

Dépistage et prise en charge de la maladie de Chagas congénitale à Genève

Rev Med Suisse 2009; 5: 2091-6

B. Martinez de Tejada
Y. Jackson
C. Paccolat
O. Irion
Groupe «Chagas congénital Genève»

Congenital Chagas disease in Geneva: diagnostic and clinical aspects

Chagas disease, a parasitic infection with *Trypanosoma cruzi*, recently emerged in Europe and in Switzerland. Mother-to-child infection represents a major mode of transmission in non endemic areas. In 2008, 305 Latin American pregnant women consulting at the Geneva University Hospitals were screened by serology. Overall prevalence was 2% and 8.8% in Bolivian women. All infected women were in the indeterminate form of the chronic phase. Two newborns were congenitally infected. Considering the potential for vertical transmission and the risk of long-term complications, screening programs for persons at risk need to be implemented.

La maladie de Chagas, infection parasitaire à *Trypanosoma cruzi*, est présente en Europe et en Suisse. La transmission de la mère à l'enfant représente une proportion importante des nouvelles infections dans les pays non endémiques.

En 2008, un dépistage systématique chez les femmes enceintes latino-américaines suivies aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) a montré une prévalence globale de 2% et de 8,8% chez les femmes boliviennes. Toutes les femmes étaient au stade chronique, phase indéterminée de la maladie. Deux cas de transmission congénitale ont été identifiés.

Au vu du potentiel de transmission verticale et des complications potentielles au long terme, il convient de dépister les personnes à risque. Ceci nécessite une étroite collaboration entre professionnels afin d'assurer une prise en charge globale de la famille.

INTRODUCTION

La maladie de Chagas est due à une infection par *Trypanosoma cruzi*, un protozoaire naturellement transmis à l'homme par une punaise (triatome) dans des zones endémiques du sud des Etats-Unis à l'Argentine. Après une phase aiguë rarement symptomatique, la maladie évolue vers une phase chronique,

longtemps asymptomatique (phase indéterminée). Un tiers des malades va développer des complications, essentiellement cardiovasculaires (arythmie, insuffisance cardiaque, cardio-embolisme), digestives (syndrome méga) ou neurologiques. En cas de complications, le taux de mortalité est élevé.¹

Il s'agit de l'infection parasitaire la plus lourde en termes de morbidité et de coûts en Amérique latine. La prévalence est estimée à environ huit à dix millions de personnes et on recense environ 14 000 décès par année. Chez la femme enceinte, la prévalence atteint 20-40% dans certaines régions de Bolivie.^{2,3}

Historiquement, la transmission par le vecteur triatome a toujours prédominé. Cependant, les modes de transmission et la distribution géographique ont considérablement évolué en raison des flux migratoires internes et transnationaux ainsi que de l'urbanisation.^{4,5} On estime qu'environ quatorze millions de personnes ont émigré de zones endémiques vers l'Amérique du Nord, l'Europe, le Japon et l'Australie. Le nombre de personnes infectées par *T. cruzi* est probablement supérieur à 100 000 personnes aux Etats-Unis et 30 000 en Espagne.^{4,6}

En Europe, la transmission s'effectue par voie verticale (TV), transfusionnelle ou par transplantation d'organe infecté.⁷ Le taux d'infection congénitale se situe entre 1 et 10%.⁸⁻¹⁰ La TV en Europe est sous-diagnostiquée en l'absence de programmes de dépistage systématique chez les femmes enceintes à risque qui ignorent leur maladie, étant souvent en phase chronique asymptomatique. On estime que plus de 2 000 enfants sont nés avec une infection à *T. cruzi* en Amérique du Nord ces dernières années et on rapporte un nombre croissant de cas en Espagne.^{4,11-13}

En Suisse, et plus particulièrement à Genève, vit une importante population de femmes latino-américaines en âge de procréer, souvent originaires des zones

endémiques. Une partie de cette population réside sans permis de séjour ni couverture d'assurance maladie valables. L'accès aux soins et le suivi de grossesse de ce groupe sont assurés par l'Unité mobile de soins communautaires (UMSCO) et le Service d'obstétrique des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) et on compte une centaine d'accouchements par année.¹⁴ Par ailleurs, 8 à 10% de femmes accouchant à la maternité des HUG sont d'origine latino-américaine.

Une étude pilote effectuée dans notre maternité chez 72 femmes enceintes latino-américaines a montré un taux de séropositivité globale de 9,7% et de 19,4% chez les femmes boliviennes. Au cours des dernières années, sans dépistage actif, deux cas de maladies congénitales ont été fortuitement diagnostiqués chez des nouveau-nés boliviens et traités avec succès.

En 2008, un protocole de prise en charge de la maladie de Chagas a démarré à la maternité des HUG avec les objectifs d'évaluer: 1) la prévalence de la maladie de Chagas ainsi que l'état de la maladie chez les femmes latino-américaines accouchant aux HUG; 2) le taux de TV et 3) le suivi des personnes infectées.

PROTOCOLE

Cohorte de patientes

Durant l'année 2008, nous avons proposé un dépistage de la maladie de Chagas à toutes les femmes enceintes d'origine latino-américaine (mexicaines, central- et sud-américaines) avec ou sans statut légal, admises dans la maternité des HUG pour un suivi de grossesse ou un accouchement.

Investigations cliniques et biologiques

La figure 1 illustre l'algorithme de dépistage de l'infection congénitale en trois phases.¹⁵ Le dépistage pré- ou périnatale s'est fait par une sérologie maternelle sanguine unique (immunofluorescence *in house*, Institut tropical suisse de Bâle). Les femmes enceintes positives ont bénéficié d'un examen clinique complet, avec ECG pour établir la phase de la maladie, et d'un suivi obstétrical spécialisé.

En cas d'infection maternelle, un échantillon de sang du cordon a été prélevé au moment de l'accouchement. La recherche microscopique par méthode de concentration, (sensibilité supérieure à 70%) a été suivie par *Polymerase chain reaction* (PCR) utilisant les primers TCZ1/TCZ2 (Institut tropical suisse) en cas de résultat négatif. Les enfants négatifs ont été testés par sérologie à neuf mois de vie. En cas d'infection avérée, un bilan complet a été effectué avec introduction d'un traitement de nifurtimox (tableau 1). Les mères séropositives ont été encouragées à faire tester leurs autres enfants auprès du pédiatre. Pour elles, un traitement a été proposé une fois la période de l'allaitement terminée.

Résultats

Nous avons testé 305 femmes pour la maladie de Chagas. L'âge moyen était de 30,4 ans (DS 5,7) et 94 femmes (30,8%) étaient primigestes. L'origine de ces femmes était: Brésil (39,0%), Bolivie (22,9%), Pérou (9,2%), et autres (28,9%).

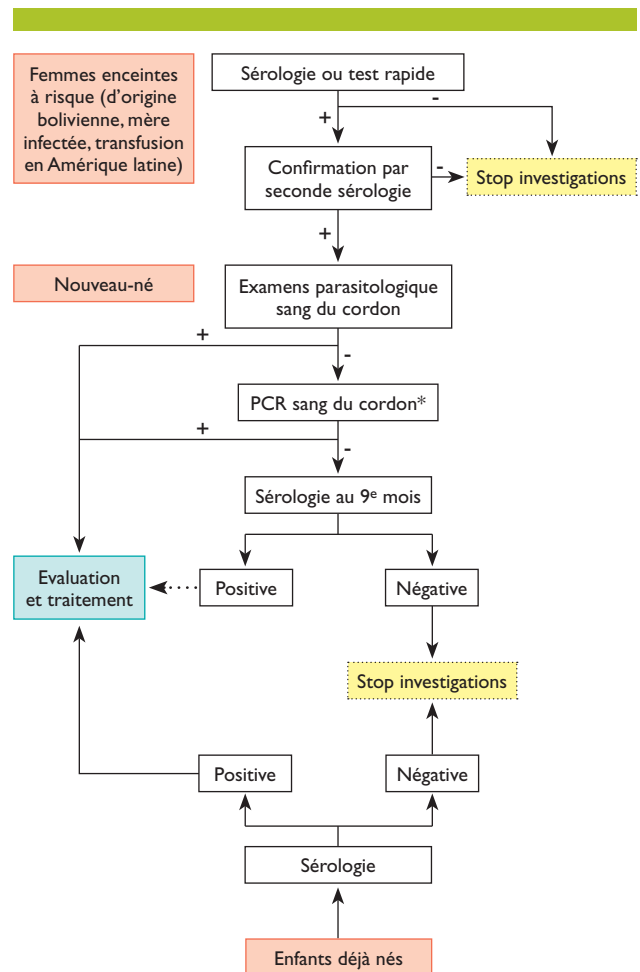


Figure 1. Algorithme de dépistage et confirmation diagnostique de la maladie de Chagas congénitale chez la femme enceinte et ses enfants

PCR: polymérase chain reaction.
 * PCR aussi possible sur sang périphérique.
 +: positif; -: négatif.

Un tiers (30,8%) d'entre elles n'avait ni permis de séjour ni assurance maladie en Suisse.

Six femmes (2%) ont été dépistées positives pour la maladie de Chagas: toutes d'origine bolivienne et au stade chronique, phase indéterminée de la maladie. Trois n'avaient pas d'assurance maladie. La prévalence de la maladie de Chagas parmi les femmes boliviennes était de 8,8%. Toutes les femmes étaient au stade chronique, phase indéterminée de la maladie.

Les six femmes ont donné naissance à huit enfants (deux paires de jumeaux). Les issues obstétricales ont été favorables avec un âge gestationnel à la naissance de 38,1 semaines (DS 2,9) dont un cas de prématurité à 36 semaines chez une paire de jumeaux et un poids moyen de 3136 gr (DS 975). Parmi les huit nouveau-nés, deux jumeaux de la même paire ont été infectés par *T. cruzi*, soit un taux de TV de 25%. L'un a présenté une PCR positive sur le sang du cordon et l'autre une sérologie positive à neuf mois. Les deux enfants ont été traités par nifurtimox sans complication. La sérologie de contrôle n'a pas encore été



Tableau 1. Bilan et suivi chez les enfants infectés

US: examen par ultrason (échographie).

Bilan initial

- Evaluation clinique générale
- Cœur: ECG, US si perturbations importantes à l'ECG
- Foie: US si hépatomégalie
- Biologie: formule sanguine complète, CRP, ASAT, ALAT, γ GT, phosphatase alcaline, bilirubine, créatinine, CK, LDH, protéines

Traitements au choix

- Nifurtimox (Lampit) 10 mg/kg/jour en trois doses pendant 60 jours
- Benznidazole (Rochagan, Radanil) 5-7 mg/kg/jour en deux doses pendant 60 jours

Suivi clinique et biologique

A J7-14-21-28, puis si état stable à J60

Evaluation de la guérison

Sérologie douze mois postfin du traitement

effectuée. A ce jour, trois mères ont pu être recontactées après l'allaitement. L'une a terminé le traitement de nifurtimox sans problème, une seconde l'a interrompu en raison d'une intolérance médicamenteuse et la troisième est en cours de traitement de benznidazole.

DISCUSSION

La maladie de Chagas émerge en Suisse,^{15,16} dans un contexte de migration et de mobilité internationales des résidents d'Amérique latine. A l'heure actuelle, l'épidémiologie de la maladie reste mal connue dans les pays non endémiques. Il est néanmoins bien établi qu'outre les cas importés, l'infection se transmet de diverses manières en Europe.¹² Nos résultats confirment la présence de cas adultes à la phase chronique ainsi que le risque de TV dans la population latino-américaine résidant à Genève. Les femmes boliviennes présentent un risque élevé d'infection en raison de la transmission vectorielle encore largement active jusqu'à peu au pays, des risques liés à l'acquisition par voie sanguine en l'absence de dépistage systématique dans les banques de sang et de la TV par leur propre mère. Il est important de souligner qu'une partie des femmes infectées présentaient des difficultés d'accès aux soins en l'absence d'assurance maladie en Suisse. Cette nouvelle réalité concernant les populations migrantes cumulant plusieurs facteurs de vulnérabilité doit être prise en considération dans la compréhension globale de cette maladie émergente.

Le taux de TV très élevé dans notre cohorte ne reflète certainement pas la réalité mais est lié au petit nombre de cas. Les études effectuées sur de larges populations en Bolivie montrent un taux proche de 5%.¹⁷

La plupart des études ont montré que l'infection maternelle à la phase indéterminée du stade chronique n'entraîne que peu de complications prénatales pour la femme et le fœtus.^{3,10,18} Lors d'infection congénitale, le fœtus court un faible risque (<5%) de retard de croissance in utero, de naissance prématurée ou de mort in utero. Exceptionnellement, les nouveau-nés peuvent développer une insuffisance respiratoire aiguë, une hépato-splénomégalie avec un ictère et des convulsions à la naissance. Le

risque majeur réside dans l'apparition tardive de complications cardiaques ou digestives chez 30% des mères et des enfants. Dans notre cohorte, à l'exception d'une naissance prématurée dans un contexte de grossesse gémellaire, il n'y a pas eu de complications obstétricales ou périnatales.

Depuis quelques années les indications au dépistage et au traitement de la maladie de Chagas se sont étendues à la population adulte.¹⁹ Concernant les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, les objectifs sont de prévenir les complications liées à la maladie par un traitement préconceptionnel ou postnatal, et de dépister l'infection congénitale et ainsi d'en réduire les conséquences par l'instauration d'un traitement précoce du nouveau-né.

Il existe actuellement deux médicaments dont l'efficacité a été démontrée lors de la phase aiguë de la maladie chez l'adulte et chez les enfants de moins de douze ans (indépendamment du stade). Le taux de guérison est proche de 100% chez les nouveau-nés et les enfants de moins de deux ans, et d'environ 50-80% jusqu'à seize ans. Le nifurtimox (Lampit) a une efficacité de plus de 95% chez les enfants avec une bonne tolérance. Il est disponible gratuitement auprès de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le benznidazole (Rochagan, Radanil) doit être commandé auprès du producteur au Brésil (Lafepe). Actuellement, il n'existe pas de formulation pédiatrique et les comprimés doivent être minutieusement réduits en poudre. Les deux médicaments nécessitent un suivi clinique rapproché à la recherche d'effets secondaires (tableau 2). La guérison est avérée par une négativation de la sérologie qui survient le plus souvent dans l'année après le traitement pour les nouveau-nés mais qui peut être très tardive chez l'adulte.

L'algorithme de dépistage en vigueur aux HUG implique de revoir l'enfant à neuf mois de vie en cas d'analyse initiale négative. Ceci peut s'avérer problématique, notamment pour les familles avec difficultés d'accès aux soins. Une attention toute particulière doit être portée à une bonne information de la famille et à la facilitation des démarches administratives.

Enfin, pour répondre aux standards diagnostiques édic-

Tableau 2. Effets secondaires des médicaments antiparasitaires utilisés dans le traitement de la maladie de Chagas

Médicaments	Effets Secondaires
Nifurtimox (Lampit)	<ul style="list-style-type: none"> • Intolérances digestives: perte pondérale, nausées, vomissements, diarrhées, anorexie • Atteintes du système nerveux central: trémor, convulsions, excitation psychomotrice, irritabilité, insomnie, somnolence • Polyneuropathie sensitive • Atteinte psychiatrique: psychose (10-13%) • Asthénie • Rarement: dermatite, oligospermie transitoire, leucopénie
Benznidazole (Rochagan, Radanil)	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions cutanées • Polyneuropathie sensitive • Intolérances digestives: perte pondérale, nausées, vomissements, diarrhées, anorexie • Atteinte hématopoïétique



tés par l'OMS, il convient de dépister une infection par un double examen sérologique. A cet effet, le protocole de prise en charge des HUG va ajouter un test rapide (Stat-Pak, Chembio) à la sérologie actuellement pratiquée. Ce test rapide a une excellente spécificité permettant un accès rapide au diagnostic et aussi un usage en salle d'accouchement pour les femmes non testées au préalable.

Au vu des données récoltées en 2008, nous avons identifié certains groupes à haut risque comme devant être prioritairement dépistés: origine bolivienne ou séjour en Bolivie dépassant six mois, antécédent de transfusion sanguine en Amérique latine, ou maladie de Chagas dans la famille ou l'entourage. Ces recommandations sont bien sûr à adapter selon la population spécifique consultant dans chaque maternité.

CONCLUSION

En Suisse, la maladie de Chagas affecte des femmes enceintes d'origine latino-américaine notamment celles d'origine bolivienne avec un risque de transmission verticale. Des programmes spécifiques de dépistage sont indiqués afin de permettre un accès au traitement précoce des nouveau-nés infectés. Le bilan des enfants concernés ne doit pas être restreint à un examen du sang du cordon à la naissance, mais doit aussi inclure des sérologies tardives à l'âge de neuf mois. Le traitement doit être proposé aux enfants infectés le plus tôt possible ainsi qu'à la fratrie – si elle est séropositive – et à la mère à la fin de l'allaitement. Un accès aux soins est un élément essentiel pour les femmes ne bénéficiant pas de couverture d'assurance. ■

Implications pratiques

- > La maladie de Chagas est plus prévalente dans notre pays qu'on ne le croit et la transmission se perpétue par voie verticale mère-enfant
- > Les femmes latino-américaines (notamment celles d'origine bolivienne), enceintes ou souhaitant le devenir, doivent être dépistées par une sérologie, avec confirmation par une seconde méthode si possible
- > En cas d'infection maternelle, le nouveau-né doit être testé à la naissance et si l'analyse est négative, à neuf mois de vie (sérologies)
- > Un nouveau test rapide sera prochainement disponible
- > Les enfants infectés répondent très bien au traitement anti-parasitaire et arrivent à éliminer le parasite s'ils sont traités avant l'âge de deux ans
- > La connaissance de l'existence de cette maladie dans notre pays permet de diminuer le risque des complications associées

Adresses

Pr Olivier Irion
Dr Begoña Martínez de Tejada
Céline Paccolat
 Service d'obstétrique
 Département de gynécologie-obstétrique
Dr Yves Jackson
 Unité mobile de soins communautaires
 Département de médecine communautaire
 et de premier recours
 HUG, 1211 Genève 14
 irion-olivier@hcuge.ch
 begona.mdt@bluewin.ch
 paccola3@etu.unige.ch
 yves.jackson@hcuge.ch

Groupe Chagas Genève:
Yves Jackson, François Chappuis,
Begoña Martínez de Tejada, Alessandro Diana,
Riccardo Pfister, Stéphane Sizonenko
et Pedro Albajar Vinas
Jacqueline Delieutraz-Marchand, Cristina Reis, Maryse
Benchouk, Bérandère Pierret
et Anne-Danièle Mauris

Bibliographie

- 1 ** Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001;1:92-100.
- 2 Schofiel C, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol* 2006;22:583-8.
- 3 * Brutus L, Schneider D, Postigo J, et al. Congenital Chagas disease: Diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. *Acta Trop* 2008;106:195-9.
- 4 Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: The role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(Suppl.1): 5-85.
- 5 Gonzalez-Granado LI, Rojo-Conejo P, Ruiz-Contreras J, Gonzalez-Tome MI. Chagas disease travels to Europe. *Lancet* 2009;373:2025.
- 6 Guerri-Gutenberg R, Grana D, Ambrosio G, Milei J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J* 2008;29:2587-91.
- 7 Piron M, Verges M, Munoz J, et al. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). *Transfusion* 2008;48:1862-8.
- 8 Salas NA, Cot M, Schneider D, et al. Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. *Trop Med Int Health* 2007;12:1498-505.
- 9 Carlier Y. Congenital Chagas disease: From the laboratory to public health. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2007;162:409-16; discussion 16-7.
- 10 ** Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:201-9.
- 11 Gilson GJ, Harner KA, Abrams J, Izquierdo LA, Curet LB. Chagas disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:646-7.
- 12 Munoz J, Portus M, Corachan M, Fumado V, Gascon J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101: 1161-2.
- 13 Riera C, Guarro A, Kassab HE, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Europe (Spain): A case report. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:1078-81.
- 14 Wolff H, Epiney M, Lourenco AP, et al. Undocumented migrants lack access to pregnancy care and prevention. *BMC Public Health* 2008;8:93.
- 15 * Jackson Y, Myers C, Diana A, et al. Congenital transmission of Chagas disease in Latin American immigrants in Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2009;15:601-3.
- 16 Jackson Y, Chappuis F, Loutan L. Chagas disease in Switzerland: Managing an emerging infection and inter-



rupting its transmission. Rev Med Suisse 2008;4:1212-4, 6-7.

17 * Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Endemic level of congenital *Trypanosoma cruzi* infection in the areas of maternal residence and the development of congenital Chagas disease in Bolivia. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(Suppl.2):17-20.

18 Oliveira Fda C, Chapadeiro E, Alonso MT, Lopes ER, Pereira FE. Chagas disease and pregnancy. I. Incidence of trypanosomiasis and spontaneous abortion in pregnant women with chronic Chagas disease. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1966;8:184-5.

19 ** Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the Uni-

ted States: A systematic review. JAMA 2007;298:2171-81.

* **à lire**

** **à lire absolument**