

Expérience de dépistage ciblé de la maladie de Chagas en Île-de-France

Experience of targeted screening of Chagas disease in Île-de-France

F.-X. Lescure · L. Paris · M.H. Elghouzzi · G. Le Loup · M. Develoux ·
F. Touafek · D. Mazier · G. Pialoux

Reçu le 29 septembre 2009 ; accepté le 1^{er} octobre 2009
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France

Résumé L'année 2009 marque le centenaire de la découverte de la trypanosomose humaine américaine (THAm) par Carlos Chagas. Grâce aux différentes initiatives inter pays, la THAm a marqué un net recul dans sa zone d'endémie, alors même que l'on constate une émergence de cas importés en Amérique du Nord et en Europe. En France métropolitaine, 18 cas importés avaient été rapportés entre 2004 et 2007. Des estimations récentes réalisées en fonction des mouvements migratoires estiment à environ 1 500 le nombre de cas importés attendus sur le territoire métropolitain. Le but de cet article est d'évaluer l'intérêt d'un dépistage ciblé concernant une population à risque originaire d'Amérique latine, vivant en Île-de-France. Les techniques sérologiques mises en œuvre ont été une immunofluorescence indirecte (IFI), et selon les cas 2 ou 3 Elisa (Biomérieux[®], Biokit[®] et Wiener[®]). La sérologie *Trypanosoma cruzi* était considérée comme positive quand l'IFI était supérieure ou égale à 200 ou quand deux Elisa étaient supérieur à 1, ou quand l'IFI était supérieure ou égale à 100, avec au moins un Elisa supérieur à 1. Quarante-huit cas considérés comme positifs ont bénéficié d'une PCR. Les tests ont été réalisés sur la base du volontariat après un travail d'information au sein de la communauté latino-américaine d'Île-de-France. Nous présentons, ici, les résultats de la première année de dépistage. Deux cent cinquante-quatre personnes ont bénéficié d'un dépistage de la maladie de Chagas entre juin 2008 et juin

2009. La médiane d'âge était de 33 ans [11-63], le sex-ratio homme/femme de 102/152. La séroprévalence globale était de 23,6 % (60/254). Pour six patients, les résultats ont été qualifiés d'« indéterminés » (tests sérologiques discordants). Parmi les séropositifs, 87,4 % étaient boliviens et 100 % présentaient une forme chronique. Parmi eux, 23,6 et 22 % présentaient respectivement des signes fonctionnels cardiaques et digestifs. La PCR, chez les séropositifs, s'est révélée positive dans 61 % des cas. Les explorations cliniques, paracliniques et les démarches thérapeutiques sont actuellement en cours. Ces résultats confirment que la France métropolitaine est concernée par l'émergence de la maladie de Chagas en zone de non-endémie et confirment l'intérêt d'un dépistage dans les populations à risque, intérêt lié à l'élargissement récent des indications du traitement antiparasitaire et à la prévention des transmissions verticales ou par don d'organes qui pourraient survenir sur le territoire. Ces résultats illustrent aussi l'existence de difficultés persistantes dans l'interprétation des tests sérologiques et l'apport que pourrait représenter la PCR dans la mesure où sa sensibilité serait augmentée de manière substantielle.

Mots clés Maladie de Chagas · *Trypanosoma cruzi* ·
Dépistage ciblé · Île-de-France · France

Abstract 2009 is marked by the centenary of the discovery by Carlos Chagas of Human American Trypanosomiasis. As a result of international cooperation its incidence has been falling in endemic areas, whereas North America and Europe are witnessing an increase in the number of imported cases. In metropolitan France, 18 such cases were reported between 2004 and 2007. Recently, estimates based on immigration figures have been made and suggest that about 1,500 imported cases can be expected in France. The object of this article is to assess the value of targeted screening of an at-risk population, originally from Latin America and now living in the Île-de-France (area centred

F.-X. Lescure (✉) · G. Le Loup · M. Develoux · G. Pialoux
Service de maladies infectieuses et tropicales, AP-HP,
hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, F-75020 Paris, France
e-mail : xavier.lescore@tnn.aphp.fr

L. Paris · F. Touafek · D. Mazier
Laboratoire de parasitologie, AP-HP,
hôpital La Pitié-Salpêtrière, F-75651 Paris, France

M.H. Elghouzzi
Laboratoire de qualification biologique des dons,
EFS Île-de-France, F-94623 Rungis cedex, France

on Paris). The serological techniques employed were indirect immunofluorescence (IIF) and, depending on the case, 2 or 3 Elisa tests (Biomérieux[®], Biokit[®] and Wiener[®]). *Trypanosoma cruzi* serology was considered positive when the IIF was superior or equal to 200, or when two Elisa's were > 1, or when the IIF was superior or equal to 100 with at least one Elisa > 1. PCR was performed in 48 cases, which were considered to be positive. The tests were carried out on a voluntary basis after a publicity campaign within the Latin American community in the Île-de-France. In this article, we present the findings of the first year of screening. Two hundred and fifty-four individuals were screened for Chagas' disease between June 2008 and June 2009. The median age was 33 years [11-63], the male/female ratio 102/152. Overall prevalence of positive serology was 23.6% (60/254). For six patients, the results were classified as "uncertain" (discordant serological tests). Of the seropositive group, 87.4% were Bolivian and 100% presented as a chronic form. Of these, 23.6% presented with functional cardiac manifestations and 22% with gastro-intestinal problems. The PCR was positive in 61% of the seropositive individuals. Clinical evaluation together with other investigations and therapeutic intervention is being carried out at present. These results confirm that metropolitan France is subject to the emergence of Chagas' disease in a non-endemic zone. This confirms the value of screening in at-risk populations, in particular because of the recent broadening of indications for antiparasitic treatment. In addition it is relevant to the prevention of vertical transmission or infection via organ donation, which could arise in France. These results also demonstrate continuing difficulties in the interpretation of serological results and the usefulness of PCR, which might increase sensitivity substantially.

Keywords Chagas disease · *Trypanosoma cruzi* · Targeted screening · Île-de-France · France

Introduction

Depuis le début des années 2000, nous assistons à une émergence de la trypanosomose humaine américaine (THAm) en zone de non-endémie par importation de cas [10-12], alors que des efforts concertés en Amérique centrale et du Sud ont permis, durant les décennies antérieures, de réduire considérablement la prévalence de la maladie de Chagas [13]. Les régions les plus concernées dans la zone de non-endémie sont les États-Unis, le Canada, l'Europe, l'Australie et le Japon [14]. En ce qui concerne l'Europe, les pays les plus concernés sont, du fait de leur histoire, l'Espagne et l'Italie [4]. La France, qui a identifié quelques cas importés depuis 2004 [9], a une position particulière. En effet, en plus d'avoir

actuellement des cas importés correspondant à l'émergence de la maladie en zone de non-endémie, elle possède un département, la Guyane française, qui se trouve en zone endémique et participe à ce titre à l'initiative des pays amazoniens pour la surveillance de la maladie de Chagas (AMCHA) [1]. Pour la métropole, environ 1 500 cas attendus ont été estimés en fonction des flux migratoires latino-américains et de la prévalence de la maladie dans les régions dont ils sont issus [4]. En plus des risques de transmission verticale [6-11] et de transmission par don d'organe [7] en métropole, il existe des risques de retard diagnostique pour les cas chroniques [5].

L'objectif de l'étude était donc d'évaluer l'intérêt d'un dépistage ciblé dans la population à risque vivant en Île-de-France.

Matériel et méthode

Préalable à l'étude

Avant la réalisation de ce dépistage ciblé, un travail de communication a été réalisé dans un service de maladies infectieuses et tropicales de l'AP-HP (hôpital Tenon). Des soirées d'information ont été organisées pour cela auprès de la communauté sud-américaine. Une collaboration avec le tissu associatif concerné de la région Île-de-France a été instituée. Des contacts ont été pris avec des ambassades sud-américaines, et des projets de communication dans les médias sud-américains diffusant en Île-de-France ont été mis sur pied. Par ailleurs, nous avons organisé un circuit spécifique des patients atteints de maladie de Chagas, avec une consultation spécifiquement dédiée à la trypanosome humaine américaine, la création d'une ligne téléphonique spécifique pour l'accueil des patients à la prise de rendez-vous, une sensibilisation auprès du personnel soignant hispanophile du service et l'organisation d'un bilan « chagas » en hôpital de jour réalisé systématiquement chez les personnes ayant une sérologie positive pour *Trypanosoma cruzi*. Depuis deux ans, un travail de collaboration a été réalisé pour créer un réseau de cliniciens « chagasologues » opérationnel en métropole (infectiologues, cardiologues, pédiatres, gastro-entérologues, radiologues), et parallèlement, un groupe de réflexion plus globale a été créé entre cliniciens (hôpital Tenon), parasitologues (hôpital La Pitié-Salpêtrière), épidémiologistes (IRD), médecins de santé publique (InVS, CIRE-IdF) et tutelles (DGS).

L'évaluation de l'intérêt du dépistage ciblé a donc été réalisée sur la population latino-américaine vivant en Île-de-France. Cette première phase de l'étude a été réalisée entre juin 2008 et juin 2009. Ce dépistage a été basé sur le volontariat des personnes dépistées à partir des différentes communications réalisées dans la communauté sud-américaine.

Techniques de laboratoire

Les techniques sérologiques utilisées pour cette étude ont été une immunofluorescence indirecte (IFI) [Pitié-Salpêtrière], 3 Elisa (Biokit[®], Biomérieux[®], Wiener[®]). En cas de discordance, il a été réalisé un quatrième test Elisa (Ortho[®]).

Les cas étaient définis en fonction, soit du critère OMS, soit d'un des critères dit « composites » :

- premier critère OMS :
 - une immunofluorescence positive (≥ 100) et au moins un Elisa positif ;
- deuxièmes critères composites :
 - une immunofluorescence positive (≥ 100) et un Elisa positif ;
 - une immunofluorescence très positive (≥ 200) quel que soit le résultat du ou des Elisa ;
 - deux Elisa positifs, quel que soit le résultat de l'immunofluorescence.

Pour 48 des patients ayant des tests sérologiques positifs, une PCR a été réalisée au laboratoire de parasitologie La Pitié-Salpêtrière.

Statistiques

Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel SPSS version 12.0. Les données qualitatives ont été analysées en pourcentage et les données quantitatives en médiane et valeurs extrêmes. Les analyses comparatives des données qualitatives ont fait appel au test exact de Fischer.

Résultats

Deux cent cinquante-quatre personnes ont participé au dépistage ciblé basé sur le volontariat. Deux cent vingt-deux personnes étaient d'origine bolivienne (87,4 %), 12 étaient d'origine colombienne (4,7 %), six étaient d'origine équatorienne (2,4 %). Les patients avaient une médiane d'âge de 33 ans [11-63] et un sex-ratio homme/femme de 112/152. Le pic de migration a eu lieu entre 2004 et 2007 (178 patients, soit 70 %) pour des raisons essentiellement économiques (84 %). Les patients étaient originaires de zones urbaines dans 66,5 % des cas. Les personnes dépistées étaient en attente de régularisation dans 81,2 % des cas.

Soixante-seize personnes (30 %) comptaient des cas de maladie de Chagas dans leur parenté ou dans leur entourage immédiat, 15 patients (6 % des personnes dépistées) ont déclaré avoir une sérologie antérieurement positive pour *T. cruzi*. Soixante personnes (23,6 %) présentaient des signes fonctionnels cardiaques (douleurs thoraciques, dyspnées, palpitations, malaises) et 56 personnes (22 %) présentaient

des signes fonctionnels digestifs (constipation, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien ou régurgitation).

En fonction des critères OMS, 51/254 personnes (20,1 % des participants) avaient une sérologie positive et 60/254, soit 23,6 % des personnes dépistées, avaient au moins un critère composite en faveur d'une sérologie positive. Six personnes (2,4 %) restaient avec un statut sérologique indéterminé.

Quarante-huit plasmas provenant des 60 personnes considérées comme séropositives pour la maladie de Chagas ont été testés en PCR. Celle-ci s'est révélée positive dans 64,5 % des cas.

Le Tableau 1 présente les critères de « fiabilité » positif sur vrai-positif et négatif sur vrai-négatif.

Il est en effet impossible de parler de sensibilité, de spécificité et de valeurs prédictives en l'absence de technique de référence à laquelle on pourrait comparer les résultats obtenus en immunofluorescence, Elisa Biokit[®], Elisa Biomérieux[®] et Elisa Wiener[®] en fonction d'un des critères composites ou du critère OMS. Aucun test sérologique ni combinaison ne montrent de résultats optimaux. La meilleure combinaison pourrait être l'association de l'Elisa Biokit[®] avec l'immunofluorescence qui détecte 100 % des négatifs et 98 % des positifs. La Figure 1 montre la fréquence de la positivité de la sérologie *T. cruzi* en fonction du sexe, de la provenance des migrants (pays, zone urbaine ou rurale), des antécédents personnels de séropositivité, de la présence de cas familiaux de maladie de Chagas et de signes fonctionnels cardiaques ou digestifs.

La prévalence de la maladie de Chagas chez les ressortissants boliviens résidant en Île-de-France dépistés dans cette étude est de 25 %. La Figure 2 montre pour les sujets boliviens dépistés, la fréquence de la maladie de Chagas en fonction de leur département d'origine en Bolivie.

Tableau 1 Positif sur vrai-positif et négatif sur vrai-négatif concernant les différentes techniques sérologiques et associations en fonction des critères composites et du critère OMS/*Positive results on true-positive results and negative results on true-negative results for various serological techniques and associations according to composite criteria and OMS criterion*

	+/« vrais »+	-/« vrais »-
Critères composites		
(IFI ≥ 100 + 1 Elisa > 1 ou IFI > 100 ou 2 Elisa > 1)		
IFI	90 % 54/60	90,2 % 174/194
Biokit [®]	91,7 % 55/60	98,5 % 191/194
Biomérieux [®]	86,7 % 52/60	100 % 194/194
Wiener [®]	90 % 52/58	100 % 192/192
Critère OMS (1 IFI ≥ 100 + 1 Elisa > 1)		
Biokit [®] + IFI	98 % 50/51	100 % 202/202
Biomérieux [®] + IFI	96 % 49/51	100 % 202/202
Wiener + IFI	96 % 47/49	100 % 202/202

IFI : immunofluorescence indirecte.

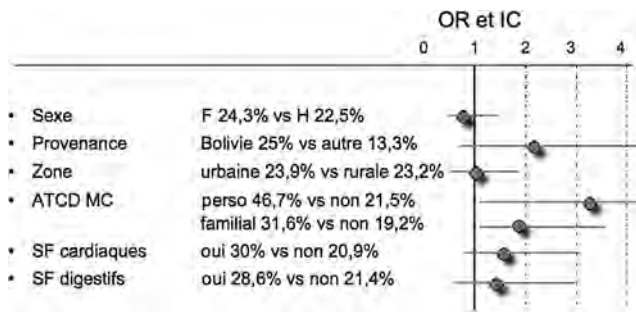


Fig. 1 Fréquence de la positivité de la sérologie *Trypanosoma cruzi* en fonction du sexe, de la provenance des migrants, de la zone urbaine ou rurale, des antécédents personnels ou familiaux de maladie de Chagas et des signes fonctionnels cardiologiques ou digestifs/Positivity frequency of *Trypanosoma cruzi* serology according to sex, origins of migrants, areas (urban or rural), personal or family antecedents of Chagas' disease and digestive or cardiological functional signs



Fig. 2 Fréquence de la maladie de Chagas pour les ressortissants boliviens dépistés, en fonction de leur département d'origine (2008-2009)/Frequency of Chagas disease for screened Bolivian nationals, according to their origin (2008-2009)

Discussion

Cette étude montre un taux de séropositivité pour la maladie de Chagas très important, puisqu'il varie entre 20 et 25 % en fonction des critères de positivité sérologique ou de la provenance des personnes dépistées.

Ces chiffres sont en faveur d'une politique de dépistage ciblée en France métropolitaine. Celle-ci permettrait de

réduire les risques de dépistage tardif et d'errance diagnostique devant des troubles cardiaques potentiellement graves ou digestifs invalidants de la part de cliniciens non sensibilisés à cette maladie d'importation, rare mais émergente. Un dépistage précoce suivi d'un traitement des femmes en âge de procréer permettrait théoriquement d'éviter des cas de transmission verticale (5 % en moyenne en zone d'endémie) avec un risque vital chez le nouveau-né en cas de forme grave non diagnostiquée (taux de létalité 2 à 13 %).

Cette étude illustre aussi les difficultés d'interprétation des résultats des tests sérologiques, puisqu'il n'existe, à ce jour, aucune technique de référence validée. Même l'association de deux tests sérologiques de techniques et d'antigènes différents n'est pas fiable à 100 % et laisse place en pratique, dans certains cas, à des interprétations et à une incertitude qu'il n'est pas toujours aisé d'expliquer et de faire admettre aux patients.

Les résultats donnés ici sont des résultats intermédiaires. Le dépistage se poursuit à l'hôpital Tenon avec des investigations cliniques et biologiques chez les cas confirmés comportant des explorations cardiologiques et digestives ainsi que des propositions thérapeutiques en fonction du bénéfice/risque [2-8].

Conclusion

Il est nécessaire, concernant cette maladie négligée, d'harmoniser les pratiques en termes de diagnostics sérologiques, d'explorations cliniques et d'indication thérapeutique. La population des patients porteurs de la maladie de Chagas en zone non endémique pourrait être un échantillon intéressant à étudier, puisqu'elle n'est pas exposée au risque de réinfections. Mais son statut ultramajoritaire de sans-papiers se traduit par des contraintes administratives ne permettant pas de l'impliquer dans des essais cliniques.

Le suivi de ces patients pourrait être amélioré par l'optimisation d'une PCR quantitative ultrasensible répétée dans le temps. Actuellement, celle-ci manque beaucoup trop de sensibilité [3].

Remerciements Au groupe de réflexion Chagas-IdF : Natacha Charlier-Bret, Marianne Deschènes, Élodie Pouchol (Afsaps), Pierre-Yves Bello (Cellule interrégionale d'épidémiologie d'Île-de-France, Paris), Marie-Claire Paty, Christine Cassan (Direction générale de la santé), Laurent Brutus, Dominique Schneider, Jean-Philippe Chippaux (institut de recherche et développement, Paris), Dominique Jeannel, Dominique Dejour-Salamanca (institut de veille sanitaire, Saint-Maurice), Valeria Rolla (Instituto de Pesquisa Clinica Evandro Chagas-Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil), Luc Paris, Pierre Buffet, F. Touafek, Frédéric Gay, Stéphane Jauréguiberry, Martin Danis, Dominique Mazier (hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP Paris), G. Le Loup, M. Develoux, Richard

Dorent, Silvia Pedrozo, G. Pialoux (hôpital Tenon, AP-HP Paris), Marie-Hélène Elghouzi (laboratoire de qualification biologique des dons, EFS-IdF), Yves Carlier (laboratoire de parasitologie, université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique), Hector Freilij (Servicio de Parasitología, Hospital de Niños Ricardo-Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina).

Déclaration de conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Aznar C, La Ruche G, Laventure S, et al (2004) Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99(8):805–8
2. Develoux M, Lescure FX, Le Loup G, Pialoux G (2009) Chagas disease. *Rev Med Interne* 30(8):686–95
3. Duffy T, Bisio M, Altchek J, et al (2009) Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis* 3(4):e419
4. Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J (2008) Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J* 29(21): 2587–91
5. Hagar JM, Rahimtoola SH (1991) Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med* 325(11):763–8
6. Jackson Y, Myers C, Diana A, et al (2009) Congenital transmission of Chagas disease in Latin American immigrants in Switzerland. *Emerg Infect Dis* 15(4):601–3
7. Kun H, Moore A, Mascola L, et al (2009) Chagas disease in transplant recipients investigation team. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. *Clin Infect Dis* 48(11):1534–40
8. Le Loup G, Lescure FX, Develoux M, Pialoux G (2009) Chagas disease: clinical aspects and treatment in non-endemic countries. *Presse Med* [Epub ahead of print]
9. Lescure FX, Canestri A, Melliez H, et al (2008) Chagas disease, France. *Emerg Infect Dis* 14(4):644–6
10. Milei J, Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Storino R (2009) Prognostic impact of Chagas disease in the United States. *Am Heart J* 157(1):22–9
11. Muñoz J, Coll O, Juncosa T, et al (2009) Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. *Clin Infect Dis* 48(12):1736–40
12. Muñoz J, Gómez i Prat J, Gállego M, et al (2009) Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop* 111(1): 51–5
13. Remme JFH, Feenstra P, Lever PR, et al (2006) Tropical diseases targeted for elimination: Chagas disease, lymphatic filariasis, onchocerciasis, and leprosy. In: *Diseases control priorities in developing countries*, Oxford University Press–World Bank, Oxford, 2nd ed, pp. 433–49
14. Schmunis GA (2007) Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(Suppl. 1):75–85 (d'origine [2008–2009])



springer.com

springer.com

The Innovative Website Focused on You

- ▶ Sign up for SpringerAlerts to get the latest news in your field
- ▶ Save money through Springer's Online Sales
- ▶ Order with special savings – for authors, journal contributors, society members and instructors
- ▶ Find all books and journals
- ▶ Download free e-sample copies of journals and book chapters



springer.com – be the first to know

D11743a