

Maladie de Chagas et immunodépression : infection par le VIH et transplantation

Chagas disease and immunodeficiency: HIV infection and transplantation

G. Le Loup · K. Ibrahim · D. Malvy

Manuscrit reçu le 4 août 2009 ; accepté le 1^{er} septembre 2009
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2009

Résumé La maladie de Chagas chez le sujet immuno-déprimé (co-infection par le VIH, corticothérapie, transplan-tation, chimiothérapie) est principalement caractérisée par la survenue de manifestations sévères et bruyantes à la phase aiguë de la maladie et d'épisode(s) de réactivation en phase chronique. La réactivation correspond à la mise en évidence, chez un patient en phase chronique, d'une parasitémie (forme trypomastigote du parasite) par les examens parasito-logiques directs ou de nombreuses formes amastigotes dans un prélèvement tissulaire biopsique et/ou à la survenue de manifestations cliniques aiguës. Chez le patient co-infecté par le VIH, les manifestations les plus fréquentes sont la méningo-encéphalite et la myocardite. Chez le patient greffé, la réactivation s'exprime fréquemment par des manifesta-tions cutanées. Urgence diagnostique et thérapeutique, la réactivation nécessite la mise en route immédiate d'un traite-ment antiparasitaire par benznidazole ou nifurtimox, et, en cas de co-infection par le VIH, d'une prophylaxie secondaire par benznidazole tant que persiste l'immunodépression (lympocytes CD4 < 200/mm³). La polymérase chain reac-tion (PCR) quantitative, en cours d'évaluation, devrait per-mettre d'anticiper la survenue d'une réactivation, de poser l'indication d'un traitement préemptif, et d'évaluer la réponse au traitement. Compte tenu de sa gravité potentielle, la maladie de Chagas devra être recherchée par deux tests sérologiques de principes et d'antigènes différents chez un

patient immunodéprimé originaire ou bien ayant résidé dans les pays de la zone d'endémie d'Amérique centrale ou du Sud, y compris dans les grandes villes où ne s'observe pas de transmission vectorielle (utilisateurs de drogues intravei-neuses, transfusés).

Mots clés *Trypanosoma cruzi* · Maladie de Chagas · VIH · Greffe · Réactivation · Traitement

Abstract In the immunocompromised patients, the main fea-tures of Chagas disease are severe clinical manifestations during the acute phase and reactivations occurring during the chronic phase. Reactivation is defined by a demonstration of trypomastigots on microscopic examination of blood or the identification of amastigots on biopsy samples and/or acute clinical manifestations during the chronic phase. In HIV patients, meningo-encephalitis and myocarditis are the major clinical syndromes of reactivation. In transplanted patients, cutaneous lesions often reveal the reactivation. A parasiticidal treatment (nifurtimox or benznidazole) should be initiated immediately. A secondary prophylaxis is indicated for HIV patients with CD4 cells count < 200/mm³. In the near future, quantitative PCR could allow to diagnose early reactivation, to initiate preemptive therapy and to closely monitor the thera-peutic response. Due to the severe manifestations and prognos-is of Chagas disease in the immunocompromised host, two serologic tests must be performed in the patient with an history of residency in endemic countries.

Keywords *Trypanosoma cruzi* · Chagas disease · HIV · Transplantation · Reactivation · Treatment

Introduction

La maladie de Chagas (MC) est une infection parasitaire cau-sée par un protozoaire sanguicole, *Trypanosoma cruzi*. Son histoire naturelle est marquée par une évolution typique

G. Le Loup (✉)

Service des maladies infectieuses et tropicales,
clinique du voyage et des maladies tropicales,
hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France
e-mail : guillaume.le-loup@tnn.aphp.fr

K. Ibrahim · D. Malvy

Service des maladies tropicales, hôpital St-André,
CHU Bordeaux, France

G. Le Loup · K. Ibrahim · D. Malvy

Centre René-Labusquière (médecine et santé tropicales),
université Victor Segalen Bordeaux2, France

d'allure chronique et la constitution d'atteintes anatomiques cardiaques et digestives. L'intégrité de la réponse immunitaire cellulaire est déterminante dans le contrôle de l'infection et la constitution des lésions tissulaires. L'augmentation du recours à des traitements immunosuppresseurs, en particulier dans le cadre de la greffe d'organe solide, et la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont associées à l'émergence de formes cliniques graves chez le patient infecté par *T. cruzi*.

Un état d'immunodépression peut rendre compte de la survenue de formes bruyantes et sévères dès la phase aiguë de la maladie, volontiers exprimée par une défaillance cardiaque ou une encéphalite, alors que le patient au statut immunologique conservé n'exprime le plus souvent qu'un état fébrile ou reste asymptomatique. L'infection progresse ensuite vers une phase latente asymptomatique, dite encore indéterminée, avant d'évoluer, au terme de plusieurs années et chez 20 à 30 % de sujets infectés, vers la phase chronique symptomatique.

Au cours de la phase chronique de la maladie, le patient atteint d'immunodépression peut exprimer la forme spécifique et grave d'une réactivation. Cette situation est associée à un taux de létalité élevé et représente un enjeu en termes de prédiction, de diagnostic précoce et d'intervention thérapeutique. Son évolution est indépendante de la cause de l'immunodépression. La réactivation est définie par la positivité d'un examen parasitologique direct : QBC, frottis sanguin (formes trypanostigotes), examen de prélèvement de liquide de séreuse ou de biopsie tissulaire (formes amastigotes) et/ou par un critère clinique (méningo-encéphalite, myocardite, lésion cutanée).

Maladie de Chagas et infection par le VIH

La maladie de Chagas (MC) doit être évoquée chez un patient infecté par le VIH en zone de non-endémie dans plusieurs circonstances : lorsque ce patient est originaire ou bien a résidé dans les pays de la zone d'endémie d'Amérique centrale ou du Sud, y compris dans les grandes villes où ne s'observe pas de transmission vectorielle (utilisateurs de drogues intraveineuses, transfusés ou plus exceptionnellement greffés) [18]. L'identification de ces circonstances épidémiologiques doit conduire à la prescription de deux tests sérologiques de techniques et d'antigènes différents (ELISA, IFI) permettant d'affirmer le diagnostic et de discuter une démarche de prise en charge thérapeutique [31].

La principale manifestation de la MC chez le patient infecté par le VIH est la réactivation [15]. Chez le porteur du VIH, la réactivation de la MC est considérée comme une manifestation opportuniste et un événement classant pour le stade sida de la maladie.

Comme pour les autres patients immunodéprimés et atteints de MC, la réactivation correspond chez un patient

en phase chronique, à la mise en évidence d'une parasitémie (forme trypanostigote du parasite) par les examens parasitologiques directs, ou de nombreuses formes amastigotes dans un prélèvement tissulaire biopsique et/ou à la survenue de manifestations cliniques aiguës (principalement neurologiques ou cardiaques) secondaires à la multiplication parasitaire et à la lyse cellulaire. Une parasitémie de niveau élevé est prédictive du risque de survenue de réactivation. La mise en évidence d'une parasitémie par des examens indirects (hémocultures, xénodiagnostic en zone d'endémie) ne suffit pas à affirmer une réactivation. La place de la PCR quantitative, permettant de diagnostiquer une augmentation de la charge parasitaire avant la positivité de l'examen parasitologique direct, est en cours d'évaluation pour le diagnostic de la réactivation.

Le nombre de cas rapportés dans la littérature demeure peu élevé, témoignant de la probable rareté de cette manifestation opportuniste. La réactivation survient préférentiellement chez un patient masculin, d'âge moyen (33 ans dans la série de cas argentins [6]). Elle s'observe principalement, mais non exclusivement, chez des patients fortement immunodéprimés (taux de lymphocytes CD4+ circulants inférieur au seuil de 200/mm³), non traités ou dans les suites immédiates de l'inauguration d'un traitement antirétroviral. Dans certains cas, l'utilisation de drogues injectables semble l'unique mode de transmission identifié.

Le pronostic associé à la réactivation est sombre. Avant l'accès aux trithérapies antirétrovirales, la durée de survie d'un patient présentant une réactivation était évaluée à environ deux semaines. Depuis la mise en œuvre des trithérapies, des durées de survie prolongées (trois ou cinq ans) ont été rapportées [7,9]. Dans la série argentine de patients co-infectés et suivis de 1992 à 2007, le taux de mortalité globale était de 79 % [6].

La réactivation doit donc être systématiquement évoquée sur des arguments épidémiologiques et cliniques, et lorsqu'elle est suspectée, conduire à la mise en place en urgence d'une démarche diagnostique et thérapeutique.

Pathogénèse

Bien que la pathogénèse de la MC demeure mal connue, le rôle de l'immunité cellulaire a été mis en évidence dans le contrôle de l'infection en phase aiguë comme en phase chronique [11,12,14,20,29]. Lors de la phase aiguë, les antigènes parasitaires activent la voie Myd88 conduisant à la production de TNF-alpha et interleukine (IL)-12 qui déclenchent une réponse immunitaire de type Th1, avec production d'interféron (IFN)-gamma par les lymphocytes CD4 et CD8 activés. L'IFN-gamma est nécessaire à l'activation des macrophages et à la production d'oxyde nitrique (NO). En parallèle, des lymphocytes CD8+ et des anticorps lytiques

sont impliqués dans le contrôle de l'infection aiguë dans les modèles murins de la maladie.

À la phase chronique, des taux élevés de lymphocytes CD4⁺ et de lymphocytes CD8⁺ ont été mis en évidence dans le sang périphérique chez le patient présentant une forme dite « indéterminée » ou une forme cardiaque. Les cellules T activées, en particulier des CD8⁺, sont également une composante majeure de la réponse inflammatoire tissulaire, cardiaque ou digestive. Un taux d'IFN-gamma plus élevé a été retrouvé chez les patients chagasiques traités et guéris comparativement à celui des patients traités non guéris.

Un des mécanismes rendant compte de la progression de la forme indéterminée vers la forme symptomatique cardiaque chez le patient immunocompétent en phase chronique est une réaction inflammatoire sans contrôle et sans aboutissement, documentée par l'augmentation du taux circulant de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha et IFN-gamma) et une diminution de l'expression de la réponse anti-inflammatoire (IL-12). À l'inverse, chez le patient infecté par le VIH présentant une infection chronique à *T. cruzi*, le mécanisme de la réactivation est en relation avec une dysfonction de l'immunité à médiation cellulaire, caractérisée précocement par les anomalies quantitatives et qualitatives des lymphocytes CD4⁺ circulants et, plus tardivement, par les anomalies fonctionnelles des lymphocytes CD8⁺ de la lignée monocyte/macrophage et de la réponse immunitaire humorale. Comme dans le cas de l'infection par *Toxoplasma gondii*, la réactivation serait notamment en relation avec une baisse de la production d'IL-12 et d'IFN-gamma [21]. Dans un modèle expérimental murin [21], le profil évolutif de la MC a été comparé entre des souris déficientes en IFN-gamma et des souris déficientes en IL-12. En situation de déficit en IFN-gamma, la parasitémie et la charge parasitaire myocardique étaient plus élevées, la réaction inflammatoire était moindre et la mortalité plus précoce. En situation de déficit en IL-12, la parasitémie et la charge parasitaire myocardique étaient moindres, l'inflammation plus marquée et la mortalité plus tardive.

Un facteur iatrogène peut être surajouté à l'immunodépression induite par le VIH. Ainsi, dans la série rétrospective argentine, la réactivation de l'infection à *T. cruzi* était largement associée à l'administration de corticoïdes à dose élevée dans le cadre de la prise en charge d'une pneumocystose.

La diminution ou l'échappement du contrôle de l'infection par le système immunitaire conduisent à une multiplication intra-tissulaire des parasites, elle-même responsable de la lyse des cellules infectées, et à une augmentation de la parasitémie, jusqu'à une valeur seuil compatible avec sa détection à l'examen parasitologique direct.

Cependant, il n'y a pas de relation linéaire entre niveau de déficit immunitaire cellulaire (évalué par le taux de lymphocytes CD4⁺) et parasitémie. Si l'ensemble des patients infectés par le VIH présentent une parasitémie à

T. cruzi supérieure à celle des patients non infectés par le VIH, des réactivations peuvent être observées chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4⁺ supérieur à 200/mm³ et ne pas apparaître chez des patients fortement immunodéprimés. De plus, il n'y a pas de corrélation obligée entre parasitémie et lésions d'organe, des manifestations cliniques sévères pouvant apparaître chez des patients ayant une parasitémie rendue négative à l'examen direct [27,8].

Dans ce contexte, d'autres mécanismes pathogéniques peuvent être discutés, par analogie avec les réactivations rencontrées au cours de l'infection par *T. gondii*. La virulence de la souche parasitaire de *T. cruzi* infectante a été évaluée [4,5,16]. Chez le sujet immunocompétent, il n'a pas pu être objectivé à ce jour de lien entre type de souche parasitaire et expression clinique de la maladie. Dans le cas du patient infecté par le VIH, un neurotropisme de *T. cruzi* I a été récemment associé à l'installation d'une réactivation d'évolution rapidement fatale chez un patient infecté par de multiples isolats de *T. cruzi* objectivés et typés à partir de l'examen du sang périphérique. Également, par analogie avec l'infection par *T. gondii*, le rôle d'une co-infection a été évoqué dans le déclenchement de la réactivation. Dans la série argentine, six patients (parmi 15) présentant une réactivation étaient atteints d'une autre infection opportuniste simultanée.

Anatomopathologie

Les deux principales manifestations de la réactivation chez le patient infecté par le VIH sont la méningo-encéphalite et la myocardite [1].

Dans le cas de la méningo-encéphalite, les lésions retrouvées sont mal délimitées, d'une taille de plusieurs centimètres, préférentiellement situées dans la substance blanche, le cervelet ou le tronc cérébral. L'aspect est nécrotique et hémorragique avec présence de nodules dans la microglie et d'un exsudat à prédominance de macrophages et de lymphocytes. Des polynucléaires neutrophiles sont également présents dans le tissu nerveux et les espaces périvasculaires. Des formes amastigotes du parasite sont retrouvées en abondance au sein des astrocytes. Une inflammation des leptoméniges est associée aux lésions précédentes.

Dans le cas de la myocardite, l'examen histologique retrouve un exsudat inflammatoire à cellules mononucléées prédominantes au sein du myocarde et la présence d'innombrables formes amastigotes dans les cellules myocardiques. S'y associe une inflammation aiguë de l'épicarde, de l'endocarde et du système de conduction intramyocardique. Des trypomastigotes peuvent être retrouvés en grande quantité au sein du liquide péricardique.

Manifestations cliniques et prise en charge

Plusieurs situations cliniques peuvent être distinguées en zone de non-endémie. La conduite à tenir pour chacune de ces situations est présentée dans l'algorithme N°1 (Fig. 1).

La principale situation est la réactivation de la maladie de Chagas se manifestant par une méningo-encéphalite fébrile, une myocardite aiguë ou leur association [6,17,25,26,28].

Dans le cas de la méningo-encéphalite fébrile chez le patient infecté par le VIH, le tableau clinique comporte, isolés ou associés, des céphalées, un syndrome méningé, un déficit sensitivo-moteur, des convulsions, une apathie, une désorientation temporo-spatiale, des troubles de la conscience traduisant une hypertension intra-crânienne. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

La démarche diagnostique associe l'imagerie médicale à la recherche du parasite dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

L'examen tomodensitométrique retrouve des lésions uniques ou multiples hypodenses, avec rehaussement périphérique correspondant aux foyers de nécrose hémorragique, plus particulièrement au sein de la substance blanche péri-corticale, du cervelet et du tronc cérébral. L'IRM met en évidence des images de lésions expansives hétérogènes avec effet de masse, hypodense en T1 et hyperdense en séquence T2 et Flair, avec une prise de contraste périphérique irrégulière après injection de gadolinium [24].

La ponction lombaire, lorsqu'elle n'est pas contre-indiquée, permet l'examen du liquide céphalo-rachidien avec une cellulorachie jusqu'à un taux de 100 lymphocytes par mm³, une normoglycorachie, une hyperprotéinorachie et, fréquemment à l'examen direct, des trypanostigotes.

Le diagnostic de réactivation est posé devant le tableau clinique neurologique et/ou la présence de parasite à l'examen direct du sang circulant ou du liquide céphalo-rachidien.

Le tableau de myocardite, isolée (jusqu'à 50 % des épisodes de réactivation dans la série de cas brésilienne) ou associée à la méningo-encéphalite, peut se manifester par un tableau d'insuffisance cardiaque globale d'installation brutale ou plus insidieuse, des troubles du rythme ou de la conduction menaçant le pronostic vital, parfois une péricardite évoluant vers un tableau d'insuffisance cardiaque droite. La prescription du dosage du BNP (*brain natriuretic peptide*), des troponines, de la TSH tout particulièrement chez le patient d'origine bolivienne, la réalisation d'un ECG 12 dérivations, d'un holter ECG et d'une échographie cardiaque précisent le degré d'atteinte cardiaque et complète celle de l'examen parasitologique.

En cas de négativité de celui-ci, le diagnostic peut-être porté par une biopsie myocardique, mais la place de cet examen en zone de non-endémie, compte tenu de la rareté de réalisation du geste et des risques qui lui sont associés, est mal évaluée et très probablement limitée. Un traitement

symptomatique cardiologique sera mis en place en urgence.

Des cas de réactivation avec des manifestations cliniques gastriques, péritonéales, cutanées ont été décrits, mais restent exceptionnels [22].

L'évocation du diagnostic impose, compte tenu de son pronostic défavorable, de débiter un traitement antiparasitaire par benznidazole ou nifurtimox, aux doses et durées indiquées chez le patient immunocompétent.

Le diagnostic différentiel de céphalées fébriles, déficits, syndromes confusionnels ou troubles de la conscience, de même que celui des lésions focales à l'imagerie cérébrale, est assez large chez le patient infecté par le VIH (toxoplasme, lymphome, LEMP, cryptococcose, encéphalite herpétique). Le principal diagnostic différentiel est la toxoplasme, chez un patient présentant une immunodépression profonde (moins de 100 CD4+ dans 80 % des cas) et une sérologie antitoxoplasmique positive, d'autant que la toxoplasme cérébrale de l'immunodéprimé peut être associée à une myocardite ou à une péricardite [32]. Le doute diagnostique ou la suspicion d'une co-infection toxoplasmetrypanosome correspond à la seconde situation décrite dans l'algorithme. Dans cette situation, il est souhaitable de commencer en urgence, sans attendre les résultats d'une éventuelle biopsie stéréotaxique, un traitement antiparasitaire dirigé contre les deux infections.

Dans ces différentes situations, le traitement antiparasitaire sera complété par une prophylaxie secondaire, fondée sur l'administration de benznidazole à la posologie de cinq mg/kg/j en trois prises par jour, trois jours par semaine, maintenue tant que le patient présente des taux de lymphocytes CD4+ inférieurs au seuil de 200/mm³ et jusqu'à six mois après que ceux-ci soient restés supérieurs au seuil de 200/mm³. Enfin, un traitement par antirétroviraux sera commencé ou adapté et différentes prophylaxies primaires pourront être mises en route selon le niveau d'immunodépression.

Deux autres situations cliniques possibles sont présentées dans l'algorithme (Fig. 1).

Il peut s'agir d'une maladie de Chagas chronique chez un patient séropositif pour le VIH en l'absence de réactivation. Dans ce cas, la présentation clinique et la conduite à tenir ne diffèrent pas de celle de l'immunocompétent. La forme peut être dite « indéterminée », c'est-à-dire caractérisée par l'absence de signes, symptômes ou lésions décelables à l'ECG et à la radiographie de thorax. Au sein de cette catégorie de patients, il sera important d'identifier par échographie cardiaque, voire IRM myocardique, et par coloscanner et/ou manométrie oesophagiennes, des lésions débutantes témoignant de formes évolutives de la maladie et justifiant une surveillance rapprochée. La forme peut être également cardiaque ou digestive, si des manifestations cliniques ou paracliniques sont présentes (cf. prise en charge de

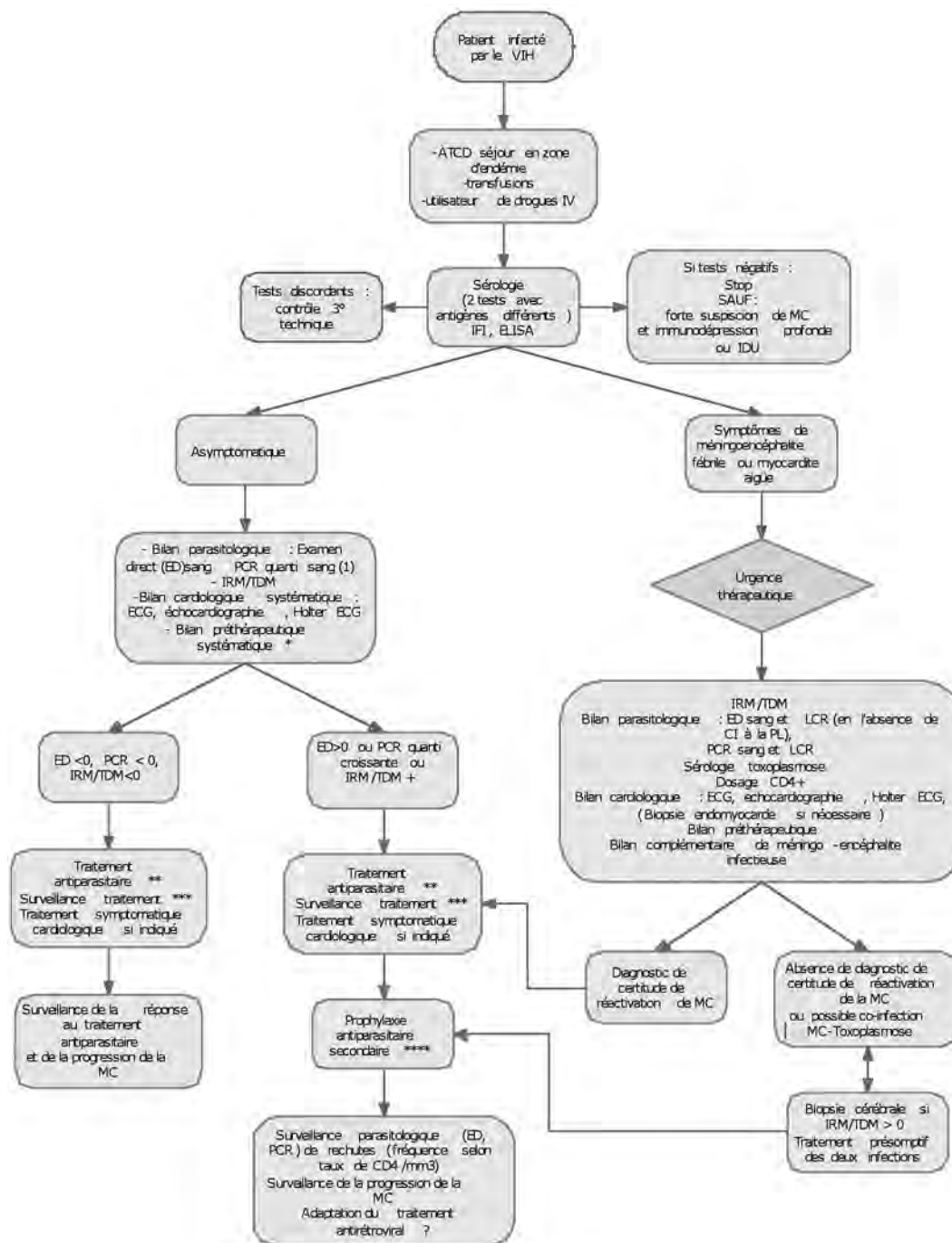


Fig. 1 Algorithme 1. Algorithme de prise en charge du patient co-infecté par *Trypanosoma cruzi* et par le VIH. G. Leloup, K. Ibrahim et D. Malvy

(1) Place de la PCR quantitative à valider * bilan préthérapeutique : NFS plaquettes, Bilan hépatique, créatinémie, BHCG si grossesse possible. ** traitement anti-parasitaire : benznidazole : traitement de 60 jours, trois prises quotidiennes après les repas : enfant : 7,5 mg/kg/j ; adulte : cinq mg/kg/j nifurtimox : traitement de 60 jours, en trois prises quotidiennes pendant les repas : enfant : 10-12 mg/kg/j ; adulte : 8-10 mg/kg/j *** suivi au cours du traitement : - examen clinique toutes les deux semaines (recherche de manifestations allergiques, aguesie, neuropathie périphérique dose-dépendante) - bilan biologique (NFS plaquettes, bilan hépatique, créatinémie) toutes les deux semaines **** prophylaxie secondaire : benznidazole 5 mg/kg trois fois par semaine si lymphocytes CD4 < 200/mm³

l'immunocompétent). Dans tous les cas, il paraît aujourd'hui légitime de proposer un traitement antiparasitaire au patient infecté par le VIH en phase chronique, en l'absence d'une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère, ou de manifestations digestives évoluées.

Enfin, la dernière situation clinique envisageable est celle d'une réactivation mise en évidence dans les examens parasitologiques directs avant d'être symptomatique sur le plan clinique. Cette situation, fréquente chez le patient greffé et infecté par *T. cruzi*, pourrait être observée chez un patient co-infecté connu et suivi de manière rapprochée, compte tenu d'une immunodépression avancée. Dans cette situation, le traitement antiparasitaire et la chimioprophylaxie secondaire sont indiqués.

Maladie de Chagas et greffe de moelle osseuse ou d'organe solide

Chez le greffé, la survenue d'une forme grave rend compte de trois situations principales :

- réactivation de la MC chez un receveur infecté (en fait, infection aiguë d'un greffon non infecté avec dissémination chez un patient déjà infecté) ;
- transmission par transfusion sanguine de sang contaminé chez un patient transplanté ;
- transmission du parasite *de novo* par transplantation d'organe (en particulier de cœur) chez un receveur séronégatif à *T. cruzi* avec risque spécifique en rapport avec l'immunodépression.

Les deux dernières situations sont en pratique non attendues en France, dans la mesure où la sécurité transfusionnelle comporte la systématisation du dépistage et l'exclusion du don de sang des sujets avec MC et des sujets nés (ou dont la mère est née) en pays d'endémie ou qui y ont séjourné, à plus forte raison s'ils y ont reçu une transfusion. D'autre part, la réalisation de tests sérologiques de la MC pour les donneurs et receveurs d'organes est obligatoire.

Par contre, en Amérique latine, la situation parfois consentie d'un risque potentiel de transmission au cours d'une transplantation d'organe d'un éventuel donneur infecté (de contre-indication absolue attendue lorsque le cœur est transplanté) impose un suivi sérologique et parasitologique (hebdomadaire le premier mois suivant la greffe, bimensuel les trois mois suivants et mensuel ensuite) en vue d'un diagnostic précoce et de la mise en route d'un traitement spécifique [13,19,10].

Le risque de réactivation n'est pas le même chez l'ensemble des patients atteints de MC et immunodéprimés. Comme dans le cadre de l'immunodépression associée à la

co-infection par le VIH, il est possible que les caractéristiques intrinsèques de certaines souches infectantes en soient déterminantes [23].

La réactivation est la plus fréquente en cas de transplantation cardiaque, avec un taux d'incidence allant de 20 à 30 % selon les séries [3,19]. Elle est la plus élevée au cours de la première année suivant la transplantation compte tenu de la profondeur de l'immunodépression iatrogène [19,30]. La manifestation inaugurale n'est pas obligatoirement celle d'une myocardite aiguë, laquelle est souvent associée à un rejet [8]. Les patients atteints de cardiopathie chagasique et candidats à la greffe sont donc vulnérables vis-à-vis à la fois du risque de réactivation et du risque de rejet [3,8,19]. Le recours à un traitement prophylactique pré- et post-transplantation par benznidazole est indiqué chez le transplanté cardiaque atteint de MC. Chez les autres receveurs, le traitement est impératif en situation d'objectivation d'une réactivation.

Parmi les méthodes de diagnostic, les méthodes parasitologiques sont de choix au cours de la phase aiguë (frottis, micro-hématocrite). Les méthodes sérologiques actuellement disponibles (Elisa, IFI) sont requises pour le diagnostic de la MC lors de la phase chronique. Elles sont de performance limitée compte tenu du risque de réaction croisée (faux positifs) avec d'autres infections (leishmaniose, paludisme, tréponématoses). Leur performance intrinsèque reste comparable en fonction du statut immunitaire, sauf chez le receveur infecté au cours de la greffe avec un retard d'apparition des anticorps spécifiques, mais cette situation ne doit pas concerner les pays non-endémiques.

Deux résultats positifs obtenus par deux méthodes distinctes sont nécessaires pour un diagnostic sérologique de confirmation (algorithme N°2 – Fig. 2). Le développement de tests utilisant des antigènes de *T. cruzi* sécrétés ou excrétés (ELISA, WB) ou des protéines recombinantes (immunoblot, immuno-chromatographie) devrait améliorer la performance du diagnostic sérologique, en particulier en situation de discordance des résultats. Le diagnostic et le bilan d'extension d'une réactivation posent des contraintes comparables à celles rencontrées chez le patient VIH co-infecté. Le développement d'outils de diagnostic moléculaire (*polymerase chain reaction*, PCR) de performance plus élevée que l'examen microscopique devrait améliorer le rendement de la procédure diagnostique parasitologique [13, 19, 2]. Ils devraient également améliorer le diagnostic lors des phases aiguë et chronique (en l'occurrence lorsque la parasitémie est basse). Le bilan paraclinique du diagnostic de réactivation est orienté et structuré (algorithme N°2 – Fig. 2). La place d'actes invasifs comme la biopsie cardiaque est certainement à discuter et à confirmer.

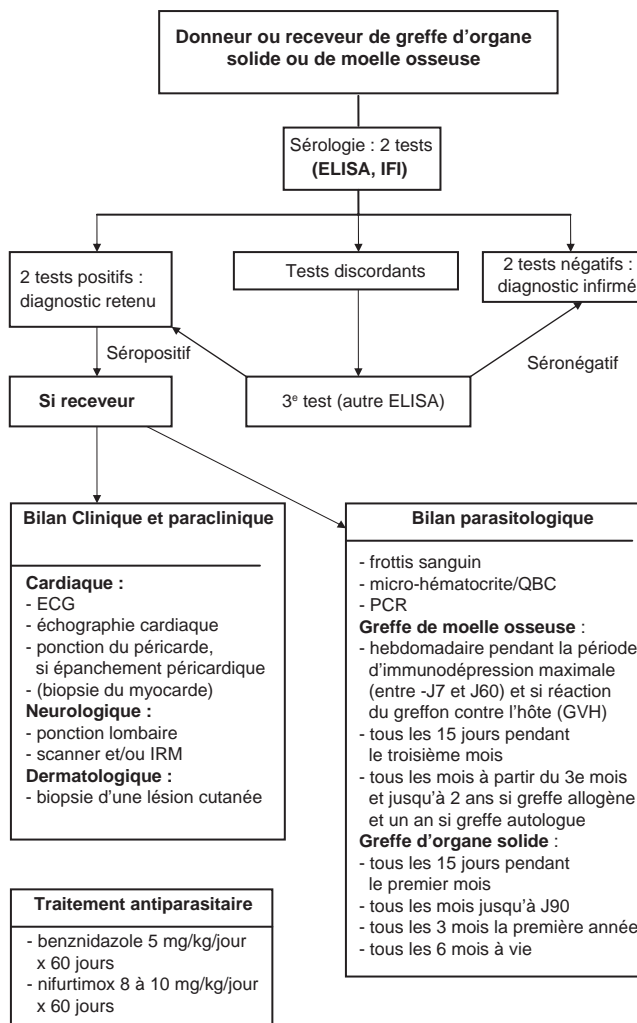


Fig. 2 Algorithme de conduite à tenir – Diagnostic et thérapeutique : Maladie de Chagas et immunodépression. K. Ibrahim, G. Le loup & D. Malvy

Les médicaments antiparasitaires et leurs effets indésirables

La conduite du traitement antiparasitaire pose plusieurs problèmes, notamment liés aux effets indésirables des médicaments et aux difficultés d'observance qui en découlent. Ces difficultés peuvent être majorées chez le patient VIH+ traité par association d'antirétroviraux et/ou bénéficiant d'une prophylaxie primaire ou secondaire contre les microorganismes responsables d'infections opportunistes, en raison de la similitude de plusieurs effets indésirables.

Le nifurtimox est un nitrofurane trypanocide utilisé depuis les années 1970. Son mécanisme d'action serait double : d'une part, toxicité sur l'ADN parasite et, d'autre part, formation et accumulation d'anion superoxyde, de peroxyde d'hydrogène et de radicaux hydroperoxydes toxiques pour le trypanosome, en tant qu'espèce déficitaire en

enzymes protectrices vis-à-vis du choc oxydant, telles que catalase et peroxydase. Bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, le nifurtimox est rapidement métabolisé au niveau du foie. Environ 5 % du médicament est éliminé par voie rénale. La concentration sérique et tissulaire du nifurtimox est basse après absorption orale. Le pic est atteint en deux heures, la demi-vie d'élimination est d'environ trois heures. Chez l'insuffisant rénal (chronique), la concentration sérique maximale est nettement augmentée, probablement en rapport avec une diminution du métabolisme hépatique secondaire à l'insuffisance rénale.

Le benznidazole est un nitroimidazole trypanocide dont le mode d'action est mal connu. Sa toxicité parasitaire serait en relation avec la libération de radicaux libres oxygénés et l'inhibition de la synthèse d'ARN. Il est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Le pic sérique est atteint en trois à quatre heures ; la demi-vie est d'environ 12 heures. Il est éliminé à environ 70 % dans les urines et 30 % dans les selles.

Le nifurtimox peut provoquer une anorexie et une perte pondérale, des manifestations gastro-intestinales (nausée, vomissements, diarrhée) ou neuro-psychiatriques. Des troubles du sommeil et une irritabilité ont été rapportés. L'apparition d'une neuropathie périphérique doit faire interrompre le traitement. Cependant les essais récents menés dans le traitement de la trypanosomose humaine africaine sont en faveur d'une bonne tolérance du médicament.

Les effets indésirables du benznidazole sont de trois types principaux :

- les réactions d'hypersensibilité. Ce sont les événements les plus fréquents. Ils sont indépendants de la dose administrée et apparaissent typiquement entre le septième et le dixième jour de traitement. Ils se manifestent par l'installation d'un érythème maculo-papuleux polymorphe prurigineux, avec desquamation secondaire et d'évolution sans séquelle. Le tableau peut être plus sévère, associant à la dermatite une fièvre et des adénopathies et réalisant les critères du DRESS syndrome (acronyme de *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Signs*). Les formes modérées répondent aux antihistaminiques et aux corticoïdes systémiques administrés per os ou par voie intraveineuse et n'imposent pas l'arrêt du traitement antiparasitaire. Les formes fébriles sévères justifient l'hospitalisation et l'interruption du médicament. Un traitement par abacavir, névirapine, efavirenz, maraviroc et surtout par triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP/SMX) peut poser un problème de diagnostic différentiel en terme d'imputabilité ;
- la toxicité médullaire. Elle est rare et se traduit par la constitution entre le 20^e et le 30^e jour de traitement d'une leucopénie, d'une neutropénie et d'une agranulocytose. Elle impose l'arrêt immédiat du médicament, et la prise en charge d'éventuelles complications associées.

Un traitement concomitant par TMP/SMX, zidovudine, ganciclovir ou valganciclovir, pyriméthamine, pentamidine, ribavirine ou amphotéricine B impose une vigilance et une surveillance particulières ;

- une neuropathie périphérique peut apparaître plus volontiers en fin de traitement, mais des manifestations précoces sont possibles. Elle est dose-dépendante et la récupération s'effectue en plusieurs mois. Les caractéristiques sont celles de paresthésies atteignant fréquemment la plante des pieds (voire constituant une neuropathie en chaussette), plus rarement la paume des mains. Une agueusie peut être observée. La neuropathie périphérique impose également l'arrêt du traitement et le recours éventuel aux analgésiques adaptés aux douleurs neurogènes et aux corticostéroïdes. Les effets les plus sévères apparaissent au-delà d'une dose totale cumulée de 18 g. En cas d'introduction ou de poursuite d'un traitement antirétroviral, la zidovudine (ainsi que de manière formelle la didanosine voire la stavudine) sera de préférence évitée.

Conclusion

De nombreuses questions relatives à la pathogenèse des manifestations de la maladie de Chagas chez l'immuno-déprimé, à la place de la PCR dans le diagnostic et le suivi du patient en pré- et post-traitement, et à la conduite du traitement demeurent sans réponse à ce jour. En particulier, les modalités du traitement (supériorité de l'activité d'un médicament antiparasitaire, intérêt d'une combinaison des deux médicaments, utilité d'un re-traitement en cas d'échec du premier) demeurent débattues tant chez l'immunodéprimé que chez l'immunocompétent, faute d'essais cliniques.

L'intérêt récent des décideurs de santé publique en zone d'endémie et en zone de non-endémie pour cette maladie jusqu'à présent négligée crée des opportunités de recherche qui doivent être reconnues et saisies pour améliorer les outils diagnostiques et thérapeutiques à la disposition du clinicien.

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

Références

1. Anonyme (2006) Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of the *Trypanosoma cruzi*: human immunodeficiency virus co-infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 39:392-415
2. Benvenuti LA, Roggerio A, Sambiase NV et al (2005) Polymerase chain reaction in endo-myocardial biopsies for monitoring reactivation of Chagas' disease in heart transplantation: a case report and review of the literature. *Cardiovasc Pathol* 14:265-68
3. Bestetti RB, Cury PM, Theodoropoulos TA, Villafanha D (2004) *Trypanosoma cruzi* myocardial infection reactivation presenting as complete atrioventricular block in a Chagas' heart transplant recipient. *Cardiovasc Pathol* 13:323-6
4. Burgos JM, Begher SB, Freitas JM et al (2005) Molecular diagnosis and typing of *Trypanosoma cruzi* populations and lineages in cerebral Chagas disease in a patient with AIDS. *Am J Trop Med Hyg* 73:1016-8
5. Burgos JM, Begher S, Silva HM et al (2008) Molecular identification of *Trypanosoma cruzi* I tropism for central nervous system in Chagas reactivation due to AIDS. *Am J Trop Med Hyg* 78:294-7
6. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J et al (2008) Reactivation of Chagas' disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis* 12:587-92
7. Corti M, Yampolsky C (2006) Prolonged survival and immune reconstitution after chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Soc Bras Med Trop* 39:85-8
8. De Carvalho VB, Souza EF, Vila JH, et al (1996) Heart transplantation in Chagas' disease: 10 years after the initial experience. *Circulation* 94:1815-7
9. Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M et al (2009) Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis* 9:324-30
10. Dictor M, Sinagara A, Veron MT et al (1998) Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant* 21:391-3
11. Dutra WO, Gollob KJ (2008) Current concepts in immunoregulation and pathology of human Chagas' disease. *Curr Opin Infect Dis* 21:287-92
12. Dutra WO, Rocha MO, Teixeira MM (2005) The clinical immunology of human Chagas' disease. *Trends Parasitol* 21:581-7
13. Ferreira MS, Borges AS (2002) Some aspects of protozoan infections in immuno-compromised patients-a review. *Mém Inst Oswaldo Cruz* 97:443-57
14. Golgher D, Gazzinelli RT (2004) Innate and acquired immunity in the pathogenesis of Chagas' disease. *Autoimmunity* 37:399-409
15. Karp CL, Colebunders R (2006) An approach to the patient with HIV and coinfecting tropical infectious diseases. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (Eds). *Tropical Infectious Diseases: principles, pathogens and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone p. 1642-684
16. Lages-Silva E, Ramirez LE, Silva-Vergara ML, Chiari E (2002) Chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: diagnosis, follow-up, and genetic characterization of *Trypanosoma cruzi*. *Clin Infect Dis* 34:118-23
17. Lambert N, Mehta B, Walters R, Eron JJ (2006) Chagasic encephalitis as the initial manifestation of AIDS. *Ann Intern Med* 144:941-3
18. Le Loup G, Lescure X, Develoux M, Pialoux G (2009) La maladie de Chagas : présentations cliniques et prise en charge thérapeutique. *Presse Med* (sous presse)
19. Martin-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R et al (2008) Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev* 21:60-96
20. Martin D, Tarleton R (2004) Generation, specificity, and function of CD8+ T cells in *Trypanosoma cruzi* infection. *Immunol Rev* 201:304-17
21. Michailowski V, Silva NS, Rocha CD et al (2001) Pivotal role of interleukin-12 and interferon-gamma axis in controlling tissue parasitism and inflammation in the heart and central nervous

- system during *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Pathol* 159:1723–33
22. Oelemann W, Velásquez JN, Carnevale S et al (2000) Intestinal Chagas' disease in patients with AIDS. *AIDS* 14:1072–3
 23. Pereira ME, Santos LM, Arango MS, Brener Z (1996) Recrudescence induced by cyclophosphamide of chronic *Trypanosoma cruzi* infection in mice is influenced by the parasite strain. *Mém Inst Oswaldo Cruz* 91:71–4
 24. Pittella JE (2009) Central nervous system involvement in Chagas disease: a hundred-year-old history. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103:973–8 In press
 25. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH (1998) Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis* 26:177–9
 26. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA et al (1998) Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg* 59:784–6
 27. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV et al (2002) *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas' disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis* 186:872–575
 28. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV et al (2007) Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol* 101:31–50
 29. Tarleton RL (2007) Immune system recognition of *Trypanosoma cruzi*. *Curr Opin Immunol* 19:430–4
 30. Tomimuri-Yamashita J, Deps PD, Almeida DR et al (1997) Cutaneous manifestation of Chagas' disease after heart transplantation: successful treatment with allopurinol. *Br J Dermatol* 13:626–30
 31. WHO (2002) *Control of Chagas disease. Technical report series 905*. Geneva, Swiss, World Health Organization,
 32. Yoo TW, Mlikotic A, Cornford ME, Beck CK (2004) Concurrent cerebral American trypanosomiasis and toxoplasmosis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 39:e30–34