

## Recommandations à l'issue 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

Recommendations made at the end of the consensus workshop organized by the Société de pathologie exotique (Exotic Pathology Society) [Paris, 26 June 2009]

Société de pathologie exotique

© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2009

### Introduction

À l'issue de l'atelier de consensus organisé par la Société de pathologie exotique (Paris, 26 juin 2009), les recommandations suivantes ont été formulées. Elles s'appliquent aux sujets originaires d'Amérique latine (immigrants, enfants nés en France d'une mère latino-américaine, français d'origine guyanaise) ainsi qu'aux expatriés et aux voyageurs ayant séjourné en zone d'endémie chagassique. Ces recommandations concernent le dépistage des sujets infectés asymptomatiques, le diagnostic des formes aiguës et des infections chroniques avec manifestations cliniques, la conduite thérapeutique.

### Dépistage

Pour les sujets originaires de zone d'endémie chagassique, ce dépistage est déjà réalisé en France chez tous les donneurs de sang ou d'organe.

Il doit aussi être :

- étendu aux femmes enceintes et à leurs nouveau-nés (avec, pour ces derniers, à la naissance, une recherche du parasite, soit directement, soit après concentration par la méthode de Stout, soit par PCR et, après le huitième mois, par deux tests sérologiques) ;
- systématiquement proposé aux jeunes femmes en âge de procréer, à l'occasion d'une première consultation médicale ou obstétricale en France.

Dans tous les cas, doivent être utilisés deux techniques sérologiques différentes ou deux réactifs antigéniques différents si une seule technique est pratiquée (Elisa).

Pour confirmation diagnostique et traitement éventuel, tous les dépistés asymptomatiques doivent être adressés à un médecin spécialisé s'appuyant sur un réseau multidisciplinaire (pédiatrie, infectiologie, obstétrique, cardiologie, neurologie, gastroentérologie).

### Diagnostic

#### Maladie de Chagas aiguë ou réactivée

La difficulté diagnostique résulte de la rareté des cas observés en France et de la présence inconstante des principaux signes cliniques (fièvre, myocardite, œdème palpébral, etc.) :

- en dehors des données d'un dépistage systématique, ce diagnostic doit être évoqué, chez un sujet fébrile, sur des critères essentiellement épidémiologiques, en sachant que la durée d'incubation est très variable (7 à 28 jours et jusqu'à quatre mois dans les formes posttransfusionnelles) ;
- les formes aiguës, en zone non endémique, sont d'origine congénitale (nouveau-nés) ou accidentelle ou bien résultent d'une réactivation après immunodépression (VIH/sida ou toute autre maladie entraînant une immunodépression ou encore traitements immunosuppresseurs). Elles se manifestent par une fièvre élevée, une myocardite aiguë, une insuffisance cardiaque, une détresse respiratoire ou une méningoencéphalite d'apparition brutale, diffuse ou focale (présence de chagomes intracérébraux, essentiellement chez les sidéens, évoquant une toxoplasmose cérébrale) ;
- la confirmation biologique repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang. Ces examens peuvent être réalisés par des techniques conventionnelles (frottis, goutte épaisse ou fine) ou après concentration (microhématocrite, QBC, double ou triple centrifugation). Malgré la lenteur des résultats et le manque de sensibilité

des cultures ainsi que le manque de sensibilité de la PCR, ces examens peuvent aussi avoir un intérêt confirmatif.

### Maladie de Chagas en phase chronique

Elle reste le plus souvent asymptomatique, mais peut également, dans des délais de quelques mois à plusieurs décennies, évoluer vers des complications cardiaques (20-30 % des cas), digestives (5-10 %), neurologiques (< 3 %) :

- pour les formes indéterminées, sans manifestation cardiaque, digestive ou neurologique, détectées par un dépistage systématique et confirmées par d'autres techniques biologiques, un bilan détaillé, cardiaque, digestif et neurologique s'impose ;
- en cas d'anomalies, un bilan exhaustif de l'atteinte organique doit être pratiqué avant toute décision thérapeutique ;
- la confirmation biologique repose sur la sérologie qui doit être impérativement effectuée par deux techniques différentes, Elisa et IFI, ou bien, si cette dernière n'est pas disponible, par Elisa face à deux réactifs antigéniques différents ;
- en cas de discordance, les examens doivent être systématiquement répétés et complétés par un troisième test différent des tests de première intention (autre méthode ou autres réactifs antigéniques). La PCR peut également avoir un intérêt confirmatif, comme les tests de diagnostic rapide si leur valeur diagnostique est confirmée dans l'avenir ;
- ces examens biologiques doivent être aussi réalisés dans l'entourage familial ou professionnel du malade (personnes ayant partagé les mêmes risques de contamination).

### Prise en charge thérapeutique

L'efficacité du traitement étiologique est très variable : 100 % dans les formes congénitales, supérieure à 90 % dans les phases aiguës, faible en phase chronique, sauf chez les enfants de moins de 12 ans, avec une efficacité qui diminue avec l'âge et de grandes différences en fonction de l'origine géographique des souches.

Les effets indésirables sont fréquents (digestifs, immuno-allergiques, neurologiques et neuropsychiques, psychiatriques, hématopoïétiques) et s'aggravent avec l'âge.

Enfin, il n'existe pas de critères de guérison à court terme permettant d'affirmer l'élimination totale du parasite. Un long suivi postthérapeutique est donc indispensable.

### Formes congénitales

- Chez l'enfant, traitement d'un à deux mois par benznidazole ou nifurtimox (délivrance hospitalière exclusive), institué dans un centre spécialisé et poursuivi en ambulatoire sous surveillance biologique et clinique ;

- les mères infectées (formes chroniques) doivent être traitées après l'accouchement dans les mêmes conditions, pour tenter d'éliminer le parasite ou, tout au moins, de réduire la charge parasitaire pour leur protection et pour celle de leurs grossesses ultérieures ;
- aucune preuve formelle ne permet de déconseiller l'allaitement par des mères infectées.

### Formes aiguës

- Le traitement de deux mois (benznidazole ou nifurtimox) doit être institué en milieu hospitalier et sous surveillance, après obtention du consentement éclairé du malade ou de son tuteur sur les avantages attendus et le rapport bénéfices/risques ;
- un bilan biologique (parasitologie et sérologies), clinique et paraclinique (ECG, échographie cardiaque, Holter ECG, radiographies thoraciques) doit être effectué à la fin du traitement et répété annuellement pendant cinq ans au moins.

### Formes chroniques

Un traitement identique peut être proposé en ambulatoire mais sous surveillance stricte et après obtention du consentement éclairé du malade ou de son tuteur sur les avantages attendus et le rapport bénéfices/risques.

### Varia

#### Sensibilisation, information et formation

- Informer les professionnels de santé de l'importance croissante de la maladie de Chagas dans les pays non endémiques et des conduites à tenir (rôle des sociétés savantes et des organisations professionnelles, place plus importante dévolue à la maladie de Chagas dans les enseignements de parasitologie et d'infectiologie du *cursus* des études médicales) ;
- réaliser des campagnes d'information destinées aux associations de résidents, aux consulats, aux services et aux associations en relation avec des immigrants en situation administrative irrégulière, pour un dépistage systématique des sujets à risques en assurant une stricte confidentialité des résultats et un anonymat total.

#### Réactifs et médicaments

- Poursuivre l'évaluation des tests de diagnostic rapide, l'amélioration des réactifs sérologiques existants et la recherche de nouveaux réactifs ;

- établir au niveau national une liste de laboratoires de référence pour le diagnostic de la maladie de Chagas, en précisant les techniques disponibles et les délais de réponse ;
- mettre à disposition des formulations pédiatriques (sirop et/ou comprimés) de benznidazole et de nifurtimox et poursuivre la recherche de nouveaux trypanocides efficaces et mieux tolérés.

#### **Recommandations aux voyageurs à destination des pays d'endémie**

- Informer les voyageurs (rôle de la Société de médecine des voyages) des risques de contaminations (vectorielle ou orale, par des jus de fruits artisanaux ou par des aliments contaminés), selon les lieux de séjour et le mode de vie (écotourisme) ;
- au retour et en cas de survenue d'une symptomatologie quelle qu'elle soit, recommander aux voyageurs d'informer leur médecin d'un séjour en zone d'endémie chagastique.

#### **Évaluation épidémiologique.**

##### **Recherche clinique et thérapeutique**

- Organiser (Institut de veille sanitaire) un réseau de surveillance épidémiologique de la maladie de Chagas, en relation avec l'OMS et les pays européens voisins, avec la mise en place d'un réseau de laboratoires, d'un suivi de la dispensation des médicaments ainsi que de l'évaluation de leur efficacité et de leurs effets secondaires ;
- préciser :
  - l'incidence en France de la maladie de Chagas congénitale ;
  - le profil épidémiologique des sujets dépistés à l'occasion d'un don du sang ;
  - l'intérêt et l'efficacité du traitement antiparasitaire sur les cardiopathies chagastiques en phase chronique ;
  - les modalités de ce traitement et celles de la chimioprophylaxie primaire et secondaire ;
  - l'existence d'éventuels signes d'alerte paraclinique, annonçant le passage d'une forme chronique vers une cardiopathie constituée (études multicentriques européennes) ;
  - l'évolution, encore mal connue, de la maladie de Chagas chez la femme enceinte et chez le nourrisson ainsi que les facteurs favorisant la transmission mère-enfant ;
  - l'intérêt et les limites d'un dépistage systématique des expatriés et des voyageurs au retour d'une zone d'endémie chagastique.

Ces recommandations sont nécessairement résumées. Elles sont complétées et détaillées dans les conclusions des groupes de travail de la réunion de consensus.

### **Recommendations made at the end of the consensus workshop organized by the Société de pathologie exotique (Exotic Pathology Society) [Paris, 26 June 2009]**

#### **Introduction**

The following recommendations were made at the end of the consensus workshop organized by the Société de pathologie exotique (Exotic Pathology Society) [Paris, June 26, 2009]. They apply these recommendations to people of Latin-American origin (immigrants, children born in France to a Latin-American mother, French people originating in Guyana) and expatriates and travellers who have stayed in areas where Chagas disease is endemic. These recommendations concern screening for people who are infected but asymptomatic, diagnosis of acute forms, and diagnosis of chronic forms with clinical manifestations and therapeutic procedures.

#### **Screening**

For patients originally from areas where Chagas disease is endemic, this screening is already performed in France on all blood or organ donors.

It must also be:

- extended to pregnant women and their newborns (with, for the babies, at birth, a direct parasitological test, a blood concentration method – microhematocrit – with higher sensitivity, or a PCR, and, after 8<sup>th</sup> months of age, two serological tests;
- systematically offered to young women of child-bearing age, during an initial medical or obstetrical consultation in France.

In any case, two different serological techniques or two different antigen reagents must be used if a single-test technique is used (Elisa).

For confirming diagnosis and possible treatment, all asymptomatic patients screened for Chagas disease must be sent to a specialist who works in a multidisciplinary network (pediatrics, infectiology, obstetrics, cardiology, neurology, and gastroenterology).

#### **Diagnosis**

##### **Acute or reactivated Chagas disease**

Diagnostic problems are due to the rarity of cases observed in France and the unpredictable presence of the main clinical signs (fever, myocarditis, palpebral oedema, etc.):

- apart from the data obtained through systematic screening, this diagnosis must be considered in a patient with fever, based on essentially epidemiological criteria, in the

- knowledge that the incubation period is highly variable (7-28 days and up to four months in post transfusional forms);
- acute forms are congenital (newborns) or accidental or due to reactivation following immunodepression (HIV/AIDS, other immunosuppressant illnesses, or immunosuppressant treatment). They are revealed by high fever, acute myocarditis, cardiac insufficiency, respiratory insufficiency, or sudden diffuse or focal meningoencephalitis (presence of intracerebral chagomas – cerebral mass lesions in the white matter – essentially in AIDS sufferers, evoking cerebral toxoplasmosis);
  - biological confirmation is based on detecting the parasite in the blood. These examinations can be performed using conventional techniques (from higher to lower sensitivity: wet blood film, thick and thin blood smear), or after concentration (microhematocrit, QBC (Quantitative Buffy Coat), double or triple centrifugation). Despite the slowness of obtaining results and the low sensitivity of culture techniques, and the lack of sensitivity of the PCR, these examinations can also be used for confirmation.

### Chronic Chagas disease

It is usually asymptomatic but, over a period of several months to several decades, can also develop cardiac (20-30 % of cases), digestive (5-10%), or neurological (< 3%) complications:

- for the indeterminate form without any cardiac, digestive, or neurological manifestation, through systematic screening and confirmed by other biological techniques, a detailed cardiac, digestive, and neurological examination must be carried out;
- if there are complications, an exhaustive investigation of organ disease must be made before any decision for treatment is taken;
- biological confirmation is based on serology, which must be carried out using two different techniques: Elisa and IFI (Indirect Immunofluorescence Assay) or, if IFI is not available, Elisa against two different antigen reagents;
- in the event of disagreement, the examinations must be systematically repeated and completed by a third test, which is different from the two previous ones (with another method or other antigen reagents). Despite its low sensitivity, PCR may also be useful in confirmation as the fast diagnostic test if its diagnostic value is confirmed in the future;
- these biological examinations must also be performed in the patient's family or professional environment (people who were exposed to the same risks of contamination).

### Medical treatment

Etiological treatment efficacy is very variable: 100% in congenital forms, > 90% in acute phases, weak in chronic

phases except in children aged below 12 with lower efficacy at higher ages, but with important geographical differences.

Adverse effects are common (digestive, immunoallergic, neurological, neuropsychological, psychiatric, and hematopoietic) and normally worsen with age.

Finally, there are no criteria for short-term parasitological cure markers, which can claim to eliminate the parasite completely. Long post therapeutic follow-up is therefore essential.

### Congenital forms

- In children, 1-2 months of treatment with benznidazole or nifurtimox (hospital issue only) was instigated in a specialist center and continued in out patients under biological and clinical monitoring;
- infected mothers (chronic forms) should be treated under the same conditions with the objective of reaching the parasitological cure or reduce the parasitological load, protecting them and their future pregnancies;
- there is no formal proof indicating that infected mothers should not breast-feed their babies.

### Acute forms

- The two months of treatment (benznidazole or nifurtimox) should be implemented in a hospital environment under surveillance, after obtaining the informed consent of the patient or guardian concerning the expected advantages and risk/benefit ratio;
- biological (parasitology and serology), clinical, and paraclinical (ECG, cardiac ultrasonography, Holter ECG, and chest X-ray) examinations should be carried out at the end of treatment and repeated annually for at least five years.

### Chronic forms

- Identical treatment can be offered in an out patient setting but under strict surveillance and after obtaining the informed consent of the patient or guardian concerning the expected advantages and risk/benefit ratio.

### Varia

#### Sensitization, information, and training

- Inform health professionals of the increasing importance of Chagas disease in non endemic countries and the actions to be taken (role of scientific societies and professional organizations, greater importance given to Chagas disease in parasitology and infectiology courses during medical studies);

- provide information campaigns for residents, associations, consulates and departments, and associations concerned with illegal immigrants, for systematic screening of subjects at risk, ensuring strict confidentiality of results and total anonymity.

#### Reagents and drugs

- Continue evaluating fast diagnosis tests, improving existing serological reagents, and searching for new reagents;
- set up a list of reference laboratories at national level, for the diagnosis of Chagas disease, specifying the available techniques and response times;
- provide pediatric formulations (syrup or tablets) of benznidazole and nifurtimox, and continue research into new effective and better tolerated trypanocides.

#### Recommendations to travellers visiting endemic countries

- Inform travellers (role of the Société de médecine des voyages – Travel medicine society) the risks of contamination (vectoral or oral, through locally made fruit juices or contaminated foods), according to their destination and lifestyle (ecotourism);
- on their return, and if any kind of symptoms develop, recommend travellers to inform their general practitioner if they have stayed in areas where Chagas disease is endemic.

#### Epidemiological evaluation: clinical and therapeutic research

- Organize (Institut de veille sanitaire - Health Watch Institute) a network to monitor Chagas disease, in association with the WHO and neighbouring European countries, with installation of a laboratory network and a network to follow the drug dispensing and evaluation of etiological treatment, including side effects;
- specify:
  - the incidence of congenital Chagas disease in France;
  - the epidemiological profile of patients screened during blood donation;
  - the benefits and efficacy of antiparasitic treatment on Chagas-related cardiopathies during the chronic phase;
  - the method of treatment and primary and secondary chemoprophylaxis;
  - any paraclinical warning signs present, which indicate progression from a chronic form to a constituted cardiopathy (multicentre European studies);
  - the still poorly known evolution of Chagas disease in pregnant women and infants, as well as factors promoting mother-child transmission;
  - the benefit and limits of systematic screening of expatriates and travellers on their return from an area where Chagas disease is endemic.

These recommendations are necessarily summarized. They are completed and detailed in the conclusions of consensus meeting work groups.