

Maladie de Chagas: le point pour le pédiatre

Noémie Wagner¹, Klara Posfay-Barbe¹, Yves Jackson², Genève

Introduction

La maladie de Chagas, ou trypanosomiase américaine, est une zoonose endémique en Amérique Latine. Fréquemment asymptomatique, elle est responsable dans sa forme chronique d'atteintes cardiaques et digestives potentiellement mortelles. Elle figure sur la liste des maladies négligées de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Si sa transmission est principalement vectorielle, elle peut également être transmise par voie transplacentaire. En Suisse, les cas d'infections congénitales ne sont pas exceptionnels au sein de la population d'origine latino-américaine et sont probablement sous-diagnostiqués en l'absence d'un programme national de dépistage pour la population à risque. Les chances de guérison après traitement sont plus élevées chez le petit enfant, raison pour laquelle le dépistage devrait être effectué le plus précocement possible et les pédiatres familiarisés avec cette pathologie. De plus, un dépistage de la fratrie permet souvent d'identifier d'autres infections silencieuses. Après une présentation générale de la maladie, nous nous focaliserons sur le dépistage et la prise en charge des cas de transmission verticale.

Généralités

Epidémiologie

La maladie est endémique en Amérique du Sud et Centrale où elle touche entre 5 et 6 millions de personnes¹. Chaque année, plus de 15000 nouveau-nés sont infectés verticalement². Suivant le flux migratoire, on la retrouve, entre autres, dans la population migrante aux Etats-Unis, au Canada et en Europe.

Plus de 51000 personnes de nationalité sud-américaine (y compris Amérique centrale) résident en Suisse³. Ce chiffre ne prend en compte ni les résidents suisses d'origine la-

tino-américaine, ni les émigrés sans statut légal en Suisse. A Genève, lors d'une étude de dépistage conduite sur 1012 patients originaires d'Amérique du Sud, 12.8% présentaient une maladie de Chagas. La grande majorité était originaire de Bolivie⁴. Selon les estimations, entre 1500 et 4000 personnes seraient infectées en Suisse⁵.

Mode de transmission

La maladie de Chagas est une parasitose causée par le protozoaire flagellé *Trypanosoma cruzi* (figure 1). Le réservoir comprend l'homme, ainsi que de multiples espèces de mammifères sauvages et domestiques (chien, chat, cochon d'Inde etc.).

Plusieurs modes de transmission sont possibles⁶:

- 1) **Vectorielle:** Il s'agit du mode de transmission le plus répandu. Il survient exclusivement dans le Nouveau Monde où l'on retrouve le vecteur, une punaise hématophage appartenant à la famille des *Reduviidae*. Le parasite est contenu dans les déjections de punaises qui sont émises sur la peau du mammifère, directement après un repas sanguin. Il va ensuite traverser la peau lésée ou les muqueuses intactes pour atteindre la circulation sanguine et lymphatique et les cellules musculaires et ganglionnaires.

2) **Orale:** C'est un mode de transmission encore rare mais émergent en zone endémique. Des aliments peuvent être contaminés par des déjections de punaises.

3) **Verticale:** Le risque de transmission materno-fœtale est d'environ 5%⁷. Parmi les facteurs de risque, on retrouve les grossesses multiples et une parasitémie maternelle élevée, par exemple dans le contexte d'une infection aiguë⁸. A noter l'absence de preuve de transmission par le lait maternel.

4) **Par transfusion ou transplantation d'organe.**

Présentation clinique

La phase aiguë de la maladie débute quelques jours à quelques semaines après l'exposition au parasite et dure 4 à 8 semaines. Elle est asymptomatique dans 90 à 95% des cas, mais on peut parfois retrouver un état fébrile prolongé, des adénopathies et une splénomégalie⁹. La myocardite et la méningo-encéphalite sont des complications rares, potentiellement fatales. L'infection évolue presque toujours vers une phase chronique.

La forme indéterminée est caractérisée par la persistance d'une sérologie positive, mais le patient ne montre aucune manifestation clinique et le bilan cardiaque (ECG) est normal. 60-70% des individus qui présentent une forme indéterminée ne développeront jamais la maladie, mais restent susceptibles de transmettre le parasite.

La forme chronique déterminée: 30-40% des patients évoluent vers une forme chronique de la maladie, comprenant une atteinte cardiaque, digestive ou mixte. Cette phase symptomatique survient 10 à 30 ans après l'infection initiale. Les manifestations car-



Figure 1: *Trypanosoma cruzi*
(Photographie: A Mauris, laboratoire de parasitologie, Hôpitaux Universitaires de Genève)

Service/institution

- 1) Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève
- 2) Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, Hôpitaux Universitaires de Genève

diaques sont secondaires à une myocardite chronique et comprennent principalement la cardiomyopathie dilatée, les troubles de la conduction et du rythme, ainsi que les manifestations thromboemboliques¹⁰. Le pronostic de la cardiopathie chagastique est sévère avec un risque de mortalité de 30%¹¹. Les atteintes digestives sont caractérisées par une dysmotilité progressive amenant à un syndrome de mégaoesophage et/ou un mégacolon (pseudo-Hirschprung). On peut alors retrouver des troubles de la déglutition, des régurgitations et une constipation opiniâtre.

Les nouveau-nés infectés sont le plus souvent asymptomatiques (40–100% des enfants en fonction des séries)¹². Cependant, 30% d'entre eux évolueront aussi à l'âge adulte, vers une atteinte digestive chronique et/ou une maladie cardiaque potentiellement mortelle⁷. On note un risque augmenté de prématurité et de retard de croissance intra-utérin. La maladie de Chagas congénitale peut également être responsable chez le nouveau-né d'une hépatosplénomégalie, d'un état fébrile, d'une méningo-encéphalite, d'une myocardite, d'une anasarque et d'une anémie⁷.

Maladie de Chagas et immunosuppression

La maladie de Chagas chez le patient immunosupprimé est une infection très sérieuse,

nécessitant une identification et un traitement rapide. Elle est généralement secondaire à la réactivation d'une infection latente. Il peut également s'agir d'une infection aiguë acquise suite à une transfusion de sang ou une transplantation d'organe d'un patient atteint de la maladie¹³.

Le dépistage de la maladie de Chagas doit faire partie du bilan avant l'initiation d'une immunosuppression pour tout patient ayant séjourné en zone endémique ou dont la mère en est originaire.

Diagnostic

Plusieurs tests diagnostiques sont disponibles en fonction du stade de la maladie:

- 1) Examen direct:** Il s'agit de la détection des trypanosomes dans le sang par l'examen microscopique. Il est positif dans l'infection aiguë. Il peut également l'être chez le nouveau-né infecté verticalement, ainsi que dans la réactivation de la maladie de Chagas chez le sujet immunosupprimé. Il est négatif dans la phase chronique (latente et déterminée) de la maladie, car la parasitémie est trop faible pour être détectée.
- 2) PCR sanguine:** Plus sensible que l'examen direct, c'est un moyen diagnostique prometteur dans le cas de parasitémie très faible. Cependant, en raison de l'absence de

standardisation des tests disponibles dans le commerce, elle doit être utilisée avec prudence et en complément à d'autres analyses⁹.

- 3) Sérologie:** elle permet de diagnostiquer la phase chronique de la maladie. A l'exception des jeunes enfants, les sérologies restent positives pendant de nombreuses années chez les sujets traités et guéris, ce qui en fait un outil de suivi inutile.

En Suisse, ces trois examens sont effectués par le laboratoire de l'Institut Tropical et de Santé Publique Suisse à Bâle (Swiss TPH). L'examen direct et la sérologie sont également proposés par certains autres laboratoires des grands centres hospitaliers suisses.

Médicaments

Un traitement est fortement recommandé pour tous les enfants infectés de moins de 18 ans. Une thérapie trypanocide est généralement également proposée chez les adultes de 19 à 50 ans et dans tous les cas d'infections aiguës (y compris congénitale) et d'infections chez le patient immunosupprimé⁶.

Deux médicaments trypanocides sont actuellement disponibles: le nifurtimox et le benznidazole (tableau 1). En raison de son profil de tolérance, le benznidazole est généralement préféré en première ligne. Ces traitements

	Posologie	Effets indésirables principaux	Suivi
Benznidazole	<ul style="list-style-type: none"> Enfant < 1 an: 10 mg/kg/jour (Débuter par 5 mg/kg/jour et augmenter la dose à 10 mg/kg/j à J3 en l'absence de neutropénie) Divisés en 2 ou 3 doses Enfants dès 1 an et jusqu'à un poids de 40 kg: 7.5/mg/kg/jour Divisés en 2 ou 3 doses Adultes et enfants > 40 kg: 5 mg/kg/jour (max. 300mg/j) Divisés en 2 ou 3 doses <p>Durée: 60 jours</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dermatite Neuropathie périphérique Dépression médullaire 	<p>Contrôle clinique aux jours 0, 7, 14, 28, 42 et 60.</p> <p>Formule sanguine complète (FSC) toutes les 2 semaines pendant toute la durée du traitement. Pas de contrôle systématique des tests hépatiques mais à effectuer en fonction de la clinique.</p> <p>Pour les nourrissons, une FSC doit être également effectuée 3 jours après le début du traitement, avant augmentation de la dose.</p>
Nifurtimox	<p>Enfants: 15 mg/kg/jour Divisés en 3 doses</p> <p>Adultes: 8–10 mg/kg/jour Divisés en 3 doses</p> <p>Durée: 60–90 jours</p>	<ul style="list-style-type: none"> Troubles digestifs Irritabilité, insomnie, désorientation 	<p>Contrôle clinique et biologique (FSC, tests hépatiques et fonction rénale) aux jours 0, 7, 14, 28, 42 et 60.</p>

Tableau 1: Traitements de la maladie de Chagas^{5), 16)}

sont habituellement bien supportés par les enfants^{6), 14)}. Les effets secondaires sont plus fréquents chez les adultes. Par ailleurs, le risque tératogène n'étant pas exclu, ils sont contre-indiqués durant la grossesse.

Ces traitements ne sont pas commercialisés en Suisse mais peuvent être obtenus via l'OMS (nifurtimox) ou en commandant directement le benznidazole chez le producteur en Argentine (Laboratorio ELEA). Une forme pédiatrique de benznidazole est en voie de production et de distribution. Les chances de guérison sont corrélées à la précocité du traitement et sont maximales (>90%) durant la première année post infection¹⁵⁾.

Dépistage par le pédiatre et prise en charge de la maladie de Chagas congénitale

En raison de ses conséquences sérieuses à long terme chez plus d'un tiers des individus, du risque de transmission ultérieure et de l'existence d'un traitement efficace et bien supporté si administré précocement, la maladie de Chagas congénitale doit absolument faire l'objet d'un dépistage parmi la population à risque (tableau 2).

Outre les bénéfices cliniques pour la mère, les enfants et la communauté, une étude espagnole parue en 2011 a montré un rapport coût-efficacité bénéfique concernant le dépistage prénatal¹⁶⁾.

Les propositions ci-dessous synthétisent les recommandations de l'OMS²⁾ (schéma 1).

- Un dépistage sérologique de la maladie de Chagas doit être réalisé chez toutes les femmes enceintes:
 - Habitant en zone endémique (du Mexique à l'Argentine, à l'exclusion des Caraïbes)
 - Nées ou ayant vécu en zone endémique ou dont la mère est née en zone endémique
 - Ayant bénéficié d'une transfusion sanguine en zone endémique*
 → Une sérologie positive impose un dépistage du nouveau-né à la naissance. Par ailleurs, les indications à un traitement pour la maman après la grossesse doivent être discutées.
- En plus d'une évaluation clinique, tous les nouveau-nés de mères infectées doivent bénéficier d'une recherche de maladie de Chagas par examen direct (sang du cordon ou sang veineux périphérique). La PCR pourrait permettre un diagnostic plus précoce, mais est encore en évaluation dans le diagnostic de la maladie de Chagas congénitale.
 - En cas d'examen positif, un traitement doit être initié.
- En raison de la sensibilité insuffisante de l'examen direct à la naissance, le dépistage doit être complété par une sérologie autour de l'âge de 9 mois (après disparition des anticorps maternels) chez tous les nourrissons de mères infectées.
 - Un résultat positif pose également l'indication à un traitement.
- Tous les enfants d'origine latino-américaine, y compris ceux adoptés, devraient également être dépistés si le pédiatre ne connaît pas le statut sérologique de la mère
- En cas de sérologie ou examen direct positif, un traitement de benznidazole ou nifurtimox doit être initié pour une durée de 60 jours (tableau 1).

Lors du traitement, un suivi clinique et biologique est nécessaire (tableau 1). Afin de s'assurer du succès du traitement chez les enfants atteints, nous proposons une sérologie annuelle jusqu'à négativisation.

* Si le dépistage de toutes les femmes enceintes originaires d'Amérique latine n'est pas réalisable, la priorité doit être donnée aux femmes originaires de Bolivie où la prévalence est très élevée.

Indications au dépistage de la maladie de Chagas en pédiatrie

- Enfants/adolescents nés en Amérique Latine (du Mexique à l'Argentine, excepté les Caraïbes)
- Enfants/adolescents ayant séjournés plus de 6 mois en Amérique Latine
- Antécédent de transfusion sanguine en Amérique Latine
- Enfants/adolescents dont la mère est d'origine latino-américaine (y compris enfants adoptés)

Tableau 2: Indication au dépistage de la maladie de Chagas (adultes et enfants)

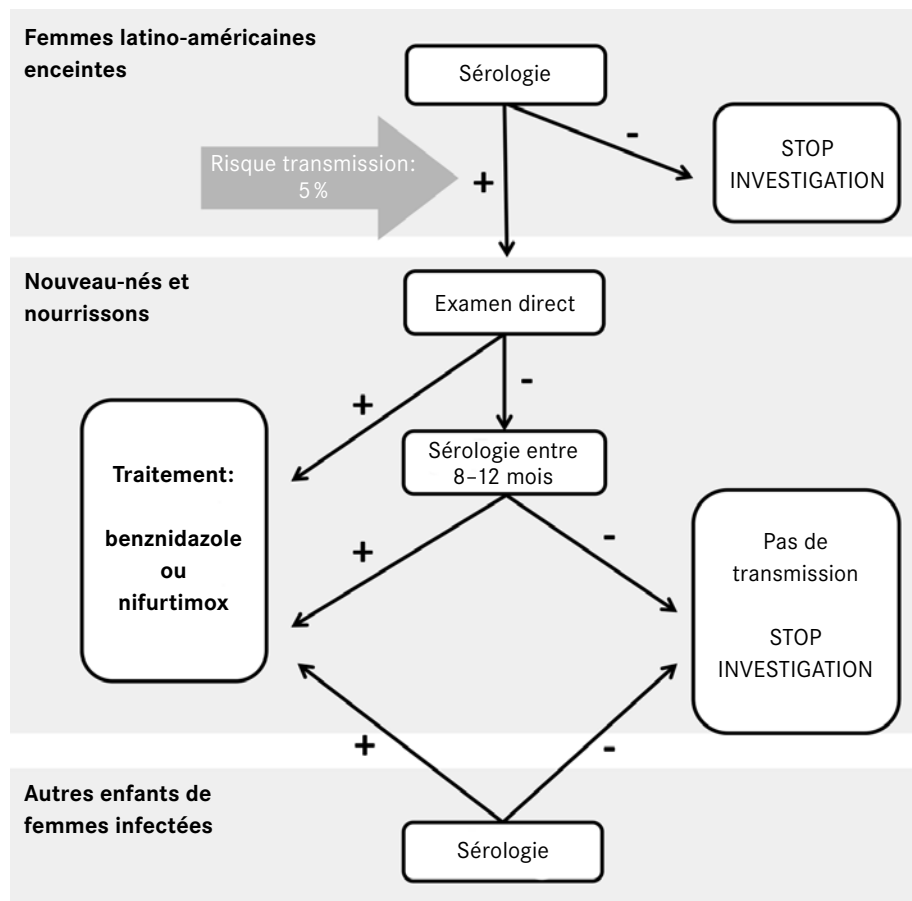


Schéma 1: Algorithme pour le dépistage de la maladie de Chagas chez les femmes enceintes et les nouveau-nés (Adapté de Jackson et coll. Emerg Infect Dis 2009¹⁸⁾)

Conclusion

La maladie de Chagas est une pathologie grave aux conséquences potentiellement mortelles et qui est sournoise de par sa longue phase asymptomatique. Méconnue en Suisse, elle existe pourtant au sein de la population émigrée d'Amérique Latine avec un risque de transmission verticale au nouveau-né. L'initiation précoce d'un traitement chez le nourrisson garantit à plus de 90% la guérison. Pour cette raison, les femmes enceintes originaires de régions à risque doivent être dépistées. En cas de positivité, tous leurs enfants doivent être dépistés et traités si nécessaire.

Bibliographie

- 1) World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. WHO Weekly epidemiological record. 2015; 6, 33-44. <http://www.who.int/wer/2015/wer9006.pdf>.
- 2) Carlier Y, Torricco F, Sosa-Estani S et coll. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. PLoS Negl Trop Dis. 2011; 5: e1250.
- 3) Swiss federal office de la migration. Population résidante selon Année, Canton, Type de population, Sexe, Nationalité (continent), Pays de naissance et Age. Available: <https://www.pxweb.bfs.admin.ch>. Accessed 12 April 2015.
- 4) Jackson Y, Gétaz L, Wolff H et coll. Prevalence, Clinical Staging and Risk for Blood-Borne Transmission of Chagas Disease among Latin American Migrants in Geneva, Switzerland. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4: e592.
- 5) Basile L, Jansà JM, Carlier Y et coll. Group on Chagas Disease. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. Euro Surveill. 2011; 16 (37):
- 6) Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Review Lancet 2010; 375 (9723): 1388-402.
- 7) Howard E, Xiong X, Carlier Y. et coll. Frequency of the congenital transmission of Trypanosoma cruzi: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2014; 121(1): 22-33.
- 8) Lescuré FX, Le Loup G, Freilij Het coll. Chagas disease: changes in knowledge and management. Lancet Infect Dis 2010; 10(8): 556-70.
- 9) Franco-Paredes C. Chapter 46: American Trypanosomiasis : Chagas disease. In Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lallo D, White NJ. Manson's Tropical Diseases, 23rd Edition. Saunders Elsevier, 2014.
- 10) Nunes MC, Dones W, Morillo CA et coll. Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(9): 767-76.
- 11) Rassi A Jr, Rassi A, Little WC et coll. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med. 2006; 355(8): 799-808.
- 12) Cevallos AM, Roberto Hernández R. Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. Biomed Res Int. 2014; 2014: 401864.
- 13) Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. Curr Opin Infect Dis 2012; 25: 450-457.
- 14) Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S. et coll. Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With Chagas Disease. Pediatrics 2011; 127, e212.
- 15) Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL. et coll. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. JAMA. 2007; 298 (18): 2171-81.
- 16) Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ et coll. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. Acta Trop. 2011; 118(2): 110-7.
- 17) WHO (World Health Organization). 2002. Controlo of Chagas Disease: Second Report of the WHO Report Committee. Technical Report 109. Geneva: WHO.
- 18) Jackson Y, Myers C, Diana A. et coll. Congenital transmission of Chagas disease in Latin American immigrants in Switzerland. Emerg Infect Dis. 2009; 15(4): 601-3.

Correspondance

Dre Noémie Wagner

Cheffe de clinique

Unité de maladies infectieuses pédiatriques

Département de l'enfant et de l'adolescent

Hôpitaux Universitaires de Genève

1211 Genève 14

noemie.wagner@hcuge.ch

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.