

Entre épée de Damoclès et roulette russe... ce que tout le monde sait ou devrait savoir sur la maladie de Chagas

Sword of Damocles or Russian roulette... what everyone knows or ought to know about Chagas disease

J.-F. Pays

Article reçu le 20 juillet 2009 ; accepté le 21 juillet 2009
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2009

Résumé En 2006, la prévalence de la maladie de Chagas ou trypanosomose humaine américaine à *Trypanosoma cruzi* (THAm) était encore très grossièrement évaluée à huit millions de cas par l'Organisation panaméricaine de la santé (Pan American Health Organization, PAHO). La migration des populations des campagnes vers les villes a favorisé ces dernières décennies l'urbanisation de cette maladie rurale dont l'épidémiologie était étroitement liée jusqu'au milieu du xx^e siècle à l'extrême pauvreté de la paysannerie et à son habitat, le rancho, propice à la domiciliation et à la prolifération des vecteurs. Une dernière étape a été récemment franchie, celle de l'arrivée en nombre d'individus séropositifs en zones non endémiques. Nous rappelons ci-après les principaux signes cliniques, le mode d'évolution ainsi que les problèmes posés par le traitement des différentes phases de cette affection singulière qu'il n'est pas inapproprié de qualifier de romanesque, tant en raison du contexte et de la façon dont elle fut découverte que de son mode évolutif.

Mots clés Triatome · Réservoir · Migrations · Maladie de Chagas · Trypanosomose américaine · *Trypanosoma cruzi* · Europe · Amérique latine

Abstract In 2006 the Pan American Health Organisation (PAHO) roughly estimated the prevalence of Chagas disease or American Human Trypanosomiasis, due to *Trypanosoma*

cruzi, still to be eight million cases. The migration of people from the country into towns has resulted, in recent decades, in the urbanisation of this rural disease. Up to the mid-20th century, the epidemiology of the disease was closely linked to the extreme poverty of the peasant population and to their housing, the *rancho*, which offers a suitable habitat for the vectors and encourages their proliferation. A further barrier has recently been crossed with the arrival in non-endemic areas of numerous seropositive individuals. We shall draw attention in this article to the main clinical signs and to the manner of progression of the disease as well as to the problems posed by treatment of the different phases of this unique condition. It is not fanciful to describe it as resembling an adventure story, because of the place and manner of its discovery and of how the disease unfolds.

Keywords Triatoma · Reservoir · Migrations · Chagas disease · American trypanosomiasis · *Trypanosoma cruzi* · Europe · Latin America

Introduction

Avatar d'une zoonose touchant quelque 180 espèces de mammifères américains, la maladie de Chagas a été en grande partie créée par l'homme [1]. Elle n'a fait son entrée dans la nosographie qu'en 1910, suite au premier cas décrit par Chagas à Lassance, dans l'état brésilien du Minas Gerais en avril 1909 [2]. Mais son existence, 7 000 ans auparavant, 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. Aujourd'hui, malgré les progrès accomplis ces 25 dernières années en matière de lutte antivectorielle, particulièrement par les pays du Cône sud, la maladie de Chagas reste un problème de santé publique de premier plan pour la plupart

J.-F. Pays (✉)
Université del Nordeste, Argentine
e-mail : pays@necker.fr

Centre national des maladies parasitaires et tropicales
(CENPETROP), Corrientes, Argentine

CHU Necker-EM, 156, rue de Vaugirard,
F-75743 Paris cedex 15, France

Centre médical de l'Institut Pasteur,
25-28, rue du Docteur-Roux, F-75015 Paris, France

des pays d'Amérique latine. En 2006, sa prévalence était encore évaluée de manière vraiment très approximative à 8-12 millions de cas (18-30 millions en 1990) avec une incidence annuelle comprise entre 40 000 et 200 000 cas selon les sources (500-700 000 en 1990), les chiffres les plus bas de la fourchette étant ceux de la Pan American Health Organization (PAHO) [6].

T. cruzi est un protozoaire flagellé habituellement transmis à l'homme et aux mammifères sauvages et domestiques qui constituent son réservoir, par les déjections des triatomes, grosses punaises hématophages dans les deux sexes et à tous les stades de leur développement dont il existe à l'heure actuelle au moins 140 espèces. La plupart, sud-américaines, sont naturellement infectées, mais une douzaine seulement joue un rôle significatif dans la transmission. Ce rôle est d'autant plus important que l'espèce est domiciliée, donc cohabite avec l'homme et les animaux domestiques.

Triatoma infestans, associé à *Triatoma sordida* et *Panstrongylus megistus*, est de loin la principale espèce vectrice pour l'ensemble des pays du Cône sud. *Rhodnius prolixus*, associé à *Rhodnius pallescens* et *Triatoma dimidiata*, joue un rôle analogue dans les pays du Pacte andin et en Amérique centrale.

La maladie peut se transmettre également par voie orale [4] et, en zone d'endémie comme hors zone d'endémie, directement par transfusion, par don d'organe et par voie transplacentaire. L'insuffisance de nos connaissances, en ce qui concerne ce dernier mode de transmission (15 000 cas de maladie de Chagas congénitale par an en 2006 selon la PAHO [7]), fait que le risque semble totalement aléatoire, et que naître aujourd'hui d'une mère chagastique c'est toujours, pour l'enfant, jouer une partie de roulette russe avec une martingale moyenne d'une balle pour 20 coups.

Épidémiologie

Le cycle sauvage, d'où l'homme et les animaux domestiques sont exclus par définition, peut se dérouler aussi bien dans un espace sauvage très éloigné des habitations ou, au contraire, proche de celles-ci, comme en Colombie, dans les palmiers, niche écologique des espèces du genre *Rhodnius*. 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 péri-domestiques et fait intervenir des insectes qui vivent et surtout se reproduisent dans les maisons ou leurs annexes. Ils se nourrissent sur l'homme et sur les animaux domestiques, comme les chiens, dont 80 % sont infectés dans certaines régions de l'Argentine, ou les cobayes que l'on élève en Bolivie et au Pérou comme des lapins, pour les manger.

Espaces et cycles interfèrent naturellement entre eux de différentes manières. Certains vecteurs, par exemple, sont à des degrés divers à la fois sauvages et domestiques, tout comme certains animaux réservoirs, tels que l'opossum qui se déplace sans cesse d'un milieu à l'autre et abrite le parasite dans son sang, ses urines et les sécrétions de ses glandes anales qu'il projette parfois avec force sur ses agresseurs.

Depuis le milieu du xx^e siècle, un tel schéma épidémiologique à deux cycles interactifs s'est modifié et enrichi. Certaines espèces de vecteurs ont abandonné progressivement un milieu sauvage de plus en plus dégradé par la déforestation pour se domicilier, allant même jusqu'à remplacer les espèces domestiques éliminées par les insecticides chimiques. L'homme, pour sa part, en pénétrant toujours plus avant et en s'installant durablement dans l'espace sauvage, comme en Amazonie, a multiplié les risques d'y contracter la maladie et ceux d'y recréer des conditions favorables à son passage d'un mode sporadique à un mode endémique. Cette situation préoccupante a poussé les responsables [15] à constituer l'AMCHA, un observatoire spécial consacré à la maladie de Chagas en Amazonie.

La migration des populations des campagnes vers les villes, enfin, a favorisé ces dernières décennies la naissance de nouveaux foyers ainsi que l'urbanisation de la maladie classiquement liée à l'extrême pauvreté de la paysannerie et à son type d'habitat, le rancho, propice à la domiciliation et à la prolifération des vecteurs.

Une dernière étape a été franchie récemment avec l'arrivée en nombre de migrants porteurs de *T. cruzi* dans des zones non endémiques : États-Unis, Canada, Japon, Australie, Europe [14].

Clinique

La phase aiguë de la maladie passe assez souvent inaperçue ou se résume habituellement à une symptomatologie peu spécifique (fièvre, adénopathies, hépatosplénomégalie, exanthèmes de tous types, œdèmes). Cependant, 2 à 5 % des enfants de moins de deux ans qui en sont atteints meurent dans les premières semaines de myocardite aiguë ou de méningo-encéphalite. On observe parfois, lorsque le trypanosome pénètre au niveau des muqueuses de l'œil, un œdème caractéristique, unilatéral, bipalpébral, violacé, avec adénopathies satellites, appelé signe de Romaña, ou encore, lorsque la pénétration du parasite s'est faite au travers de la peau ou du cuir chevelu par la chute sur la tête de déjections de triatomes vivant dans les toits de palmes, des chagomes de type pseudofurunculieux, érysipéloïde, lupoïde, achromique, etc. Habituellement, sauf complications majeures, tous les symptômes présents régressent au bout de deux à trois mois.

La phase indéterminée qui succède à la phase aiguë est une véritable épée de Damoclès suspendue sur la tête des patients. Elle peut durer quelques mois, quelques années, quelques décennies ou encore – et c'est le plus souvent le cas – toute la vie. Rien de ce que nous savons, actuellement, ne permet d'en prédire l'évolution. Elle est caractérisée par l'absence totale de symptomatologie clinique et paraclinique, ce qui ne veut pas dire absence de lésion anatomique. Elle est également caractérisée par la possibilité de voir apparaître à chaque instant, dans un tiers des cas environ, un ou plusieurs signes témoignant de l'installation à bas bruit de complications tardives redoutables : surtout cardiaques (myocardite chagasique chronique [MCC]), digestives, mixtes (cardiaques et digestives), et beaucoup plus rarement neurologiques. L'existence d'une phase indéterminée pendant laquelle l'homme ignore sa maladie est capitale. C'est, en effet, durant cette phase que le sujet infecté joue vis-à-vis de ses proches le rôle de réservoir pour les vecteurs et peut également transmettre le parasite par transfusion sanguine, par don d'organe ou par voie congénitale. Phase indéterminée et phase des complications tardives sont souvent regroupées sous le terme de phase chronique.

Bien que l'atteinte du système neurovégétatif soit constante, les complications neurologiques s'expriment essentiellement chez les cardiaques par des accidents vasculaires ischémiques (AVCI) secondaires à des troubles du rythme et/ou à des dyscinésies ventriculaires et, en cas d'immunodépression acquise ou induite, par des méningoencéphalites diffuses ou des chagomes intracérébraux. Ces pseudotumeurs parasitaires qui correspondent à des réactivations, comme dans la toxoplasmose, sont particulièrement fréquentes chez les sidéens [10].

La physiopathologie de la MCC est encore mal connue. Elle fait appel à différents mécanismes dont l'importance respective et le mode d'intrication restent à préciser : auto-immunité, phénomènes inflammatoires locaux, troubles de la microcirculation coronaire, etc. [9]. L'atteinte du myocarde se manifeste au début plutôt par des extrasystoles (signe de la batterie pour les Brésiliens) plus que par des précordialgies [13] ou des douleurs thoraciques pseudo-angineuses. Un bloc de branche droite complet en phase aiguë est de mauvais pronostic ; en phase tardive, c'est un des signes électrocardiographiques les plus fréquents. Une fois constituée, la MCC associe à des degrés divers une cardiomégalie dilatée avec souvent dyskinésie ventriculaire emboligène, des troubles du rythme et de la conduction, une insuffisance cardiaque progressive. La présence d'un anévrisme apical gauche est considérée comme pathognomonique. La mort subite, redoutée par les populations vivant dans les zones d'endémie sans qu'elles en connaissent toujours la cause, peut être la première et dernière manifestation d'une MCC constituée à bas bruit.

Le syndrome « méga » est une dilatation des organes creux avec altération progressive de la fonction liée à la destruction des plexus nerveux autonomes qui les innervent. Il concerne dans l'immense majorité des cas l'œsophage et/ou le côlon. Les principaux signes d'appel évoquant une complication tardive de ce type sont la dysphagie, les douleurs à la déglutition, le reflux œsophagien, la toux, les régurgitations à l'origine d'infections pulmonaires, les douleurs abdominales et la constipation. Bien que l'on puisse retrouver un peu partout *T. cruzi* dans la muqueuse digestive, le syndrome méga ne se voit guère que dans les pays du Cône sud, ce qui laisse entendre que ce syndrome est lié à certaines souches de *T. cruzi*.

L'évolution de la maladie de Chagas obéit au schéma que nous venons d'exposer en zone d'endémie, dans un contexte de malnutrition, de réinfections, d'hygiène précaire et de maladies intercurrentes. Il est possible qu'il en aille différemment hors zone d'endémie, en l'absence de ces éventuels cofacteurs, et que l'évolution se fasse alors moins fréquemment et moins rapidement vers une atteinte cardiaque ou digestive. Un suivi attentif à long terme des chagasiques asymptomatiques ayant migré vers des pays non endémiques devrait permettre de répondre dans l'avenir à cette question.

Diagnostic

Passé la phase aiguë, où elle est possible par simple examen direct avant ou après concentration, la mise en évidence du parasite dans le sang est très difficile, quels que soient les moyens mis en œuvre : culture sur milieu de LIT ou BHI, xénodiagnostic ou amplification génomique. La fiabilité des examens sérologiques est fonction de la qualité des antigènes et des techniques utilisées. Deux résultats concordants par deux techniques différentes ou mettant en jeu des antigènes différents sont en principe exigés pour pouvoir affirmer une séropositivité.

Traitement

Les deux traitements actuellement validés, nifurtimox et benznidazole, sont surtout actifs pendant la phase aiguë et lors des réactivations [3]. Leur efficacité en phase chronique reste discutée et encore insuffisamment documentée. Leurs effets secondaires, qui surviennent dans 50 % des cas environ, peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Les accidents fatals sont exceptionnels. Il semble exister in vivo une certaine différence de sensibilité au nifurtimox ou au benznidazole entre les différentes souches du parasite. Lorsque ce dernier trypanocide est utilisé sur une large échelle en phase chronique, on peut 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 [16]. Faute de données comparables, on ne peut dire s'il en va de même pour le nifurtimox.

En faisant état de 8 à 25 % de guérison chez les adultes sur des critères qu'il est impératif d'uniformiser, plusieurs études relativement récentes ont montré l'intérêt qu'il pourrait y avoir à utiliser également ces trypanocides en phase chronique. Leur efficacité y semble d'autant plus grande que l'infection est plus récente. Elle est pratiquement de 100 % chez les enfants contaminés in utero, traités dans leur première année de vie. Le taux de guérison des enfants de moins de 12 ans, chez lesquels les effets secondaires du traitement sont moindres que chez l'adulte, a été de 60 % dans deux essais randomisés en double insu contre placebo. D'autres études d'envergure sont en cours, mais souffrent, pour produire des résultats rapidement utilisables, de l'absence d'un critère de guérison indiscutable apparaissant dans un délai raisonnable. En effet, la séroréversion qui est le critère habituellement retenu, ne se produit, en cas de guérison, que trois à cinq ans après le traitement d'une phase aiguë, cinq à dix ans après celui d'une phase chronique dite « récente », et bien au-delà après le traitement d'une phase chronique évoluant depuis plus de 12 ans !

Prévention

Le principal moyen de lutte contre la maladie de Chagas consiste à éliminer par les insecticides chimiques les vecteurs vivant dans les habitations ou à proximité immédiate de celles-ci [12]. Grâce à une véritable volonté politique de la plupart des gouvernements des pays de l'Amérique latine, les résultats obtenus ces dernières décennies ont été spectaculaires. Mais ils ne pourront être pérennisés et considérés comme définitifs qu'après une longue phase de vigilance, l'augmentation du niveau de vie de la paysannerie, l'amélioration de l'habitat rural, la mobilisation et la mise en garde permanente des populations vivant en zone d'endémie... C'est dire l'ampleur du défi lancé aux pays concernés [5]. Des batailles ont été gagnées, mais pas la guerre.

Conclusion

La maladie de Chagas a eu 100 ans, il y a quelques mois [11]. Malgré les succès précités, ce que l'on pouvait écrire à son sujet, lors de son 90^e anniversaire, reste entièrement d'actualité [8,9]. Les nombreux travaux de recherche publiés depuis dix ans, à la cadence moyenne de dix par jour, n'ont en effet donné lieu à aucune avancée décisive concernant la compréhension en profondeur d'une affection dont le

traitement date des années 1960 pour les nitrofuranes et du début des années 1980 pour le benznidazole. Un seul nom, enfin, a été rajouté sur la liste des pays certifiés exempts de transmission vectorielle : celui du Brésil venu rejoindre ceux de l'Uruguay et du Chili certifiés en 1996 et 1997. L'Argentine ne figure toujours pas sur cette liste, car elle se heurte à différents types de problèmes concernant la lutte antivectorielle dans la région du Chaco. Il en va de même pour le Paraguay et la Bolivie qui reste hyperendémiques. Et encore ne s'agit-il là que des pays du Cône sud...

Tout le monde connaît la photo présentée à tort par beaucoup comme étant celle de Bérénice (Fig. 1), la petite fille âgée de deux ans, chez qui, Chagas retrouva pour la première fois, le 14 avril 1909, à Lassance, dans le Minas Gerais, *T. cruzi* dans un sang humain après l'avoir trouvé dans celui du chat de la maison. La photo de Bérénice, 70 ans plus tard, est moins connue (Fig. 2). Elle témoigne du fait que le crin de cheval auquel est suspendue l'épée de Damoclès qui caractérise la phase indéterminée de la maladie de Chagas peut avoir la résistance de l'acier et tenir bon toute la vie. Cela ne peut donner qu'espoir aux millions de chagasiques asymptomatiques qui vivent aujourd'hui non plus



Fig. 1 Photo présentée – très probablement à tort – comme étant celle de Bérénice, le premier cas de maladie de Chagas. Quoiqu'il en soit, il s'agit effectivement d'un des tout premiers cas, mais il est resté anonyme. © Fiocruz/Casa de Oswaldo Cruz



Fig. 2 Bérénice âgée de 72 ans. Article paru dans le journal *O Estado de São Paulo* (7 mai 1979)

uniquement en Amérique latine mais de par le vaste monde, et dont nous avons désormais à nous occuper.

Déclaration de conflit d'intérêt : L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Briceño-Leon R, Mendez Galvan J (2007) The social determinants of Chagas disease and the transformation of Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(S1):109–12
2. Chagas C (1909) Nova especie morbida do homen, produzida por un tripanosoma (*Tripanosoma cruzi*), nota previa. *Revista Brasil Medico* 16:227a–b
3. Coura JR, Castro SL de (2002) A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97:3–24
4. Coura JR (2006) Transmissao da infeçao chagastica por via oral na historia natural da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 39(S III):113–7
5. Coura JR (2007) Chagas disease: what is known and what is needed? A background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(S1):113–22
6. OMS (2009) Maladie de Chagas : lutte et élimination. Rapport du secrétariat de la 72^e Assemblée mondiale de la santé. 20 mars. A62/17, page 2
7. OMS (2009) Maladie de Chagas : lutte et élimination. Rapport du secrétariat de la 72^e Assemblée mondiale de la santé. 20 mars. A62/17, page 3
8. Pays JF (1998) La trypanosomose humaine américaine 90 ans après sa découverte par Carlos Chagas : I-Épidémiologie et contrôle. *Med Trop* 58:391–402
9. Pays JF (1999) La trypanosomose humaine américaine 90 ans après sa découverte par Carlos Chagas : II-Clinique, physiopathologie, diagnostic et traitement. *Med Trop* 59:79–94
10. Pays JF (2003) Maladie de Chagas et immunodépression. In: *Épidémiologie des maladies parasitaires. Tome 3. Opportunistes*. Éditions Médicales Internationales, Paris, pp. 194–208
11. Pays JF (2009) La maladie de Chagas a 100 ans. *Bull Soc Pathol Exot* 1:3–4 [<http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/2009/2009n1/T102-1-3347-2p.pdf>]
12. Pinto Dias JC (2007) Southern Cone Initiative for the elimination of the domestic populations of *Triatoma infestans* and the interruption of transfusional Chagas disease: historical aspects, present situation, and perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(S1):11–8
13. Romaña C (1963) *Enfermedad de Chagas*. Lopez Libreros (ed), Buenos Aires, p. 242
14. Schmunis GA (2007) Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(S1):75–85
15. Silveira AC (2007) Epidemiological and social determinants of Chagas disease and its control in Amazon countries. Group discussion. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(S1):71–4
16. Yun O, Lima MA, Ellman T, et al. (2009) Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiologic treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-year experience of Médecins sans frontières. *PLoS Negl Trop Dis* 3(7):e488