multiplie en effet qu'à l'intérieure des cellules, sous forme amastigote. Le sous genre *Schizotrypanum* qu'il partage avec *Trypanosoma dionisii*, parasite des chauves-souris, a été créé pour rendre compte de ce phénomène.

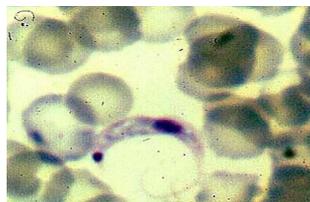
Figure 1: Cycle biologique de *T. cruzi*



(photo JF Pays)

T. cruzi est éliminé dans les déjections de son vecteur sous formes longues (trypanosomes métacycliques).

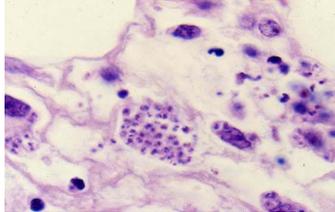
Figure 2 : *T. cruzi*, forme longue



(photo JF Pays)

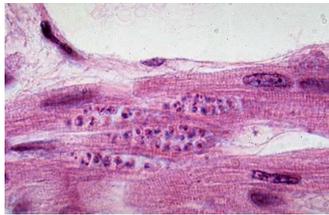
Il pénètre de manière active au travers des muqueuses saines (le plus souvent conjonctivales ou buccales) ou de la peau, à la faveur d'une minuscule solution de continuité (lésion de grattage, point de piqûre). Il se multiplie alors *in situ* dans les histiocytes sous forme amastigote. Il en ressort sous forme trypomastigote pour gagner, par voie sanguine, la plupart des organes : cœur, système réticulo-endothélial, plexus des systèmes nerveux autonomes, système nerveux central, dans les cellules desquels il pénètre à nouveau en se liant à différentes molécules, notamment la fibronectine. Certaines formes amastigotes sont capables d'infecter les cellules du voisinage sans repasser par la forme trypomastigote.

Figure 3 : Formes amastigotes de *T. cruzi*



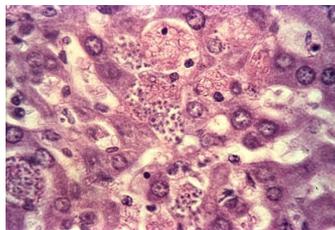
(photo JF Pays)

Figure 4 : Nid de formes amastigotes de *T. cruzi* dans le myocarde (cœur)



(photo JF Pays)

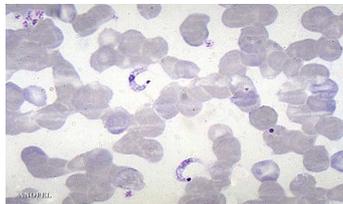
Figure 5 : Formes amastigotes de *T. cruzi* dans le foie



(photo JF Pays)

Le vecteur s'infecte en absorbant du sang contenant des formes trypomastigotes, très rares en phase chronique.

Figure 6 : *T. cruzi*, forme longue



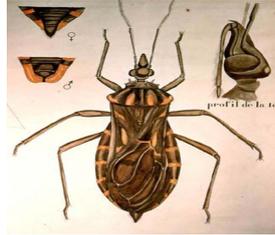
Celles-ci se multiplient dans l'intestin de l'insecte sous forme pro puis épimastigote avant de se transformer sous l'action de gènes spécifiques inducibles par l'AMP cyclique, en formes trypomastigotes longues infectantes au niveau du rectum (trypanosomes métacycliques) après environ 15 jours d'évolution.

2. Les vecteurs

Hémiptères hétéroptères hémimétaboles, hématophages dans les deux sexes et à tous les stades, ce sont des grosses punaises qui appartiennent à la famille des Réduvidés et à la sous-famille des Triatomines dont il existe 16 genres, 5 tribus et quelques 140 espèces. 105 sont américaines. 53 ont été trouvées porteuses

de *T. cruzi*, mais aucune en dehors du Nouveau Monde. Une petite douzaine seulement appartenant aux genres *Rhodnius*, *Triatoma*, *Panstrongylus*, et dont les chefs de file sont *Triatoma infestans* pour les pays du Cône Sud et *Rhodnius prolixus* pour les pays du Pacte Andin et l'Amérique centrale, jouent un rôle important ou très important dans la transmission du parasite à l'homme.

Figure 7 : *Panstrongylus mégistus*



Noter l'implantation des antennes tout près des yeux, caractéristique du genre (photo JF Pays)

Figure 8 : *Rhodnius prolixus*



Noter l'insertion des antennes à l'extrémité antérieure de la tête, caractéristique du genre (photo JF Pays)

Figure 9 : *Triatoma infestans*



Noter l'insertion des antennes à mi-chemin entre les yeux et l'extrémité antérieure de la tête, caractéristique du genre (photo JF Pays)

Les triatomes passent par 5 stades larvaires avant d'atteindre l'âge adulte.

Figure 10 : *Rhodnius prolixus* : adulte et 5 stades larvaires



(photo JF Pays)

C'est la prise d'un repas de sang complet qui déclenche la mue. Il existe chez ces insectes une transmission transtadiale du parasite, mais pas de transmission congénitale.

Les triatomes domiciliés, c'est à dire vivant et se reproduisant dans les maisons, sont responsables de la plupart des cas de THAm. Le degré de domiciliation et l'aptitude d'une espèce à vivre à proximité ou au contact de l'homme est donc un critère pertinent pour rendre compte de l'importance épidémiologique d'un vecteur de THAm. En dehors de Triatoma rubrofasciata qui ne joue pas de rôle dans la transmission de T cruzi, Triatoma infestans est la seule espèce totalement adaptée au milieu domestique dont elle dépend entièrement.

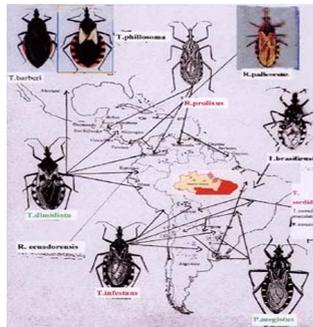
*D'autres espèces colonisent les habitations mais ont gardé de nombreux habitats naturels, soit dans la même région, soit dans des régions différentes de celle où elles se sont domiciliées, comme *Rhodnius prolixus* qui est le vecteur le plus important pour l'Amérique centrale et le nord de l'Amérique du Sud, ou encore *Triatoma dimidiata*, dans la même région, *Rhodnius pallescens* à Panama, *Panstrongylus megistus* et *Triatoma brasiliensis* au Brésil et *T. sordida* pour l'ensemble des pays du Cône Sud.*

Certaines espèces sauvages peuvent être retrouvées de temps à autre dans les milieux domestiques et péri-domestiques, mais elles ne s'y reproduisent pas.

De très nombreuses autres espèces, enfin, ne vivent que dans la nature et loin de l'homme au contact duquel elles n'entrent que de manière accidentelle. Elles jouent pratiquement aucun rôle dans l'épidémiologie de la maladie de Chagas sauf quand l'homme pénètre dans le foyer sauvage de l'enzootie.

On trouve des triatomés vers le nord, jusqu'au 41° de latitude (Salt Lake City) et vers le sud jusqu'au 46° (Bahía Blanca), entre les altitudes 0 et 4.500 mètres.

Répartition géographique des principaux vecteurs de la maladie de Chagas



(photo JF Pays)

Une des qualités requises d'un triatome pour être un bon vecteur est sa capacité de déféquer immédiatement après son repas, alors qu'il n'a pas encore quitté son hôte. Cette capacité conditionne la réussite de la plupart des transmissions vectorielles. Elle dépend du sexe, de l'espèce et du fait que l'insecte est ou non à jeun depuis longtemps.

3. Le réservoir animal

Il compte plus de 180 espèces de mammifères. Les oiseaux sont totalement réfractaires à l'infection. Ils abritent les triatomés dans leurs nids, les nourrissent et s'en nourrissent.

1) Le réservoir domestique

Il est constitué par les chiens et les chats, très infectés dans certaines régions, les rats (taux d'infection de 10 à 100 %), les souris (taux d'infection de 10 à 30 %), les cobayes et les lapins. Les porcs et le bétail sont beaucoup moins affectés sauf exceptions (chèvre au Chili, porc dans certaines régions du Brésil et au Mexique)

2) Le réservoir sauvage

Les animaux concernés sont principalement les Didelphidés (opossums ou sarigues), les Edentés (tatous, paresseux, fourmiliers), les Procyonidés (raton laveur, ragondins), les Mustélidés (loutre), les Canidés (renard, loup), les rongeurs (50 espèces : rats, écureuils, agoutis...), les chiroptères (22 espèces de chauve-souris), les primates (22 espèces de singes : cebus, saimiri, singes hurleurs, singes laineux, singes-araignées)...L'opossum et le tatou jouent un rôle de premier plan dans l'épidémiologie de la maladie de Chagas

4. Les modes de transmission

C'est en 1912 qu' Emile Brumpt montra que *T. cruzi* se transmettait par les déjections, et non par la piqûre des triatomes comme le soutenait Chagas.

La muqueuse nasale étant beaucoup plus sensible à l'infection que la muqueuse buccale, une transmission par aérosol dans un espace clos, mal aéré et hyper-infesté, comme le sont certaines habitations rurales, est possible.

En milieu urbain, par contre, c'est la transmission congénitale ou par transfusion sanguine qui prévaut.

Les dons d'organes (surtout de rein, mais aussi de cœur et de moelle, tant à partir de cadavres que de sujets vivants) ont été à l'origine d'un certain nombre de cas, ainsi que la toxicomanie par voie veineuse..

Les accidents de laboratoire sont fréquents et redoutés.

La transmission par le lait maternel, un temps suspecté, est hautement improbable, mais l'allaitement au cours de la phase aiguë n'est pas sans danger si la mère présente une plaie et un saignement du téton.

En zone d'endémie, des transmissions par consommation de nourriture souillée par des déjections de triatomes, ou encore par les déjections ou les urines de certains animaux réservoirs, comme les opossums, ne sont pas exceptionnelles. L'homme peut aussi s'infecter accidentellement en dépouillant un animal (opossum, tatou, agouti, cobaye) infecté, ou en mangeant crue de la viande de chasse parasitée (plusieurs dizaines de cas en Amazonie), ou encore en buvant des jus de fruits de fabrication artisanale dans lesquelles se sont noyés des triatomes infectés durant la fabrication de la boisson (une centaine de micro-épidémies de ce type signalées, surtout au Brésil). Tout dernièrement (mais/juin 2009), dans une école du Venezuela, du jus de goyave a été à l'origine de 35 cas aigus de THAm dont 3 mortels. Les infections par voie orale se traduisent souvent en effet par des formes graves, avec un taux élevé de létalité.

La pénétration du parasite au niveau de la muqueuse buccale, avec ou sans intervention du vecteur, est un mode d'infection courant chez les animaux domestiques ou sauvages: léchage de fourrure souillée par des déjections de triatomes et surtout prédation d'insectes ou de rongeurs infectés.

*Tant chez l'homme que chez l'animal ou le vecteur, on peut enfin citer quelques modes de transmission anecdotiques. Certaines espèces d'opossums infectés par *T. cruzi* présentent dans leurs glandes anales des formes trypanomastigotes métacycliques très virulentes. Celles-ci peuvent être projetées à distance lorsque l'animal, menacé, expulse avec force pour se défendre le liquide qui les contient. Dans certaines régions du Mexique, des déjections fraîches de triatomes sont utilisées, en médecine populaire, pour soigner les verrues, et la consommation de triatomes vivants par la population n'est pas exceptionnelle. On lui prête des vertus aphrodisiaques. Les vecteurs appartenant à l'espèce *Rhodnius prolixus*, enfin, peuvent s'infecter entre eux en suçant les déjections de leurs congénères ou encore en prélevant, par ponction directe de l'abdomen, une partie du sang parasité qu'un autre triatome vient d'ingérer.*

1) La transmission par transfusion

Il est impossible de chiffrer l'incidence réelle des cas. Cela est dû au fait que la plupart des infections post-transfusionnelles, très souvent asymptomatiques ou ne se révélant qu'après plusieurs semaines, ne sont ni diagnostiquées, ni déclarées, qu'il n'y a pas de suivi sérologique des transfusés et que le corps médical lui-même, souvent peu sensibilisé au problème, est loin d'être toujours attentif aux risques encourus.

Les risques de contracter une THAm par transfusion dépendent d'une manière générale du nombre des sujets infectés dans une population donnée, de l'importance de la parasitémie du donneur, du mode de recrutement des donneurs, du nombre des unités de sang transfusées (sang total, culot, plaquettes, plasma fraîchement congelé, cryoprécipités), du nombre cumulé de transfusions, de la qualité du dépistage sérologique des donneurs, en sachant qu'aucune des techniques actuellement utilisées en routine n'est sensible à 100%.

2) La transmission congénitale

Le risque d'être victime d'une transmission congénitale pour un enfant né d'une mère chagasique est très variable d'une région à l'autre du sous-continent. (de 0, 75 à 18% - en moyenne 5%). Certaines études suggèrent que ce risque serait – tout au moins en partie – sous la dépendance de facteurs génétiques. L'aptitude de certaines souches à donner des infections congénitales ne s'est pas confirmée. Une faible réponse Th1 de la mère à l'infection, l'importance de la parasitémie, que celle-ci soit due à des réinfections, des co-infections ou à la grossesse elle-même par le biais d'une immunodépression physiologique, faciliteraient la transmission.

En fait, on ne sait toujours pratiquement rien de l'épidémiologie des formes congénitales, et le risque pour l'enfant à naître semble aujourd'hui, comme par le passé, totalement aléatoire, l'infection pouvant très bien, chez la même mère, épargner un premier enfant, frapper le suivant et faire grâce au troisième. En cas de grossesse gémellaire, les deux ou un seul des enfants peuvent être atteints.

L'infection du nouveau né se manifeste par une forme aiguë de maladie de Chagas qui doit être dépistée et traitée comme telle dans tous les cas avant l'âge de 1 an pour obtenir une guérison définitive. L'enfant infecté est souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique mais peut également présenter un syndrome infectieux sévère, notamment en cas de co-infection avec le VIH, à l'origine de 2 à 13 % de mortalité néonatale.

En 2006, la PAHO évaluait à 15.000 le nombre annuel des cas de maladie de Chagas congénitale, chiffre probablement bien inférieur à la réalité.

5. Epidémiologie

A la campagne, 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, périodomiciliaire 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 périodomiciliaire, c'est-à-dire dans le voisinage immédiat des habitations (granges, écuries, poulaillers, pigeonnier, réserve de bois, magasins...). Les insectes se nourrissent sur les animaux qui y nichent ou qui s'y abritent. Le cycle intradomiciliaire, lui, se déroule dans les espaces domestiques et périodomiciliaires 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, dont plus de 80% sont infectés dans certaines régions de l'Argentine ou les cobayes qu'on élève au Pérou et en Bolivie dans les habitations ou tout à côté, comme des lapins, pour les manger (taux d'infection : 30 %).

Espaces et cycles interfèrent naturellement entre eux et les uns par rapport aux autres de multiples façons.

En Amérique latine, on désigne habituellement sous le terme de rancho toute maison paysanne construite de bric et de broc, généralement avec des murs en boue séchée mélangée avec de la paille, un sol de terre battue et un toit couvert de palmes. De taille variable, le plus souvent flanquées d'annexes ouvertes sur le milieu extérieur et encombrées d'objets les plus hétéroclites, ces maisons n'ont habituellement qu'une fenêtre, quand elles en ont une. La ou les pièces très sombres (le plus souvent il n'y en a qu'une) sont pratiquement dépourvues de meubles, mis à part les lits. Les vêtements sont posés sur des fils tendus entre les murs dont les craquelures sont masquées par des affiches, des journaux et des images pieuses. Un tel ensemble, présenté d'une manière un peu caricaturale, mais qui correspond bien à la réalité avec, bien entendu, d'innombrables variantes, constitue une niche écologique idéale pour les triatomés : obscurité, sécurité, caches dans lesquelles ils ont une aptitude étonnante à se glisser et, chaque nuit, accès à une nourriture abondante et quasiment inépuisable. C'est la raison pour laquelle le rancho a toujours été associé à la transmission vectorielle de la THAm et que les programmes visant à contrôler l'endémie ont toujours considéré l'amélioration de l'habitat rural comme une priorité.

Toit de paille favorable à la colonisation par les triatomes



(photo JF Pays)

Annexe d'un rancho ouvert sur le milieu extérieur et servant de chambre à coucher



(photo JF Pays)

Ranchos typique



(photo JF Pays)

Ranchos typique



(photo JF Pays)

Annexe d'un rancho ouvert sur le milieu extérieur et servant de chambre à coucher



(photo JF Pays)

Depuis les années 60, des déplacements massifs de population et des modifications sans précédent de l'environnement ont modifié et enrichi les schémas épidémiologiques précédemment décrits. Les déplacements de population se sont caractérisés par une double migration : des villes vers le milieu sauvage (ex : front pionniers d'Amazonie) et des campagnes vers les villes (urbanisation galopante). D'autre

part, la déforestation, en privant les triatomés de leur habitat naturel et de leurs ressources alimentaires, a contraint les insectes à se rapprocher du milieu domestique, voire à s'y installer, multipliant ainsi, pour l'homme, les risques de transmission et les risques d'échec pour les programmes de lutte anti-vectorielle visant à l'éradication des espèces domiciliées.

6. Clinique

6.1. Phase aiguë

Lorsque le parasite pénètre au travers de la peau, l'infection peut se manifester par un chagome, lésion cutanée érysipéloïde ou pseudofuronculeuse. Chez l'enfant, les chagomes siègent souvent au niveau du cuir chevelu, la contamination s'étant faite par la chute sur la tête de déjections d'insectes vivant dans les palmes des toits.

Figure 11 : Chagome



(photo CENPETROP)

Après une dizaine de jours d'incubation, lorsque le trypanosome a pénétré au niveau des muqueuses de l'œil, on peut observer un œdème unilatéral bi palpébral, rougeâtre et peu douloureux, avec dacryocystite et adénopathies satellites, appelé signe de Romana. Ce signe est pathognomonique mais inconstant, et sa fréquence diffère assez largement d'une région à l'autre.

Figure 12 : Signe de Romana



(photo CENPETROP)

Dans 90 % des cas, en l'absence de chagome ou de signe de Romana, la phase aiguë passe inaperçue, soit parce qu'elle est cliniquement muette, soit parce qu'elle prend le masque d'une maladie infantile banale. Dans le cas contraire, elle se manifeste par une hépato- spléno-adénomégalie fébrile associée à des œdèmes et parfois un exanthème. Dans 30 % des cas, on peut mettre en évidence des anomalies spontanément résolutive à l'ECG. Les formes cliniquement explicites sont surtout l'apanage des enfants de moins de cinq ans. Sans traitement, 3 à 10 % des moins de trois ans meurent dans les premières semaines de méningo-encéphalite et de myocardite aiguë.

Figure 13 : Phase aiguë de THAm : œdème du visage, signe de Romana, xénodiagnostic



(photo CENPETROP)

6.2. Phase indéterminée

La phase indéterminée dans laquelle on entre, deux mois après la date de l'infection, peut durer de quelques mois à plusieurs dizaines d'années. Dans 67 % des cas elle dure toute la vie. Elle est caractérisée par l'absence de symptomatologie clinique, ce qui ne veut pas dire absence de lésions anatomiques et normalité des examens paracliniques (Holter, ECG d'effort...). C'est essentiellement pendant cette phase que l'homme joue le rôle de réservoir de la maladie vis-à-vis de ses semblables, et ce rôle est très important.

6.3. Complications tardives (1/3 des cas)

1) Myocardite

Parmi les 3 à 4 % de phases indéterminées qui entrent chaque année dans la phase des complications tardives, 70 % le font sous la forme d'une myocardite. Les premiers signes à apparaître sont souvent des extrasystoles, connues sous le nom de « signe de la batterie » au Brésil. Les précordialgies, par contre, sont plutôt rares. La mise en évidence d'un bloc de branche droite complet à l'ECG, sans être pathognomonique, est hautement significative. La mort subite chez un sujet apparemment en bonne santé, à la suite d'un effort physique intense ou d'une émotion violente, peut être la première et la dernière manifestation clinique d'une myocardite ayant évolué à bas bruit.

En phase d'état, la myocardite chagasique associe à des degrés divers une cardiomégalie avec dyskinésie ou akinésie, et assez fréquemment un anévrisme apical gauche typique, à des troubles du rythme (bradycardie avec extrasystoles isolées, couplées ou en salve) et des troubles de la conduction ventriculaire (bloc de branche droit, bloc antérieur gauche,) ou auriculo-ventriculaire avec parfois bloc complet. Sans traitement, la mort survient par insuffisance cardiaque progressive, embolies, fibrillation ventriculaire ou rupture d'anévrisme.

2) Le syndrome « méga »

Tous les viscères creux peuvent être atteints avec des perturbations ou une perte de fonction associées ou non à une dilatation de l'organe : estomac, duodénum, jéjunum, vessie, uretère, vésicule et tractus biliaire... Mais la très grande majorité des cas concerne l'œsophage et le colon.

L'atteinte de l'œsophage (*mal de engasgo* au Brésil) est caractérisée par l'apparition d'une difficulté de plus en plus marquée à avaler de la nourriture solide. En l'absence de traitement, elle peut entraîner la mort en quelques années par dénutrition ou infections pulmonaires récidivantes secondaires à des phénomènes de régurgitation.

L'atteinte du sigmoïde et du rectum se manifeste par une dilation du colon avec constipation opiniâtre, rétention massive de matières fécales et risque de volvulus.

Le syndrome méga ne se voit guère que dans les pays du Cône sud. Dans 30% des cas il est associé à une atteinte cardiaque.

3) Les atteintes neurologiques

Bien que l'atteinte du système neuro-végétatif soit constante, les complications neurologiques s'expriment essentiellement chez les cardiaques par des AVC secondaires à des troubles du rythme et/ou à des dyscinésies ventriculaires et, en cas d'immunodépression acquise ou induite, par des méningo-encéphalites diffuses ou des chagomes intra-cérébraux. En dehors des méningo-encéphalites qui peuvent survenir chez l'enfant dans les deux mois qui suivent l'infection, les atteintes neurologiques susceptibles de se développer ultérieurement sont mal connues. Elles touchent environ 10 % des chagasiques en phase chronique et se manifestent essentiellement par des névrites sensitivomotrices

4) Les réactivations

T. cruzi comme *T. gondii* peut se conduire en parasite opportuniste et la survenue de méningo-encéphalites secondaires à une réactivation de l'infection chez les chagasiques chroniques présentant une immunodépression acquise (infection par le VIH, hémopathies malignes) ou induite (greffe de moelle et transplantations), est maintenant bien connue. Ce sont des méningo-encéphalites fébriles parfois diffuses, mais bien plus fréquemment uni ou multifocales, se traduisant en imagerie numérisée par des lésions

hypodenses, uniques ou multiples, prenant généralement bien le contraste, entourées d'une zone oedémateuse extensive, avec ou sans effet de masse, et siégeant le plus souvent dans les aires sous-corticales. Devant ces chagomes intra-cérébraux qui ne se voient que lors des réactivations, le problème du diagnostic différentiel avec la toxoplasmose, les lymphomes, les abcès bactériens ou mycotiques se pose tout naturellement.

Lors des réactivations, le cœur est le second organe concerné en terme de fréquence avec risque d'arythmie ou de défaillance cardiaque aiguë.

7. La maladie de Chagas aux USA, en France et en Europe

Des dizaines de milliers de chagasiques chroniques vivent aujourd'hui aux USA, au Japon, en Australie et en Europe où ils constituent un risque potentiel de transmission par transfusion et dons d'organes, dont il est difficile d'évaluer l'importance.

En Europe, une législation est en train de se mettre en place pour prévenir ces risques. L'Etablissement Français du Sang (EFS) exclut pour sa part depuis mai 2007 les donneurs nés en zone d'endémie – ou nés de mères nées en zone d'endémie-, ou ayant séjourné en zone d'endémie quel que soit la durée du séjour. Il ne les ré-accepte comme donneur qu'après un examen sérologique négatif pratiqué au plus tôt quatre mois après leur sortie de la zone d'endémie. Le département français de Guyane compterait entre 0,25 et 0,5 % de séropositifs selon une estimation récente.

Hors zone d'endémie le diagnostic de maladie de Chagas aiguë ou chronique sera évoqué dans les cas suivants :

- migrant latino-américain multitransfusé ou ayant séjourné longtemps en zone d'endémie,
- migrant latino-américain présentant un état d'immunodépression acquise ou induite,
- nouveau-né né de mère d'origine latino-américaine, laquelle ignore souvent son statut sérologique,
- enfant adopté originaire d'Amérique latine qui n'aurait pas bénéficié d'un examen sérologique spécifique lors du bilan de santé précédant l'adoption.
- patient de toute origine ayant été transfusé, greffé ou transplanté et présentant une symptomatologie compatible.

On devra également prendre en considération toute symptomatologie plus ou moins évocatrice (fièvre, lésion cutanée, myocardite aiguë) chez une personne travaillant dans un laboratoire où seraient entretenues des souches vivantes de *Trypanosoma cruzi*, même sans notion de contact direct avec le parasite et enfin, exceptionnellement, chez un touriste ayant séjourné en zone d'endémie, dans des conditions favorables à l'infection (logement chez l'habitant, bivouac...).

8. Diagnostic biologique

8.1. Diagnostic direct

La mise en évidence des trypanosomes dans le sang est habituellement aisée en phase aiguë (à frais, sur frottis et GE colorés par le MGG, si possible après fixation dans le liquide d'Errecart ou après centrifugation en tube capillaire). Les trypanosomes, très mobiles, sont retrouvés à l'interface hématies-plasmas.

Figure 14 : *T. cruzi*, forme longue



(photo JF Pays)

Figure 15 : *T. cruzi*, forme courte



(photo JF Pays)

Assez souvent, *Trypanosma cruzi* est retrouvé dans le LCR, associé ou non à une symptomatologie neurologique.

Passés les deux ou trois premiers mois de l'infection, la parasitémie devient indétectable par les moyens précités. Trois techniques peuvent alors être utilisées: le xénodiagnostic, la culture du sang sur milieu de LIT ou BHI et l'amplification génomique par PCR.

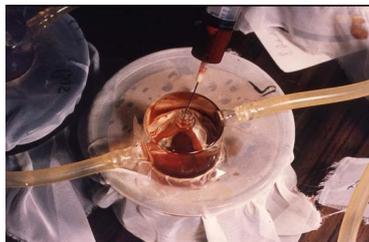
Malgré son côté artisanal, le xénodiagnostic de Brumpt continue d'être pratiqué en zone d'endémie en raison de son efficacité. Son principe est celui d'une culture in vivo obtenue en faisant piquer le sujet suspect par un certain nombre de vecteurs d'élevage, donc forcément sains puisqu'il n'y a pas de transmission congénitale de l'infection chez l'insecte. Les quelques variantes qui ont été introduites dans le protocole original portent sur l'espèce, le stade, le nombre des insectes utilisés, ainsi que sur le temps au bout duquel le parasite est recherché dans les déjections ou l'intestin des triatomés, ainsi que la technique avec laquelle cette recherche est effectuée. Dans la variante dite "artificielle", les insectes, au lieu d'être alimentés directement sur le malade, le sont à travers une membrane fermant une cloche à double corps contenant le sang à tester maintenu à 37° C.

Xénodiagnostic sur le terrain



(photo CENPETROP)

Cloche de verre à double corps destinée à recevoir le sang à tester (xénodiagnostic artificiel)



(photo JF Pays)

Elevage de triatomes destinés au xénodiagnostic



(photo JF Pays)

Les hémocultures sur milieu de LIT ou sur BHI (infusion cœur-cervelle) sont longues (1 à 3 mois) et lourdes à mettre en œuvre car elles nécessitent un grand nombre de repiquages. Elles en sont que rarement utilisées à des fins diagnostiques.

Les techniques de PCR sont basées sur l'amplification d'une séquence soit du DNA kinétoplasmatique (kDNA-PCR), soit d'un segment répétitif d'une séquence de 195 paires de bases du DNA nucléaire. La kDNA-PCR est un peu moins spécifique que la DNA-PCR et plus tributaire du polymorphisme des souches. La PCR permet de rechercher le parasite aussi bien dans le sang ou les tissus humains et animaux que dans les déjections et dans le contenu intestinal des triatomes. Sa sensibilité est hélas médiocre, comprise entre 60 et 70 % en phase chronique. En revanche, elle est proche de 100% dans les infections néo-natales.

8.2. Diagnostic indirect

Les techniques les plus couramment utilisées sont l'IFI IgG/IgM, l'ELISA IgG/gM. L'IFI qui est la première des réactions à se positiver, entre le 12^{ème} et 20^{ème} jour pour l'IFI IgM, est également la technique de référence, avec une sensibilité de 98/99 %. L'ELISA sur lysat de formes épimastigotes ou trypomastigotes a une sensibilité voisine ou très légèrement supérieure à celle de l'IFI. Il existe des réactions croisées entre *T. cruzi*, *Leishmania* spp et *Trypanosoma rangeli*, plus fréquente avec l'IFI et l'ELISA qu'avec l'HAI. **Pour la confirmation d'un diagnostic clinique ou le suivi après traitement, au moins deux techniques différentes doivent être utilisées.**

T. rangeli

T. rangeli est un trypanosome qui peut être rencontré dans le sang des chagasiques. Sa morphologie diffère de celle de *T. cruzi*. Il est une fois et demi plus long avec un petit blépharoplaste. Il est considéré comme un parasite non pathogène et transmis essentiellement par la piqûre de certains triatomes, surtout ceux appartenant au genre *Rhodnius*, qui transmettent également *Trypanosoma cruzi*. *Trypanosoma rangeli* interagit probablement avec *Trypanosoma cruzi* dans les cas d'infections mixtes chez l'homme, soit de façon négative, en facilitant l'expression du pouvoir pathogène de *T. cruzi*, soit de manière positive, en induisant un certain degré de protection, comme cela a été montré chez la souris. Pathogène pour l'insecte dont il provoque assez souvent la mort, contrairement à *T. cruzi*, *T. rangeli* peut être considéré comme un agent de régulation des populations de triatomes et, à ce titre, dans certaines régions, comme un agent de lutte microbiologique contre les vecteurs de la THAm. *T. rangeli* et *T. cruzi* ont pratiquement la moitié de leurs antigènes en commun. Toutes les réactions sérologiques utilisées dans le diagnostic de la maladie de Chagas peuvent croiser, y compris l'ELISA, technique que l'on avait pourtant cru capable de différencier les deux affections.

8.3. Diagnostic de la THAm congénitale

Elle pose à peu de chose près les mêmes problèmes que celui de la toxoplasmose congénitale. Le parasite doit être recherché à la naissance dans le sang du cordon et les 3^{ème} et 30^{ème} jours au moins dans le sang de l'enfant. La sérologie ne peut être pratiquée que passé le 7^{ème} mois.

9. Traitement

Deux trypanocides sont couramment utilisés: un dérivé du nitrofurane, le nifurtimox ou Lampit[®] dont le fabricant s'est engagé en 2004 auprès de l'OMS à fournir gratuitement 500.000 comprimés, et un nitro-2-imidazole, le benznidazole (Radanil[®], Radinil[®] Rochagan[®]). Il existerait d'assez grandes variations dans la sensibilité des différentes "souches" de parasites à ces molécules en fonction des zones d'endémie, mais ce phénomène reste très peu documenté.

Benznidazole et nifurtimox sont contraindiqués chez la femme enceinte. Leurs effets secondaires qui surviennent dans 50% des cas environ peuvent nécessiter l'arrêt du traitement : réactions d'hypersensibilité, toxicité médullaire et neuropathies périphériques pour le premier, troubles digestifs, neuropsychiatriques et également neuropathies périphériques pour le second. Les accidents fatals sont exceptionnels. Le nombre et l'intensité des effets indésirables augmentent avec l'âge des patients et sont pratiquement inexistantes durant la première année de vie. Il semble exister in vivo une certaine différence de sensibilité au nifurtimox ou au benznidazole entre les différentes souches du parasite et, lorsque ce dernier trypanocide est utilisé sur une large échelle en phase chronique, on peut très nettement observer une diminution de son efficacité en allant du nord vers le sud du sous-continent, c'est à dire de l'Amérique centrale vers la Bolivie et l'Argentine. Faute de données comparables, on ne peut dire s'il en va de même pour le nifurtimox.

Qui traiter ?

Il était admis jusqu'à ces dernières années que l'utilisation des trypanocides ne se justifiait que durant la phase aiguë de la maladie. Ce n'est plus le cas, même si l'efficacité de ces deux molécules en phase chronique reste discutée et très insuffisamment documentée.

L'ensemble des spécialistes s'accordent pour :

- traiter le plus rapidement possible tous les patients en phase aiguë, que celle-ci soit ou non cliniquement explicite, ainsi que les réactivations (benznidazole : 5 à 7,5 mg/kg/j/60j en 2/3 prises) (10 à 25 mg/kg/j en cas de méningo-encéphalite).
- traiter tous les enfants nés de mère chagastique dès que l'infection est prouvée (benznidazole 10 mg/kg/j/60j ou nifurtimox 8 mg/kg/j/60j, avec une dose progressive la première semaine) et suivi tous les 3mois pendant au moins 1 an.
- traiter immédiatement tous les cas où il y a eu risque de transmission accidentelle (accident de laboratoire, transfusion de sang venant d'un donneur reconnu tardivement comme dangereux) – (benznidazole : 10mg/kg/j/10j.).
- traiter tous les sujets séropositifs de moins de 15 ans en raison des bons résultats obtenus avec cette tranche d'âge (60% de guérison) (benznidazole : 5mg/kg/j/60j ou nifurtimox : 10mg/kg/j/60j).
- traiter de manière préventive, lors des transplantations d'organes, le donneur et/ou le receveur si les deux ou si l'un ou l'autre sont séropositifs.

*Les co-infectés HIV/ *T. cruzi* non-traités par les ARV doivent bénéficier d'une prophylaxie primaire (benznidazole 5mg/kg/j 3 fois par semaine) lorsque leur taux de CD4 est inférieur à 200/mm³, et ceux traités par les ARV à la suite d'une réactivation révélatrice d'un sida doivent bénéficier d'une chimioprophylaxie secondaire poursuivie au moins six mois après que leurs CD4 soient repassés au-dessus de la barre des 200/mm³.*

Compte tenu d'une guérison obtenue, au mieux, dans 25/30 % des cas, la décision de traiter les chagasiques chroniques âgés de plus de 15 ans ne peut être prise qu'au cas par cas, après consentement éclairé (bénéfice/risques) des patients, du moins hors zone d'endémie. Une séro-réversion stable pendant au moins cinq ans est le seul critère de guérison actuellement disponible. En cas de succès, elle ne se produit que 3 à 5 ans après le traitement d'une phase aiguë, 5 à 10 ans après celui d'une phase chronique dite « récente » (moins de 15 ans) , et plus de 20 ans après le traitement d'une phase chronique évoluant depuis plus de 15 ans ! C'est dire la difficulté qu'il y a à entreprendre des études d'envergure concernant l'efficacité du traitement étiologique de la maladie de Chagas en phase chronique.

Le traitement des complications tardives fait appel à la chirurgie, aux anti-arythmiques (amiodarone) et en seconde intention aux digitaliques, aux défibrillateurs implantables, ainsi qu'à différents types de pace-makers. Outre ceux liés à l'intervention proprement dite, la transplantation cardiaque présente chez le chagastique deux risques supplémentaires: celui de provoquer dans l'immédiat une réactivation de la maladie avec récives à l'arrêt du traitement et celui, pour le transplant, d'être colonisé à son tour par le parasite. Lorsque ces écueils peuvent être évités, l'intervention se solde par une espérance de vie de plus de dix ans pour 65 % des transplantés.

10. Prévention, lutte contre la Maladie de Chagas

En 1991, les pays du Cône Sud (plus la Bolivie) ont pris la décision de mettre fin à la transmission vectorielle intradomiciliaire de la THAm en éliminant *Triatoma infestans*. Cette ambition était raisonnable puisque ce vecteur qui leur était commun n'avait pratiquement plus d'habitat naturel. Mais l'engagement des pays concernés fut surtout motivé par un argument économique qui n'avait pas été pris en compte jusqu'alors: la THAm finissait par coûter infiniment plus cher au plan médico-social que ne coûteraient les campagnes de lutte destinées à mettre fin à sa transmission.

Lutte contre les triatomes avec des insecticides rémanents



(photo JF Pays)

R. prolixus résistant à la dieldrine



L'apparition de la résistance est associée à un changement de couleur des yeux, du noir au rouge (photo JF Pays).

En 2009, quels sont les résultats de cette initiative baptisée INCOSUR ? Incontestablement une très belle réussite, mais peut être pas aussi totale qu'on l'avait espéré. Trois pays sur 6 seulement ont été certifiés comme ayant mis fin à la transmission vectorielle : l' Uruguay en 1997, le Chili en 1999 et le Brésil –hors Amazonie légale – en 2006. L'Argentine comptent encore des régions où la transmission vectorielle perdure, notamment dans le Gran Chaco . Le Paraguay a obtenu l'interruption de la transmission vectorielle dans son département d'Amamlay en 2002 mais connaît également des problèmes pour la maîtriser dans le chaco. En Bolivie, la réduction de la transmission a fait de grands progrès, mais le programme ne couvre que la moitié du pays et de gros efforts sont encore à fournir, d'autant que la Bolivie est le pays où la prévalence de la maladie a toujours été la plus forte. Par contre, les deux risques qui étaient inhérents à l'INCOSUR ne se sont pas concrétisés de manière significative, du moins pour le moment, sauf peut être dans le Gran Chaco : la réinvasion des maisons traitées par des insectes venus du milieu sauvage et l'apparition de résistances aux insecticides rémanents.

Deux initiatives ont été prises en 1997 sur le modèle de l'INCOSUR par les pays du Pacte Andin (IPA) et les pays d'Amérique centrale (IPCA). Dans ces régions, le principal vecteur, *Rhodnius prolixus*, est presque toujours associé à d'autres espèces qui sont à la fois domiciliées, péridomestiques et sauvages et qui jouent un rôle de premier plan dans la transmission, comme *T. dimidiata* ou *R. pallescens*. La problématique est donc sensiblement différente de celle des pays du Cône Sud.

Dans la mesure où les transfusions seront totalement sécurisées et où la transmission congénitale de T. cruzi aura fini par s'éteindre d'elle-même, il ne fait guère de doute que d'ici plusieurs dizaines d'années, la THAm disparaîtra en tant que maladie parasitaire endémique emblématique de l'Amérique latine. Cette disparition toutefois ne sera complète et durable que si on a la sagesse d'associer à l'élimination ou au contrôle des vecteurs d'autres moyens de lutte, notamment l'amélioration du niveau de vie des paysans, l'amélioration de leur habitat et une éducation sanitaire intelligente qui donnera enfin à la maladie de Chagas une réalité culturelle qu'elle n'a jamais vraiment eue en milieu rural. Bien entendu, des cas sporadiques apparaîtront çà et là, notamment en Amazonie pour laquelle on a créé un observatoire spécial (AMCHA), ou lorsque l'homme pénétrera dans d'autres foyers sauvages de l'enzootie. Qu'importe ! La pérennité de ces foyers est infiniment souhaitable car leur disparition n'aurait d'autre signification que la disparition de la nature elle-même.

Conclusion

La disparition de la trypanosomose humaine américaine n'est complète et durable que si on a la sagesse d'associer à l'élimination ou au contrôle des vecteurs d'autres moyens de lutte, notamment l'amélioration du niveau de vie des paysans et de leur habitat, le contrôle des transfusions sanguines, une éducation sanitaire appropriée et le traitement des cas humains (notamment les enfants et les adolescents, qui tolèrent mieux les trypanocides).

En Europe actuellement, la prévention de la transmission par transfusion ou dons d'organes s'effectue par une enquête épidémiologique sur les donneurs (voyageurs ou migrants provenant d'Amérique Latine) et des tests sérologiques ciblés. La prévention de la transmission congénitale se fait par le dépistage des femmes enceintes à risques. Des dispositions spécifiques ont été prises en France ; elles concernent plus particulièrement la Guyane française.

Points essentiels

- La maladie de Chagas est un problème de santé publique majeure pour pratiquement tous les pays d'Amérique latine (à l'exception des Caraïbes)
- La transmission est vectorielle, transfusionnelle, congénitale, liée à un accident de laboratoire, mais peut aussi se faire par voie orale (aliments souillés)
- En phase aiguë, la maladie de Chagas peut se manifester par un chagome ou par un œdème unilatéral bipalpébral (signe de Romaña)
- Une maladie de Chagas doit être évoquée devant une myocardite aiguë ou chronique, ou un syndrome « méga », chez un sujet ayant séjourné en zone d'endémie, ou né d'une mère chagasique.
- Le diagnostic direct permet de mettre en évidence les trypanosomes dans le sang (frottis, GE, Strout). Cette mise en évidence caractérise la phase aiguë.
- Le diagnostic de la phase chronique est essentiellement indirect, par deux techniques sérologiques

différentes (IFI et ELISA) dont les résultats doivent être concordants.

- Les dons du sang ou d'organes provenant de patients du continent latino américain font l'objet d'un dépistage spécifique sérologique
- Le traitement (nifurtimox ou benznidazole) est surtout actif en phase aiguë. Son activité en phase chronique (30 à 60 % des cas selon l'âge) est en cours d'évaluation.