

Conclusions de l'atelier de consensus organisé par la Société de pathologie exotique sur la maladie de Chagas en zone non endémique le 26 juin 2009

Conclusion of the consensus workshop organized by the "Société de pathologie exotique" about the Chagas disease in non-endemic areas (26 June 2009, Paris, France)

Société de pathologie exotique

© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2009

Dépistage

La zone d'endémie de la maladie de Chagas recouvre l'Amérique centrale et du Sud, y compris le Mexique et la Guyane, à l'exclusion des Caraïbes.

La prévalence de la maladie varie d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays.

Les groupes à risque de maladie de Chagas en France métropolitaine sont :

- les enfants de mère sud-américaine ;
- les immigrants des zones d'endémie en situation irrégulière ou non ;
- les Guyanais en métropole ;
- les expatriés, les voyageurs et leurs enfants ayant séjourné en zone d'endémie.

Donneurs de sang et d'organes

Les donneurs de sang ou d'organes originaires d'une zone d'endémie, ou nés de mère originaire des mêmes régions, ou ayant résidé ou voyagé en zone d'endémie bénéficient déjà d'un dépistage systématique :

- suivant les données scientifiques actuellement disponibles, l'atelier recommande de maintenir deux tests de principes antigéniques différents pour le dépistage des donneurs de sang ou d'organes à risque ;
- un dépistage ciblé des voyageurs pour diminuer le nombre de sujets à tester ne semble pas réaliste, compte tenu du temps nécessaire pour l'entretien, et ne peut pour l'instant être retenu ;

- le dépistage systématique des voyageurs ayant séjourné en zone d'endémie devrait faire l'objet d'une analyse bénéfice/risque pour éclairer la décision des autorités sanitaires.

Maladie de Chagas congénitale

Depuis la mise en place du dépistage systématique des donneurs de sang et d'organes, l'infection congénitale par *Trypanosoma cruzi* est la principale voie de transmission en France métropolitaine et son incidence pourrait atteindre 1/1 000 naissances « exposées ».

Toutes les femmes enceintes nées en Amérique latine devraient bénéficier, pendant leur grossesse en France, d'un dépistage sérologique systématique de la maladie de Chagas par la combinaison de deux tests de principes différents basés sur des antigènes natifs ou recombinants (Elisa, IFI ou TDR) lors des visites prénatales ou au moment de l'accouchement.

Tous les nouveau-nés de femmes ayant une sérologie positive pour la maladie de Chagas ont un risque d'infection congénitale par *T. cruzi* (même s'ils sont asymptomatiques) et doivent bénéficier d'une recherche de parasites sanguins depuis la naissance jusqu'à l'âge de deux mois (microhémato-crite et/ou PCR) et/ou des anticorps anti-*T. cruzi* d'origine non maternelle à partir du neuvième mois de vie.

La présence de parasites dès la naissance ou d'une sérologie positive après neuf mois impose le traitement.

Un résultat négatif confirmé après le neuvième mois de vie permet d'exclure le diagnostic de maladie de Chagas congénitale.

Un dépistage sérologique doit être pratiqué pour tous les frères et sœurs des nourrissons nés de mères infectées.

Immigrants et voyageurs asymptomatiques

Les dépistés asymptomatiques doivent être adressés à un médecin spécialisé pour confirmation diagnostique et

traitement si nécessaire en s'appuyant sur un réseau comprenant notamment des pédiatres, infectiologues, obstétriciens, cardiologues, neurologues, gastroentérologues.

Les enfants nés en zone d'endémie ou nés en France de mère sud-américaine devraient se voir proposer systématiquement un dépistage de la maladie de Chagas.

Les femmes en âge de procréer originaires d'une zone d'endémie devraient se voir proposer systématiquement un dépistage lors de la première consultation médicale ou obstétricale en France.

Les Guyanais résidents ou de passage en France métropolitaine, au même titre que les autres personnes originaires de la zone d'endémie, doivent se voir proposer systématiquement un dépistage à l'occasion d'une consultation médicale ou obstétricale.

Tous les cas douteux ou de discordance entre deux tests de dépistage, en plus des cas positifs, doivent faire entrer dans une démarche diagnostique.

Diagnostic clinique et biologique

Maladie de Chagas aiguë ou réactivée

Diagnostic clinique

L'évolution naturelle de l'infection peut être totalement asymptomatique, se manifester par une symptomatologie clinique lors de sa phase aiguë (30 % des infectés) ou par des complications apparues au décours de la phase chronique.

La présence de chacun des signes cliniques (fièvre, œdème bipalpébral, bi- ou unilatéral, chagome d'inoculation, exanthème, œdèmes localisés, adénopathies, hépatosplénomégalie, myalgies, arthralgies, asthénie, douleurs abdominales, diarrhée, dyspnée) est inconstante et/ou dépendante des modalités de transmission.

Des manifestations plus graves peuvent survenir, surtout chez le jeune enfant, cardiaques (péricardite, myocardite, insuffisance cardiaque aiguë), ou plus rarement neurologiques (méningoencéphalite aiguë), mais également à tout âge, notamment en cas d'infections par voie orale.

L'hypothèse diagnostique d'une maladie de Chagas doit être envisagée en présence d'une symptomatologie évocatrice :

- chez un patient originaire d'Amérique latine ;
- né d'une mère originaire d'Amérique latine ;
- chez un touriste qui y a séjourné, quelles que soient l'ancienneté et la durée du séjour.

On doit également évaluer la probabilité de la maladie en fonction :

- du lieu de vie en Amérique latine (zone urbaine/rurale, type d'habitat) ;

- des antécédents médicaux, personnels et familiaux du patient ;
- des activités pratiquées par les touristes (écotourisme, camping, vie chez l'habitant...).

La durée d'incubation doit être prise en compte dans l'argumentation diagnostique :

- 7 à 28 jours dans la forme à transmission vectorielle ;
- 28 à 116 jours en cas de transmission par transfusion ;
- 5 jours seulement en moyenne dans les infections par voie orale.

On doit distinguer parmi les signes cliniques d'appel :

- la fièvre qui est le plus fréquent, d'une durée en règle supérieure à 20 jours ;
- la myocardite qui est le plus évocateur pour les cas importés ;
- l'œdème bipalpébral unilatéral (présent dans 20 % des cas seulement) qui est le plus spécifique.

La maladie de Chagas peut présenter une forme d'évolution suraiguë dans certains cas de transmission congénitale, d'infections accidentelles ou contractées par voie orale, ou lors d'une réactivation survenant chez un immunodéficitaire (VIH/sida, traitements immunosuppresseurs).

Ces formes peuvent se manifester par une insuffisance cardiaque aiguë, un syndrome de détresse respiratoire ou par une méningoencéphalite d'apparition brutale, diffuse ou focale, cette dernière survenant essentiellement chez les sidéens sous forme de chagomes intracérébraux (diagnostic différentiel avec la toxoplasmose).

Diagnostic biologique

La recherche directe de parasites dans le sang par des techniques parasitologiques conventionnelles reste une étape nécessaire, car leur positivité permet de faire la différence entre formes aiguës ou réactivation versus formes chroniques.

Un diagnostic différentiel peut théoriquement se poser avec *Trypanosoma rangeli* que l'on peut retrouver dans certains pays d'Amérique latine.

Un frottis et une goutte épaisse peuvent être réalisés : leur sensibilité est élevée si le prélèvement est réalisé au moment du pic de parasitémie.

Des techniques de concentration doivent systématiquement être associées : QBC, microhématocrite, méthode de Strout (= double centrifugation) ou triple centrifugation.

La culture, malgré le délai de rendu du résultat, peut avoir un intérêt, notamment pour confirmer le diagnostic.

La PCR peut aussi avoir un intérêt en complément des techniques conventionnelles et dans le suivi des greffes à risque, car elle se positive souvent avant l'apparition de la parasitémie. Mais, pour qu'elle garde cet intérêt, il faut

qu'elle puisse être réalisée « au coup par coup » avec un résultat rendu dans les 24 heures suivant la réception de l'échantillon. Elle est actuellement disponible en France métropolitaine à la Pitié-Salpêtrière à Paris et au laboratoire de l'Établissement français du sang de Tours.

Les examens sérologiques (Elisa, IFI) dont la négativité est attendue en début de phase aiguë serviront à mettre en évidence une séroconversion ultérieure.

Étant donné le petit nombre actuel de demandes, il est préférable de regrouper la sérologie et la PCR dans quelques laboratoires référents et de conseiller aux autres laboratoires français de leur confier leurs prélèvements.

Maladie de Chagas en phase chronique

Diagnostic clinique

À sa phase d'évolution chronique, l'infection chagassique reste le plus souvent (50-60 % des cas) asymptomatique (phase chronique dite indéterminée), mais elle peut aussi évoluer après plusieurs mois, années ou décennies vers des complications cardiaques (20-30 % des cas), digestives (5-10 % des cas) et neurologiques (< 3 % des cas).

En cas de diagnostic biologique positif, le recours à un cardiologue référent permet un bilan cardiaque (ECG, échocardiographie, Holter ECG, radiographie cardiopulmonaire) et la recherche des facteurs de risque cardiovasculaires associés.

Le recours à un gastroentérologue référent permet un bilan digestif (transit œsophagien, lavement baryté ou coloscanner), plus particulièrement chez les sujets originaires des pays du Cône Sud.

En cas de complications cardiaques, digestives ou neurologiques, un bilan exhaustif de l'atteinte organique doit être pratiqué avant toute décision thérapeutique.

Diagnostic biologique

En première intention et lorsque cela est possible (en fonction de l'expérience et de l'activité du laboratoire), il convient d'utiliser une technique Elisa et une IFI ou, si celle-ci n'est pas disponible, d'utiliser deux Elisa basées sur des préparations antigéniques différentes.

En cas de discordance, le dialogue entre le biologiste et le clinicien est indispensable, et les tests doivent être répétés systématiquement (idéalement sur de nouveaux prélèvements).

Le recours à une troisième technique sérologique est nécessaire.

Le troisième test peut être un test IFI ou un test Elisa de composition antigénique différente des premiers, en fonction des tests réalisés en première intention.

La PCR peut également être utilisée en cas de discordance.

À l'avenir, les tests de diagnostic rapide pourraient trouver leur place en tant que troisième technique, mais leurs performances doivent encore être améliorées et mieux étudiées pour le diagnostic.

Une investigation biologique de son entourage (fratrie ou personnes ayant partagé en pays endémique les mêmes conditions de vie) doit être proposée à la personne infectée.

Le rendu des résultats biologiques positifs doit se faire à l'occasion d'une consultation individuelle permettant de délivrer une information adaptée.

Prise en charge, traitement et suivi

L'efficacité thérapeutique est variable en fonction des situations :

- proche de 100 % dans la maladie de Chagas congénitale et accidentelle (transfusion, piqûre) ;
- supérieur à 90 % pour la phase aiguë ;
- comprise entre 60 et 70 % chez l'enfant de moins de 12 ans en phase chronique ;
- faible en phase chronique :
 - de 30 à 60 % pour une infection évoluant depuis moins de 12 ans ;
 - de 20 à 30 % au-delà.

Les effets indésirables des médicaments (digestifs, immunoallergiques, neurologiques, neuropsychiques, hématopoïétiques) apparaissent et s'aggravent avec l'âge.

Chez l'adulte, il n'y a pas de critères de guérison disponibles à court terme et indiscutables en l'absence de séroréversion stable pendant cinq ans.

Une longue période d'observation postthérapeutique est donc nécessaire pour détecter l'apparition d'éventuelles complications.

Maladie de Chagas congénitale

Les enfants atteints de maladie de Chagas congénitale doivent bénéficier d'un traitement d'un à deux mois, soit par benznidazole (Lafepe Benznidazol[®]), soit par nifurtimox (Lampit[®]) qui sont de délivrance hospitalière exclusive.

Le traitement sera institué dans un centre spécialisé et poursuivi en ambulatoire sous surveillance biologique et clinique.

Il n'existe actuellement aucun cas suffisamment documenté de transmission par le lait maternel pour déconseiller l'allaitement par des mères infectées.

Après l'accouchement et l'allaitement, et en attendant une étude basée sur l'évidence, les mères infectées doivent être traitées avec les mêmes molécules pour se protéger et

espérer, ainsi assurer la santé des enfants issus des grossesses suivantes.

Maladie de Chagas non congénitale

Toutes les phases aiguës, quelle que soit la date de leur acquisition, doivent être traitées systématiquement, et les indications du traitement peuvent être élargies à la phase chronique, qu'elle soit indéterminée ou compliquée, et quel que soit l'âge du patient, en considérant toujours le rapport individuel bénéfices/risques.

Le consentement éclairé du patient ou de son tuteur doit être obtenu après information sur les avantages du traitement antiparasitaire, son degré d'efficacité attendu, la possibilité de survenue d'effets indésirables, les modalités de prise en charge et de suivi et les difficultés qu'il y aura à certifier la guérison.

La source et le moyen d'acheminement des antiparasitaires doivent être identifiés précisément.

Le traitement doit être institué en milieu hospitalier sous surveillance.

À l'issue du traitement, doivent être proposés :

- un examen parasitologique un mois après la fin du traitement ;
- un examen clinique (notamment cardiologique et gastroentérologique) ;
- des examens paracliniques (ECG, échographie cardiaque, Holter ECG, radio du thorax) chaque année pendant cinq ans pour les phases aiguës, et pendant dix ans pour les phases chroniques ;
- un bilan biologique (parasitologie et sérologie) à un, trois et cinq ans, voire davantage.

Varia

Sensibilisation, information et formation

Il convient d'informer et de former les professionnels de santé sur l'augmentation du nombre de sujets infectés par *T. cruzi* dans certains pays non endémiques et des conséquences pour le dépistage.

Cette formation doit associer sociétés savantes et organisations professionnelles pour toucher les obstétriciens, les pédiatres et les services de pédiatrie néonatale, les cardiologues, les services de médecine des voyageurs...

Une coordination du diagnostic de la maladie de Chagas entre laboratoires de parasitologie pourrait être organisée.

Une place plus importante devrait être réservée à la maladie de Chagas dans les enseignements universitaires de parasitologie et d'infectiologie.

Une documentation sur le dépistage, les circonstances de la détection et les signes cliniques de la maladie de Chagas

en zone non endémique doit être mise à disposition et diffusée auprès des sociétés savantes avec le concours des agences spécialisées (INVS, INPES, Afssaps, EFS, ABM...).

Une campagne d'information doit être organisée, ciblée sur les associations de résidents, les services et associations en relation avec les immigrés et sans-papiers, et les consulats pour les informer de l'intérêt et des modalités pratiques du dépistage en France.

Le dépistage de la maladie de Chagas devrait pouvoir se faire dans des conditions d'anonymat.

Réactifs et médicaments

D'un point de vue technique, ces outils sont accessibles à tous les laboratoires, notamment aux laboratoires de parasitologie de CHU, mais la nécessité de faire des séries suffisantes et l'expertise nécessaire à une bonne interprétation des résultats doivent conduire à regrouper les diagnostics sérologiques dans quelques laboratoires référents.

Une liste de laboratoires de référence répartis sur le territoire devrait être diffusée ; l'ensemble des médecins doit savoir où et vers qui adresser leurs patients pour un dépistage et/ou un diagnostic.

L'actuelle nomenclature des actes de biologie médicale sous-estime très largement les moyens techniques, humains et financiers à mettre en œuvre pour le diagnostic biologique de la maladie de Chagas.

Il est urgent de disposer de tests de diagnostic rapide avec marquage CE et suivi par l'Afssaps, notamment pour le dépistage du Chagas congénital avant l'accouchement, lorsque la mère n'a pas bénéficié d'un dépistage en cours de grossesse.

La disponibilité d'une formulation pédiatrique (sirop et comprimés) du benznidazole et du nifurtimox serait utile.

De nouveaux trypanocides d'efficacité élevée et mieux tolérés sont à trouver.

Recommandations aux voyageurs à destination des pays endémiques

L'endémie chagastique en Amérique latine persiste bien qu'à un niveau nettement inférieur par rapport au passé.

La pratique de l'écotourisme dans ces régions par des Européens est plus fréquente, tout comme les retours temporaires dans leur famille d'origine d'immigrés latino-américains ou de leurs enfants nés en France.

Les voyageurs peuvent être exposés à différents modes de transmission de *T. cruzi* : vectoriel, plus rarement oral (jus de fruits de préparation artisanale ou aliments contaminés), exceptionnellement transfusionnel.

Les médecins doivent prévenir les voyageurs et immigrés en partance pour un pays de la zone d'endémie des risques

de contracter une infection chagassique selon les lieux et modes de vie.

Les malades devraient informer leur médecin d'un antécédent de séjour en zone d'endémie, même bref et ancien, en cas de survenue d'une symptomatologie quelle qu'elle soit, d'un don de sang ou d'une maternité.

La Société de médecine des voyages (SMV) pourrait inscrire la maladie de Chagas (prévention chez le voyageur, identification chez un patient) au programme de l'une de ses prochaines Journées.

Évaluations, études et recherches

Un réseau de surveillance épidémiologique de la maladie de Chagas en France, en relation avec l'OMS et les pays européens voisins (notamment l'Espagne), devrait être confié à l'INVS pour, notamment, organiser un réseau de laboratoires et un suivi de la dispensation de médicaments.

L'incidence de la maladie de Chagas congénitale en France métropolitaine devrait être évaluée par une enquête ciblée sur l'Île-de-France avec le soutien des réseaux de périnatalité.

Le profil épidémiologique des personnes dépistées à l'occasion du don du sang devrait être évalué par une enquête prospective coordonnée par l'EFS et l'INVS.

En zone d'endémie, il est attendu les résultats d'une étude multicentrique actuellement en cours, visant à préciser

l'intérêt et l'efficacité du traitement antiparasitaire sur l'évolution des cardiopathies chagassiques en phase chronique.

Une codification des modalités du traitement ainsi que celle de la chimioprophylaxie primaire et secondaire chez la personne immunodéprimée devrait être établie.

Une étude multicentrique des pays hors zone d'endémie et disposant de moyens diagnostiques sophistiqués devrait préciser les formes cliniques et l'évolution de la maladie de Chagas (notamment tenter de détecter d'éventuels signes d'alerte paracliniques qui permettraient de prévoir une évolution ultérieure de la phase indéterminée vers une cardiopathie constituée).

Une étude multicentrique associant pays de la zone et hors zone d'endémie devrait rechercher et mesurer le rôle joué par les paramètres environnementaux dans l'apparition et l'évolution des cardiopathies chroniques chagassiques observées hors zone d'endémie.

L'intérêt d'un dépistage des expatriés et des voyageurs au retour de zone d'endémie en fonction des pays visités, de la durée et des conditions du séjour devra être évalué.

Une étude multicentrique européenne, portant sur l'évolution clinique encore mal connue de la maladie de Chagas chez la femme enceinte et chez le nourrisson ainsi que sur le suivi sérologique et parasitologique des femmes enceintes dont la maladie peut être réactivée par la grossesse, devrait être mise sur pied.