

Le troisième et nouveau visage de la maladie de Chagas

The third and new face of Chagas Disease

J.-F. Pays

Reçu le 31 mai 2016 ; accepté le 31 mai 2016
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2016

Résumé Après la publication des résultats de l'essai BENE-FIT (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis) concluant à l'inefficacité du benznidazole (5mg/kg/j/60 j) pour stopper l'évolution des myocardites chagasiennes chroniques de l'adulte, l'auteur évoque les nouveaux acquis et les nouveaux défis de 2016 concernant la maladie de Chagas, tout en spéculant sur son avenir et en rappelant quelques éléments peu connus de son histoire, notamment le fait que c'est Chagas qui inventa en quelque sorte à son sujet le concept de « maladie négligée ».

Mots clés Maladie de Chagas · Benznidazole · BENE-FIT · TRAENA · maladies négligées · *Trypanosoma cruzi* · Myocardiopathie chagastique chronique

Abstract After the publication of the results of the BENE-FIT study concluding that the benznidazole (5 mg/kg/d/60 d) is ineffective to stop the progression of the established Chagas' cardiomyopathy in adults, the author evokes the new experiences and the new challenges of 2016 regarding Chagas disease while speculating on its future and by calling back some elements little known of his history, in particular the fact that it is Chagas who invented about it to some extent the concept of "neglected disease".

Keywords Chagas disease · Benznidazole · TRAENA · BENE-FIT · Neglected disease · *Trypanosoma cruzi* · Chagas' cardiomyopathy

Les traits les plus marquants de l'épidémiologie de la maladie de Chagas ont commencé à se modifier à peine une quarantaine d'années après que cette affection, découverte

en 1909, ait acquis, dans les années 30 et après bien des péripéties, son second et nouveau visage. Liée hier à un habitat rural particulièrement propice à la prolifération des vecteurs, typique de la paysannerie latino-américaine et conçu dans un contexte de pauvreté parfois extrême généré par des structures sociales spécifiques à ce sous-continent, la trypanosomose humaine américaine à *T. cruzi*¹ est devenue aujourd'hui, en raison des particularités de son mode d'évolution et d'importants mouvements migratoires initiés dans les années 1960-1970, une maladie non seulement de plus en plus urbaine mais cosmopolite, touchant toutes les classes sociales. Maladie à transmission vectorielle, plus accessoirement transfusionnelle, elle a vu en outre son incidence passer de 700 000 cas annuels à moins de 30 000 et sa prévalence baisser environ des deux tiers en moins de 25 ans grâce à différents programmes de lutte mis en place par les gouvernements des 21 pays concernés [22]. Le risque transfusionnel résiduel qui lui est attaché est difficile à chiffrer en raison des cas non diagnostiqués ou déclarés. Il est estimé à 1 pour 200 000 unités, soit 300 à 1 200 cas/an contre une centaine de milliers pour le seul Brésil en 1980 [8]. Tous ces progrès réalisés en matière de contrôle de l'endémie n'ont pas manqué de faire ressortir l'importance de la transmission congénitale (8 à 15 000 cas par an) qui reste préoccupante dans les pays endémiques comme dans les pays non endémiques, malgré la possibilité de la prévenir en traitant les femmes en période d'activité génitale séropositives, comme l'ont montré de récents travaux qu'il serait souhaitable de confirmer par une étude de grande envergure [16,19]. Ces progrès ont également accru la visibilité du millier de cas d'infections diagnostiquées et documentées acquises par voie orale, la plupart du temps lors de micro-épidémies tant urbaines que rurales, allant de quelques cas à une centaine

J.-F. Pays (✉)
CENPETROP - Faculté de médecine de Corrientes,
Université du Nordeste, Argentine
e-mail : jeanfrancoispays@gmail.com

Société de pathologie exotique, Hôpital Pitié-Salpêtrière -
Pavillon Laveran, 47-83 bld de l'Hôpital,
75651 Paris cedex 13, France

¹ Nous utilisons l'expression binominale *Trypanosoma cruzi* comme cela se fait couramment bien que *Trypanosoma cruzi* soit considéré de plus en plus comme une sous-espèce (*T. cruzi cruzi*), l'autre sous-espèce de *T. cruzi* étant un trypanosome inféodé aux chauves-souris (*T. cruzi marinkellei*) que certains considèrent comme étant l'ancêtre de *T. cruzi cruzi* [18].

[2,20]. Les infections isolées contractées de cette manière n'étant habituellement pas diagnostiquées, il est difficile de se faire une idée précise de l'importance de ce mode de transmission qui est particulièrement fréquent en Amazonie où la maladie est émergente au sens propre et correct du terme [3,10].

Par ailleurs, la révision des hypothèses concernant le ou les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans les formes chroniques, et notamment dans celles se traduisant par une myocardite (90 %) [7], a conduit certains auteurs, puis l'OMS, à recommander, à rebours du paradigme qui était en cours jusqu'en 2006, un traitement étiologique systématique de la phase dite indéterminée ou de celle des complications avérées de la maladie, quelle que soit son ancienneté [21]. Les résultats de la première étude multicentrique randomisée d'envergure, en double insu contre placebo, destinée à évaluer sur le long terme (5 à 7 ans) l'intérêt de ce traitement sont hélas bien en deçà de ce qui était espéré [15]. Ces résultats montrent en effet que chez les 2 854 adultes inclus dans le protocole dont 97 % présentaient des signes de myocardite chagasique chronique (MCCc) de grades I et II selon la NYHA (New York Health Association), et qui avaient été testés au préalable deux fois séropositifs pour la maladie de Chagas, l'administration de 5 mg/kg/j/60 j de benznidazole, tout en réduisant significativement la parasitémie, n'avait pas d'effet sur la progression de la myocardite appréciée cliniquement sur la survenue ou non d'événements prédéterminés tels que mort subite, arrêt cardiaque réanimé, pose d'un pacemaker, tachycardie ventriculaire persistante, accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire, défaillance cardiaque.

Si l'intérêt d'un traitement par les trypanocides est unanimement reconnu chez les moins de 15 ans atteints de maladie de Chagas chronique chez lesquels il a été montré que le benznidazole avait une certaine efficacité [4] ou chez la femme en âge de procréer pour prévenir la transmission congénitale [12], cet intérêt restait à préciser jusqu'à ces derniers mois concernant les patients séropositifs en phase dite indéterminée pour lesquels les données disparates dont nous disposons ne permettaient pas véritablement de conclure. C'est aujourd'hui chose faite avec l'essai TRAENA (Tratamiento en Pacientes Adultos), dont les résultats n'ont pas encore été publiés mais dont une partie a fait l'objet d'une communication lors de la XXVII^e réunion annuelle de la Sociedad Argentina de Protozoología qui s'est tenue les 15, 16 et 17 novembre 2015 à Buenos Aires (Prado N – Tratamiento con benznidazol en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) a doble ciego en fase 3. Resúmenes N° 55: p 20).

TRAENA (Treatment with benznidazole in adult chronic Chagas disease patients) se différencie de BENEFIT par le fait qu'il est monocentrique (Buenos Aires et sa région), porte sur un effectif de 763 adultes séropositifs dont 77 %

de formes indéterminées, avec une répartition homogène dans les deux bras selon la classification de Kuschnir, alors que BENEFIT ne comptait que des patients déjà atteints de myocardite chronique. Les résultats de TRAENA confirment non seulement ceux de BENEFIT en ce qui concerne la progression de la maladie jugée sur des critères cliniques identiques dans les deux protocoles chez les 23 % des sujets enrôlés par TRAENA et déjà porteurs d'une myocardite mais montrent également qu'il n'y a pas de différence, parmi les 77 % de patients présentant une forme indéterminée, entre les sujets traités par le benznidazole et ceux ayant reçu un placebo quant à leur entrée dans la phase des complications tardives. Il est à noter enfin qu'aucune molécule parmi les triazolés (posaconazole et ravuconazole), ou parmi les nouveaux hétérocycliques comme le fexinidazole, n'a montré une efficacité supérieure à celle du benznidazole appréciée sur des critères biologiques (sérologie, PCR) lors de nombreux essais randomisés en double insu, comparatifs ou contre placebo, menés en parallèle de BENEFIT et TRAENA, essentiellement à l'initiative du DNDi. Le nifurtimox qui est peu utilisé en pratique, mais qui fait pourtant jeu égal avec le benznidazole, n'a été inclus dans ces essais que de manière très marginale.

Alors qu'il n'en observerait jamais beaucoup plus d'une centaine de cas, Chagas fut un des premiers, sinon le premier, à avancer le concept de maladie négligée concernant l'entité nosologique à laquelle il venait de donner son nom un an à peine après avoir mis en évidence, pour la première fois chez un humain, *Trypanosoma cruzi* dans le sang de la petite Bérénice. En utilisant habilement les moyens médiatiques de l'époque (journaux, expositions, photos, cinéma et 16 microscopes de démonstration à la disposition du public), il réussit même à intéresser les habitants de Rio de Janeiro à ce qu'il leur présentait comme une maladie liée à l'ignorance, au manque d'hygiène et à l'extrême pauvreté de la population arriérée qu'elle ciblait, ce qui était à la fois une honte et un défi pour l'élite de la grande métropole brésilienne soucieuse et fière de voir son pays entrer de plain-pied dans la modernité [1]. Ce coup de projecteur sur un quart monde brésilien lointain et oublié par le progrès et le plaidoyer de Chagas pour qu'il en aille autrement, quitte à gauchir la vérité en l'exagérant de manière inconsidérée en l'état des connaissances du moment, fut apprécié par certains mais fut loin d'être au goût de tous. Les erreurs commises par Chagas, notamment celle qui consista à confondre en partie sa maladie éponyme avec le goitre endémique qui sévissait dans la région où il travaillait, jointes à son incapacité de démontrer que « sa » maladie était bien un véritable problème de santé publique malgré la rareté apparente des cas qu'il était amené à diagnostiquer, faillirent même être fatales à sa découverte et la condamna quasiment à l'oubli pendant une vingtaine d'années [14].

À peine un siècle plus tard, où en est donc cette maladie singulière, que Chagas, dans les premières années de ses recherches, pensait être uniquement et typiquement brésilienne, mais qui devint assez rapidement, surtout après les travaux des Argentins Mazza et Romana et de bien d'autres, la maladie emblématique de tout un sous-continent ? Compte tenu des progrès indéniables et même parfois spectaculaires qui ont été accomplis et que nous avons rappelés, le moment est peut-être venu de se poser la question de savoir si la maladie de Chagas a encore un avenir et ne finira pas, bien avant la fin du siècle, au magasin des curiosités. Sans faire montre d'un optimisme démesuré, on peut imaginer qu'il en sera ainsi, en laissant de côté la vision des plus pessimistes qui s'émeuvent de la présence de plus en plus prégnante de nombreux chagasiques chroniques hors zone d'endémie (de 500 à 600 000 sans compter les illégaux) [9] ou qui cherchent à faire le « buzz » en assimilant plus ou moins la maladie de Chagas au sida [13,17], sans parler de ceux qui évoquent la possibilité pour *Triatoma rubrofasciata*, un triatome cosmopolite bon vecteur de *Trypanosoma cruzi*, particulièrement présent en Asie (Vietnam) et volontiers domestique, de mondialiser la maladie autrement que par l'intermédiaire des flux migratoires [11].

Au train où vont les choses, il est donc possible sinon probable que la maladie de Chagas, avant même la découverte d'un traitement chimique efficace dans les formes chroniques ou la mise sur le marché d'un vaccin préventif ou thérapeutique [6], cesse d'être le problème de santé publique majeur qu'elle est encore aujourd'hui. Cela ne peut être bien entendu envisagé que dans la mesure où les efforts de prévention seront maintenus, voire accentués, notamment dans les pays qui n'ont pas encore réussi, à des degrés divers et pour des raisons différentes, à maîtriser la situation, comme le Mexique, la Colombie, la Bolivie ou la région du Grand Chaco. Si cela est fait avec les moyens nécessaires et la volonté d'aboutir, c'est ensuite, en bonne logique, le renouvellement des générations qui finira par arriver à bout des quelques 1 250 000 myocardites chagasiques qui sévissent encore dans les pays d'endémie, tandis que la maladie elle-même ne persistera plus que de façon tout à fait sporadique dans quelques petits foyers ou à l'occasion de micro-épidémies accidentelles.

La maladie de Chagas est probablement aussi ancienne que la présence de l'homme sur le continent américain. La présence d'ADN de *Trypanosoma cruzi* dans les tissus des momies noires et masquées des Indiens chinchorros qui gisent, depuis 9 000 ans, sur et sous le sable du désert d'Atacama en témoigne [5]. Elle n'est que l'avatar humanisé d'une parasitose animale extrêmement répandue dans toute l'Amérique latine et, comme telle, son éradication ne saurait être envisagée. Elle impliquerait en effet celle des quelques 180 espèces de mammifères qui constituent le réservoir domestique et sauvage de cette anthrozoonose au visage

changeant et au comportement capricieux, capable de se faire totalement oublier pendant toute une vie après s'être installée à bas bruit dans votre organisme ou, dans certains cas et sans que l'on sache pourquoi, de se rappeler à vous après de nombreuses années de sommeil en vous frappant presque toujours au cœur. Quoiqu'il advienne, l'homme devra continuer de vivre aux côtés de *Trypanosoma cruzi*. Il faut dès à présent qu'il se le dise et qu'il apprenne à le faire en bonne intelligence.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Academia Nacional de Medicina (1910) *Jornal do Commercio* - Rio de Janeiro 27X:3
2. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, et al (2010) Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis* 201(9):1308-15
3. Aguilar HM, Abad-Franch F, Dias JC, et al (2007) Chagas disease in the Amazon region. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102 (supp 1):47-56
4. Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al (1996) Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 348(2039):1407-13
5. Aufderheide AC1, Salo W, Madden M, et al (2004) A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101(7):2034-9
6. Arce-Fonseca M, Rios-Castro M, Carrillo-Sánchez S del C et al (2015) Prophylactic and therapeutic DNA vaccines against Chagas disease. *Parasit Vectors* 8:121
7. Álvarez JM, Fonseca R, Borges da Silva H, et al (2014) Chagas disease: still many unsolved issues. *Mediators Inflamm* 2014:912965
8. Angheben A, Boix L, Buonfrate D, et al (2015) Chagas disease and transfusion medicine: a perspective from non-endemic countries. *Blood Transfus* 13(4):540-50
9. Basile L, Jansà JM, Carlier Y, et al (2011) Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Euro Surveill* 16(37)
10. Coura JR, Junqueira AC (2012) Risks of endemicity, morbidity and perspectives regarding the control of Chagas disease in the Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 107(2):145-54
11. Dujardin JP, Lam TX, Khoa PT, Schofield C (2015) The rising importance of *Triatoma rubrofasciata*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110(3):319-23
12. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, et al (2014) Trypanocide Treatment of Women Infected with *Trypanosoma cruzi* and Its Effect on Preventing Congenital Chagas. *PLoS Neg Trop Dis* 8(11): e3312
13. Hotez PJ, Dumonteil E, Woc-Colburn L, et al (2012) Chagas disease: "The New HIV/AIDS of the Americas". *PLoS Neg Trop Dis* 6(5):e1498
14. Kropf SP, Sã MR (2009) The discovery of *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease (1908-1909): tropical medicine in Brazil. *Hist Cienc Saude Manguinhos* 16(Suppl 1):13-34
15. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al (2015) Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 373(14):1295-306

16. Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bourmissen F, et al (2015) Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110(4):507-9
17. Pays JF (2012) Non, la maladie de Chagas n'est pas le nouveau sida des Amériques ! - No, Chagas disease is not the new AIDS of the Americas! *Bull Soc Pathol Exot.* 105(5):337-48 [<http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/131490337.pdf> / <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/131490343.pdf>]
18. Pinto CM, Ocaña-Mayorga S, Tapia EE, et al (2015) Bats, Trypanosomes, and Triatomines in Ecuador: New Insights into the Diversity, Transmission, and Origins of *Trypanosoma cruzi* and Chagas Disease. *PLoS One.* 2015 Oct 14;10(10):e0139999
19. Sosa-Estani S, Cura E, Velasquez E, et al (2009) Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Rev Soc Brasil Med Trop* 42(5):484-7
20. Toso M A, Vial U F, Galanti N (2011) Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. *Rev Med Chil* 139(2):258-66
21. Viotti R, Alarcón de Noya B, Araujo-Jorge T, et al (2014) Towards a paradigm shift in the treatment of chronic Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* 58(2):635-9
22. WHO (2015) Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 90(6):33-4