L'émergence de la trypanosomose humaine américaine (maladie de Chagas) se confirme en France métropolitaine

François-Xavier Lescure (xavier.lescur@tnn.aphp.fr)¹, Stéphane Jauréguiberry², Dominique Jeannel³, Frédéric Gay², Michel Develoux^{1,4}, Guillaume Le Loup¹, Marie-Hélène Elghouzi⁵, Martin Danis², Gilles Pialoux¹

1 / Hôpital Tenon, AP-HP Paris, France 2 / Hôpital La Pitié Salpêtrière, AP-HP Paris, France 3 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 4 / Hôpital Saint-Antoine, AP-HP Paris, France 5 / Établissement français du sang, Rungis, France

Résumé / Abstract

Prévalence et incidence de la trypanosomose humaine américaine (THAm) ont diminué en Amérique latine depuis les initiatives inter-pays de la région encadrées par l'Organisation panaméricaine de la santé (PAHO) et l'Organisation mondiale de la santé (1991-2004). En Europe et jusqu'en 2004, la THAm était rarement rencontrée. Depuis 2004, 18 cas importés ont été recensés en Ile-de-France (38 % symptomatiques, 95 % venant de Bolivie). Les problèmes rencontrés ont été : disponibilité des tests sérologiques, accessibilité des traitements spécifiques, risque de transmission materno-foetale. Le nombre de personnes originaires de zones d'endémie vivant en France est supérieur à 60 000 ce qui laisse supposer davantage de cas. En dehors du problème diagnostique sous-estimé, le risque de transmission verticale existe en France et doit être évalué. Le risque transfusionnel est géré depuis 2007 avec un dépistage ciblé.

Confirmation of the emergence of human American trypanosomiasis (Chagas disease) in metropolitan France

The prevalence and incidence of human American trypanosomiasis (HAT) dramatically decreased in South America since initiatives of the Pan American Health Organization and World Health Organisation (1991-2004). Since 2004, the disease has rarely been observed in Europe. Since then, 18 imported cases of Chagas disease in France (38% symptomatic, 95% coming from Bolivia) have been recorded. The problems met were: availability of the serological tests, accessibility of the specific treatments, risk of mother-to-child transmission. The number of persons coming from endemic areas living in France regularly is higher than 60,000, which probably indicates more cases. Except for the problem of under-estimated diagnosis, the risk of vertical transmission exists in France and must be assessed. Since 2007, transfusion risk is managed with targeted screening.

Mots clés / Key words

Trypanosomose humaine américaine, maladie de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, émergence, Amérique latine, maladies d'importation
Human American trypanosomiasis, Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, emergence, South America, imported diseases

Introduction

La trypanosomose humaine américaine (THAm) est endémique du nord du Mexique à la Patagonie. Cette infection à *Trypanosoma cruzi*, transmise par diverses espèces de triatomas engendre, après une phase aiguë fébrile, dans environ 30 % des cas des complications tardives cardiaques (troubles du rythme ou insuffisance cardiaque) et/ou digestives (méga-œsophage et mégacolon) [1]. Depuis 2000, la prévalence et l'incidence de la maladie de Chagas ont considérablement diminué en Amérique Latine grâce aux différentes initiatives inter-pays [2] encadrées par l'Organisation panaméricaine de la santé (PAHO) et l'Organisation mondiale de la santé (Initiative du Cône sud (Incosur : Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Paraguay et Uruguay) en 1991, Initiative des pays andins (IPA : Colombie, Équateur, Pérou et Venezuela) en 1997, Initiative des pays d'Amérique Centrale (IPCA : Belize, Costa Rica, Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua et Panama) en 1997, Initiative des pays d'Amazonie (AMCHA : Bolivie, Brésil, Colombie, Équateur, Guyane française, Guyana, Pérou, Surinam et Venezuela) en 2005. La Bolivie reste actuellement l'un des pays endémiques les plus en retard avec des taux de prévalence de plus de 30 % dans certaines régions. Sur le plan thérapeutique, alors que la phase aiguë est facilement accessible à un traitement spécifique, pour éviter les complications ultérieures,

l'indication et l'intérêt d'un traitement à la phase chronique paraissent encore limités il y a deux ans. En 2006, un essai clinique [3] a clairement objectivé un gain en faveur du traitement spécifique des formes chroniques plus ou moins symptomatiques. Depuis le début des années 2000, l'actualité de la THAm réside aussi dans son émergence dans les zones non endémiques, en rapport principalement avec l'intensification des flux migratoires depuis l'accélération de la mondialisation. Trois régions sont principalement concernées : USA/Canada, Europe, Japon/Australie. Nous proposons ici de donner un reflet de la situation française au moment du lancement de l'initiative OMS 2007 des pays non endémiques (Europe, USA, Canada, Japon) [4].

Méthode

Il s'agit d'une série chronologique et rétrospective de cas observés entre 2004 et 2007 dans deux centres hospitaliers universitaires de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris. Les sérologies à *Trypanosoma cruzi* ont été réalisées par immunofluorescence indirecte (laboratoire de parasitologie de La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris) avec un seuil à 1/400 et par ELISA avec un seuil à 0,9 pour le test Elisa Cruz Biomérieux® et à 0,8 pour le test Bioelisa Chagas Biokit® (réalisés au laboratoire de qualification des dons de sang, Établissement français du sang, Rungis) et de 1/40 pour le test

Elisa du laboratoire de parasitologie de l'Université Libre de Bruxelles. Les patients étaient considérés comme porteurs de la THAm lorsque deux techniques étaient positives et la sérologie leishmaniose négative.

Résultats

Nous rapportons 18 cas importés de THAm (tableau). Le sexe ratio H/F de cet échantillon était de 6/12, la médiane d'âge de 38 ans [20-54]. Dix-sept patients étaient d'origine bolivienne et un patient originaire du Salvador. La majorité des patients étaient en situation irrégulière. Les cas identifiés étaient des formes chroniques. Sept patients présentaient des manifestations cardiaques évocatrices de cardiomyopathies chroniques imputables à *Trypanosoma cruzi* : bradycardie sinusale (n=6), bloc de branche droit (n=4), bloc auriculo-ventriculaire (n=2), insuffisance ventriculaire gauche (n=2). Deux patients, ayant des manifestations sévères, ont dû bénéficier rapidement de l'implantation d'un pacemaker et d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et bêta-bloquant. Quinze patients sur les 18 ont reçu du benznidazole (Rochagan® laboratoire fabricant Roche) (3 à 5 mg/kg/jour) associé à un antihistaminique H1 en prévention des réactions immuno-allergiques. Un patient n'a pas été traité car il s'agissait d'une personne asymptomatique de plus de 50 ans et deux patients sont

Tableau Données démographiques, année de diagnostic, forme clinique, traitement et tolérance des 18 patients chronologiques présentant une THAm entre 2004 et 2007, France métropolitaine
Table Demographic data, year of diagnosis, clinical form, treatment and tolerance of 18 chronological patients with human American trypanosomiasis between 2004 and 2007, metropolitan France

Sexe/âge	Année de DG	Forme de THAm	Origine	Anti-parasitaire	PEC cardiologique	Tolérance
F/36	2004	CCI	SC. Bol	BNDZ 8S	Non	NPP S7
H/38	2004	MCC sévère	SC. Bol	BNDZ 8S	IEC+BB+PM	NPP S8
F/40	2005	CCI	SC. Bol	BNDZ 8S	Non	RAS
F/28	2005	MCC	SC. Bol	BNDZ 8S	Non	RAS
F/40	2005	MCC sévère	SC. Bol	BNDZ 8S	IEC+BB+PM	NPP S6
H/38	2005	MCC	SC. Bol	BNDZ 8S	Non	RAS
H/48	2006	CCI	SC. Bol	BNDZ 4S	Non	NPP S4
H/24	2006	CCI	SC. Bol	BNDZ 8S	Non	RAS
F/25	2006	CCI	CB. Bol	BNDZ 2S	Non	HSR S2
F/20	2007	CCI	SC. Bol	BNDZ 8S	Non	RAS
H/46	2007	MCC	Bolivie	BNDZ 8S	Non	RAS
F/42	2007	MCC	Bolivie	BNDZ 7S	Non	NPP S5
F/29	2007	En cours	Sucre. Bol	En cours	Non	SO
F/32	2007	En cours	Salvador	En cours	Non	SO
F/40	2007	MCC	CB. Bol	BNDZ 8S	Non	RAS
F/54	2007	CCI	CB. Bol	Non traité	Non	SO
F/25	2007	CCI	CB. Bol	BNDZ 8S	Non	RAS
H/37	2007	MCC	Bolivie	BNDZ 8S	Non	RAS

Abréviations : DG = diagnostic, THAm = trypanosomose humaine américaine, PEC = prise en charge, F = femme, H = homme, CCI = Chagas chronique indéterminée, MCC = myocardiopathie chagassique chronique, SC = Santa Cruz, CB = Cochabamba, Bol = Bolivie, BNDZ = Benznidazole, IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion, BB = bêta-bloquant, PM = pacemaker, NPP = neuropathies périphériques, RAS = rien à signaler, SO = sans objet, HSR = hypersensibilité retardée.

en cours d'exploration. Cinq patients ont présenté des symptômes évocateurs de toxicité neurologique périphérique survenant en médiane à six semaines du début du traitement [4-8], ayant tous régressé à l'arrêt du traitement. Deux fois, il a fallu arrêter prématurément le traitement spécifique à quatre et sept semaines de traitement pour cette toxicité neurologique. De plus, une patiente a présenté un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse sévère à la deuxième semaine de traitement, imposant également l'arrêt du traitement.

Discussion

Alors que la maladie de Chagas semblait anecdotique en France avant les années 2000 (un seul cas rapporté en 1988 [5]), l'émergence semble se confirmer dans le temps avec un nombre de cas croissant (validé par un mailing envoyé à tous les laboratoires de parasitologie et aux services de maladies infectieuses via la liste de diffusion infecio-flash@invivo.net). En effet, 9 nouveaux cas se rajoutent en 2007 aux 9 premiers déjà rapportés entre 2004 et 2006 [6]. Parmi ces 9 derniers cas, 3 seulement ont été diagnostiqués à travers le dépistage ciblé du don du sang réalisé en métropole depuis mai 2007, les autres patients consultant pour des douleurs thoraciques atypiques ou asthénie et étant bien informés de la maladie de Chagas (tout bolivien connaît dans son entourage une personne décédée de la THAm). Cette augmentation pourrait s'expliquer aussi par un effet « bouche à oreille » dans une communauté boli-

vienne très soudée. Cependant, dans les pays voisins, la Suisse présente une situation comparable avec 25 cas chez les migrants (19 formes indéterminées asymptomatiques, 4 cardiomyopathies, 2 cas congénitaux) (Yves Jackson, Genève, données personnelles). L'Espagne, en revanche, recense depuis quelques années plusieurs centaines de cas, essentiellement chez des jeunes femmes en âge de procréer provenant essentiellement de Bolivie (86 %) [7].

Concernant les tests sérologiques à *Trypanosoma cruzi*, jusqu'en 2006 une seule technique sérologique était réalisée en métropole alors que les critères diagnostiques reposent, selon l'OMS, sur deux techniques sérologiques différentes positives (IFI, ELISA ou HA) [1]. Depuis mai 2007, le laboratoire de qualification des dons de sang de l'Établissement français du sang, qui procède au dépistage ciblé des personnes à risque chagassique, a bien voulu réaliser les tests Elisa à visée diagnostique. Les explorations cardiologiques des formes infra- ou pauci-symptomatiques ont comporté quelques difficultés pour des cardiologues peu familiarisés à cette maladie complexe et lointaine. Cependant, dans la plupart des cas, cela n'a pas eu de conséquence pratique dans le traitement et le suivi de ces patients. L'accessibilité des traitements spécifiques comme le benznidazole ou le nifurtimox (Lampit®, laboratoire Bayer) passe par une Autorisation temporaire d'utilisation nominative et le stock de ces médicaments en France est pour le moment encore très limité. La tolérance

moyenne du benznidazole a été vérifiée ici avec un tiers d'effets indésirables modérés ou sévères. Alors que le risque de transmission transfusionnelle est éliminé par le dépistage ciblé des donneurs à risque chagassique depuis avril 2007, le risque de transmission verticale paraît pour le moment totalement négligé. Sans compter les migrants en situation irrégulière (nombreux pour la Bolivie), les voyageurs en zone d'endémie et les Français de Guyane, les migrants originaires d'Amérique latine résidant en France métropolitaine étaient estimés à plus de 60 000 en 1999 (données Insee). Selon des méthodes d'extrapolation, comme celle de Schmunis [8], en fonction du nombre de migrants originaires d'Amérique latine et de leur provenance exacte (prévalence très variable en fonction des pays), il pourrait exister environ 600 cas de THAm chroniques sur le territoire métropolitain, pourvoyeurs d'un nombre non négligeable de formes symptomatiques à diagnostiquer et évaluer cliniquement et de transmissions verticales à identifier rapidement après la naissance. Un gros travail de mise en réseau, d'information et de formation paraît donc important à réaliser dans cette maladie où le recrutement initial est plus souvent cardiologique, digestif ou obstétrical qu'infectiologique.

Conclusion

L'émergence de la maladie de Chagas se confirme en métropole, territoire particulièrement sensibilisé à cette maladie d'importation dans le cadre de sa politique transfusionnelle, du fait de la situation en zone d'endémie de l'un des départements d'outre-mer, la Guyane, qui participe à des initiatives sud-américaines (celles des pays amazoniens). La France doit donc activement s'impliquer pour la zone Europe, à l'initiative inter-pays OMS 2007 des pays non endémiques.

Références

- [1] Carlier Y, Pinto Dias JC, Ostermayer Luquetti A, Hontebeyrie M, Torrico F, Truysen C. Trypanosomiase américaine ou maladie de Chagas. *Encycl Med Chir*. (Éditions scientifiques et médicales SAS, Paris. Maladies infectieuses, 8-505-A-20, 2002, 21p.
- [2] World Health Organization. 2002. Control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee. WHO Tech. Rep. Ser. 905:59-90.
- [3] Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 724-34.
- [4] Senior K. Chagas disease: moving towards global elimination. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(9):572.
- [5] Brisseau JM, Cebron JP, Petit T, Marjolet M, Cuillière P, Godin J, Grolleau JY. Chagas' myocarditis imported into France. *Lancet*. 1988; 1(8593):1046.
- [6] Lescuré FX, Canestri A, Melliez H, Jauréguiberry S, Develoux M, Dorent R et al. Emergence of Chagas disease, France. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(4): 644-6.
- [7] Soriano A, Verges M, Muñoz J, Castells M, Portus M, Gascon J. *Trypanosoma cruzi* infection in children and young women coming from central or south America (preliminary results) [in Spanish]. *Enfermedades Emergentes*. 2007; 9:28-35.
- [8] Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007 Oct 30; 102 Suppl 1:75-85.