

Maladie de Chagas : épidémiologie, impact économique, nouveaux champs de recherche

Romain Perrette

▶ **To cite this version:**

Romain Perrette. Maladie de Chagas : épidémiologie, impact économique, nouveaux champs de recherche. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01566416

HAL Id: dumas-01566416

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01566416

Submitted on 21 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2017

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par Romain PERRETTE

Sujet: MALADIE DE CHAGAS : EPIDEMIOLOGIE, IMPACT ECONOMIQUE, NOUVEAUX CHAMPS DE RECHERCHE

Soutenue publiquement le : **05 JUILLET 2017**

JURY :

M Michel BOULOUARD	**PRESIDENT DU JURY**
Mme Monique N'DIAYE	**EXAMINATEUR**
M Clément CORMIER	**EXAMINATEUR**

REMERCIEMENTS

A mes professeurs :

Monsieur le doyen Michel Boulouard, pour me faire l'honneur de présider mon jury, et pour les enseignements durant mes études.

Madame Monique N'Diaye, pour votre implication dans mon travail, vos commentaires et corrections avisés m'ont guidé pour l'élaboration de cette thèse.

A M Clément Cormier :

Pour avoir accepté ma demande d'intégrer le jury, et pour m'avoir toujours soutenu, aidé durant ces années d'études, et de partager ces moments de joie et de convivialité de la métropole à la Réunion en passant par la Thaïlande.

A Mlle Ludivine Morvillez :

Et à toute la pharmacie du cœur de bourg, pour leur gentillesse et pour ce stage formateur durant six mois, c'est grâce à vous que je me sens apte à exercer mon métier aujourd'hui.

A ma famille :

Mes parents, Arielle et Thierry, pour m'avoir permis de faire et de réussir ces études grâce à leur soutien et leur affection. Vous m'avez toujours mis dans les meilleures conditions pour réussir et ces sept années d'études sont passées si vite grâce à vous.

Ma sœur, Elise, toujours prête à rendre service, merci d'être présente au quotidien.

Mes grands-parents, Simone, Yvette, François et Roger, et ma tante Nathalie, pour leur amour et leur soutien depuis vingt-six ans.

A mes amis :

« Les anciens », de Clément Marot ou de Victor Hugo, pour tous les moments incroyables passés avec vous, pour être présent dans les moments difficiles. Penser à tous les moments qu'il nous reste à vivre ensemble me rend heureux.

« Aux pharma », Agnès, Ceryma, Kiki, Leslie, Rinrin, Valou, Youpi, Zazou, et tous les autres, ces sept années ont été exceptionnelles grâce à vous et le meilleur reste à venir.

A la colocation « Pili-Pili », pour m'avoir supporté durant les derniers moments d'écriture, et pour tous les moments qu'on a partagé tous ensemble.

Table des matières

Liste des figures 7
Liste des tableaux 8
INTRODUCTION 9
Partie I : La maladie 10
I.1. Historique 11
I.1.1. Carlos Chagas 11
I.1.2. Découverte 12
I.1.3. Bérénice, patient n°1 14
I.1.4. L'après découverte 14
I.2. Le vecteur 15
I.2.1. Classification 15
I.2.2. Morphologie 16
I.2.3. Cycle biologique 19
I.2.4. Comportement 21
I.2.5 Espèces vectrices de *T. cruzi* chez l'homme 23
I.3 Le parasite 24
I.3.1 Morphologie 24
I.3.2 Génétique du parasite 27
I.3.3. Cycle biologique de T. cruzi 27
I.4. Signes cliniques 29
I.4.1. Phase aiguë 31
I.4.2 La phase chronique 33
I.4.2.1 Forme indéterminée 33
I.4.2.2 Forme cardiaque 34
I.4.2.3 La forme digestive 37
I.4.2.4 Autres formes 38
I.4.3. La pathogénèse 39
I.5. Transmission 40
I.5.1 La transmission vectorielle 40
I.5.2. Transmission materno-fœtale 41
I.5.3. Transmission par transfusion et transplantation 42

I.5.4. Transmission orale 43
I.5.5. Autres transmissions 44
I.6 Diagnostic 44
I.6.1. Diagnostics directs 45
I.6.2. Diagnostics indirects 47
I.6.3 Tests de diagnostics rapides 48
I.6.4 Diagnostic congénital 49
I.6.5. Nouvelle perspectives 50
PARTIE 2 : Epidémiologie et Impacts Economiques de la maladie de Chagas 51
II.1 Epidémiologie de la maladie de Chagas 52
II.1.1 Périodes épidémiologiques dans l'histoire de la trypanosomiase 52
II.1.2 Généralités 53
II.1.3 Le vecteur 55
II.1.3.1 Triatomes et distribution en Amérique du sud 56
II.1.3.2 Vecteur et habitat 59
II.1.3.3 Dispersion du vecteur 59
II.1.4 Le parasite 60
II.1.4.1 Classification génétique 60
II.1.4.2. Distribution géographique 61
II.1.5 Le point en Amérique latine 63
II.1.6 Le point en Guyane française 67
II.1.6.1 Bilan 67
II.1.6.2 Système de surveillance épidémiologique 68
II.1.6.3 Conclusion 69
II.1.7 Les flux migratoires 70
II.2 Maladie de Chagas et économie 73
II.2.1 Maladie de Chagas et pauvreté 73
II.2.2 Impact de la maladie sur l'économie 75
II.2.2.1 La Colombie 76
II.2.2.2 Le Brésil 82
II.2.2.3 Approches futures 83
PARTIE 3 : Lutte anti-vectorielle, traitements actuels et nouveaux champs de recherche 86
III.1 Lutte antivectorielle 87

III.1.1 Plans intergouvernementaux 87
III.1.2 Indicateurs entomologiques 92
III.1.3 Amélioration des conditions de vie 93
III.1.4 Education des enfants 94
III.1.5 Traitement chimique 95
III.1.6 Traitement biologique 100
III.1.7 L'engagement politique 101
III.2 Les traitements médicamenteux 101
III.2.1 Traitement préventif 101
III.2.2 Traitement étiologique 102
III.2.2.1 Le Nifurtimox (60) 103
III.2.2.2 Le benznidazole (61) 106
III.2.2.3 Limites du traitement 108
III.2.3 Traitement symptomatique 110
III.3 Recherche et développement de nouvelles thérapeutiques 111
III.3.1 Recherche et développement de molécules 111
III.3.1.1 Médicaments actuellement sur le marché 113
III.3.1.2 Nouvelles cibles thérapeutiques 120
III.3.2 Recherche et développement de vaccins 127
III.3.2.1 Vaccins à ADN 128
III.3.3.2 Limites du développement d'un vaccin 133
III.4 Conclusion 133
CONCLUSION 135
BIBLIOGRAPHIE 137
Annexe 1 143
Annexe 2 145

Liste des figures

Figure 1 : Bérénice, 1er cas diagnostiqué. 10
Figure 2 : Carlos Chagas (1879 -1934) 11
Figure 3 : Médecins de l'institut Oswaldo Cruz 12
Figure 4 : Carlos Chagas au chevet de Bérénice (3) 14
Figure 5 : Morphologie d'un triatome (6) 17
Figure 6 : Tête d'un Triatominae en vue dorsale (en haut) et laterale (en bas). 1 : anteclypeus ; 2 : clypeus ; 3 : genae ; 4 : joues ; 5 : tubercules antennifères ; 6 : œil ; 7 : ocelles ; 8 : cou ; 9 : thorax ; 10 : 1er segment antennaire ; 11, 12 et 13 : 1er 2ème et 3ème segment du rostre respectivement. 18
Figure 7 : 5 stades larvaires et l'imago d'une punaise Reduvidae 19
Figure 8 : Structures et organites du T. cruzi sous forme trypomastigote. (12) 25
Figure 9 : Différents stades de développement d'un trypanosome (http://www.infectionlandscapes.org/2011/04/trypanosomiasis-part-2-chagas-disease.html) 26
Figure 10 : Cycle de vie du Trypanosoma cruzi, selon le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 28
Figure 11 : Forme trypomastigote (vue au microscope 1cm = 20µm) 29
Figure 12 : Stades cliniques de la maladie de Chagas 30
Figure 13 : Cas de chagome 32
Figure 14 : Signes de Romaña chez l'enfant et l'adulte 32
Figure 15: Différents stades de cardiomégalie (20) 36
Figure 16 : Cas d'un patient chagasique atteint de mégaoesophage 38
Figure 17 : Contact triatome - humain lors d'un xénodiagnostic 47
Figure 18 : Pays endémiques de la maladie de Chagas (35) 54
Figure 19: Distribution mondiale des cas de maladie de Chagas (2006-2010) (36) 54
Figure 20 : Distribution des espèces de triatomes en Amérique du sud (2004) 57
Figure 21 : Carte des régions endémiques, avec les 14 principales espèces vectrices et leurs localisations 58
Figure 22 : Distribution géographique des souches de T. cruzi 62
Figure 23 : Guyane française 67
Figure 24 : Procédure de signalement des cas suspects de maladie de Chagas en Guyane française 69
Figure 25 : Flux migratoires et pays concernés par la maladie de Chagas en 2002 et 2011 70
Figure 26 : Habitation avec toit en paille en Argentine 73
Figure 27 : Carte de la Colombie 76
Figure 28 : Cible d'investissement futur 84
Figure 29 : Structure chimique du malathion 97
Figure 30 : Structure chimique du fénitrothion 97
Figure 31 : Insecticides recommandés par l'OMS pour la pulvérisation à effet rémanent à l'intérieur des habitations (OMS, 2004) 98
Figure 32 : Structure chimique du Nifurtimox 103
Figure 33: Structure chimique du Benznidazole 106
Figure 34: Structure chimique de l'Allopurinol 113
Figure 35 : Structure chimique de l'Itraconazole 116
Figure 36 : Structure chimique du Posaconazole 117
Figure 37 : Structure chimique du Ravuconazole 118
Figure 38 : Structure chimique du GNF6702 122
Figure 39 : Structure chimique du trypanothion 125
Figure 40: Mécanisme d'action des virus à ADN (85) 129

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des Triatominae (5) ---------- 16
Tableau 2: Principales espèces de triatomes et leurs localisations ---------- 23
Tableau 3 : Différents stades du développement de l'atteinte cardiaque dans la maladie de Chagas. ---------- 35
Tableau 4 : Relation entre les facteurs de risques et le taux de mortalité. ---------- 36
Tableau 5 : Evolution de la transmission materno-fœtale de la maladie de Chagas en Bolivie. ---------- 42
Tableau 6 : Relation entre les signes cliniques et la sérologie de la maladie de Chagas ---------- 45
Tableau 7 : Comparatif des 9 TDR ---------- 49
Tableau 8 : Nomenclature des souches de T. cruzi ---------- 61
Tableau 9 : Estimation épidémiologique de la maladie de Chagas en Amérique latine (2010) (34) ---------- 63
Tableau 10 : Données sur la Trypanosomiase Américaine dans les pays non endémiques (2011) ---------- 71
Tableau 11 : Dépenses liées à l'enquête entomologique et à l'épandage d'insecticides ---------- 78
Tableau 12 : Dépenses moyennes de santé suite à la cardiomyopathie ---------- 79
Tableau 13 : Total des dépenses estimées en fonction de la prise en charge des patients ---------- 80
Tableau 14 : Situation de la transmission vectorielle, transfusionnelle et verticale en Amérique du sud. ---------- 90
Tableau 15 : Effets indésirables du Nifurtimox ---------- 105
Tableau 16 : Effets indésirables du Benznidazole ---------- 107

INTRODUCTION

Découverte en 1909 par le Dr Carlos Chagas, la maladie de Chagas, également appelée trypanosomose humaine américaine (THAm), résulte de l'infection de l'homme par le parasite *Trypanosoma cruzi*. Ce parasite appartient à la famille des Trypanosomatidae, c'est un kinétoplastidé flagellé.

Cette maladie, endémique en Amérique latine, touche aujourd'hui entre 6 et 8 millions de personnes et cause des dizaines de milliers de décès chaque année. Du fait des migrations de populations latino-américaines, on retrouve aujourd'hui la maladie de Chagas partout dans le monde.

Véritable problème de santé publique, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe cette maladie comme « négligée » signifiant qu'elle touche un pays et une population pauvre et qu'aucun traitement n'est aujourd'hui efficace à 100%.

Face au défi que représente cette maladie, nous allons voir à travers cet écrit, l'impact que représente cette maladie tant d'un point de vue épidémiologique, qu'économique, en traitant principalement le cas de l'Amérique du Sud mais également en montrant l'importance des nouveaux cas à travers le monde.

Pour finir, nous nous intéresserons aux traitements actuels utilisés contre cette maladie, les importants progrès accomplis ces dernières années, et malgré cela la recherche de nouvelles thérapies qui reste indispensable encore aujourd'hui.

Partie I : La maladie



Figure 1 : Bérénice, 1er cas diagnostiqué.

I.1. Historique

I.1.1. Carlos Chagas

Fils de producteurs de café, Carlos Chagas (de son vrai nom Carlos Ribeiro Justiniano Chagas) est né le 8 juillet 1878 à Oliveira, Brésil. Il passa son enfance dans la ferme de ses parents. Rapidement il dût prendre la responsabilité de chef de famille après le décès de son père et de ses deux frères. Il intègra l'école catholique où le prêtre Joao Sacramento eut une énorme influence sur lui.

Sa mère souhaitait qu'il devienne ingénieur mais il échoua l'examen d'entrée. Il décida alors de choisir une voie différente et partit à Rio de Janeiro étudier la médecine. Il fut diplômé de la faculté de médecine en 1903 où il conclut ses études en travaillant sur un essai clinique sur le paludisme. Grâce à ce travail, il obtint une offre d'emploi de la part d'Oswaldo Cruz comme docteur pour le compte du bureau du ministère de santé publique. Offre qu'il accepta notamment car il avait besoin d'une situation professionnelle stable pour épouser Iris Lobo, avec laquelle il eut deux fils.



Figure 2 : Carlos Chagas (1879 -1934)

Il obtint son premier succès lorsqu'il fut nommé pour mener la campagne contre le paludisme. Il évoqua alors la stratégie de lutte et de prévention contre les moustiques, qui fut une réelle réussite. Il fut alors nommé membre de l'Académie Nationale de Médecine Brésilienne.

Par la suite, il reçut plusieurs prix et titres, et fut notamment nommé pour le prix Nobel à deux reprises, en 1913 et 1921. Il dirigea ensuite l'institut Oswaldo Cruz (après la mort de ce dernier), pendant dix-sept ans et coordonna la campagne contre la grippe espagnole au Brésil.

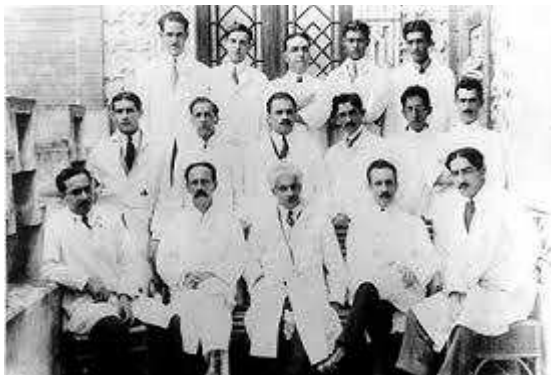


Figure 3 : Médecins de l'institut Oswaldo Cruz

Enfin, il créa le département National de santé publique, qui devint par la suite le ministère de la santé à l'origine du code de santé publique. Il termina sa carrière professionnelle en tant que professeur des maladies tropicales à la faculté de médecine en 1928.

Il mourut à l'âge de 55 ans d'une crise cardiaque, après 32 années au service de la science, de la recherche, et de la médecine. (1)

I.1.2. Découverte

On estime que la maladie existait déjà depuis plus de 9000 années en Amérique. Des échantillons d'ADN de mères péruviennes furent retrouvés dans lesquels des traces d'ADN du *Trypanosoma cruzi* étaient présentes. Les études de paléo parasitologie conduites par plusieurs docteurs au Brésil confirmèrent que l'ADN du parasite était présent depuis au moins 7000 ans.

Ces découvertes modifièrent les précédentes pensées, par lesquelles l'émergence de la maladie était due aux chasseurs et cueilleurs qui commencèrent l'élevage des animaux et ainsi transmettaient le parasite.

Il fallut donc attendre environ 9000 années pour que cette maladie soit découverte par Carlos Chagas. Même Charles Darwin qui montra la présence de triatomes lors de sa venue en Amérique du sud en 1835 ne fit pas de lien avec une maladie.

Dans la plupart des cas, la découverte d'une telle maladie, de son cycle et du vecteur, peut prendre des années voir des décennies. Or, pour la trypanosomiase humaine américaine (THAm), le Dr Chagas mit moins de cinq mois à tout découvrir. On l'explique par le fait qu'il fut éduqué comme un scientifique d'une part, et d'autre part par son essai clinique sur le paludisme, qui l'a parfaitement formé à l'étude des échantillons de sang. De plus, l'institut Manguinhos l'autorisa à poursuivre le développement de la médecine entomologique ainsi que de développer la littérature sur la médecine tropicale et la microbiologie.

Au moment de sa découverte, le Brésil est en pleine expansion économique, Chagas profite de l'installation des voies ferrées (utilisées alors pour transporter les productions agricoles), pour transporter son matériel de microbiologie. Lors d'un voyage en train, l'ingénieur présent à bord lui apporte un insecte (une punaise). Ayant déjà découvert un trypanosome dans le sang d'un singe de la région (Trypanosoma minanense), il envoie l'insecte infecté à l'institut de Manguinhos, demandant à son ami Oswaldo Cruz d'approfondir les recherches pour montrer qu'il existe bien un lien entre la punaise et la maladie du singe. Après 70 heures de train, il arrive au laboratoire, et réalise que le protozoaire n'est pas le même qu'il a déjà rencontré, mais une nouvelle espèce : Le *Trypanosoma Cruzi* (qu'il nomme ainsi en l'honneur d'Oswaldo Cruz).

Son travail décrit alors les étapes de l'évolution du parasite dans les cultures et dans les organes des animaux infectés. Mais le docteur a une certitude, il a trouvé un nouveau parasite, un vecteur ainsi que le réservoir sauvage, il ne lui manque que des cas d'humains infectés. Il retourne alors à Lassance, ville où l'insecte a été trouvé, pour étudier les cas d'enfants fébriles afin d'examiner leurs échantillons de sang. (1,2)

I.1.3. Bérénice, patient n°1

Les échantillons de sang se révèlent positifs pour Bérénice, une fillette de deux ans très anémique, souffrant d'œdèmes ainsi que de multiples ganglions. Il montre la présence de trypanosomes morphologiquement identiques au *T. cruzi*. En l'absence d'étiologie pour cette patiente il pose alors le premier diagnostic d'une trypanosomiase humaine américaine. Il continue les recherches sur d'autres enfants, car il ne trouve pas de parasites circulant dans le sang des adultes.

Bérénice fut retrouvée à 55 ans avec toujours des traces de trypanosomes en elle, mais était asymptomatique. Elle décéda à l'âge de 73 ans d'une cause indépendante du parasite.



Figure 4 : Carlos Chagas au chevet de Bérénice (3)

I.1.4. L'après découverte

Environ dix années après la découverte, seulement quarante cas furent découverts par des résultats en laboratoire. Chagas estime tout de même que cette maladie est un réel problème de santé publique et un obstacle majeur à l'évolution du pays. Il montre par des photos et vidéos que la maladie touche tout le pays et que dans beaucoup de zones rurales, les recherches pour aboutir au diagnostic de la maladie ne sont pas réalisées.

Malgré tout, dans l'ensemble de ses recherches, il commet quelques erreurs :

- Il a toujours cru, à tort, que les insectes transmettaient leurs parasites *via* une piqûre de leur rostre et non par les déjections contaminées. C'est Emile Brumpt qui rectifie cette idée en 1912.
- Il crée un lien entre la trypanosomiase humaine et le goitre de certaines personnes. Cette affirmation sera corrigée plus tard par plusieurs chercheurs.

La maladie restera négligée jusqu'aux années 40 où, enfin, elle sera reconnue comme une maladie grave et répandue en Amérique latine. (1)

I.2. Le vecteur

I.2.1. Classification

L'insecte vecteur transmettant le *Trypanosoma cruzi* est un triatome (grosse punaise), hémiptère (deux paires d'ailes), et hématophage (se nourrit de sang). Ces insectes appartiennent à la famille des Reduviidae et à la sous-famille des Triatominae. Leur classification est réalisée grâce au caractère hématophage de l'insecte et on différencie un Triatominé d'un autre Réduvidé par sa trompe (appelée rostre). Celle-ci est composée de trois segments et est droite et effilée chez les Triatominae.

Il existe 16 genres, 5 tribus et environ 140 espèces (dont 105 américaines) reprises dans le tableau ci-dessous. Parmi ces espèces, 53 ont été trouvées porteuses du *T. cruzi*. (4)

Tableau 1 : Classification des Triatominae (5)

Tribe	Genus	Number of species
Alberproseniini	*Alberprosenia*	2
Bolboderini	*Belminus*	8
	Bolbodera	1
	Microtriatoma	2
	Parabelminus	2
Cavernicolini	*Cavernicola*	2
Rhodniini	*Psammolestes*	3
	Rhodnius	16
Triatomini	*Dipetalogaster*	1
	Eratyrus	2
	Hermanlentia	1
	Linshcosteus	6
	Panstrongylus	13
	Paratriatoma	1
	Triatoma	80

On compte une petite douzaine d'espèces appartenant aux genres *Rhodnius*, *Panstongylus* et *Triatoma* jouant un rôle important dans la transmission du parasite. *Triatoma infestans* et *Rhodnius prolixus* étant les insectes les plus impliqués.

I.2.2. Morphologie

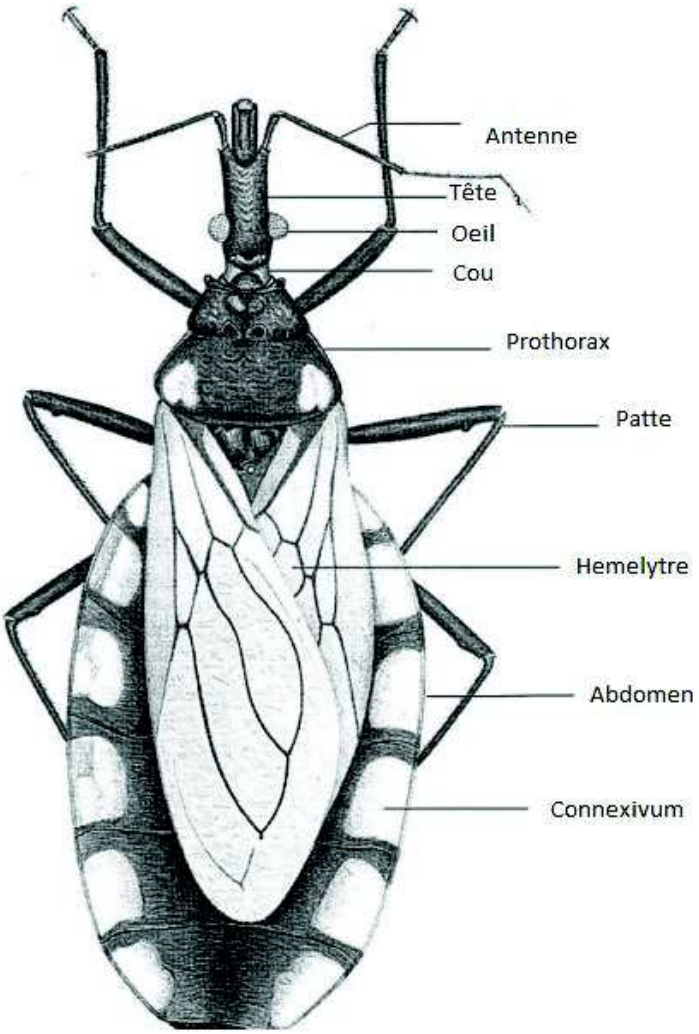


Figure 5 : Morphologie d'un triatome (6)

La tête du triatome, deux fois plus longue que large, comporte des antennes formées de quatre segments et latéralement insérées sur des « pédoncules antennifères ».

On a longtemps cru que le triatome mordait son hôte, alors qu'en réalité le rostre présent sur la tête de l'insecte lui sert pour piquer l'hôte afin de sucer le sang par la suite. Le rostre possède un troisième segment capable de se dresser lorsque le rostre se déploie. Et c'est grâce à ce dernier segment que l'hématophagie est possible. C'est la seule sous-famille des Reduviidae à disposer de ce caractère. (7)

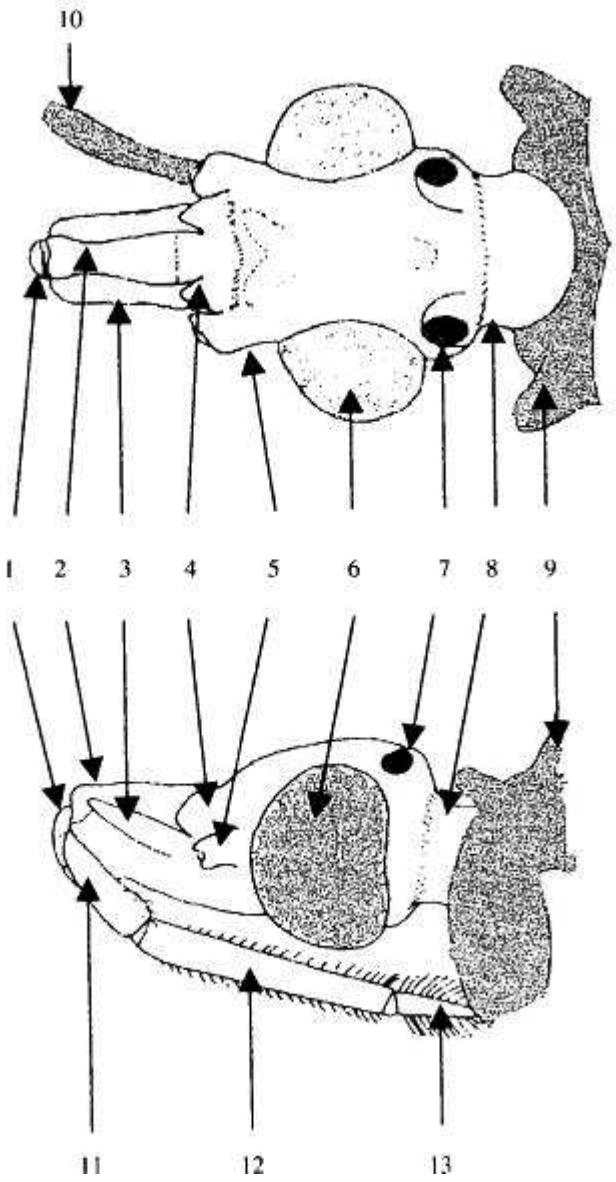


Figure 6 : Tête d'un Triatominae en vue dorsale (en haut) et laterale (en bas). 1 : anteclypeus ; 2 : clypeus ; 3 : genae ; 4 : joues ; 5 : tubercules antennifères ; 6 : œil ; 7 : ocelles ; 8 : cou ; 9 : thorax ; 10 : 1er segment antennaire ; 11, 12 et 13 : 1er 2ème et 3ème segment du rostre respectivement.

L'insecte possède deux glandes salivaires qui vont principalement lui servir à digérer le repas sanguin et écouler le sang à travers le tube digestif.

Le tube digestif est divisé en deux parties : le gésier et l'intestin. L'intestin lui-même divisé en deux parties : une partie antérieure pour sécréter les enzymes et une partie postérieure ayant un rôle d'absorption.

Les deux paires d'ailes sont sensiblement différentes. La première (les hémélytres) sont coriaces à la base et membraneuses à l'extrémité. La deuxième paire, est entièrement membraneuse.

I.2.3. Cycle biologique

Le cycle du triatome est exoptérygote (ébauche des ailes externes) et hémimétabole (métamorphose incomplète). Il comprend l'œuf, cinq stades larvaires et l'imago (ou adulte).

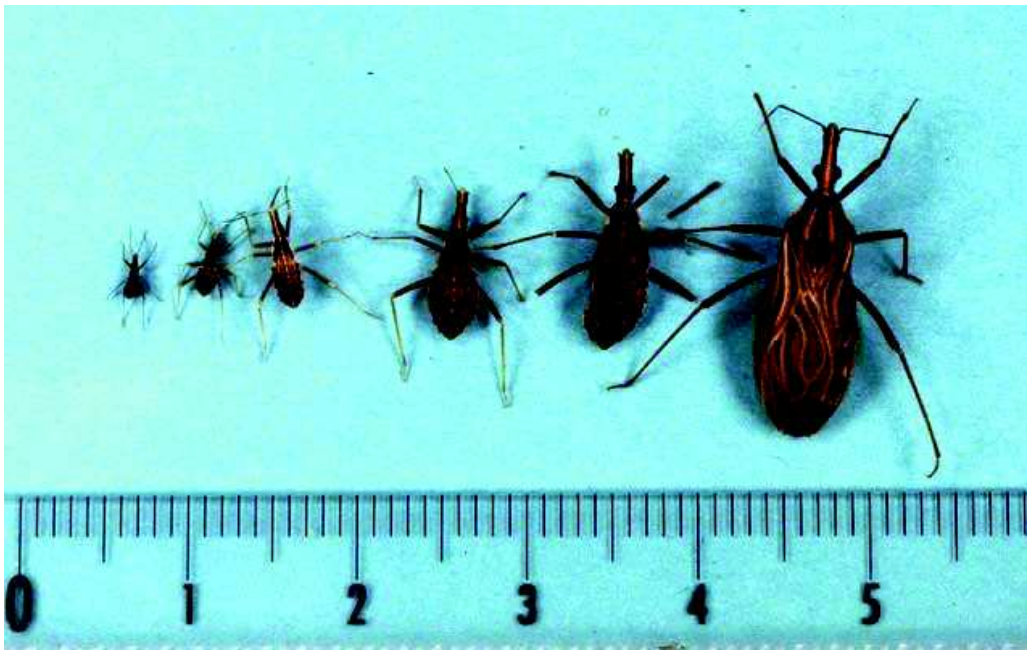


Figure 7 : 5 stades larvaires et l'imago d'une punaise Reduvidae

On estime à environ 5-6 mois pour qu'une larve devienne adulte, mais cela varie en fonction de l'espèce (peut atteindre un an pour certaines espèces).

Les cinq stades larvaires ressemblent à l'adulte en taille réduite, avec des ailes rudimentaires qui apparaissent lors des derniers stades et des organes génitaux non développés. On peut donc différencier le sexe mâle ou femelle seulement pour les adultes. Les larves et les adultes peuvent se nourrir sur les mêmes hôtes et peuvent tous être infectés du T. cruzi et donc le véhiculer à l'homme. On dit donc qu'il existe une transmission transtadiale du parasite, mais pas de transmission congénitale.

Les œufs sont operculés, blanc à la ponte, ils rosissent et s'obscurcissent à mesure que l'embryon mûrit. L'œuf met 10 à 40 jours à éclore.

Les larves à peine écloses, peuvent prendre leur premier repas sanguin après 2-3 jours. Une larve est capable d'avaler une quantité de sang qui correspond à 8-9 fois son poids. Le repas de sang peut alors durer jusqu'à 20 minutes pour une larve V ou un adulte. Si le repas de sang est complet, la mue peut être déclenchée, c'est la distension abdominale qui produit un stimulus nerveux.

Le triatome devient infecté du *T. cruzi* en se nourrissant du sang infecté d'un homme ou d'un animal. A la fin de son repas, il va généralement uriner ou déféquer sur la peau de l'hôte ce qui le contaminera à son tour. La capacité du triatome à déféquer juste après un repas complet est une des qualités à être un bon vecteur. Elle dépend du sexe, de l'espèce et du fait que l'insecte est à jeun ou non depuis longtemps.

Si le repas de l'insecte est interrompu (par les mouvements de l'hôte ou dans d'autres circonstances) la mue est impossible, l'insecte n'aura alors pas le réflexe de déféquer sur son hôte, il ne peut donc pas y avoir de transmission du parasite. La densité du nombre de parasite joue donc un rôle crucial dans la durée du cycle biologique de l'insecte. En effet, plus ils sont nombreux, moins ils pourront s'alimenter complètement sur un même hôte, et plus il y a de chances d'avoir des réactions allergiques cutanées, ou encore des mouvements de l'hôte. Le cycle verra donc sa durée allongée. Une fois adulte, l'insecte peut vivre encore jusqu'à deux ans.

Les espèces domiciliées (vivant et se reproduisant dans les maisons) vont généralement piquer un hôte endormi. Ce sont ces triatomes qui sont responsables de la plupart des cas de THAm. La capacité des triatomes à vivre au contact de l'homme est donc un critère majeur d'un point de vue épidémiologique. (7,8)

I.2.4. Comportement

L'accouplement dure entre 5 et 15 minutes. Les œufs sont déposés 10 à 30 jours plus tard. La femelle peut pondre une centaine à plusieurs centaines d'œufs dans sa vie. On peut lier la quantité d'œufs sur une vie d'une femelle à la quantité de sang qu'elle aura ingéré.

Les triatomes sont les seuls insectes vecteurs de parasitose humaine à tous les stades de développement et pour les deux sexes.

Les insectes domestiques se nourrissent une fois tous les 4 à 9 jours et peuvent résister à un jeûne de 9 mois.

Les triatomes n'ont pas d'hôtes spécifiques. Dans la nature, tous les animaux à sang chaud peuvent convenir. Dans un milieu domestique, on peut donc retrouver les chiens, chats, souris, lapins… Le milieu sauvage touche lui tatous, paresseux, primates, renards…

- **Habitat**

L'habitat offre souvent les mêmes caractéristiques : stabilité climatique et un accès proche à une source de sang. On va donc retrouver les punaises dans des nids d'oiseaux et des terriers de petits mammifères. L'habitat offre également des avantages aux insectes : une stabilité et une abondance de sang. Il peut rester immobile le jour, entre les murs, dans les sommiers de lit, dans les couvertures … Il sort de sa cachette la nuit pour s'alimenter. (9)

- **Dispersion**

Il existe deux types de dispersion, l'une active par la marche et le vol (larve et adulte), la seconde passive, liée au déplacement de l'hôte (principalement les larves).

- Dispersion active

Il existe une différence de comportement entre l'insecte en milieu sauvage et l'insecte en milieu domestique.

En milieu domestique, l'insecte ne s'envole pas lorsqu'il est découvert, il s'échappe par la marche. En milieu sauvage l'insecte décide soit de partir en marchant ou de rester immobile en « faisant le mort » lorsqu'ils savent qu'ils ne peuvent échapper au prédateur. Les triatomes ne peuvent s'envoler comme ils le souhaitent, une préparation physiologique est nécessaire comportant un jeûne. D'autres critères rentrent également en jeu tel que le degré d'humidité et la température extérieure. Néanmoins, il existe quelques espèces capables de s'envoler si elles sont dérangées (ex : *Microtiatoma trinidadensis*). La distance de vol peut alors atteindre quelques centaines de mètres à quelques kilomètres.

- Dispersion passive

Ce mode de dispersion est extrêmement important car il explique en partie les flux migratoires de la maladie de Chagas. Il suppose une dépendance très étroite avec l'hôte. En 1998, Dujardin évoque l'hypothèse que chaque espèce domestique (*T. infestans, R.prolixus*…) a connu un flux migratoire grâce aux humains une fois complètement adaptée à son habitat. Certains insectes pondent des œufs enrobés de mucus qui vont se coller aux poils ou plumes d'hôtes, et des flux migratoires dans toute l'Amérique du sud ont été constatés notamment par l'intermédiaire de certains oiseaux.

Néanmoins la dispersion à grande échelle est limitée du fait des campagnes insecticides et à un nouvel écotope auquel ces insectes (de faible variation génétique) ne sont pas habitués. (8)

I.2.5 Espèces vectrices de *T. cruzi* chez l'homme

Même si toutes les espèces peuvent être vectrices du parasite chez l'homme, seulement quelques espèces répondant à des critères précis vont transmettre *T. cruzi* aux humains. Ils doivent notamment pouvoir s'adapter à l'environnement humain, avoir un laps de temps court de défécation une fois que la succion du sang a commencé, et avoir une distribution large. On estime à cinq le nombre d'espèces possédant de tels critères : *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis* et *Triatoma dimidiata*.

Ces espèces se retrouvent dans certaines régions d'Amérique du sud, ce que nous verrons plus précisément dans la deuxième partie de cette thèse. Le tableau ci-dessous résume les principales localisations des espèces vectrices.

Tableau 2: Principales espèces de triatomes et leurs localisations

Espèces vectrices	Localisation
Triatoma infestans	Argentine, Chili, Brésil, Paraguay, Sud Pérou, Uruguay
Rhodnius prolixus	Colombie, Salvador, Guatemala, Honduras, Sud Mexique, Nicaragua, Venezuela
Triatoma dimidiata	Belize, Colombie, Costa Rica, Equateur, Salvador, Guatemala, Honduras, Mexique, Nicaragua, Panama, Nord Pérou, Venezuela
Panstrongylus megistus	Argentine, Brésil, Paraguay, Uruguay
Triatoma brasiliensis	Nord Brésil

Il ne faut pas écarter le risque que certaines espèces, encore sauvages aujourd'hui, peuvent également s'adapter au milieu humain et donc devenir des futurs vecteurs de la maladie. Le risque est d'autant plus grand que l'humain cherche de plus en plus à coloniser des lieux sauvages. (9)

I.3 Le parasite

L'agent responsable de la maladie de Chagas est un parasite endémique à l'Amérique du sud : *Trypanosoma cruzi*. Le parasite fait partie de l'ordre des Kinétoplastides et de la famille des Trypanosomatidés. Un autre parasite très connu de cette famille est le *Trypanosoma brucei,* responsable de la maladie du sommeil en Afrique.

I.3.1 Morphologie

T cruzi est un organisme eucaryote unicellulaire. Comme tous les eucaryotes, il possède une membrane plasmique, une membrane nucléaire, un reticulum endoplasmique et un appareil de Golgi.

Il est caractérisé par la présence d'un flagelle dont la taille peut varier de 2 à 20 µm. Le flagelle vient s'insérer sur un site appelé la poche flagellaire, qui serait impliqué dans l'absorption des nutriments. (10)

La cellule ne possède qu'une mitochondrie le long du corps cellulaire, dont l'ADN est localisé à l'intérieur d'une structure : le kinétoplaste. Il est directement relié au flagelle *via* des structures filamenteuses, il va donc migrer avec celui-ci au cours des différents stades de développement du parasite. Sa position est toujours perpendiculaire par rapport au corps basal.

Le cytosquelette du trypanosome est spécifique, composé majoritairement de microtubules, il ne possède ni de microfilaments, ni de filaments intermédiaires. Le corps basal est le seul centre de microtubules. Il n'y a donc pas de centrioles et les différentes étapes de la mitose sont confinées

dans le noyau grâce aux microtubules. Les différentes morphologies du trypanosome sont conditionnées par un corset de microtubules proche de la face interne de la membrane plasmique. (11)

Il n'existe pas de reproduction sexuelle chez le parasite, c'est une division cellulaire binaire et longitudinale. Cela aboutit à deux cellules filles génétiquement identiques.

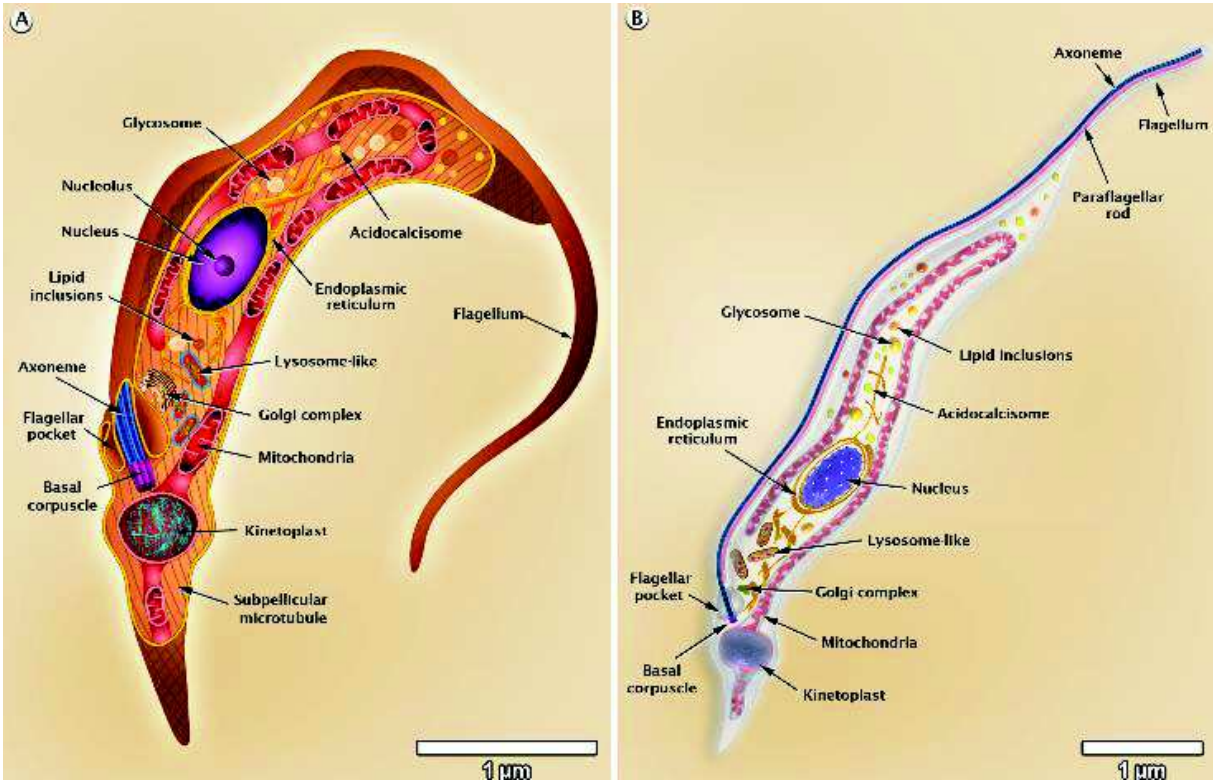


Figure 8 : Structures et organites du T. cruzi sous forme trypomastigote. (12)

Il présente trois stades de morphologie différente : amastigote, épimastygote et trypomastigote. La figure suivante représente les différents stades d'un trypanosome. Seuls les stades I, III et V concernent le *T cruzi.* Les trois stades se différencient par la position du kinétoplaste et également l'émergence du flagelle. (13)

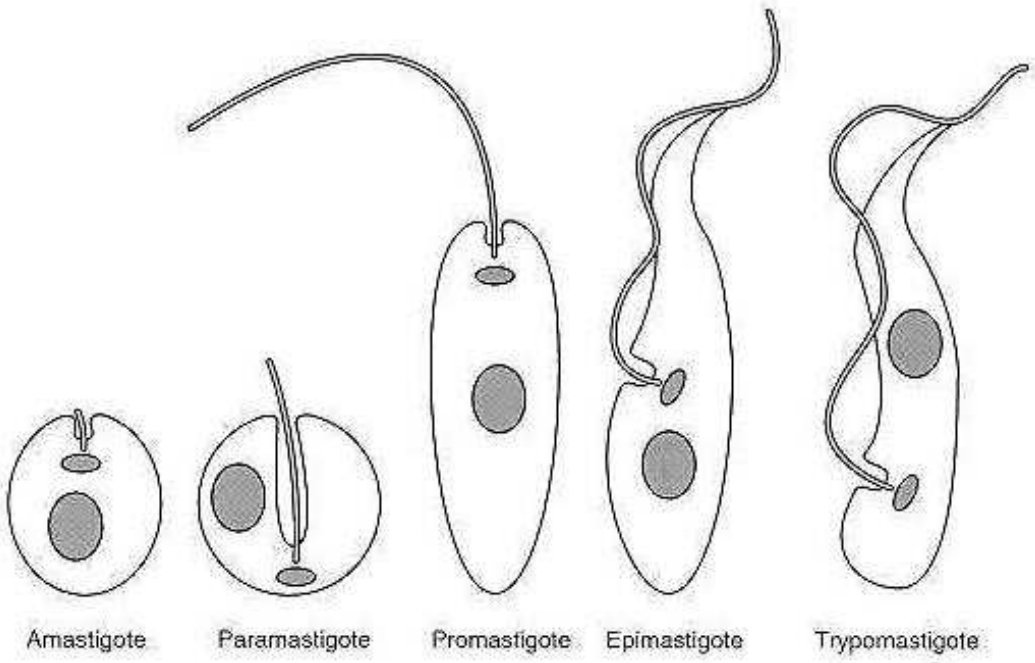


Figure 9 : Différents stades de développement d'un trypanosome (http://www.infectionlandscapes.org/2011/04/trypanosomiasis-part-2-chagas-disease.html)

Le stade **amastigote** est l'unique stade intracellulaire. Sa multiplication se fait dans les macrophages des organismes infectés. Le flagelle n'est pas encore développé.

Le stade **épimastigote** est le stade observé en culture. Il est extracellulaire et est présent dans l'intestin du vecteur. Le flagelle est bien développé et permet le déplacement du parasite. Ce stade joue un rôle de multiplication du nombre de parasites à travers l'insecte vecteur.

Pour finir, le dernier stade, **trypomastigote**, ne peut se multiplier. Il est présent dans le sang des personnes infectées et peut atteindre les cellules musculaires ou se retrouver dans les tissus sous-cutanés de l'hôte. Le kinétoplaste change à ce stade de position et se retrouve en position postérieur de la cellule. (13)

I.3.2 Génétique du parasite

Trypanosoma cruzi est un parasite complexe. Ce n'est pas un parasite homogène et il possède une diversité génétique importante. C'est pourquoi, il n'a pas encore été possible de trouver une technique de diagnostic sérologique.

Il existe six génotypes du parasite (classifié de I à VI), qui correspondent à des phénotypes distincts qui traduisent une variabilité importante des propriétés biologiques, du comportement, et de la virulence des différentes souches. Néanmoins, aucun marqueur génétique pouvant expliquer ces différences n'a encore été trouvé.

Il n'a pas été possible à ce jour, de prouver la relation entre la variabilité génétique du parasite et la pathologie qu'il entraîne, même si un lien semble exister. (14)

I.3.3. Cycle biologique de T. cruzi

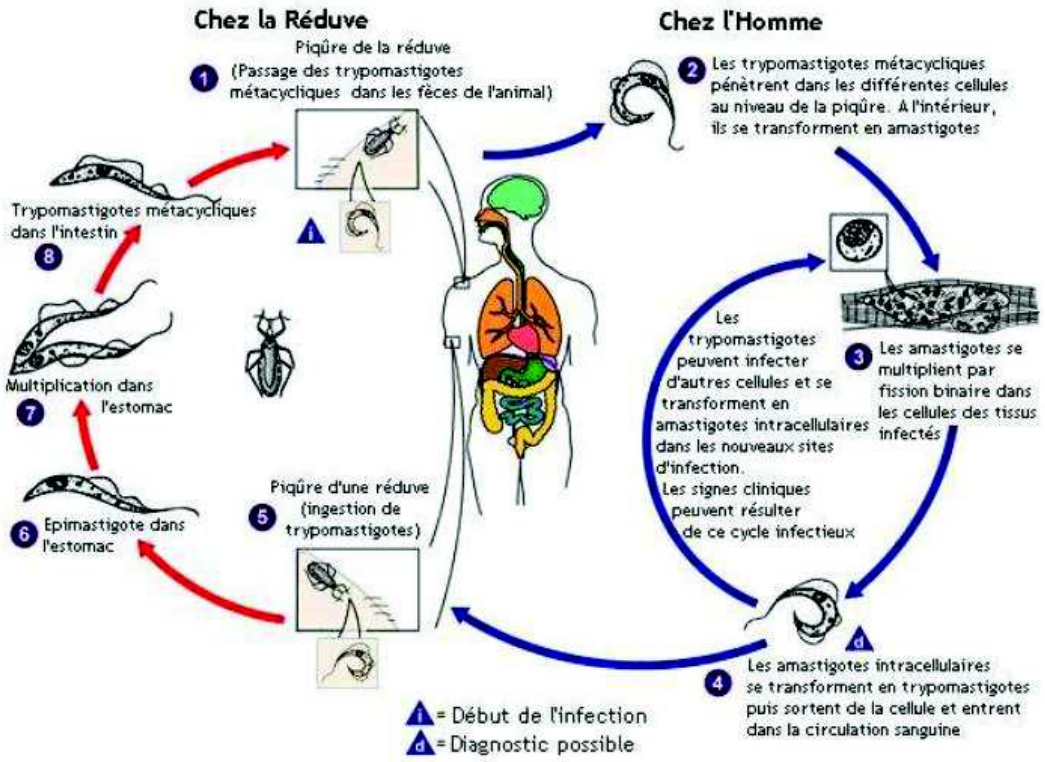


Figure 10 : Cycle de vie du Trypanosoma cruzi, selon le CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

La figure ci-dessus résume le cycle du parasite. Le succès de ce cycle permet la survie du parasite.

Pour commencer, le triatome (ou réduve) pique une victime infestée (humaine ou animale). Il est à son tour infecté en ingérant la forme trypomastigote (forme circulante dans le sang).

Les parasites ingérés se différencient en épimastigotes dans l'estomac de l'insecte, c'est sous cette forme qu'ils vont pouvoir se multiplier par division au niveau de l'intestin de l'insecte. Ils vont ensuite adhérer aux microvillosités formées des cellules épithéliales digestives et vont maintenir le développement de la population qui infeste l'insecte à vie.

Une partie des épimastigotes va ensuite migrer vers le rectum de l'insecte. Ils s'attachent à la cuticule cireuse du rectum et vont se différencier en trypomastigotes métacycliques. C'est donc sous cette dernière forme que le parasite va être expulsé par les fèces, et va pouvoir infester un nouvel hôte (voir figure ci-dessous).

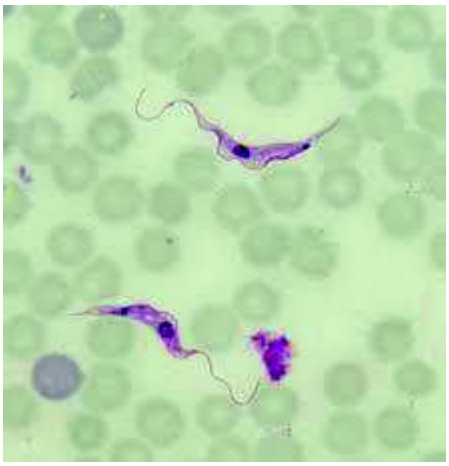


Figure 11 : Forme trypomastigote (vue au microscope 1cm = 20µm)

Cas de l'homme :

Les trypomastigotes métacycliques pénètrent l'hôte à l'endroit de piqûre de l'insecte, ou *via* les muqueuses. L'homme en se grattant après une piqûre peut amener directement les fèces au contact du point de piqûre ou d'une muqueuse et donc participer à sa propre infestation. Une fois ingérée par l'hôte, les trypomastigotes envahissent des cellules et vont ainsi perdre leur flagelle et se différencient en forme amastigote. Ces dernières se multiplient par fission binaire. La densité de formes amastygotes finit par épuiser les réserves énergétiques dans le cytoplasme de la cellule hôte ce qui aboutit à la différenciation des amastigotes en trypomastigotes (en passant par le stade épimastigote).

Ces derniers rejoignent alors la circulation sanguine où ils vont infecter de nouvelles cellules pour se différencier à nouveau en amastigotes. (10)

Des signes cliniques peuvent résulter de ce cycle infectieux.

I.4. Signes cliniques

La maladie de Chagas est caractérisée par deux phases : la phase aiguë et la phase chronique. Dans cette dernière, on distingue deux formes de la maladie : la phase indéterminée (avec absence de

signes cliniques) et la phase déterminée (présence de signes cliniques). Le schéma suivant représente les différents stades de la maladie.

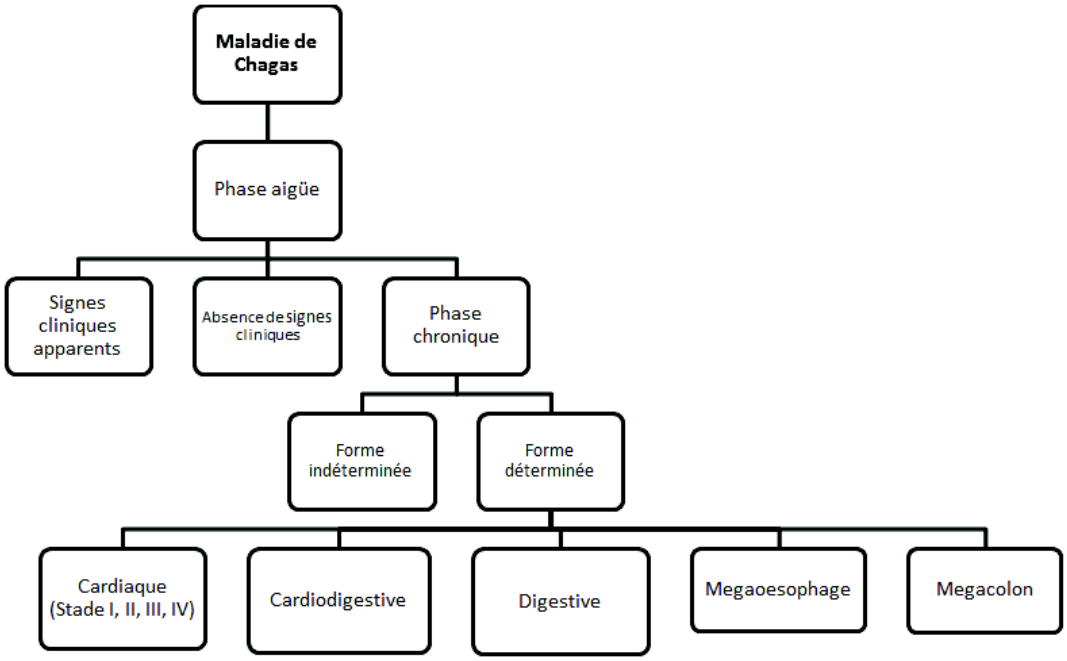


Figure 12 : Stades cliniques de la maladie de Chagas

On remarque que la phase aiguë contient également une forme avec des signes cliniques apparents et une forme où la maladie est asymptomatique.

La phase chronique symptomatique est subdivisée en plusieurs sous-catégories en fonction des symptômes présents : cardiaques, cardio-digestifs, et digestifs. Nous développerons plus précisément ces différentes parties par la suite.

La plupart des patients sont asymptomatiques (souvent dans la phase aiguë mais parfois également dans la phase chronique).

En 1977, il est estimé que 95% des personnes atteintes de la maladie de Chagas en phase aiguë ne sont pas diagnostiquées. Et les principaux cas sont découverts fortuitement lors de dons du sang, ou bilans sanguins par exemple.

Les traitements disponibles sont plus efficaces en phase aiguë qu'en phase chronique, c'est pourquoi un diagnostic précoce est un atout majeur dans la prise en charge de la maladie. La phase aiguë n'entraîne que très rarement le décès du patient alors que les patients atteints d'une forme sévère cardiaque peuvent trouver la mort fréquemment. (15)

I.4.1. Phase aiguë

Les primo-infections sont le plus souvent détectées chez les enfants de moins de 10 ans. Néanmoins le nombre important de patients asymptomatiques (90 à 95%) rend le diagnostic difficile. De plus, les personnes symptomatiques présentent souvent des signes peu spécifiques.

C'est pourquoi tout état fébrile dans une zone endémique doit faire suspecter une phase aiguë de maladie de Chagas et donc entraîner un bilan sanguin pour confirmer ou écarter cette théorie.

Il faut huit à dix jours après la piqûre de l'insecte pour voir apparaître les premiers signes cliniques. Excepté lors d'une contamination par transfusion, les premiers signes apparaîtront après vingt à quarante jours. Une phase aiguë peut durer de quatre à huit semaines et parfois moins lorsque les personnes atteintes reçoivent un traitement spécifique. Après cette période, la parasitémie diminue et les signes cliniques disparaissent.

Durant la période d'incubation, les parasites se multiplient dans les cellules, et c'est durant cette période que peut apparaître un chagome : lésion érysipéloïde ou pseudofeuronculeuse. Cette lésion est due au système immunitaire qui provoque une réaction inflammatoire au point de piqûre du triatome. (16)



Figure 13 : Cas de chagome

Lorsque la punaise pique près de l'œil, on peut observer un signe de Romana. C'est le signe que le trypanosome est alors entré par la muqueuse de l'œil. Il est caractérisé par un œdème unilatéral (dans de rares cas bilatéral) palpébral violacé, généralement sans douleur, au niveau de l'œil, accompagné de dacryocystites et d'adénopathies satellites. L'œdème peut parfois toucher la moitié de la face.

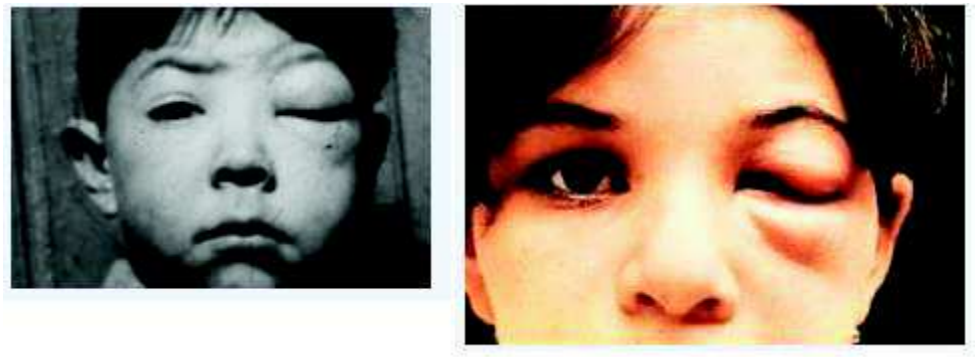


Figure 14 : Signes de Romaña chez l'enfant et l'adulte

Le chagome et le signe de Romaña sont donc les deux signes spécifiques de la phase aiguë de la maladie. Ils sont présents dans 5 à 10% des cas. (16)

Les autres signes généraux pouvant survenir sont : fièvre, malaise, asthénie, anorexie et maux de tête.

Les cas les plus graves, également les plus rares, peuvent être atteints d'hépato-spléno-adénopathie. Chez l'enfant, on redoute particulièrement les méningites, encéphalites, et myocardites aiguës mortelles. Ces dernières peuvent être diagnostiquées *via* un électrocardiogramme (ECG) ou une radiographie, où l'on observe une augmentation de la taille du cœur. Les enfants en bas-âge sont les plus à risques. (15)

I.4.2 La phase chronique

La phase chronique débute 2 à 3 mois après la primo-infection, lorsque les signes cliniques (si présents) ont disparu, et la parasitémie a chuté à un taux indétectable. Néanmoins l'ADN du parasite et les anticorps sont présents dans le sang de l'hôte infecté.

Dans la plupart des cas, elle commence par la forme indéterminée qui peut ensuite évoluer en une forme symptomatique. Environ un tiers des formes indéterminées évoluent sur une forme chronique symptomatique (touchant principalement le cœur, le colon et l'œsophage).

Lorsque les résultats ne sont pas concluants, une PCR (Polymerase Chain Reaction) peut être réalisée.

I.4.2.1 Forme indéterminée

La quasi-totalité des personnes touchées par le parasite va développer une forme indéterminée sans avoir développé le moindre signe. Cette phase est donc caractérisée par l'absence de signes cliniques.

Elle débute 2 à 3 mois après la piqûre de l'insecte et peut durer plusieurs mois à plusieurs années. Dans 70% des cas, la forme indéterminée dure toute une vie. (17)

Pour être diagnostiqué en phase indéterminée, le patient doit présenter plusieurs critères :

- Sérologie positive et/ou tests parasitologiques positifs
- Absence de signes cliniques
- ECG normal
- Radiographies et examens de la poitrine, œsophage et colon normaux

A ce stade, l'homme joue le rôle de réservoir humain pour le parasite, ce qui est un rôle très important dans son cycle biologique, il permet le développement et la survie du parasite. (15)

L'évolution vers une forme symptomatique ne peut être prédite et dépendrait de plusieurs facteurs (âge, sexe, souche du parasite…). Un tiers des patients atteint de la phase chronique va développer des complications environ 25 années après leur première infestation. C'est pourquoi les personnes infectées sont suivies régulièrement, même lors d'une forme indéterminée.

I.4.2.2 Forme cardiaque

Elle représente la forme la plus fréquente et la plus dangereuse des formes chroniques. Cette forme peut causer des arythmies, une insuffisance cardiaque, des thromboembolies ainsi qu'une mort subite.

Ce sont les insuffisances cardiaques ainsi que les arythmies qui vont provoquer les thromboembolies. Les arythmies les plus souvent rencontrées sont la bradycardie sinusale, les troubles de la conduction électrique, les ondes T négatives, les extrasystoles ventriculaires, la tachycardie ventriculaire, et la fibrillation ventriculaire. (18)

On peut classifier les atteintes cardiaques en plusieurs stades (A,B,C,D) grâce à la classification internationale adaptée à la maladie de Chagas. Le tableau suivant résume les différents stades de l'atteinte cardiaque.

Tableau 3 : Différents stades du développement de l'atteinte cardiaque dans la maladie de Chagas.

Stades	Signes cliniques
A	Les patients ne présentent pas de symptômes d'atteinte cardiaque. ECG et radiographie de la poitrine normaux.
B1	Patients asymptomatiques avec un ECG modifié (arythmies ou troubles de la conduction).
B2	Patients présentant un volume d'éjection systolique du ventricule gauche diminué avec absence de signes cliniques particuliers.
C	Patients présentant une dysfonction du ventricule gauche et symptômes cardiaques récurrents.
D	Patients présentant des symptômes d'atteinte cardiaque, résistante au traitement habituel. Nécessite une intervention spécialisée et intensive, stade le plus grave.

Le stade A correspond donc à une phase indéterminée de la maladie de Chagas. L'apparition d'un ECG modifié correspond au premier signe montrant l'évolution de la maladie (stade B). A ce stade, il n'existe pas encore de signes cliniques.

Les premiers signes cliniques correspondent aux stades C et D, stades les plus graves de la maladie.

Une mort subite peut apparaître à n'importe quel stade de la maladie, néanmoins c'est durant le stade D qu'elle a le plus de probabilité de survenir. (19)

La radiographie de la poitrine permet de suivre une éventuelle cardiomégalie. C'est le symptôme le plus sérieux avec un taux de mortalité le plus élevé. Les signes cliniques présents dépendent de l'atteinte du myocarde.

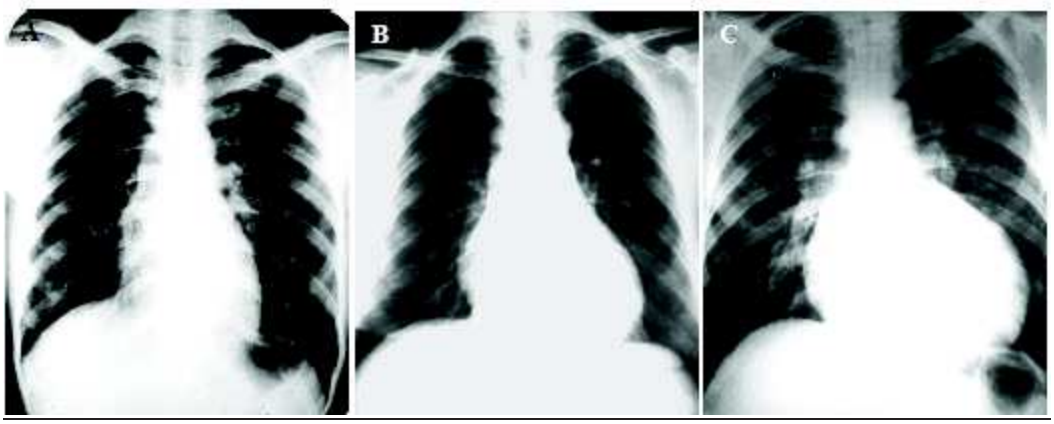


Figure 15: Différents stades de cardiomégalie (20)

Le cliché A correspond à un stade B sans cardiomégalie. Le cliché B présente une cardiomégalie modérée et le cliché C une cardiomégalie sévère sans congestion pulmonaire.

Dans les tableaux suivants, les facteurs de risque seront repris pour mieux se rendre compte du taux de mortalité correspondant.

Tableau 4 : Relation entre les facteurs de risques et le taux de mortalité.

Facteurs de risques	Points
Classificastion NYHA classe III et IV	5
Cardiomégalie (radiographie)	5
Echocardiogramme anormal	3
Tachycardie ventriculaire (Holter 24h)	3
Segment QRS bas (ECG)	2
Sexe masculin	2

Points totaux	Taux de mortalité		Risques
	Après 5ans	Après 10ans	
0 – 6	2%	10%	Faible
7 – 11	18%	44%	Modéré
12 – 20	63%	84%	Elevé

On peut relier la classification NYHA (New-York Heart Association) à la classification vue plus haut, les stades I, II, III et IV correspondant aux stades A, B, C et D.

Ces deux tableaux montrent bien que les deux facteurs de risques les plus importants à prendre en compte sont le stade de la classification et la cardiomégalie. (15)

I.4.2.3 La forme digestive

Egalement appelée la forme « méga », c'est la seconde forme la plus présente chez les patients chroniques après la forme cardiaque (10% des malades chroniques). Elle se manifeste par des « méga-organes », principalement le colon et l'œsophage, survenant à la suite d'altérations du système nerveux autonome.

Néanmoins d'autres organes peuvent être touchés tels que l'estomac, le duodénum, le jéjunum, la vessie etc… Ce phénomène est dû à une perturbation ou à une perte de fonction des organes creux.

Le développement d'un mégaœsophage provoque des troubles de déglutition, des régurgitations, des douleurs épigastriques. Dans les cas les plus graves, le patient peut décéder à la suite d'une dénutrition ou par infections pulmonaires récidivantes secondaires aux régurgitations. Des cas de cancers de l'œsophage ont également été mis en relation à la suite d'un mégaœsophage.



Figure 16 : Cas d'un patient chagasique atteint de mégaoesophage

La constipation est le principal symptôme du mégacôlon. Le côlon perd son péristaltisme ce qui provoque la stagnation de la matière fécale déshydratée. S'en suit alors une dilatation du côlon ainsi que du rectum, ressentie chez le patient par un inconfort et des douleurs abdominales. Dans les cas les plus graves, la constipation chronique peut provoquer la rupture des viscères et entraîner un possible décès du patient.

Dans les deux cas « méga », il est également possible de retrouver une forme cardiaque (on parle alors d'une forme cardio-digestive). C'est généralement un mégacœsophage qui précède une atteinte cardiaque puis du colon. La prévalence exacte de cette forme n'est pas connue faute d'étude. (15)

I.4.2.4 Autres formes

- Neurologique

Dans certains cas, il peut exister une affection du système nerveux. Cela touche environ 10% des malades en phase chronique. Même si tout le système nerveux peut-être atteint, c'est surtout le système nerveux périphérique qui est touché, ce qui provoque des névrites sensitivomotrices se traduisant par des paresthésies, hypoesthésies, altération des réflexes tendineux, posturaux, ainsi qu'une faiblesse musculaire. (16)

- Immunodéficience

Les personnes immunodéprimées sont également plus à risques. Elles peuvent présenter une réactivation de la maladie. C'est notamment le cas avec la survenue de méningo-encéphalites secondaires à une réactivation de l'infection chez les malades chroniques. Il peut aussi bien s'agir d'une immunodépression acquise (VIH, hémopathies malignes…) ou induite (greffes, transplantations…). Le terrain immunodéprimé provoque une augmentation de l'infection chronique, avec une augmentation de la parasitémie et de la réplication intracellulaire du parasite. Les méningo-encéphalites secondaires sont fébriles, et provoquent des lésions dans le système nerveux central (SNC) se traduisant par la formation de chagomes intracérébraux. Il devient alors très difficile d'effectuer un diagnostic différentiel de T. cruzi.

Chez les patients atteints du VIH, les troubles du SNC, présents chez 75% des malades, deviennent prédominants, voir même exclusifs, et dépassent les troubles cardiaques. Chez les patients immunodéprimés par des leucémies ou des thérapies immunosuppressives, la myocardite touche 60% des cas et la méningo-encéphalite jusqu'à 45%. (21)

- Forme congénitale

Les nouveaux-nés dont la mère est porteuse de la maladie peuvent présenter des signes cliniques. Des signes spécifiques de la phase aiguë pour commencer, au cours du premier mois. Puis des signes non spécifiques tels qu'un faible poids corporel, une prématurité, un ictère, une inflammation du foie et de la rate. Mais dans la plupart des cas, ils sont asymptomatiques. Néanmoins un nouveau-né non traité risque de développer une forme chronique 25 à 35 ans après sa naissance. (22)

I.4.3. La pathogénèse

Il existe plusieurs théories pour expliquer les lésions tissulaires provoquées par le parasite, la théorie neurotoxique, la persistance du parasite et l'autoimmunité.

De ces trois théories, celle des neurotoxines libérées par des foyers tissulaires du parasite est la moins étayée.

La persistance du parasite, elle, provoquerait une réaction inflammatoire chronique. La rupture des cellules infectées de l'hôte sous l'effet de la division intense des amastigotes et la libération des nouvelles cellules parasitaires stimulent l'attraction des cellules immunitaires induisant la réaction inflammatoire locale. Cependant, l'absence du parasite au niveau des lésions tissulaires chez la majorité des individus atteints minimise le rôle que tient la persistance du parasite.

La théorie la plus documentée à ce jour, reste donc celle de l'auto-immunité. La théorie repose sur le fait que les antigènes du parasite vont activer des clones des lymphocytes T et B ce qui entraîne une cytotoxicité cellulaire et humorale dirigée contre les propres cellules de l'hôte. Si cette théorie s'avère exacte, les réponses immunopathogéniques de l'hôte seraient responsables des lésions des formes chroniques de la maladie. (23)

I.5. Transmission

Il existe plusieurs modes de transmission et même si, comme vu précédemment, la principale transmission se fait par les punaises, les autres transmissions possibles (transfusion, congénitales..) ne sont pas à négliger et sont détaillées ci-dessous.

I.5.1 La transmission vectorielle

Cette transmission fait intervenir le parasite *T. cruzi*, le vecteur hématophage (triatomes) et le réservoir mammifère (humain ou animal).

Pour l'homme, la majorité des cas se fait par les punaises qui envahissent l'habitat humain et sortent la nuit pour réaliser leur repas sanguin, c'est le cycle domestique. Il faut également que la punaise puisse terminer son repas sanguin afin de déféquer sur l'hôte.

La transmission est également dépendante de l'espèce de punaise ainsi que de la capacité du parasite à terminer son cycle biologique. On parle de « bon vecteur » lorsque ceux-ci défèquent immédiatement après leur repas, lorsqu'il est encore sur l'hôte. Cette capacité conditionne la réussite de la transmission, elle peut varier en fonction de l'espèce du triatome.

Il existe de plus en plus de cas de transmission chez l'homme dans des zones urbaines, ce phénomène serait expliqué par l'implantation de l'homme dans des anciennes zones rurales, et la diminution d'espace de vie pour les punaises. On note également le nombre important d'animaux vivant à l'intérieur des habitations (animaux d'élevage ou de compagnie), en transportant des triatomes ils peuvent être acteurs majeurs de la transmission du parasite, c'est le cycle péridomestique.

Outre l'homme, de nombreux mammifères peuvent être infectés du parasite : opossums, rongeurs, chauve-souris …on parle alors du cycle selvatique. La transmission se fait au sein de niches écologiques, on retrouve fréquemment cette transmission dans la forêt amazonienne notamment. (24)

I.5.2. Transmission materno-fœtale

La transmission congénitale, implique soit une transmission prénatale (*in utero*) soit une transmission péri-natale (au moment de la délivrance) de parasites vivants qui persistent après la naissance et sont présents chez le nouveau-né.

On définit le taux de transmission par le nombre de nouveaux cas congénitaux par le nombre de femmes enceintes d'un hôpital, d'une région ou d'un pays. Ce taux varie de 1 à 12%, et semble le plus élevé en Bolivie.

Tableau 5 : Evolution de la transmission materno-fœtale de la maladie de Chagas en Bolivie.

	1992 – 1994	1999 – 2001	2004 – 2006
Nombre de mères étudiées (n)	1606	3879	26346
Prévalence maternelle (%)	27.6	20.8	16.2
Taux transmission materno-fœtale (%)	4.9	5.8	2.5

Source : Torrico et al. (2004,2007)

On remarque la baisse dans les années 2000 du taux de transmission. Cela peut s'expliquer, en partie par les dépistages accentués sur toutes les femmes enceintes à risque (habitant dans des zones endémiques). (25)

Lors d'un dépistage positif, le suivi de la grossesse est renforcé à l'aide d'échographies. Les traitements de la mère et de l'enfant ne se font qu'une fois l'accouchement réalisé. Tous les enfants de la famille sont alors testés pour être sûr qu'ils ne sont pas déjà hôte du parasite.

La transmission peut avoir lieu si la mère est en phase aiguë de la maladie comme en phase chronique. Il n'existe pas de transmission lors de l'allaitement. (16)

I.5.3. Transmission par transfusion et transplantation

Par le passé, la transmission du trypanosome par transfusion sanguine était très fréquente, ceci en raison du manque de contrôle d'hygiène dans les laboratoires. Malgré sa diminution, elle reste présente dans les zones urbaines, ou dans les pays non endémiques, où la transmission vectorielle n'est pas possible.

T. cruzi persiste dans les produits dérivés du sang à 4°C et ce pendant 250 jours. Le risque de développer une infection chronique après avoir été transfusé par un donneur infecté est de 10 à 20% et dépend de plusieurs paramètres dont la concentration en parasites dans le sang du donneur, la

fraction sanguine transfusée, le statut immunitaire du receveur, le diagnostic ou non du donneur d'organe et enfin de la qualité du diagnostic réalisé (sensibilité, sensitivité). Le génotype du parasite pourrait également jouer un rôle, certains parasites auraient une capacité plus importante à infecter le receveur. (26) (27)

Suite à une greffe de moelle ou d'un organe, le patient recevant la greffe peut développer la maladie si le donneur est infecté, et malgré les efforts récents des établissements publics pour promouvoir le dépistage, certains pays n'y font pas recours systématiquement (Bolivie, Mexique). Cependant la plupart des pays endémiques ont désormais une procédure de dépistage précise pour tous les dons de sang et d'organes, et ont pu remarquer une nette diminution de la transmission. Les organes et poches de sang infectés sont détruits selon une procédure spécifique. Pour exemple, le Brésil a vu sa transmission due aux dons passer de 6,9% dans les années 60 à 0,18% en 2010. (28)

Enfin, il faut également être très vigilant avec des patients infectés recevant un organe sain. Le traitement immunosuppresseur qu'ils reçoivent peut provoquer une augmentation de la parasitémie, et l'apparition de signes cliniques graves pouvant aboutir à un décès.

I.5.4. Transmission orale

La transmission orale fut longtemps méconnue bien que évoquée par Brumpt très tôt en 1913. Cette transmission fut prouvée grâce aux essais sur des rats qui mangèrent des triatomes infectés.

Elle a donc une place majeure dans le cycle selvatique car tous les mammifères prédateurs des triatomes sont susceptibles de se contaminer ou également en consommant des feuilles et des plantes infectées par les déjections des punaises.

Elle a également été prouvée au Brésil, où une épidémie a eu lieu alors que les triatomes étaient absents de la région. C'est par le biais de jus de fruits infectés (tel que l'acaï, fruit tropical dans les

palmiers, ou encore par le jus de sucre de canne) par des selles de triatomes que la population a été atteinte. (29)

Cette transmission provoque des signes cliniques majeurs rapidement, et possède un fort taux de mortalité. La sévérité des symptômes peut s'expliquer par l'absorption directe du parasite par la muqueuse digestive ce qui entraîne une phase inflammatoire importante.

I.5.5. Autres transmissions

Il est également possible de s'infecter en dépouillant un animal infecté ou en mangeant de la viande crue parasitée. Des cas ont notamment été relevés en Amazonie ou des autochtones vivent de la chasse.

Enfin l'échange de seringues contaminées chez les toxicomanes ou lors d'accidents involontaires dans des laboratoires peut également provoquer la transmission du parasite. (16)

I.6 Diagnostic

Pour finir cette première partie, nous verrons les différentes techniques utilisées pour réaliser le dépistage de cette maladie.

Durant la phase aiguë, le chagome ou le signe de Romaña peuvent, dans un premier temps faire penser à la maladie de Chagas, et donc permettre un diagnostic biologique. Il est important de ne pas dissocier les signes cliniques typiques de la maladie avec la géolocalisation du cas retrouvé. Les symptômes sont peu présents lors de la maladie mais certains signes cliniques sont caractéristiques. C'est pourquoi une cardiomégalie ou encore le syndrome « méga » en Amérique du sud doit entraîner un dépistage de THAm (voir tableau ci-dessous).

Tableau 6 : Relation entre les signes cliniques et la sérologie de la maladie de Chagas

(Source : Laboratorio de doença de Chagas, Hospital das Clinicas, UFG and Rezende and Luquetti)

Signe clinique	Sérologie positive	%	Sérologie négative	Total
Bloc de branche droit (ECG)	847	98.0	18	865
Mégaœsophage	1575	93.3	114	1689
Mégacôlon	916	94.6	52	968

D'après le tableau, un syndrome « méga » est synonyme de maladie de Chagas dans plus de 90% des cas. (30)

Nous verrons dans un premier temps les tests directs et indirects puis les tests de diagnostic rapide et pour finir les tests de dépistage congénitaux.

I.6.1. Diagnostics directs

La phase aiguë représente le moment le plus simple pour réaliser le dépistage. Sous forme trypomastigote, les parasites sont nombreux et peuvent être dépistés par détection directe dans le sang à l'état frais au microscope, après centrifugation au tube hépariné. Il est possible également de réaliser une coloration et fixation du frotti par coloration de May-Grümwald Giesma.

Il est aussi possible de retrouver des trypomastigotes circulants dans le liquide céphalo-rachidien, dans l'écoulement conjonctival du signe de Romaña, ou dans un échantillon d'une biopsie d'un chagome dilué dans du sérum physiologique.

En phase chronique, la parasitémie chute et rend le diagnostic microscopique impossible. Il existe alors plusieurs techniques utilisées : le xénodiagnostic, l'hémoculture, la polymérase chain reaction (PCR).

D'autres techniques existent telles que l'inoculation à un animal, ou l'antigènurie. Mais elles présentent de nombreux inconvénients et sont donc de moins en moins utilisées. Elles ne seront pas détaillées ci-dessous.

- Hémoculture

Cette méthode fut développée des années après le xénodiagnostic, mais fut à l'époque moins efficace que cette dernière. En 1989, elle est améliorée par Chiari et devient une véritable technique de choix. Elle consiste à réaliser une culture du sang sur milieu de gélose foie-tryptose (LIT) ou gélose cœur-cervelle (BHI). Cette méthode est longue, jusqu'à six mois, et nécessite un nombre important de repiquage. Les différents paramètres intervenant sont la rapidité d'ensemencement des tubes, la température à laquelle se font les manipulations, la taille de l'inoculum, et l'impact de la centrifugation. La sensibilité varie de de 9 à 98% en fonction des protocoles adoptés mais elle semble située en moyenne entre 30 à 40%. La principale difficulté est de garder les échantillons de sang stérile suite aux différentes manipulations.

- Polymerase Chain Reaction (PCR)

Ce diagnostic parasitologique est le plus récent. C'est également la méthode ayant la sensibilité la plus haute. Mais comme les autres méthodes, la sensibilité n'atteint pas 100%. Elle consiste à rechercher directement l'ADN. Elle nécessite d'être réalisée dans les 24h suivant la réception de l'échantillon, c'est pourquoi ce n'est pas un examen de routine et n'est donc utilisée lorsque les examens sérologiques sont non concluants.

- Xénodiagnostic

C'est une des méthodes les plus anciennes. Mise au point par Brumpt en 1912, elle consiste à réaliser un élevage de punaises saines (il n'existe pas de transmission congénitale chez les triatomes). Les punaises (larves de troisième stade) sont ensuite mises en contact avec la personne suspectée,

généralement au niveau des bras, puis 30 à 60 jours plus tard les parasites sont recherchés dans les déjections d'insectes.



Figure 17 : Contact triatome - humain lors d'un xénodiagnostic

Cette méthode comprend plusieurs variables telles que l'espèce de triatome, le nombre de punaises, le stade de la punaise, le temps d'application sur le suspect, méthodes d'examination des punaises, la température, l'humidité… Cette méthode est de moins en moins utilisée. (31)

I.6.2. Diagnostics indirects

Lors de la phase aiguë de l'infection, les immunoglobulines M (IgM) spécifiques anti *T. cruzi* sont détectables dans le sang par examen sérologique durant les trois premières semaines. Au fur et à mesure que l'infection progresse les IgM sont remplacés par les IgG. Après les trois premières semaines, la recherche d'IgG est donc nécessaire pour confirmer le diagnostic de la maladie.

Plusieurs techniques sont utilisées : ELISA (Enzyme-liked immunosorbent assay), HAI (Hemagglutination inhibition assay) ou l'IFI (immunofluorescence indirecte, technique de référence, sensible et précoce). Pour valider un diagnostic, il faut utiliser au moins deux de ces méthodes. (31)

I.6.3 Tests de diagnostics rapides

Apparus dans les années 90, ces tests sont en plein développement. Il existe actuellement 9 tests disponibles dont un seul, le « ChagasStat-Pak » est validé, les autres sont en cours de validation. Le principal avantage de ces tests est évidemment la rapidité, ce qui permet à ces tests de pouvoir être utilisés en urgence (lors d'une transfusion sanguine par exemple), mais ils doivent également être simple, fiable et peu coûteux. Il est également utilisé dans des zones où les tests classiques sont absents et où les tests rapides apparaissent comme une solution idéale. (31)

Ces tests consistent en une immunochromatographie utilisant des antigènes recombinants et détectant les IgG. Ils font preuve d'une bonne sensibilité (93.4%) et spécificité (99%) mais ne peuvent être utilisés comme unique test et nécessitent une confirmation par une méthode classique.

- Comparatif des TDR

Le tableau suivant compare les 9 TDR en fonction de leur sensibilité et spécificité sur serum ou plasma. (32)

Tableau 7 : Comparatif des 9 TDR

TDR CHAGAS	FABRICANT	RESULTATS SUR SERUM		RESULTATS SUR PLASMA	
		SENSIBILITE (%)	SPECIFICITE (%)	SENSIBILITE (%)	SPECIFICITE (%)
Chagas Stat-Pak®	Chembio (USA)	87	95	44	100
OnSite Chagas Ab Rapitest-Cassette	CTK Biotech (USA)	92	91	44	100
WL check-Chagas	Wiener Lab (Arg)	91	96	36	100
Instantest Chagas	Silanes (Mex)	80	77	36	68
Trypanosoma detect Dipstick Test®	Inbios Internatonal Inc. (USA)	93	95	40	100
Chagas QuickTest	Cypress (Bel)	90	94	44	100
Immu-Sure Chagas	Millenium Biotech (USA)	10	98	52	80
SD-Bioline Chagas	Standard Diagnotic (Cor)	93	96	84	88
Simple Chagas WB	Operon (Esp)	75	79	88	52

I.6.4 Diagnostic congénital

Le diagnostic sérologique chez la femme enceinte, repose sur deux tests ELISA de composition antigénique différente, avec un test de confirmation par IFI si les deux tests sont discordants.

Lorsque la mère est infectée, un test de diagnostic direct peut être réalisé avec diagnostic microscopique, à partir du sang du cordon. Chaque cas est considéré comme s'il était en phase aiguë. S'il s'avère négatif, on utilise le microhématocrite, technique utilisée car elle possède une haute

sensibilité et nécessite une faible quantité de sang. En cas de test négatif ou si le test n'a pu être réalisé, les tests de diagnostics sérologiques sont utilisés. (31)

Un test sérologique à neuf mois est également effectué après disparition des anticorps naturels.

I.6.5. Nouvelle perspectives

De nouveaux tests sont en cours de développement, notamment le test TESA Blot (trypomastigote Excreted-Secreted Antigen) en cours d'enregistrement au Brésil. Ce test a notamment été utilisé comme test de confirmation lorsque les diagnostics effectués sous IFI ou ELISA furent non concluants. C'est pourquoi sur 348 serums testés 2,87% d'entre eux furent diagnostiqués grâce au TESA Blot, il possède une spécificité et une sensibilité de 100%. (31)

Ce test de type immuno-blot, met en jeu des antigènes excrétés-sécrétés à partir de formes trypomastigotes. Les antigènes sont collectés à partir du surnageant de cellules infectées suite à une électrophorèse puis transférés sur une membrane de nitrocellulose. Du serum ou du plasma sont ajoutés à la membrane. En cas de présence d'anticorps, ces derniers vont se lier aux protéines. L'ajout d'immunoglobuline anti-anticorps va ensuite permettre le diagnostic. (33)

Le principal inconvénient reste le coût du diagnostic et l'accès au diagnostic. La maladie étant très présente dans des zones rurales et pauvres, le dépistage n'est pas toujours réalisé (malgré l'augmentation du nombre de diagnostics). C'est pourquoi, les tests de diagnostics rapides continuent d'être développés dans un but d'accès facile à une zone géographique maximale.

Une autre possibilité serait la commercialisation d'un kit PCR qui pourrait être complété avec une sérologie mais qui semble illusoire en zones rurales profondes.

PARTIE 2 : Epidémiologie et Impacts Economiques de la maladie de Chagas



II.1 Epidémiologie de la maladie de Chagas

II.1.1 Périodes épidémiologiques dans l'histoire de la trypanosomiase

On considère qu'il y a eu cinq périodes épidémiologiques dans l'histoire de la maladie. On évoquera rapidement ces périodes afin de mieux comprendre l'évolution de la maladie.

La première période correspond à une ère sans homme. C'est ensuite la présence de l'homme qui marquera la transition entre les deux premières périodes. La seconde débute donc à l'arrivée des êtres humains dans les Amériques (il y a entre 26 000 et 12 000 années). Ils ont été sans le savoir les premières victimes du parasite.

La troisième période commence il y a environ 10 000 ans avec les premières implantations de l'homme et se termine au XIXème siècle. C'est aussi la période où l'anthropozoonose est établie. Le XVIème siècle est un siècle de développement des voies de transport maritime, terrestre, et ferroviaire mais aussi des activités de l'agriculture et de la déforestation. Tous ces changements entrainent une augmentation considérable des zoonoses durant ce siècle.

Le XXème siècle et les premières études sur la maladie de Chagas marquent le début de la quatrième période. On note durant cette ère, les prémices de la lutte contre la maladie et la volonté d'apporter des soins aux populations touchées. Cependant, c'est aussi une époque qui connaît des mouvements de population à l'échelle mondiale, ce qui favorise la transmission de la maladie dans les grandes villes mais aussi dans des pays non endémiques.

Enfin, nous sommes actuellement dans la cinquième période. Elle débute à la fin du XXème siècle et se caractérise par des difficultés héritées des périodes précédentes, qui s'ajoutent à de nouvelles problématiques, mais aussi par des premiers succès contre la maladie. On note comme nouvelle difficulté le nombre accru de comorbidités chroniques, comme le VIH ou encore des maladies cardiovasculaires. Comme succès importants, on peut citer la réussite des initiatives

intergouvernementales ou encore l'interruption de transmission de certains vecteurs dans des pays endémiques que nous verrons par la suite. (34)

II.1.2 Généralités

La maladie de Chagas est considérée, par l'OMS, comme la quatrième maladie infectieuse la plus importante dans le monde derrière le paludisme, la tuberculose, et la schistosomiase. Elle est endémique dans toute l'Amérique latine (à l'exception des territoires insulaires), avec des niveaux de prévalence et d'incidence variant suivant les régions en fonction des caractéristiques éco-épidémiologiques de la transmission, de l'ancienneté et de l'efficacité des programmes de lutte.

En 2012, on estime à environ sept à huit millions, le nombre de personnes dans le monde atteintes de la maladie de Chagas (principalement dans les zones d'endémie), et à environ 25 millions de personnes exposées au risque de transmission. La maladie est endémique dans 21 pays, parmi les plus touchés, on compte l'Argentine, le Brésil, la Bolivie, le Chili, le Paraguay, l'Uruguay et le Venezuela. Encore aujourd'hui, on estime à 50 000 le nombre de nouveaux cas par année. L'infection chronique provoquée entraîne plus de 10 000 décès par an.

Les pays les plus touchés par la maladie sont l'Argentine et le Brésil, avec 1 500 000 cas et 1 150 000 cas respectivement. (Voir tableau p58) (28)

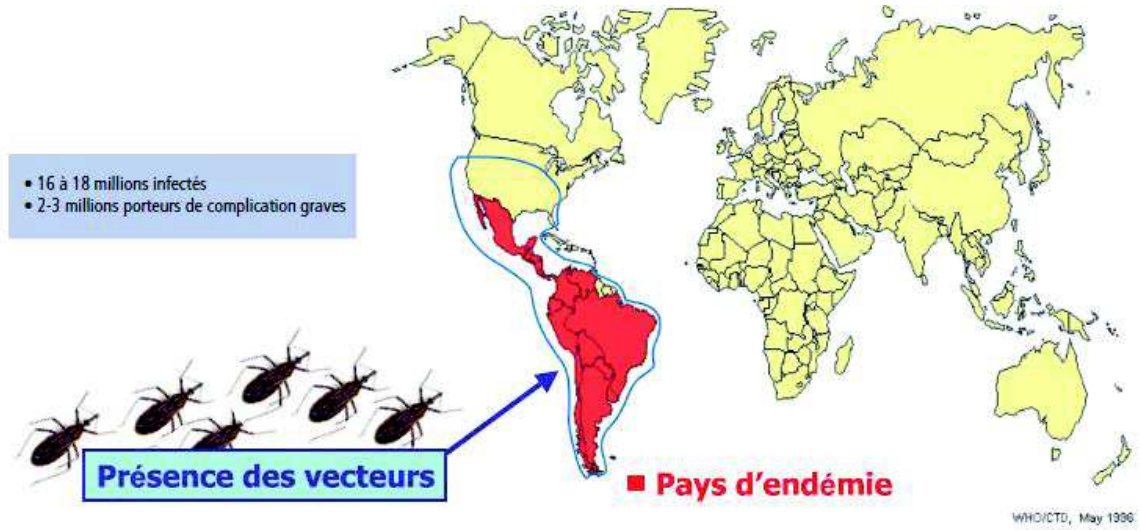


Figure 18 : Pays endémiques de la maladie de Chagas (35)

Depuis les années 2000, la prévalence et l'incidence ont considérablement diminué grâce aux différentes initiatives inter-pays encadrées par l'organisation panaméricaine de la santé (PAHO) et l'OMS.

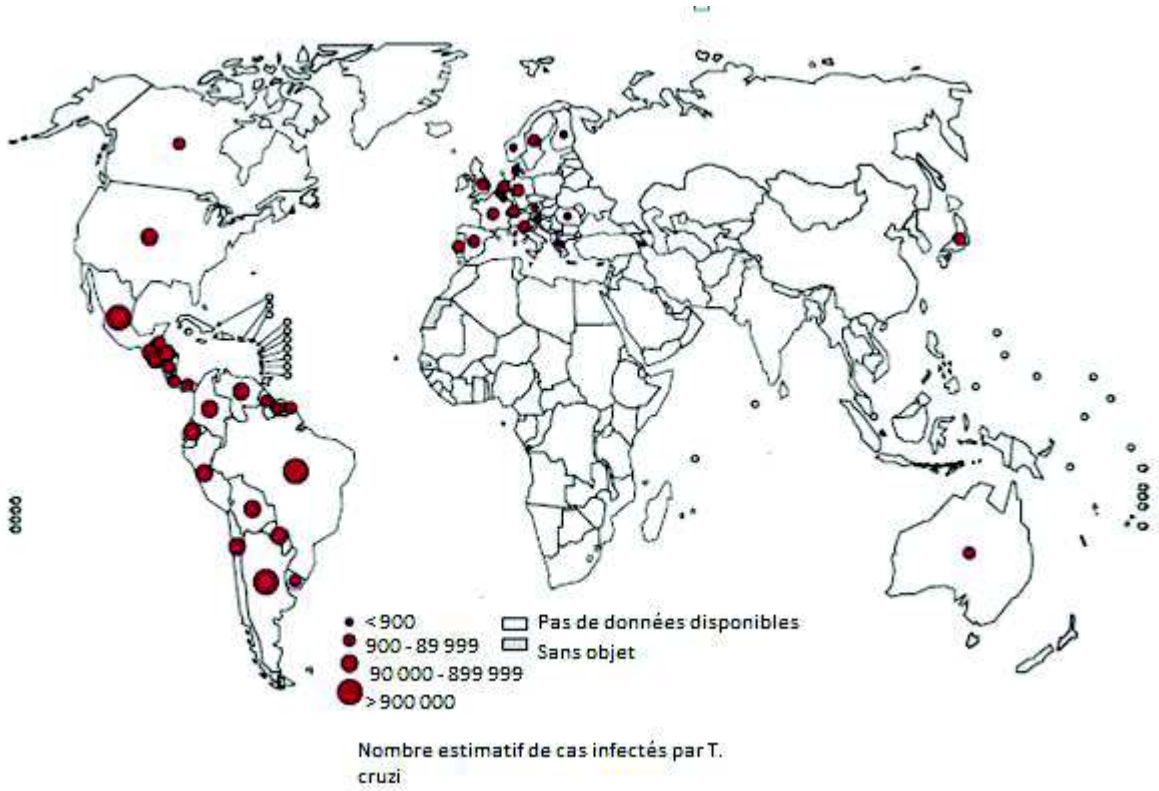


Figure 19: Distribution mondiale des cas de maladie de Chagas (2006-2010) (36)

On peut voir sur la carte ci-dessus que la maladie est surtout présente en Amérique du sud mais pas uniquement. Sa présence en dehors du continent résulte principalement de la mobilité des populations, essentiellement des migrations, mais elle peut aussi être consécutive au retour dans leur pays de personnes ayant voyagé en Amérique latine.

Selon l'institut de veille sanitaire, l'épidémiologie de la maladie de Chagas dépend de 3 paramètres :

- Le vecteur : sa répartition, sa capacité et sa compétence. La compétence est l'aptitude du vecteur à infecter un hôte (malgré la barrière physique et immunitaire). Tandis que sa capacité prend en compte les conditions du milieu ; elle dépend de la compétence, du taux de contact vecteur-hôte, lui-même dépendant de la préférence trophique (choix de l'espèce de vertébré pour le repas sanguin) et de l'abondance (densité de vecteurs), enfin de la longévité du vecteur ; plus la longévité d'un vecteur est importante, plus il aura eu de chance de s'infecter lors d'un repas sanguin.
- Le parasite : sa virulence, la spécificité d'hôte.
- Les activités humaines, l'environnement : ils peuvent influencer la répartition du vecteur.

II.1.3 Le vecteur

La transmission endémique de la maladie de Chagas chez les humains, comme chez les animaux, est directement liée à la répartition des triatomes. La famille des Triatominae comprend 140 espèces et 19 genres.

Comme pour la mouche tsé-tsé en Afrique, on pourrait croire que les triatomes ne sont présents qu'en Amérique du sud, où ils sont endémiques. Or, il existe sept espèces du genre *Triatoma* en Asie du sud-est et cinq espèces du genre *Linshcosteus* sont endémiques d'Inde.

La morphologie du genre *Linshcosteus* est différente des triatomes d'Amérique du sud : absence de sillon stridulatoire, proboscis court et corps très aplati. Ces parasites ne sont très peu voire pas en contact avec l'homme, deux espèces ont été vues sur des rochers au sud de l'Inde.

Le parasite *T. cruzi* n'a été mis en relation qu'avec certains triatomes d'Amérique du sud (environ la moitié des triatomes présents sur le continent), aucune preuve ne laisse penser que les punaises présentes en Asie représentent des vecteurs potentiels. Il faudrait pour cela que les punaises regroupent trois facteurs déterminants : la susceptibilité au parasite, un haut degré d'association avec l'homme et une capacité à déféquer rapidement après leur repas.

Seule exception, *Triatoma rubrofasciata*, a une distribution géographique mondiale, elle est présente en Amérique du sud (Brésil) et en Asie du sud-est (Thaïlande, Inde, Vietnam…). Elle se situe au niveau des zones portuaires en régions tropicales et subtropicales. Cette espèce transmet la maladie de Chagas, mais son processus de nourriture et de défécation la définisse comme un vecteur de capacité faible. La transmission de la maladie de Chagas n'a pour le moment été démontrée qu'en Amérique du sud. (7) (37)

II.1.3.1 Triatomes et distribution en Amérique du sud

Les études réalisées, montrent qu'il y a une relation entre la latitude, l'équateur et la richesse d'espèces de triatomes. Plus on se rapproche de l'équateur, et plus on se dirige vers l'est en latitude, plus le nombre d'espèces de triatomes augmentent. On constate donc que la région Amazonienne possède le plus grand nombre de variétés de triatomes. Sur la carte ci-dessous les régions claires possèdent la plus grande diversité d'espèces.



Figure 20 : Distribution des espèces de triatomes en Amérique du sud (2004)

D'autres études évoquent le lien entre la distribution géographique et la classification des triatomes. Par exemple, les espèces du genre *Rhodnius*, sont le plus souvent situées dans la région amazonienne et sa périphérie, et s'étendent de l'ouest au nord des pays Andins. On retrouve les espèces du genre *Triatoma* du sud au centre du Brésil ainsi qu'au sud des Etats-Unis. Les études montrent des différences phylogénétiques entre les triatomes du sud des USA, et ceux présents en Amérique du sud. Enfin, les espèces du genre *Panstrongylus* sont divisées en deux groupes phylogénétiques, un situé au nord et sud de la région amazonienne, et l'autre à l'est et l'ouest des Andes. (38)

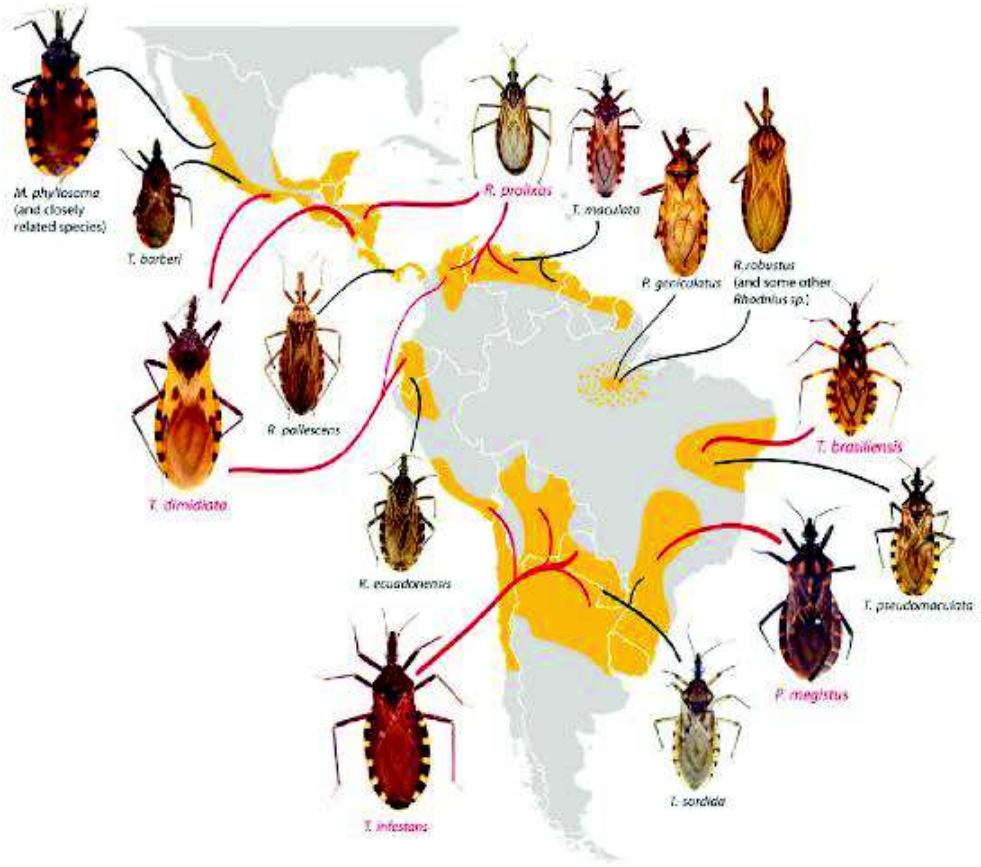


Figure 21 : Carte des régions endémiques, avec les 14 principales espèces vectrices et leurs localisations

En général, une espèce donnée possède une région de distribution limitée. C'est pourquoi certaines espèces portent le nom de la région ou elles se trouvent (Ex : *T. brasiliensis*). Il existe des exceptions comme, *Panstrongylus geniculatus*, qu'on retrouve des côtes Atlantique au Pacifique, et du milieu d'Amérique centrale au sud de l'Argentine. Il existe des hypothèses pour expliquer cette large distribution, comme une meilleure capacité à s'adapter à des habitats différents ou encore que ces espèces possèdent une niche écologique très étendue. On constate sur la carte ci-dessus que les trois principaux vecteurs, *T. infestans*, *R. prolixus* et *T. dimadiata*, sont présents dans plusieurs pays différents. (38)

II.1.3.2 Vecteur et habitat

En général, les triatomes sont parfaitement adaptés à leur écotope naturel, et ils possèdent une faible propension à envahir l'habitat humain. Malgré cela, il existe entre 10 et 15 espèces qui ont montré des tendances anthropophiles. Ces espèces se sont adaptées au milieu humain et sont responsables de la transmission de la maladie de Chagas.

Il existe différents facteurs à ce phénomène, le principal étant la destruction du milieu naturel, en particulier la déforestation importante présente en Amérique du sud. Autre facteur, le contrôle et l'éradication d'une espèce domiciliaire, peut offrir une niche disponible à une autre espèce. (16)

En 1999, Schofield et al, émettent l'hypothèse qu'une fois une espèce domiciliée, elle subit une simplification en s'adaptant à ce nouveau milieu. Le génotype des punaises des lignées suivantes se voit alors modifié, et aurait une capacité réduite à s'adapter au milieu sauvage. Cette hypothèse expliquerait pourquoi *T. infestans* qui avait une distribution large au Brésil et dans les pays du Cône Sud, est désormais retrouvé exclusivement en milieu domestique à l'exception d'une faible proportion retrouvée dans le milieu sylvatique bolivien.

Enfin, d'autres études plus récentes se concentrent sur la génétique du vecteur, en fonction de la géographie, afin de pouvoir déterminer une stratégie de contrôle selon la génétique du triatome.

II.1.3.3 Dispersion du vecteur

Il existe une dispersion active et passive des triatomes. Les deux cas sont présents en Amérique du sud. Pour *T. rubrofasciata*, la dispersion est passive à grande échelle, comme pour *T. dimidiata*, où elle s'étend d'Equateur jusqu'en Amérique centrale. La dispersion passive est facilitée par le réservoir animal, qui va transporter les nymphes collées à leurs plumes, ou à leurs poils.

La dispersion active existe également par vol, et s'effectue en fonction des saisons. Les triatomes peuvent profiter des courants chauds et secs pour voler et migrer. La dispersion active est généralement plus courte que peut l'être la dispersion passive.

Il existe des facteurs influençant les dispersions, comme une haute densité de triatomes sur une même zone, ou pour certaines espèces, il a été observé que le manque de nourriture est le principal facteur qui entraîne la dispersion par vol. (38)

II.1.4 Le parasite

II.1.4.1 Classification génétique

Trypanosoma cruzi possède des variétés génétiques qui ont été classées en souches ou encore en sous-types.

La première découverte date de 1977. Des scientifiques étudient les différences génétiques chez les parasites domestiques et sylvatiques, ils décrivent des variations génétiques qu'ils ont nommées zymodèmes I et II (ZI et ZII). Un zymodème désigne un groupe d'individus d'une espèce ayant des isoenzymes particuliers. Cette découverte fut une véritable avancée pour les chercheurs et a donné l'espoir de pouvoir découvrir la cause de la maladie de Chagas.

Les études suivantes ont montré l'existence de quatre autres zymodèmes. Les nombreuses recherches sur la génétique du parasite ont rendu la désignation des sous-types confuse. Afin de standardiser cette nomenclature, la communauté de scientifiques s'est entendue sur une seule classification basée sur deux groupes, caractérisés par les deux premiers zymodèmes, appelés TcI et TcII (Anon, 1999). D'autres études firent avancées cette nomenclature et subdivisèrent le groupe TcII en cinq sous-groupes (de TcIIa à TcIIe) (Brisse et al. 2001). Enfin, en 2009, la nomenclature fut revue afin de la simplifier avec les six souches nommées TcI à TcVI. La classification ci-dessous répertorie la nouvelle classification (quatrième colonne) avec les anciennes désignations.

Tableau 8 : Nomenclature des souches de T. cruzi

Zymodème	Ancienne Dénomination	Souche référente	Nouvelle Dénomination
ZI	TcI	Sylvio X10/1	**TcI**
ZII	TcIIb	Esm c13	**TcII**
ZIII / ZI ASAT	TcIIc	M5631 c15	**TcIII**
ZIII	TcIIa	CanIII c11	**TcIV**
ZII Bolivien	TcIId	Sc43 c11	**TcV**
ZII Paraguayen	TcIIe	CL Brener	**TcVI**

La nouvelle nomenclature permet de se rendre compte plus aisément des relations entre les souches, ainsi les souches TcI et TcII sont les plus anciennes recensées. Les TcIII et TcIV ont montré des similitudes d'après une étude qui évoque l'hypothèse que ces deux dernières souches seraient l'hybridation des deux premières (Westenberg et al, 2005). Enfin les TcV et TcVI sont décrits comme des dérivés souches TcII et/ou TcIII (Machado and Ayala, 2001). (38)

II.1.4.2. Distribution géographique

Cette classification est intéressante, car elle a permis de constater que les TcI sont majoritairement situés au nord de l'Amazonie alors que les TcII à TcVI sont principalement dans les pays du Cône Sud.



Figure 22 : Distribution géographique des souches de T. cruzi

Elle a ensuite mis en lumière les différences cliniques en fonction de la souche. Les chercheurs ont alors découvert que selon la souche, la pathogénicité et la réponse au traitement pouvaient différer.

Chez toutes les souches, les lésions cardiaques sont présentes dans la forme chronique de la maladie mais seules les souches TcII à VI ont entraîné des lésions digestives. La souche TcI semble moins pathogène que les autres ; les personnes atteintes de cette souche présentent une parasitémie moyenne moins élevée et le nombre de cas de forme chronique est plus faible que pour les autres souches.

Parmi les autres souches, TcII semble être la plus reliée à la maladie de Chagas humaine, tandis que les souches III, IV et VI qui peuvent elles aussi, parasiter l'homme, semblent avoir moins d'affinité avec les humains, cela étant peut-être dû à leur biotope exclusivement sylvatique. (38)

II.1.5 Le point en Amérique latine

Le tableau ci-dessous représente les résultats d'une étude épidémiologique en 2010 en Amérique latine.

Tableau 9 : Estimation épidémiologique de la maladie de Chagas en Amérique latine (2010) (34)

Latin American countries – Pays d'Amérique latine	Population	Estimated no. of people infected by *T. cruzi* – Estimation du nombre de personnes infectées par *T. cruzi*	Estimated annual no. of new cases due to vectorial transmission – Estimation du nombre annuel de nouveaux cas dus à la transmission vectorielle	Estimated no. of women aged 15–44 years with *T. cruzi* infection – Estimation du nombre de femmes âgées de 15 à 44 ans infectées par *T. cruzi*	Estimated annual no. of cases of *T. cruzi* infection due to congenital transmission – Estimation du nombre annuel de cas d'infection à *T. cruzi* dus à la transmission congénitale	Estimated prevalence of *T. cruzi* infection per 100 habitants – Estimation de la prévalence des infections à *T. cruzi* pour 100 habitants	Estimated incidence due to vectorial transmission per 100 habitants – Estimation de l'incidence due à la transmission vectorielle pour 100 habitants	Estimated incidence of *T. cruzi* infection due to congenital transmission per 100 live births – Estimation de l'incidence des infections à *T. cruzi* dues à la transmission congénitale pour 100 naissances vivantes	Estimated population at risk of *T. cruzi* infection – Estimation de la population exposée au risque d'infection à *T. cruzi*	Estimated no. of people with Chagasic cardiopathy – Estimation du nombre de personnes atteintes de cardiopathie chagasique	Estimated prevalence of *T. cruzi* infection among blood donors – Estimation de la prévalence de l'infection à *T. cruzi* chez les donneurs de sang
Argentina – Argentine	41 343 000	1,5M	1 078	211 102	1457	3,64	0.0020	0.210	2 242 528	376 309	3.130
Belize	315 000	1 040	10	272	25	0.330	0.0030	0.333	70 252	200	N/A
Bolivia – Bolivie	9 947 000	607 106	8087	199 351	616	6,104	0.0810	0.235	586 434	121 437	2.320
Brazil – Brésil	190 755 799	1,16M	46	119 298	571	0.03	0.004 per 100.000 – 0.004 pour 100.000	0.020	25,5M	231 364	0.100
Chile – Chili	17 095 000	119 660	0	11 771	115	0.699	0	0.046	0	35 898	0.160
Colombia – Colombie	45 805 000	437 960	5274	116 221	1046	0.956	0.0110	0.114	4,8M	131 388	0.410
Costa Rica	4 516 000	7 667	10	1 728	61	0.169	0.0002	0.080	233 333	2 300	0.045
Ecuador – Equateur	14 483 499	199 872	2 042	62 898	696	1.379	0.0140	0.317	4,2M	40 384	0.190
El Salvador	6 952 000	90 222	972	18 211	234	1.297	0.0130	0.187	1 019 000	18 044	1.610
Guatemala	13 550 000	166 667	1 275	32 759	164	1.230	0.0090	0.035	1 400 000	20 833	1.340

French Guyana, Guyana & Surinam – Guyane française, Guyana et Surinam	1 501 962	12 600	280	3 818	18	0.838	0.0180	0.075	377 258	882	N/A
Honduras	7 989 000	73 333	933	16 149	257	0.917	0.0110	0.126	1 171 133	14 667	1.650
Mexico – Mexique	112 468 855	876 458	6135	185 600	1788	0.779	0.0050	0.089	23 474 780	70 117	0.390
Nicaragua	5 604 000	29 300	383	5 822	138	0.522	0.0060	0.124	642 750	5 990	0.220
Panama	3 557 687	18 337	175	6 332	40	0.515	0.0040	0.056	466 667	3 667	0.500
Paraguay	6 668 000	184 669	297	63 385	525	2,13	0.0030	0.340	1 703 659	32 974	2.550
Peru	28 948 000	127 282	2 055	28 132	232	0.439	0.0070	0.038	1 290 415	25 456	0.620
Uruguay	3 301 000	7 852	0	1 858	20	0.237	0	0.040	0	615	0.230
Venezuela (Bolivarian Republic of) – Venezuela (République bolivarienne du)	27 223 000	193 339	873	40 223	665	0.710	0.0030	0.110	1 033 450	38 668	0.320
Total	543 877 115	5,7M	29 925	1,1M	8668	1.055	0.0050	0.089	70,2M	1 171 193	0.930

D'après ce tableau, 5 742 167 personnes étaient infectées de la maladie de Chagas en 2010 en Amérique latine. Les deux tiers de ces personnes se trouvent dans le cône sud (Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Paraguay, Uruguay).

L'Argentine, le Brésil et le Mexique sont les pays comptant le plus grand nombre de personnes infectées (avec respectivement 1 505 235, 1 156 821 et 876 458). Cependant, la prévalence de la maladie due à la transmission vectorielle, est la plus élevée en Bolivie (6.75 – 15.4%) suivie du Paraguay (0.60 – 9.30%) puis du Panama (0.01 – 9.02%).

En 2010, la Bolivie est le pays recensant le plus grand nombre de nouveaux cas due à la transmission *via* le vecteur, avec 8087 personnes en une année, suivie du Mexique avec 6135 cas puis la Colombie avec 5274. L'Argentine et la Bolivie représentent 30.62% des nouveaux cas de transmission vectorielle en Amérique latine. A noter que la transmission par voie orale n'a pas été prise en compte dans ces données ; transmission à ne pas négliger surtout dans les pays du Bassin de l'Amazone en raison du réservoir sylvatique et péridomiciliaire important.

Ensuite, ce tableau indique le nombre de femmes de 15 à 44 ans infectées par *T. cruzi* qu'on peut mettre en relation avec le nombre de cas de transmission congénitale par année. L'Argentine, la Bolivie, le Brésil et le Mexique sont les pays ayant le plus de femmes en âge de procréer, atteintes de la maladie de Chagas. Ce sont également ces pays qui présentent le plus de transmission congénitale

par an, avec le Mexique (1788), l'Argentine (1457), la Bolivie (616) et le Brésil (571). Cependant, la Colombie avec 1046 cas de transmission congénitale par an et le Venezuela avec 665 cas, sont des pays présentant moins de femmes de 15 à 44 ans infectées mais avec un nombre de cas de transmission important. Ceci laisse à penser que les diagnostics de la maladie de Chagas pour les femmes enceintes dans ces pays sont peut-être moins efficaces que dans les autres pays.

La prévalence de personnes infectées pour 100 habitants classe la Bolivie première (6,104) puis l'Argentine (3,640) et enfin le Paraguay avec (2,130).

En Amérique latine, environ 13 % de la population est exposée au risque d'infection de la maladie, soit en raison d'une infestation domiciliaire soit en raison de la transmission active dans le pays. Les populations les plus exposées sont l'Equateur (28.99%) puis les Guyanes et le Surinam ensemble (25.12%), le Salvador (14.65%) et le Brésil (13.35%). Il existe des pays où la transmission vectorielle *via* le vecteur principal a été interrompue. C'est le cas de huit pays, le Belize, le Costa Rica, l'Uruguay (1997), le Chili (1999), le Guatemala (2009), le Salvador (2010), le Honduras (2009), et le Nicaragua (2011). Parmi ces pays, ceux ne présentant pas de vecteurs secondaires, ont donc vu la transmission vectorielle complètement interrompue. En 2010, c'est le cas pour le Chili, et l'Uruguay dont la population n'est plus du tout exposée au risque de transmission vectorielle. Avoir un seul vecteur transmettant la maladie facilite la lutte et qui plus est, quand celui-ci est domiciliaire. L'enjeu majeur est alors de traiter les zones les plus reculées et difficilement accessibles.

Les faibles taux d'exposition au risque infectieux dans certains pays peuvent être dus à une transmission limitée à une petite zone, ou encore une transmission importante dans une zone à faible densité démographique.

Pour finir, le tableau recense les estimations du nombre de cas de cardiopathies chagasiques par pays. L'Argentine (avec 376 309 cas et 32,13% des cas en Amérique latine) arrive en tête devant le

Brésil (231 364 cas) puis la Colombie (131 388). Ces pays sont donc les plus concernés par les dépenses importantes qu'entraîne la phase chronique de la maladie. (34)

Les résultats cités ci-dessus montrent un recul sensible de la maladie de Chagas, en comparaison avec les études sorties au début des années 2000. Ce recul est visible grâce à l'arrêt de la transmission vectorielle dans certains pays mais aussi grâce à la diminution du nombre de cas dans la quasi-totalité de la région endémique.

Cette évolution peut s'expliquer par l'amélioration des conditions socio-économiques et des logements, suite à des initiatives intergouvernementales mises en place au début des années 2000. (16)

Malgré tout, il existe encore des foyers de transmission, comme la région du Chaco (région s'étendant sur quatre pays, principalement en Argentine, Bolivie, et Paraguay ainsi qu'une petite partie au Brésil), cette situation est peut-être liée à une forte densité de vecteurs avec une capacité de transmission forte, ou encore à un retard du début de la lutte anti-vectorielle.

Ces progrès observés doivent désormais rentrer dans une démarche pérenne. Ceci passe par le maintien des ressources publiques et de l'intérêt politique et financier, mais aussi par l'adaptation des programmes de surveillance, afin de maintenir sous contrôle les régions où la transmission est interrompue et aussi de pouvoir reporter tous les nouveaux cas et les nouveaux foyers éventuels. (39)

De plus, même avec une transmission en diminution, un meilleur accès au diagnostic et la prise en charge des personnes présentant les signes cliniques de la phase chronique sont des enjeux futurs majeurs de la lutte contre la maladie.

Les progrès technologiques doivent aider à lutter contre la maladie et notamment permettre des avancées en terme de surveillance et d'analyse des données épidémiologiques.

II.1.6 Le point en Guyane française



Figure 23 : Guyane française

La situation démographique de la Guyane est particulière car sa population a plus que doublée en vingt ans. C'est un facteur important dans l'état de santé du département, cette augmentation de population s'explique par le fort taux de natalité, mais également par la forte immigration d'Haïti, et des pays Amazoniens (Guyana, Surinam, Brésil…). La population migrante représentait 40% de la population en 2006. (40)

Le défrichement des zones qui étaient inhabitées, et une population vivant souvent dans des conditions socio-économiques précaires, sont des facteurs de risque importants dans la transmission de maladies endémiques comme la maladie de Chagas.

Quatorze espèces de triatomes ont été identifiées en Guyane ainsi que plusieurs animaux servant de réservoirs (opossums, tatoos…). (41)

II.1.6.1 Bilan

Entre 1935 et 1994, seuls 11 cas ont été répertoriés. Une étude de 2005 sur la période 1990 – 2004 a répertorié tous les cas de maladie de Chagas. Seuls 15 cas sur cette période ont été recensés, six en

phase aiguë et neuf en phase chronique. Pourtant la prévalence de la pathologie est estimée à 0,25% soit environ 500 personnes. Ce qui montre le manque cruel de diagnostic.

En 2014, on estime entre 0,25 à 0,5% la prévalence soit entre 600 et 1200 cas de chagasiques sur le département. La Guyane française fait aujourd'hui partie des zones endémiques comme tous les pays d'Amérique du sud. (41)

Face à cette augmentation importante, la Guyane a dû mettre en place un système de prévention et de lutte contre la transmission de la maladie.

II.1.6.2 Système de surveillance épidémiologique

Un système de surveillance a été mis en place afin d'identifier et de prendre en charge toutes les personnes atteintes de la maladie et ensuite de pouvoir utiliser des données épidémiologiques.

L'identification de cas suspects est réalisée sur la base des signes cliniques de la phase aiguë (œdème, fièvre..) et de la phase chronique (signes digestifs, cardiaques…).

Lorsqu'un cas est suspecté, une fiche de signalement est établie (voir Annexe 2) et est envoyée à Cayenne au LHUPM-CHAR (Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie et Mycologie – Centre Hospitalier André Rosemon) avec l'échantillon sanguin afin d'y réaliser le diagnostic.

Le diagnostic est réalisé par PCR après une culture, et également par sérodiagnostic. En cas de diagnostic positif, trois étapes sont mises en place :

1. Evaluation du stade de la maladie
2. Bilan parasitologique et sérologique de l'infection à *T. cruzi*
3. Questionnaire remis au patient avec une partie clinique et une partie épidémiologique

La personne est également questionnée afin de savoir s'il faut dépister la famille proche, puis si c'est une femme, le dépistage des enfants éventuels est proposé.

Les volets cliniques et épidémiologiques sont transmis au DSDS (Direction de la Santé et du Développement Social) qui les copie et les faxe ensuite à l'InVS (Institut de Veille Sanitaire). Les données sont ensuite analysées. La figure ci-dessous résume la procédure de surveillance. (42)

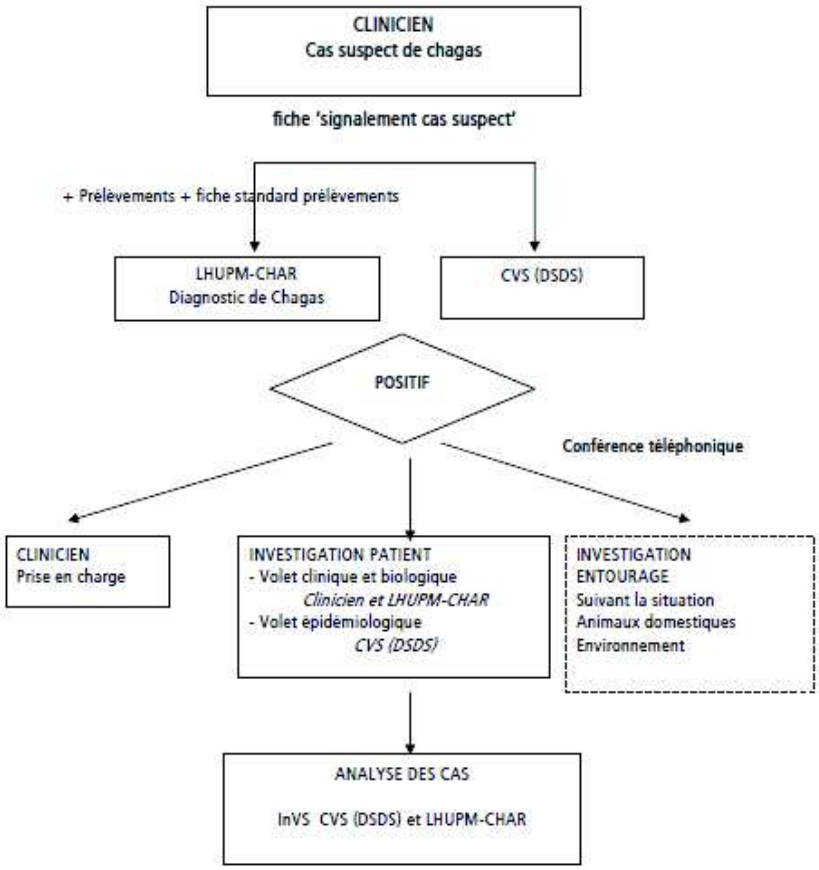


Figure 24 : Procédure de signalement des cas suspects de maladie de Chagas en Guyane française

II.1.6.3 Conclusion

La Guyane a connu un essor important sur une période courte de la maladie de Chagas. Ceci en raison de sa situation géographique dans le Bassin Amazonien, ou de nombreuses zones sont défrichées pour être habitées par la suite, mais aussi en raison de l'immigration intensive qui a eu lieu au début des années 2000 en provenance de pays frontaliers et d'Haïti.

Le système de surveillance mis en place en Guyane grâce aux recommandations de l'OMS et à l'aide de l'initiative Amazonienne (AMCHA) est une réussite et permet de recueillir des données épidémiologiques importantes pour lutter contre la transmission et mieux diagnostiquer la maladie.

Ce système a notamment mis la lumière sur l'important réservoir canin pour la maladie de Chagas, et les nombreuses transmissions *via* transfusion. Le travail sur la surveillance et l'alerte, la prise en charge de la maladie, et la documentation épidémiologique est plus que jamais d'actualité.

II.1.7 Les flux migratoires

Durant la dernière décennie, les flux de migration de la population latino-américaine ont connu une augmentation importante, principalement vers le Mexique, les Etats-Unis, mais aussi vers l'Europe occidentale comme l'Espagne ou la France.

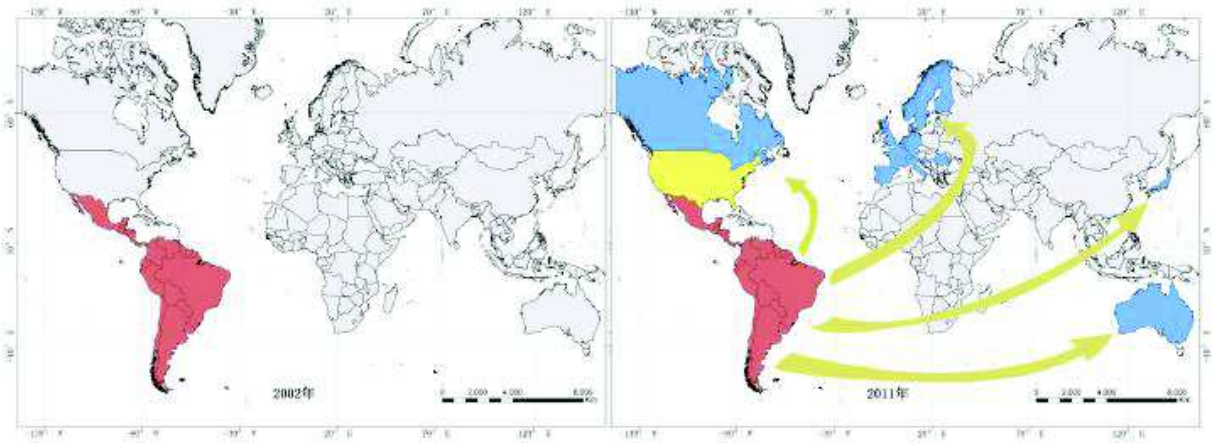


Figure 25 : Flux migratoires et pays concernés par la maladie de Chagas en 2002 et 2011

Sur la figure ci-dessus, la zone rouge représente les pays endémiques où la transmission est principalement vectorielle, la zone jaune, le Mexique, pays non endémique où la transmission est principalement vectorielle également, et en bleu les zones non endémiques où la transmission est due aux dons de sang et d'organes. (28)

Ces mouvements de migration ont généralisé la menace de la maladie de Chagas à un niveau mondial et obligé les pays non endémiques à prendre des mesures pour ne pas voir une émergence de la maladie.

Tableau 10 : Données sur la Trypanosomiase Américaine dans les pays non endémiques (2011)

	USA	Espagne	Italie	Royaume-Uni	Japon	France	Australie	Canada
Estimation du nombre de migrants d'Amérique latine	22M	2.1M	440 000	400 000	371 700	208 395	116 430	100 000
Estimation du nombre de cas infectés par T. cruzi	300 167	47 738 – 67 423	5520 – 7081	14 000	3592	2116	1928	1789
Nombre de cas confirmé par laboratoire	799	3617	114	28	46	111	1	1
Nombre de femmes enceintes infectées	ND	914 - 1656	30	50	ND	ND	ND	ND
Nombre de cas de transmission congénitale	ND	41 - 121	2	5	ND	19	ND	ND
Nombre de patients traités	ND	195	22	0	ND	28	ND	ND
Contrôle sanguin des dons du sang	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON	NON
Présence d'un système de détection systématique d'une transmission congénitale	NON	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	NON
Présence d'un système de détection systématique lors d'un don d'organe	NON	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON	NON

Le premier cas diagnostiqué de maladie de Chagas dans un pays non endémique date de 1981, en Roumanie. Depuis, le nombre n'a cessé d'augmenter au Japon, aux Etats-Unis, ainsi qu'en Europe.

Les Etats-Unis possèdent le plus grand nombre de migrants avec 22 millions, ainsi que le plus grand nombre de personnes atteintes de la maladie (300 167). L'Espagne est le pays d'Europe recueillant le plus de migrants d'Amérique latine avec 2,1 millions, loin devant la France (208 395). Le nombre de personnes infectées étant relié avec le nombre de migrants, l'Espagne est le pays ayant le plus de personnes atteintes de la maladie de Chagas (47 000 – 67 000).

On remarque que malgré le nombre important de cas, le nombre de personnes traitées reste faible, 195 pour l'Espagne et 28 en France.

L'absence de vecteurs dans ces pays nécessite des mesures préventives et une lutte contre la transmission de la maladie, différentes des pays endémiques. La lutte cible les transmissions par transfusions sanguines, par dons d'organes ou par transmissions congénitales. Néanmoins des progrès dans ce domaine restent à réaliser.

On note par exemple les contrôles sérologiques systématiques des donneurs de sang à risque. S'ils sont désormais réalisés systématiquement aux Etats-Unis et dans les pays d'Europe cités dans le tableau, ils ne le sont pas au Japon ou en Australie.

L'Etablissement Français du Sang (EFS) exclut, pour sa part, depuis mai 2007 les donneurs nés en zone d'endémie – ou nés de mères nées en zone d'endémie-, ou ayant séjournés en zone d'endémie quelle que soit la durée du séjour. Il ne les accepte à nouveau comme donneur qu'après un examen sérologique négatif pratiqué au plus tôt quatre mois après leur sortie de la zone d'endémie.

Pour les transmissions congénitales, seules des régions d'Espagne (Catalogne, Galice, Valence) et d'Italie (Toscane) ont un système de détection systématique réglementé en place. En France, la prévention de la transmission congénitale se fait par le dépistage des femmes à risque. En Guyane, des dispositions spécifiques ont été prises.

Enfin, les tests sérologiques dans les pays non endémiques ne sont pas standardisés. Le choix du test n'est pas réglementé, et fréquemment l'usage d'un seul test sérologique suffit pour porter un diagnostic alors que l'OMS recommande l'utilisation de deux tests sérologiques différents pour un diagnostic fiable de la maladie.

Malgré quelques mesures en place, les pays non endémiques ont encore besoin d'améliorer leur système de prévention et de lutte contre la transmission *via* les dons de sang, d'organes et transmissions congénitales ainsi que d'améliorer leurs outils de diagnostics de la maladie. (28)

II.2 Maladie de Chagas et économie

II.2.1 Maladie de Chagas et pauvreté

La maladie de Chagas fait partie des maladies tropicales négligées selon l'institut Pasteur. Une des raisons de ce désintéressement de la part des laboratoires, mais aussi des services publics, est qu'elle touche en grande partie une population pauvre vivant en milieu rural. On peut citer l'habitation et l'activité économique comme facteurs principaux de la transmission de la maladie.

- L'habitation



Figure 26 : Habitation avec toit en paille en Argentine

L'habitation est souvent le reflet du niveau social des populations. Pour les plus pauvres, une maison se résume à quatre murs. En Amérique du sud, on désigne par « rancho » toute maison paysanne construite de « bric et de broc », souvent construite avec de la paille et de la boue séchée, le sol en terre battue et le toit couvert de palme. Les murs et les sols présentent des failles, emplacement idéal pour les punaises pour rester à l'abri des regards. Ces maisons n'ont souvent qu'une fenêtre lorsqu'elles en ont une, sont très peu meublées mis à part des lits. De plus, les animaux domestiques vivent parfois à l'intérieur des habitations la nuit.

Ces conditions d'obscurité qui permettent aux punaises de se cacher la journée sont une source alimentaire inépuisable pour les triatomes. Le rancho a toujours été associé à la transmission vectorielle du parasite et c'est pourquoi l'amélioration de l'habitat est une priorité des systèmes de lutte anti-vectorielle. (16)

La population touchée, n'a pas toujours la motivation et/ou les ressources nécessaires pour pouvoir aménager eux-mêmes leurs habitations. De plus, ces familles sont parfois nombreuses, et cela représente un facteur supplémentaire de la transmission.

- L'activité économique

Les zones les plus endémiques en Amérique latine se situent dans les zones agricoles. Les personnes vivant dans les campagnes sont alors les plus susceptibles d'être confrontées à la maladie.

Pendant des années, l'homme rural a été oublié des institutions d'assistance sociale des gouvernements et était éloigné du système de soin de la ville. C'est pourquoi on sait désormais que la maladie était très présente, mais que les personnes infectées n'étaient ni diagnostiquées ni prises en charge, ce qui peut expliquer que la maladie était sous-estimée.

Dans les années 90, on constate une corrélation entre la transmission de la maladie, le chômage, et le sous-emploi. De plus, certains pays comme le Brésil, rémunèrent les dons du sang, ce qui a largement favorisé la transmission de la maladie par transfusion sanguine, les dons n'étant pas contrôlés pour la trypanosomiase. (43)

- Migration de la campagne vers la ville

Avec le développement économique des pays, l'homme rural s'est rapproché de la ville. Beaucoup de migrants venant de la campagne ont gagné des favelas en périphérie des grandes villes allant chercher du travail dans celles-ci.

Le développement des pays en parallèle à la migration de la population de la campagne vers la ville a contribué à la transmission de la maladie de Chagas. (44)

II.2.2 Impact de la maladie sur l'économie

En plus d'être un problème de santé publique majeur, la maladie a un réel impact sur l'économie des pays touchés. Les coûts sont liés aux soins chirurgicaux que la maladie nécessite, ainsi qu'aux frais d'hospitalisation et à l'incapacité de travailler.

En effet, les patients peuvent être contraints d'abandonner leur emploi, ils se retrouvent alors dans l'incapacité de subvenir aux besoins de leur famille et ne participent plus à l'économie du pays. L'OMS mesure cette perte économique en « DALY » (disability-adjusted life-years) qu'on traduit par une AVCI (année de vie corrigée du facteur invalidité) ; elle correspond à une année de vie en santé perdue à cause d'une maladie, d'un trouble ou d'une blessure.

L'OMS estime la perte de productivité liée à la maladie de Chagas en Amérique latine à 752 000 jours de travail perdus pour cause de décès prématuré, équivalent à 1,2 milliards de dollars par an. Les frais médicaux relatifs à la prise en charge des patients qui développent des complications cardiaques ou digestives sont de plusieurs fois ce montant selon l'institut Pasteur.

En 2013, le coût de la maladie de Chagas est estimé à plus de 7 milliards de dollars (entre 4 et 11) par année, perte de productivité incluse. Le coût d'un traitement varie entre moins de 200 dollars et plus de 30 000 dollars par personne et par année dans les pays d'endémie. (39)

Afin de montrer l'impact conséquent, on évoquera plus précisément deux exemples. Dans un premier temps, celui de la Colombie, dont le vecteur principal est *R. prolixus*. L'impact économique de la maladie y est significatif (et notamment en fonction de la prise en charge des soins), alors que son incidence et sa prévalence ne font pas partie des plus élevées d'Amérique du sud.

Ensuite, nous évoquerons le Brésil, un des principaux pays touché par le parasite, pour montrer l'importance de la mise en place de prévention contre la transmission du parasite.

II.2.2.1 La Colombie

En 2004, 1,3 million de colombiens sont infectés par le parasite, et 3 millions vivent dans des zones à risque de transmission de la maladie. Les régions comptant le plus d'habitations infectées sont Arauca (21.1%), Casanare (10%), Santander (6.3%), Nord de Santander (5.2%), Boyacá (3.7%) et Cundinamarca (1.9%).



Figure 27 : Carte de la Colombie

C'est en 1996 que commence la lutte anti-vectorielle dans les régions de Cundinamarca et Santander, avant d'être instaurée dans les 32 départements. On utilise alors des insecticides pour traiter les habitations infectées.

L'étude suivante menée en 2004 concerne 3 départements (Santander, Nord de Santander et Boyacá). Elle comprend une enquête entomologique (recherche de parasite) dans 3084 maisons, ainsi que l'épandage d'insecticides dans 3305 maisons, soit 6389 habitations concernées par l'étude. Elle analyse également le coût du traitement de 63 patients atteints d'une cardiomyopathie suite à la phase chronique de la trypanosomiase américaine.

L'enquête entomologique comprend l'inspection des maisons avec distribution de pots aux propriétaires afin de recueillir les insectes si besoin, avec un suivi géographique des zones infectées et la mise en place de poste d'information sur les triatomes dans les villages. Ces postes d'information sont également utilisés pour rapporter une infestation.

L'insecticide utilisé principalement est la deltamethrine, ainsi que la lambdacyhalothrin dans la région Nord Santander. Un litre d'insecticide est utilisé pour traiter dix habitations.

Les 63 patients ayant participé à l'étude proviennent de trois hôpitaux différents (deux dans la région de Boyaca et un à Bogota). Dans cette étude, le niveau de soin reçu par le patient est séparé en trois catégories : un niveau de soin basique, intermédiaire, et élevé. Ces trois catégories sont primordiales car en Colombie la prise en charge n'est pas de même qualité en fonction de l'hôpital. Les deux premiers hôpitaux de la région de Boyoca prodiguent des soins de niveau intermédiaire tandis que l'hôpital de Bogota (Fundacion Clinica Shaio) dispense des soins d'un niveau élevé et donc plus cher.

Ensuite les 63 patients sont classés en deux catégories, ceux atteints d'une cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque congestive (ICC) et ceux sans cardiomyopathie.

Résultats

Le tableau ci-dessous résume les dépenses liées à l'enquête entomologique et à l'épandage d'insecticides.

Tableau 11 : Dépenses liées à l'enquête entomologique et à l'épandage d'insecticides

Cost item/ Department (Municipality)	Norte de Santander (Cucutá)		Santander (Macaravita, Capitanejo)		Boyacá (Soatá)		Boyacá (Moniquirá)		Total weighted average	
Cost per house surveyed										
Number of houses	*43*		*285*		*795*		*1961*		*3084*	
Cost categories										
Staff salaries	216.8	46%	732.1	33%	1664.0	54%	4181.1	54%	6794.0	50%
Per diems	164.9	35%	759.0	34%	1038.6	33%	2614.0	34%	4576.6	34%
Supplies	14.1	3%	87.9	4%	163.7	5%	402.9	5%	668.6	5%
Transport		-	560.8	25%	163.1	5%	392.5	5%	1116.4	8%
Indirect costs/ overheads	75.4	16%	69.0	3%	71.2	2%	135.8	2%	351.4	3%
Total Costs	*471.3*	*100%*	*2208.8*	*100%*	*3100.5*	*100%*	*7726.3*	*100%*	*13,506.9*	*100%*
Unit cost per house	*11.0*		*7.8*		*3.9*		*3.9*		*4.4*	
Cost per house sprayed										
Number of houses	*61*		*661*		*761*		*1822*		*3305*	
Cost categories										
Staff salaries	397.2	15%	2927.7	27%	4527.7	20%	10 656.5	20%	18,509.18	21%
Per diems	294.8	11%	3035.5	28%	2776.8	12%	6548.1	12%	12,655.25	14%
Insecticide (Deltamethrin)	1740.9	67%	2343.7	22%	13 759.7	61%	33 133.0	62%	50,977.32	57%
Transport	79.0	3%	560.7	5%	441.7	2%	1014.2	2%	2,095.54	2%
Other direct supplies	48.9	2%	376.2	4%	186.7	1%	438.0	1%	1,049.78	1%
Indirect costs/ Overheads	23.8	1%	1497.4	14%	787.4	4%	1740.5	3%	4,049.04	5%
Total Costs	*2,584.6*	*100%*	*10,741.3*	*100%*	*22,479.9*	*100%*	*53,530.4*	*100%*	*89,336.1*	*100%*
Unit cost per house	*42.4*		*16.3*		*29.5*		*29.4*		*27.0*	

Le coût moyen des dépenses pour une maison ayant été traitée par insecticide est de 27$, alors qu'il n'est que de 4,4$ pour une maison où seule une enquête entomologique a été réalisée.

Dans l'enquête entomologique sans utilisation d'insecticide la part des salaires des personnes employées représente la moitié des dépenses totales, soit 6794$ pour une dépense totale à 13 506$.

Dans le cas de l'épandage d'insecticide, le produit représente à lui seul plus de la moitié de la dépense totale (50 977$ soit 57%) alors que la masse salariale ne représente que 21% avec 18 509$.

Ensuite, le tableau ci-dessous résume les dépenses de soin suite à la cardiomyopathie avec ou sans insuffisance cardiaque congestive, ICC (CHF : congestive heart failure).

Tableau 12 : Dépenses moyennes de santé suite à la cardiomyopathie

Mean cost per patient-year	*Cardiomyopathy with CHF*	*Cardiomyopathy without CHF*
Basic level of care		
Average cost	$51.4	$46.4
Intermediate level of care (ILC)		
H. Regional de Soatá	$237.9 (n = 11)	$188.0 (n = 5)
H. Regional de Moniquirá	$275.0 (n = 15)	
Weighted average (ILC)	**$259.3 (n = 26)**	**$188.0 (n = 5)**
Higher level of care		
Fundacion Clinica Shaio	$7,980.9 (n = 17)	$3,651.5 (n = 15)

n = number of patients in the analysis.

Les différences de dépenses sont significatives entre un hôpital dispensant des soins basiques (51$), avec un hôpital dit « intermédiaire » (259$) ou encore avec l'unité spécialisée en cardiovasculaire de la clinique Shaio (7980$).

Les patients des deux hôpitaux « intermédiaires » appartenaient à un régime de santé particulier, réservé aux personnes touchant moins de 138$ par mois (salaire légal minimum).

Pour les patients de la clinique de Bogota, l'âge moyen était de 53 ans alors qu'il était de 67ans pour les deux autres hôpitaux. Tous les patients cette clinique étaient assurés par un régime complémentaire, et étaient donc économiquement plus aisés que ceux du premier groupe. La chirurgie était la dépense la plus couteuse dans leur prise en charge (implantation de pacemaker, transplantation cardiaque).

On remarque une différence importante des dépenses de santé entre les patients présentant l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et ceux sans ICC. Ceci est dû au nombre de jours d'hospitalisation plus élevé (en moyenne 13 par an pour ces premiers pour seulement 6 pour les patients sans ICC) et au nombre de rendez-vous chez les spécialistes également plus important (20 rendez-vous contre 8). A cela, on peut ajouter les dépenses trois fois plus importantes pour les recherches en laboratoires chez les patients présentant une cardiomyopathie avec ICC.

Le tableau suivant résume le coût des dépenses moyennes par année en fonction de la présence ou non d'une ICC et du niveau de prise en charge de la maladie.

Tableau 13 : Total des dépenses estimées en fonction de la prise en charge des patients

Niveau de prise en charge des patients	Coût du traitement annuel ($)	Durée de la maladie (années)	Coût total estimé durant la période de vie ($)
Non pris en charge, avec ICC	34,9	20	518,6
Non pris en charge, sans ICC	19,2	30	376
« Basique », avec ICC	51,4	30	569
« Basique », sans ICC	45,4	40	676,7
« Intermédiaire », avec ICC	259,3	30	2870,5
« Intermédiaire », sans ICC	188	40	2741,9
« Elevée », avec ICC	7980,9	30	88 350,5
« Elevée », sans ICC	3651,5	40	53 255,6
Coût attendu moyen par patient	1028,21		11 618,57

Les deux premières lignes du tableau représentent les patients atteints d'une cardiomyopathie consécutive à la maladie de Chagas, mais qui ne sont pas pris en charge. Ils représentent 22% des patients. Leurs seules dépenses sont donc les éventuels soins palliatifs en fin de vie, l'étude estime ces dépenses à environ deux années de vie de soin avec une prise en charge « intermédiaire ».

On constate qu'en moyenne une personne atteinte de cardiomyopathie due à la maladie de Chagas coûte 1028$ par an. Les experts ont ensuite estimé l'espérance de vie pour chaque groupe de patients. Ce qui donne une estimation des dépenses de santé moyenne pour une vie d'un patient atteint de cardiomyopathie avec ou sans ICC de 11 618$. (45)

Conclusion

Dans cette étude, on constate que le coût de l'épandage de l'insecticide est la dépense principale. C'est pourquoi le choix de l'insecticide est déterminant afin de pouvoir prévoir la somme liée à lutte contre le vecteur.

Ensuite, on constate que la prise en charge coûte en moyenne 46$ par an pour une personne ne présentant pas d'ICC et recevant un niveau de soins basique, alors qu'elle est de 7900$ pour une personne présentant une ICC et recevant des soins cardiaques spécialisés type pacemaker ou encore une greffe. Ce constat permet de mettre en évidence des inégalités face au système de soin colombien - où toute la population n'est pas égale face à l'assurance maladie. En effet, il existe une assurance payante et une gratuite mais cette dernière ne prend pas en charge les soins chers. C'est pourquoi la population colombienne est très réticente à se rendre à l'hôpital, et que 22% des personnes en phase chronique de la maladie ne sont pas pris en charge.

Enfin, en 2004, 1,3 million de personnes étaient infectées de la maladie et l'on sait qu'environ 20% d'entre eux présenteront une phase chronique avec des signes cardiaques, soit 260 000 personnes dont les frais annuels de traitement atteignent 1028$ par personne. Soit une charge économique de 267 millions de dollars pour cette année 2004.

De plus cette étude ne prend en compte que la forme chronique de la maladie et délaisse les personnes atteintes de phase aiguë ou indéterminée.

Une autre enquête estimait à 178 519 le nombre de logements exposés à un haut risque de transmission en Colombie. L'estimation est donc de cinq millions de dollars pour traiter toutes ces habitations avec la deltamethrine, ce qui représente 2% des dépenses annuelles prévues en matière de santé en Colombie.

Cette étude montre bien que la prévention de la transmission de la maladie *via* les insecticides et les enquêtes entomologiques apportent un réel bénéfice coût efficacité en comparaison du traitement des formes chroniques de la maladie.

II.2.2.2 Le Brésil

Intérêt d'une prévention contre la transmission ?

De 1991 à 2000, l'Initiative du Cône Sud a dépensé 345 millions de dollars pour financer la lutte anti-vectorielle.

Le ministère brésilien a soutenu une étude pour analyser les rapports coût-efficacité et coût-bénéfice du programme de contrôle national de la maladie de Chagas. Cette étude s'est déroulée sur 21 années, de 1975 à 1995.

La mesure principale pour quantifier cette étude était l'AVCI. Durant cette période, le programme de prévention a permis d'éviter 89% des transmissions de la maladie (sans prendre en compte les transmissions *via* transfusion) soit d'éviter 2 339 000 nouveaux cas et 337 000 décès. Ce qui représente 11 486 000 AVCI, 31% provenant des décès et 69% suite à l'incapacité de travailler qu'entraîne la maladie.

Les bénéfices du programme ont été estimés à 7.5 milliards de dollars, dont 63% concernant les dépenses de santé et 37% les frais de sécurité sociale (assurance de l'incapacité de travailler, et frais de retraite).

Cette analyse a démontré que pour 39$ dépensés pour le programme, une AVCI était gagnée, ce qui place le programme à un rapport coût-efficacité très élevé. De plus, selon cette étude, chaque dollar dépensé dans la prévention de la transmission, a permis d'économiser 17$ selon cette étude, ce qui indique également que le programme est un investissement en terme de santé avec un très bon retour.

Forme chronique de la maladie

La forme chronique de la maladie a un impact économique important au Brésil également. En considérant qu'environ 30% des personnes infectées développent les effets indésirables de la forme chronique (manifestations cardiaques, et digestives), cela entraîne des dépenses de santé d'environ 750 millions de dollars par année. (46)

On considère qu'en 2000, la construction ou l'amélioration de logements ruraux coûte en moyenne 1000$ par habitation. 750 millions de dollars représente la prise en charge de 700 000 logements.

II.2.2.3 Approches futures

Les nombreuses études réalisées sur l'impact économique de la maladie de Chagas aident à mieux comprendre les coûts et les effets de la prévention et incitent les pays concernés à travailler ensemble pour lutter contre la transmission de cette maladie et favoriser son diagnostic précoce.

D'autres études ont montré l'efficacité des stratégies de dépistage au regard de leur coût, et notamment le contrôle des banques de sang, et des mères et des enfants de mère positive. Une étude menée en Espagne montre l'importance des diagnostics chez les mères à risque ainsi que chez le nouveau-né. Pour les mères non dépistées, les dépenses moyennes sont estimées à 1675€ par année de vie alors qu'elles sont seulement de 96€ chez les femmes dépistées. Chez le nouveau-né, 125€ de dépenses moyennes par année de vie seraient nécessaires pour seulement 22€ en cas de dépistage précoce. Enfin, cette étude révèle que même avec une prévalence divisée par trois et un risque de transmission deux fois plus faible, l'option diagnostic resterait la plus économique.

Toutes les études montrent donc qu'un investissement pour la prévention et pour un diagnostic précoce entraîne un retour positif et un bénéfice économique.

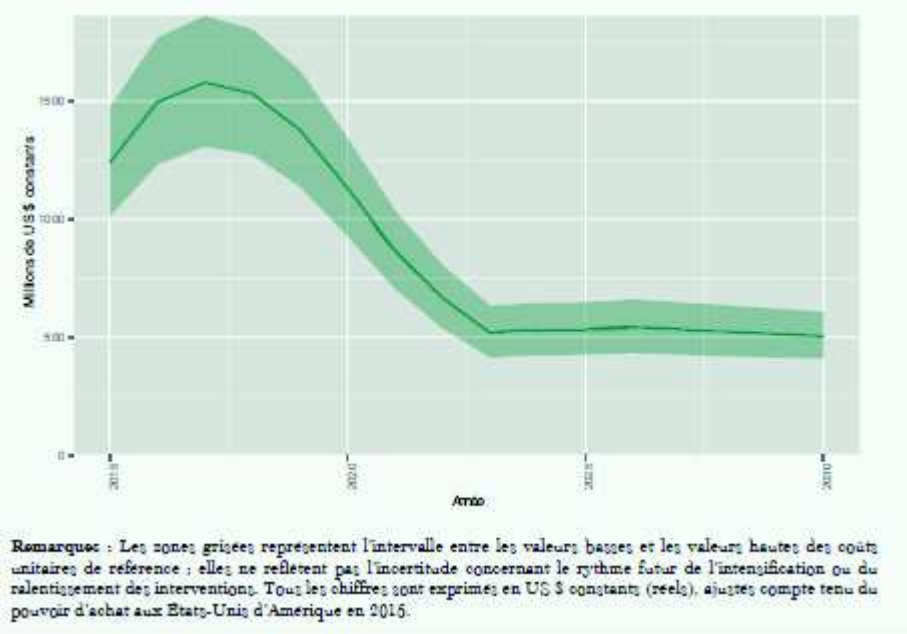


Figure 28 : Cible d'investissement futur

Le graphique ci-dessus représente les cibles d'investissement pour les années à venir, de 2015 à 2030. On constate que les dépenses pour des activités de lutte anti-vectorielle entre 2015 et 2020 sont d'environ 720 millions de dollars par an (entre 620 et 820 millions par an). Ce montant estimé couvre les dépenses pour les pays qui poursuivent une phase d'attaque verticale et ceux qui sont déjà passés à une surveillance durable. Les pays en phase d'attaque sont ceux ayant une transmission vectorielle encore présente. La phase d'attaque représente une phase de lutte intensive contre cette transmission.

Il est estimé qu'en 2020, toutes les régions concernées ne devraient plus connaître qu'une transmission sporadique et la lutte anti-vectorielle pourra alors s'orienter vers une surveillance durable, comprenant des interventions rapides en cas de signalement de triatomes ou de signes cliniques d'une phase aiguë.

La phase de surveillance, caractérisée sur le graphique par la période 2021-2030, voit les dépenses diminuées pour atteindre 450 millions de dollars par an (entre 390 et 520 millions par an).

On en conclut que la prévention contre la maladie de Chagas en phase d'attaque coûte dix fois moins cher que les coûts qu'entraînent la maladie en phase aiguë et chronique (750 millions pour environ 7 milliards de dollars par an). De plus, une fois la phase d'attaque terminée et la transmission de la maladie fortement diminuée, les dépenses se concentrent sur la surveillance de la maladie pour éviter une recrudescence et sont donc moindres. Ce plan d'investissement prévoit également une diminution conséquente des dépenses liées à la forme chronique de la maladie sur le long terme. (39)

PARTIE 3 : Lutte anti-vectorielle, traitements actuels et nouveaux champs de recherche



III.1 Lutte antivectorielle

Le contrôle des triatomes représente la stratégie principale pour lutter contre la transmission des parasites de la maladie de Chagas. Au début des années 90, on estime que 80% des transmissions de la maladie sont dues à une transmission intradomiciliaire. C'est pourquoi en 1991, apparaissent les plans de lutte intergouvernementaux contre les insectes. Ceux-ci sont organisés en trois phases qui seront détaillées par la suite.

III.1.1 Plans intergouvernementaux

C'est en 1991 que naît la première initiative de lutte intergouvernementale qui associe six pays du cône sud du continent : INCOSUR . Cette initiative implique l'Argentine, la Bolivie, le Brésil, le Chili, le Paraguay et l'Uruguay. Par la suite d'autres initiatives verront le jour comme l'initiative des pays Andins (IPA), celle des pays d'Amérique centrale (IPCA) ou encore l'AMCHA, intiative regroupant neuf pays pour la surveillance et la prévention de la maladie en Amazonie.

INCOSUR a comme principal objectif de stopper la transmission de la maladie en éliminant les vecteurs domestiques de *T. infestans* (ainsi que les autres espèces domestiques présentes) et renforcer les dépistages sanguins lors des dons du sang afin de limiter la transmission suite aux transfusions.

Pour l'IPA ou encore L'IPCA, leur but est le même, éliminer les espèces domestiques, principalement *R. prolixus*, ainsi que contrôler l'émergence d'autres vecteurs (notamment *Triatoma dimidiata*). Il existait des preuves que *R. prolixus* avait été importé accidentellement du Vénézuela en Amérique centrale, ce qui donne bon espoir quant à son élimination définitive. (47) (48)

Afin d'éradiquer les principales espèces domiciliées, les différentes initiatives mises en place s'en remettent à un plan en trois phases :

1) *Phase 1*

Eradication de toutes les espèces de triatomes domiciliées existantes. Pour se faire, l'utilisation d'un ou deux produits insecticides a été nécessaire pour traiter les maisons des zones infestées par *T. infestans* ou *R. prolixus* ou ciblant précisément d'autres maisons infestées par d'autres vecteurs.

Ensuite, un réseau de surveillance a été mis en place, basé sur les communautés. Chaque membre de cette communauté doit informer un poste local de bénévoles d'une éventuelle infestation à son domicile. L'information remonte aux autorités de santé locale qui entameront une procédure d'identification de l'insecte et utiliseront des insecticides si cela s'avère nécessaire (et si le propriétaire donne son accord).

Pour finir, cette première phase contient également le renforcement des mesures de dépistage pour les dons du sang.

2) Phase 2

Cette deuxième phase renforce la première *via* un soutien et un maintien des réseaux de surveillances basé sur les communautés avec des interventions sélectives menées par les autorités de santé locales.

Ensuite, elle permet le développement de ces mêmes réseaux de surveillance, pour créer un système de surveillance général relié aux infrastructures de santé des localités, en particulier les hôpitaux, pour favoriser les diagnostics rapides et les prises en charge des personnes infectées.

Elle propose également un examen parasitologique sanguin de toutes les personnes se présentant dans un état fébrile et se situant dans des zones à risque.

Enfin, cette phase se termine par le soutien aux équipes universitaires sur le terrain pour mener à terme leur projet de recherche visant à évaluer le système de contrôle de la THAm et à étudier la biologie des vecteurs encore non domiciliés.

3) Phase 3

La troisième et dernière phase de ce plan d'action implique le développement d'une base nationale de données pour la surveillance épidémiologique de la maladie, qui utilise un système de géolocalisation, avec déclaration obligatoire des nouveaux cas d'infection ou encore d'infestation de triatomes.

De plus, elle contient le développement d'une force de déploiement rapide constituée de professionnels qualifiés afin d'intervenir lors d'une nouvelle infestation d'un domicile dans n'importe quelle zone du pays. (49)

Résultats

Ce plan d'action en trois phases représente un plan complet pour lutter contre la maladie. Mais aujourd'hui, on considère que très peu de pays respectent ces phases. Seul le Brésil et quelques pays d'Amérique centrale semblent respecter les phases 1 et 2.

Les autres pays semblent encore dans le développement de la phase 1 sans arriver à son terme et les autres phases sont encore loin d'être respectées.

La phase 3 représente donc un objectif utopique aujourd'hui pour tous ces pays, qui sont limités par de nombreux paramètres (financiers, politique…). (16)

Cependant ces initiatives ont permis de remarquables réussites répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : Situation de la transmission vectorielle, transfusionnelle et verticale en Amérique du sud.

Pays ou territoire	Transmission vectorielle	Transmission transfusionnelle	Transmission verticale	Initiative
Argentine	Interrompue pour le *Triatoma infestans* dans 5 provinces (2001). La transmission active persiste dans 18 autres provinces endémiques.	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Identifiée. Possède un programme de diagnostic et de traitement	INCOSUR
Belize	Interrompue pour le *T. dimidiata.*	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Pas de données	IPCA
Bolivie	Active. A diminué au cours des 10 dernières années grâce à des actions de contrôle. L'infestation domiciliaire, l'infection par triatomes et les cas aigus ont diminués	Couverture partielle du dépistage dans les banques de sang	Identifiée,.auc sans activité de portée générale.	INCOSUR AMCHA
Brésil	Interrompue pour le *T. infestans* (2006). Transmission sauvage et foyers dus à des aliments contaminés en Amazonie. Sous AMCHA, un système de surveillance propre à l'Amazonie a été mis en place et la surveillance des vecteurs est en place dans le reste du pays où la transmission vectorielle est présente.	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Identifiée. Prévalence dans le Rio Grande do Sul, où la maladie est diagnostiquée et traitée. Peu fréquente, dans le reste du pays.	INCOSUR AMCHA
Chili	Interrompue pour le *T. infestans* (1999). Une surveillance vectorielle existe. Transmission vectorielle interrompue . (Avertissement : Au Chili, le *T. infestans* est l'unique vecteur.)	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Identifiée. Possède un programme de diagnostic et de traitement.	INCOSUR
Colombie	Transmission active par le *T. dimidiata* et le *Rhodnius prolixus.* Transmission sauvage et foyers dus à des aliments contaminés en Amazonie. Il existe une surveillance	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Identifiée.	IPA AMCHA

	épidémiologique et vectorielle. Sous AMCHA, un système de surveillance propre à l'Amazonie a été mis en place			
Costa Rica	Transmission active par le *T. dimidiata.*	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Pas de données.	IPCA
El Salvador	Interrompue pour le *R. prolixus* (2009). Transmission active pour *T. dimidiata.*	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Pas de données.	IPCA
Equateur	Transmission active par le *T. dimidiata* et le *R. ecuadoriensis.* Transmission sauvage et foyers dus à des aliments contaminés en Amazonie. Il existe une surveillance épidémiologique et vectorielle. Sous AMCHA, un système de surveillance propre à l'Amazonie a été mis en place.	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Identifiée.	IPA AMCHA
Guatemala	Interrompue pour *R. prolixus* (2008).	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Pas de données.	IPCA
Guyana	Transmission sauvage et foyers dus à des aliments contaminés en Amazonie. Il existe une surveillance épidémiologique et vectorielle. Sous AMCHA, un système de surveillance propre à l'Amazonie a été mis en place.	Dépistage de 100% des donneurs dans toutes les banques de sang, récemment mis en place.	Pas de données.	AMCHA
Guyane française	Transmission sauvage et foyers dus à des aliments contaminés en Amazonie. Il existe une surveillance épidémiologique et vectorielle. Sous AMCHA, un système de surveillance propre à l'Amazonie a été mis en place.	Le sang provient de France.	Pas de données.	AMCHA
Honduras	Interrompue pour le *R. prolixus* (2008).	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Pas de données.	IPCA
Mexique	Interrompue pour le *R. prolixus* (2009).	Dépistage de 80% des donneurs de sang. Des	Identifée.	Initiative nationale

	Transmission active par les espèces autochtones.	avancées à ce sujet.		
Nicaragua	Transmission active pour *R. prolixus* et *T. dimidiata ,* avec de nets progrès de contrôle sur le premier.	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Pas de données.	IPCA
Panama	Transmission active pour le *R. pallescens* et le *T. dimidiata,* avec une surveillance mise en place.	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Pas de données.	IPCA
Paraguay	Interrompue pour le *T. infestans* dans la région orientale (2008). La transmission persiste dans le Chaco	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang	Identifiée. Possède programme de diagnostic et de traitement.	INCOSUR
Perou	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Identifiée. Possède programme de diagnostic et de traitement.	INCOSUR	IPA AMCHA
Suriname	Dépistage à 100% des donneurs dans toutes les banques de sang.	Identifiée.	IPA AMCHA	AMCHA
Uruguay	Interrompue pour le *T. infestans* (1997). Il existe une surveillance épidémiologique et vectorielle.			
Venezuela	Transmission active pour le *R. prolixus* et le *T. maculata* ciblé. Transmission sauvage et foyers dus à des aliments contaminés en Amazonie et en dehors de celle-ci. Il existe une surveillance épidémiologique et vectorielle.			

On remarque donc que même si cette réussite n'est pas totale, ces initiatives ont permis une évolution rapide de la situation et que ces actions doivent désormais devenir pérennes. (50)

III.1.2 Indicateurs entomologiques

Ces indicateurs sont utilisés pour quantifier le niveau d'infestation d'une habitation, d'une localisation ou d'une zone géographique plus large. Ces indicateurs correspondent au taux

d'infestation en pourcentage pour un endroit donné. Ils sont utilisés sur le terrain afin de sélectionner les habitations à traiter mais également afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement déjà mis en place.

D'autres indicateurs peuvent être utilisés comme les indicateurs cliniques (incidence de la maladie, prévalence sérologique par groupe d'âge…) et les indicateurs parasitologiques (taux d'infestation à un parasite précis, nombre de cas identifiés…). (51)

III.1.3 Amélioration des conditions de vie

Les conditions de vie souvent précaires des populations sud-américaines et le niveau d'hygiène également très bas, sont des facteurs qui favorisent l'infestation des habitations par les triatomes.

Comme vu précédemment, les matériaux des habitations utilisées en Amérique du sud et le nombre d'animaux domestiques important sont également deux autres facteurs favorisant l'infestation des habitations par les punaises.

Une amélioration des conditions de vie et d'hygiène des populations touchées est donc considérée comme la mesure la plus importante de la lutte anti-vectorielle au même niveau qu'un traitement insecticide, et ceci afin d'éviter les récidives après traitement.

Ces changements concernent notamment le nettoyage des habitations et le remplissage régulier des fissures, qui représentent des entrées potentielles pour les triatomes dans les habitations, par de la boue fraîche. (50)

Les matériaux des maisons sont également concernés, on préfère changer les matières végétales telles que paille, feuille de palmier, bois pour privilégier des murs en plâtre, des sols en béton et des toits en taule ondulée. On met en place également des moustiquaires, afin d'éviter les piqures nocturnes des punaises. (52)

Enfin, les lieux de vie distincts pour les animaux domestiques sont privilégiés, afin d'éviter l'entrée des triatomes *via* les animaux.

En théorie, cela semble accessible et paraît être comme un bon moyen d'éradiquer la transmission de ces parasites, en pratique c'est plus compliqué. Les changements nécessaires se confrontent aux cultures locales, aux modes de vie, et à une forte pauvreté où les populations ont adapté leurs habitations en fonction de leur moyen.

III.1.4 Education des enfants

L'éducation des enfants et de la population en général, est une des priorités des organismes luttant contre la transmission de la maladie de Chagas. La méconnaissance de la maladie, de son vecteur et de ses facteurs de risque, en particulier en milieu rural, facilite la domiciliation des vecteurs et en conséquence la transmission de la maladie.

Les enfants sont les cibles privilégiées de l'éducation à travers leur scolarité ou d'actions mises en place par les organismes luttant contre la maladie. Le but est d'éduquer les adultes de demain, mais aussi que les enfants transmettent leurs connaissances à leurs parents.

Les programmes de lutte contre la maladie de Médecins Sans Frontière ont ciblé trois points : les mesures de prévention, l'éducation et le dépistage des enfants.

Au Mexique, une étude pour se rendre compte des connaissances des enfants à propos de la maladie a montré qu'ils étaient familiers avec les punaises et leur habitat. Les dessins réalisés par les enfants montrent avec précision la forme de l'insecte son lieu de vie, et son caractère hématophage. En revanche, cette étude a montré que la plupart des enfants ne faisaient aucun lien entre les punaises et une pathologie chronique. Leurs connaissances se limitent aux irritations de la peau que peut entraîner l'insecte. Enfin l'étude réalisée sur plusieurs villages au Mexique, montre la différence importante qu'il existe entre les connaissances d'un village à un autre. (53)

Ces campagnes d'éducation sont aujourd'hui cruciales pour lutter contre la transmission de la maladie et ceci sur du long terme afin que les enfants puissent reconnaître et éviter les facteurs de risque (habitat, animaux domestiques…). L'accès à ces campagnes pour une population vivant dans des zones reculées d'Amérique du sud reste la principale difficulté, c'est pourquoi les institutions mettent aujourd'hui la priorité sur l'importance de l'accès à l'éducation, au diagnostic et au traitement.

III.1.5 Traitement chimique

1) Molécules

Les insecticides sont essentiels dans le plan d'élimination de la maladie de Chagas. Ils vont de pair avec le traitement de l'humain infecté pour prendre en charge dans la globalité la maladie et ainsi éviter la transmission de celle-ci.

C'est pourquoi le traitement des murs est devenu le meilleur moyen d'éliminer les triatomes. Les molécules utilisées sont les mêmes que celles utilisées contre d'autres insectes vecteurs d'autres maladies, telles que pour le paludisme ou la maladie du sommeil en Afrique. Elles possèdent généralement un spectre d'activité large et provoquent la mort chez l'insecte par neurotoxicité paralysante.

- Les organochlorés

Ce sont les premières molécules utilisées, dès les années cinquante, on peut notamment citer le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) dont la découverte de l'activité insecticide date de 1935. Sa première utilisation dans la lutte anti-vectorielle date de la seconde guerre mondiale.

Ces molécules agissent en bloquant le mécanisme des canaux sodiques indispensable à la transmission de l'influx nerveux. Le DDT fut le premier insecticide à disposer d'un effet rémanent, c'est-à-dire de longue durée (peut rester dans un environnement douze ans).

Peu cher, les organochlorés sont néanmoins moins utilisés en France en raison de l'apparition d'une résistance, de plus il existe désormais des restrictions d'usage (Voir Annexe 1). Malgré cela, de nombreux pays continuent de l'utiliser.

Enfin, le DDT est classé comme cancérogène probable (2B) par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC), et les organochlorés sont considérés comme perturbateur endocrinien de la fonction de reproduction et auraient un impact encore mal connu sur la fonction immunitaire et sur le système nerveux. (54)

- Les organophosphorés

Ils vont remplacer progressivement les organochlorés au cours des années soixante, soixante-dix, notamment quand les premiers cas de résistance sont apparus.

Ils agissent en inhibant sélectivement l'acétylcholinestérase par phosphorylation de son site actif, ce qui provoque l'accumulation d'acétylcholine au niveau des terminaisons de fibres nerveuses.

A l'inverse des organochlorés, ils ne possèdent pas de rémanence, mais possèdent une toxicité aiguë. On peut citer le malathion ou encore le fénitrothion. Ces produits sont donc plus chers que les organochlorés et présentent une toxicité humaine s'ils sont inhalés, ingérés, ou mis directement en contact avec la peau.

Les symptômes cliniques d'une toxicité grave chez l'homme sont : crampes, faiblesse musculaire suivies de crises de convulsion.

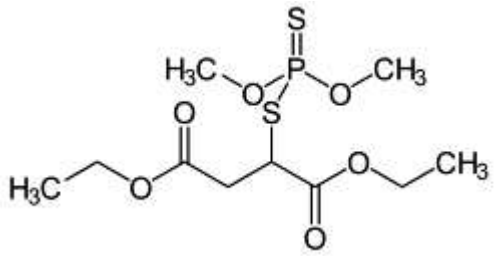


Figure 29 : Structure chimique du malathion

Le malathion étant l'insecticide le moins cher et le moins dangereux d'entre eux, il est le plus utilisé. Néanmoins suite à des études sur l'environnement en 2008, l'utilisation du malathion en Europe comme insecticide est interdite. Il reste néanmoins utilisé dans certaines régions du monde. (55)

En 2015, le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), classifie le malathion dans le groupe 2A : cancérogène probable.

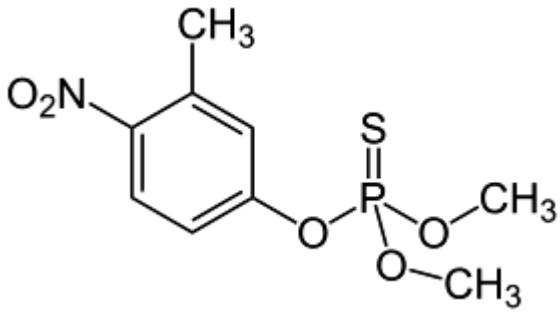


Figure 30 : Structure chimique du fénitrothion

Le fénitrothion possède une toxicité directe pour l'homme plus élevée lors d'une exposition prolongée, et est également plus cher que le malathion. Il est considéré comme hautement écotoxique. Son action toxique peut durer deux mois après l'épandage. Il a notamment été utilisé en grande quantité de 2000 à 2006 sur l'île de la Réunion, pour lutter contre l'épidémie de chikungunya. Finalement en février 2006, son usage est suspendu par l'ANSES.

Il est souvent actif contre les insectes devenus résistant au malathion, même si des cas de résistance ont également été mis en évidence.

- Les pyréthrinoïdes de synthèse

Depuis les années 80, ce sont les insecticides les plus utilisés. Ils possédaient dans un premier temps l'avantage de ne pas présenter de résistance et, d'avoir un rapport bénéfice/risque meilleur (activité insecticide/toxicité humaine), en plus d'une rémanence élevée.

On peut citer la perméthrine, la deltaméthrine, la cyperméthrine (etc) qui ont fait l'objet d'essais en pulvérisations murales. Leur toxicité humaine est faible, elles ne présentent pas de risque pour le pulvériseur et pour les habitants des maisons traitées. (56)

Le choix d'un bon insecticide n'est donc pas simple et dépend de plusieurs facteurs. Il doit dans un premier temps être très toxique sur l'insecte ciblé, présenté une longue durée d'action afin d'éviter une réinfestation. Mais il doit également être le moins nocif possible pour l'homme et les animaux non ciblés, et enfin être supportable pour les habitants proches.

Dernier point important, il doit posséder un bon rapport coût-efficacité.

Insecticides et formulations	*Classe*	*Dosage (g/m²)*	*Rémanence (mois)*
Alpha-cyperméthrine PM et SC	P	0,02–0,03	4–6
Bendiocarbe PM	C	0,1–0,4	2–6
Bifenthrine PM	P	0,025–0,05	3–6
Cyfluthrine PM	P	0,02–0,05	3–6
DDT PM	OC	1–2	> 6
Deltaméthrine PM, GDE	P	0,020–0,025	3–6
Etofenprox PM	P	0,1–0,3	3–6
Fénitrothion PM	OP	2	3–6
Lambda-cyhalothrine PM	P	0,02-0,03	3–6
Malathion PM	OP	2	2–3
Pirimiphos-méthyl PM et CE	OP	1–2	2–3
Propoxur PM	C	1–2	3–6

CE (concentré émulsionnable) ; GDE (granules dispersibles dans l'eau) ; PM (poudre mouillable) ; SC (suspension concentrée) ; OC (organochlorés) ; OP (organophosphoré) ; C (carbamate) ; P (pyréthrinoïde).

Figure 31 : Insecticides recommandés par l'OMS pour la pulvérisation à effet rémanent à l'intérieur des habitations (OMS, 2004)

2) Utilisation

La simplicité d'utilisation d'un traitement insecticide est un facteur important dans la lutte anti vectorielle. Il existe plusieurs méthodes pour répandre ces insecticides, que nous détaillerons ci-dessous.

Il existe d'une part les poudres dispersibles. C'est une des techniques les plus utilisées, qui consiste à répandre le produit directement sur les murs des habitations, intérieur ou extérieur. Elle s'adapte parfaitement aux murs de brique ou de torchis, que l'on retrouve en Amérique du sud.

Les produits sont facilement transportables car stables, et ils possèdent une toxicité très faible pour l'homme.

En revanche, certains murs trop poreux ne peuvent être vaporisés car ils absorbent entièrement le produit.

D'autre part, il est possible d'utiliser des fumigènes. Composés d'une cartouche jetable avec un mélange fumigène solide ainsi que d'un flacon en plastique. Ils contiennent un pyréthrinoïde (la bêta-cyperméthrine) ainsi qu'un mélange assurant la stabilité de l'insecticide pour éviter que ce dernier ne se dégrade durant la combustion du fumigène.

Ces fumigènes, plus récents que les poudres dispersibles, sont très simples d'utilisation et peuvent être utilisés par les habitants directement à leurs domiciles.

Enfin, il est également possible d'utiliser des peintures insecticides. Elles sont composées de polymères organiques et ont été proposées pour lutter contre les vecteurs de maladies. Au Brésil, une peinture sous forme d'émulsion de malathion et d'acétate de polyvinyle a été développée. (56)

Leur durée d'action longue propose une alternative intéressante aux autres techniques mais son prix onéreux est un frein à un recours systématique. Afin d'éviter la toxicité principale du malathion, il est nécessaire de suivre les recommandations de l'OMS.

3) Résistance aux insecticides chimiques

L'utilisation intensive de ces produits chimiques aboutit à la formation de résistances dans les populations vectrices. Ceci est dûe à la pression sélective très forte exercée sur les insectes.

Il a été recensé diverses résistances en fonction de l'espèce vectrice. Les résistances les plus préoccupantes concernent les pyréthrinoïdes, car ce sont les molécules les plus récentes, et les plus utilisées désormais. Quelques cas ont été recensés, comme à Salvador Mazza en Argentine, en 2000, ainsi que dans la région bolivienne et argentine du Chaco.

La résistance semble provenir d'une modification de la perméabilité de la cuticule des triatomes, une surexpression de la monooxygénase (métabolisant les pyréthrinoïdes) ainsi qu'une désensibilisation des tissus nerveux des vecteurs.

A partir du moment où une résistance apparaît, il faut connaître le mécanisme de résistance pour pouvoir choisir un nouvel insecticide le plus adapté possible (rapport coût/efficacité). (54)

III.1.6 Traitement biologique

Il existe une dizaine d'agents pathogènes pour les insectes, dont des protozoaires, des virus ou encore des champignons. (57)

L'ascomycète *Beauvaria bassiana*, a été trouvé chez des *Triatoma infestans* morts en Argentine. Après étude en laboratoire, il a été prouvé que cet ascomycète était responsable de la mort des insectes. Il est de plus, inoffensif pour l'homme. (58)

Ensuite, en 1988, un virus a été repéré chez un triatome mort. Ce virus, appartenant aux Dicistroviridae, est responsable de la mort de l'insecte en provoquant un retard dans son développement.(59)

L'utilisation de ces agents pathogènes reste difficile aujourd'hui, malgré la haute efficacité prouvée. L'intégration de ces agents dans une nouvelle formulation pour lutter contre les insectes reste compliquée. Mais ils restent une source de recherche intéressante à une époque où les insecticides présentent de plus en plus de limites (résistances, écotoxicité…)

III.1.7 L'engagement politique

Les différentes initiatives intergouvernementales ont apporté des résultats concluants. La diminution de la transmission de la maladie est réelle dans les pays ayant pris les dispositions nécessaires pour lutter contre cette trypanosomiase.

Même si l'on sait qu'une éradication complète reste impossible aujourd'hui (nombre de vecteurs trop important, localisation géographique mondiale), le contrôle de la maladie est possible, notamment au vu des différents succès dans la lutte anti vectorielle des dernières décennies.

Le but aujourd'hui pour les différents gouvernements et selon l'OMS, est d'assurer l'accès aux mesures de prévention et traitement à toutes les populations touchées et/ou situées dans des zones à risque, afin de ne plus parler de cette maladie comme d'un problème de santé majeur.

III.2 Les traitements médicamenteux

III.2.1 Traitement préventif

Il n'existe actuellement aucune chimio-prophylaxie contre la trypanosomiase humaine américaine. Il n'existe pas de vaccin à la maladie même si de nombreux essais sont en cours pour trouver et développer des vaccins, ce que nous aborderons plus tard.

La prophylaxie repose donc principalement sur la lutte anti-vectorielle comme vu précédemment, avec le développement de différents aspects : éducation sanitaire et amélioration des conditions de vie, dépistage des donneurs de sang ainsi que des donneurs et receveurs d'organes, des nouveaux-nés ayant une mère infectée…

III.2.2 Traitement étiologique

Bien que la maladie existe depuis des milliers d'années, les traitements utilisés sont relativement récents et présentent de nombreuses limites. Pour trouver un traitement efficace, on savait qu'il fallait trouver une molécule qui agisse sur la forme amastigote du parasite c'est-à-dire sur la forme reproductive. Ceci afin de pouvoir tuer le parasite, et non pas seulement diminuer la parasitémie.

Il faut attendre le début des années 70 pour découvrir deux molécules trypanocides efficaces : le benznidazole (Rochagan®, Radanil® commercialisé en 1972) et le nifurtimox (Lampit® commercialisé en 1967). Ce sont les deux seuls médicaments ayant une AMM dans cette maladie aujourd'hui, aucune autre molécule n'a été trouvée depuis. Ces médicaments sont censés guérir la maladie, c'est à dire tuer tous les parasites présents dans le corps d'une personne infectée.

Leurs taux de réussite est de 60 à 85% chez les adultes et de 70 à 95% chez les enfants lors d'une prise en charge en phase aiguë. Plus la personne est prise en charge tôt, plus l'efficacité du traitement augmente.

On identifie un échec du traitement *via* une PCR (Polymerase Chain Reaction)

Qui traiter ?

- Il est recommandé de traiter le plus rapidement possible tous les patients en phase aiguë, avec ou sans signe clinique. Pendant longtemps, on a pensé que ces molécules étaient actives uniquement lors d'une phase aiguë. Depuis 1990, on sait que ce n'est pas le cas et qu'une personne en phase chronique peut recevoir le traitement ; une étude a notamment

montré l'intérêt du traitement dans la prévention de complications cardiaques. Néanmoins, on est très loin du taux de réussite des patients en phase aiguë, et au vu des nombreux effets indésirables, le traitement en phase chronique n'est pas toujours recommandé.

- Tous les nourrissons dont la mère est infectée par la maladie, dès que l'infection est prouvée.
- Toutes les personnes ayant été victimes d'une transmission accidentelle
- Traiter toutes les personnes séropositives de moins de 15 ans atteints de la maladie de Chagas. Le taux de guérison est environ de 60%, alors qu'on chute à 25-30% chez les plus de 15 ans.
- Lors d'une transplantation d'organe, si le donneur ou le receveur est séropositif, en traitement préventif. (16)

III.2.2.1 Le Nifurtimox (60)

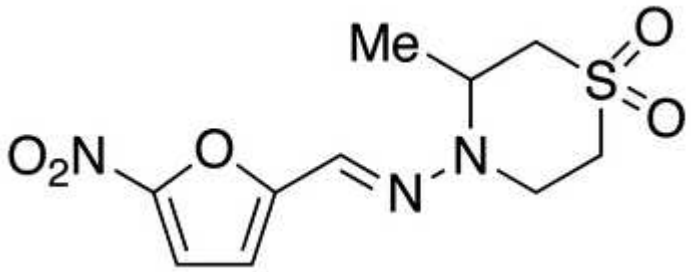


Figure 32 : Structure chimique du Nifurtimox

Le nifurtimox (Lampit®) a intégré la liste des médicaments essentiels de l'OMS en 2011, liste qui sert de référence pour tous les pays afin de créer des listes nationales de médicaments.

Mécanisme d'action

Le nifurtimox est un nitrofurane. Il est métabolisé dans l'organisme en métabolite radical nitro-anion qui va par la suite réagir avec les acides nucléiques du parasite. Il conduit également à la production d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène, qui sont des composés toxiques pour le parasite.

Posologie

Le Lampit® s'administre par voie orale.

Selon le CDC (Centers for Disease Control and Prevention), on utilise le nifurtimox aux posologies suivantes :

- Enfants de moins de 10 ans : 15 à 20mg/kg par jour en 3 à 4 prises quotidiennes, avec une dose progressive lors de la première semaine.
- De 11 à 16 ans : 12.5 à 15mg/kg par jour en 3 à 4 prises quotidiennes
- Plus de 17 ans : 8 à 10mg/kg par jour en 3 à 4 prises quotidiennes

La durée du traitement est de 90 jours pour une phase aiguë et de 120 jours pour une phase chronique.

En pratique les posologies diffèrent en fonction du cas :

- En phase aiguë: Le nifurtimox est utilisé principalement à 8mg/kg/j chez les adultes et 10mg/kg/j pour les enfants pour une durée minimale de 60 jours.
- Pour les cas congénitaux : Les nourrissons atteints de la maladie doivent être traités le plus rapidement possible, le taux de réussite est très bon (environ 98%). La posologie utilisée est de 8 à 10mg/kg par jour en 2 à 3 prises. Il est recommandé d'utiliser du phénobarbital les 15 premiers jours pour éviter les convulsions comme effets indésirables.
- Cas de transplantations : Même posologie que pour une phase aiguë

Effets indésirables

Ils sont nombreux et peuvent provoquer l'arrêt du traitement dans les cas les plus graves (6 à 40% d'arrêt du traitement dû aux effets indésirables). Le fractionnement des prises permet de diminuer ces effets.

Les effets indésirables susceptibles d'apparaître sont répertoriés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 15 : Effets indésirables du Nifurtimox

Symptômes	**Fréquence**
Anorexie – Perte de poids	50 – 75%
Nausées	15 – 50%
Vomissements	15 – 26%
Douleurs abdominales	13 – 40%
Céphalées	13 – 70%
Vertiges, étourdissements	12 – 33%
Irritabilité	10 – 49%
Insomnie	10 – 54%
Myalgies	13 – 30%
Neuropathie périphérique	2 – 5%
Amnésie antérograde	6 – 14%
Leucopénie	<1%

Un suivi régulier avec un médecin est important au vu de ces effets. Il existe un problème d'observance chez les enfants âgés et chez les adultes mal suivis, qui préfèrent arrêter le traitement afin d'éviter des effets indésirables difficiles à supporter.

Le nifurtimox est tératogène, une contraception s'impose donc chez les femmes en âge de procréer.

Pharmacocinétique

Le nifurtimox est absorbé au niveau gastrique et intestinal, le pic sérique est obtenu en 2h. La molécule subit le premier passage hépatique qui réalise une nitroréduction grâce aux enzymes de métabolisation appartenant aux cytochromes P450. L'élimination se fait ensuite par voie rénale, sa demi-vie étant de 3h, il faut être vigilant chez les personnes insuffisantes rénales.

Conditions de délivrance

Le nifurtimox possède une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative, le produit peut être obtenu *via* le CDC ou l'OMS.

III.2.2.2 Le benznidazole (61)

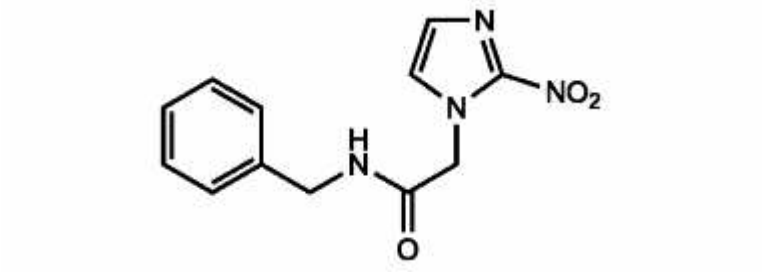


Figure 33: Structure chimique du Benznidazole

Il existe deux spécialités du benznidazole : le Rochagan® et le Radanil®

C'est dans un premier temps, le laboratoire ROCHE qui l'a commercialisé avant de le céder en 2003 au laboratoire brésilien LAFEPE.

Comme le nifurtimox, il intègre la liste des médicaments essentiels de l'OMS en 2011.

Mécanisme d'action

Le benznidazole est un dérivé du 2- nitroimidazole, il va créer des liaisons covalentes avec l'ADN, les protéines et les lipides du parasite, ce qui permet l'élimination du parasite.

Posologie

Le benznidazole n'existe qu'en comprimé à avaler. Selon le CDC, les posologies sont :

- Pour les enfants de moins de 12 ans : 5 à 7.5mg/kg par jour en 2 prises
- Pour les plus de 12 ans 5 à 7mg/kg par jour en 2 prises

La durée du traitement est de 60 jours.

Comme pour le nifurtimox, il existe des différences de posologie en fonction des cas :

- En phase aiguë, 5mg/kg par jour pour les adultes et 5 à 10mg/kg par jour pour les enfants
- Cas congénitaux : 5 à 7mg/kg par jour avec l'association du phénobarbital les 15 premiers jours également.
- Cas de transplantation d'organes : 5mg/kg par jour pour les adultes et 5 à 7mg/kg par jour pour les enfants, mais la durée de traitement peut atteindre 2 ans.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont moindres qu'avec le nifurtimox mais sont tout de même responsable de 7 à 13% d'arrêt du traitement. Ils sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau 16 : Effets indésirables du Benznidazole

Effets indésirables	**Fréquence**
Photosensibilisation	33 – 50%
Dermatite allergique	29 – 50%
Paresthésies	0 – 30%
Neuropathie périphérique	0 – 30%
Anorexie/perte de poids	5 – 40%
Nausées/vomissements	0 – 5%
Leucopénie	< 1%
Thrombocytopénie	< 1%

Comme le nifurtimox, il est contre-indiqué en cas de grossesse.

Pharmacocinétique

L'absorption se fait par voie digestive, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 4 heures. La demi-vie plasmatique est d'environ 12 heures. La molécule est métabolisée et les métabolites sont éliminés au deux tiers par voie rénale.

Conditions de délivrance

Comme le nifurtimox, le benznidazole possède une ATU nominative en France.

III.2.2.3 Limites du traitement

1) Résistances

Les études chez l'animal montrent des résistances évidentes du parasite dans certaines de ses formes, aux deux molécules évoquées. Même si on ne peut comparer les études animales aux humains, il est indéniable que les traitements ne sont pas efficaces à 100%. Il a été démontré *in vitro* que la génétique du parasite joue un rôle majeur dans la résistance au traitement, nous reviendrons par la suite sur ce point.

2) Traitement en phase chronique

Comme évoqué précédemment, le traitement en phase chronique n'a pas toujours été utilisé, il était même auparavant considéré comme inefficace. On sait désormais que le traitement apporte une diminution de la parasitémie, ainsi qu'une diminution des complications cardiaques de la maladie. Néanmoins au vu des effets indésirables, c'est au médecin de prendre la décision de la mise en place d'un traitement lors d'une phase chronique. A noter que beaucoup d'entre eux se montrent réservés quant à la prescription du traitement en phase chronique.

3) Effets indésirables

La liste des effets indésirables est longue (voir tableau ci-dessus), ils sont responsables de nombreux arrêts de traitement. Le benznidazole est mieux supporté que le nifurtimox, il est donc privilégié en première intention, s'il est disponible.

4) Défaut d'approvisionnement

Un défaut de fabrication du benznidazole a entraîné des problèmes d'approvisionnement du médicament. L'état brésilien d'Acre, associé au laboratoire LAFEPE, détenait la licence de fabrication. Ils n'ont pas su répondre à la demande croissante.

La situation est en train de changer grâce à l'entrée en scène de deux laboratoires argentins (Maprimed et Elea) qui se sont associés pour produire un générique du benznidazole : l'Abarax®. Le Brésil se dit prêt à assurer la fabrication et l'approvisionnement d'une forme pédiatrique du benznidazole, mais aujourd'hui, cela ne reste qu'un projet.

Pour le nifurtimox, la raison est différente. Les médecins sud-américains sont plus réticents à prescrire la molécule, préférant le benznidazole en raison de l'augmentation de résistance au nifurtmox et à ses effets indésirables importants. En 2003, Bayer avait met à disposition des centaines de milliers de comprimés gratuitement aux pays endémiques, ces comprimés n'ont presque pas été utilisés. (62)

L'ensemble de ces limites amène à continuer la poursuite des efforts réalisés dans la lutte antivectorielle, mais surtout à continuer les recherches pour trouver de nouvelles thérapeutiques pour la maladie, afin de remplacer les traitements actuels mal supportés et dont l'efficacité n'est pas optimale.

III.2.3 Traitement symptomatique

La prise en charge des symptômes de la phase chronique est indispensable afin d'améliorer les conditions de vie des malades et d'augmenter leur espérance de vie.

Le traitement des complications cardiaques dépend des spécialistes de cardiologie et dépend de l'atteinte qui peut être très variable. Cela peut être des règles hygiéno-diététiques (régime hyposodé, activité physique supervisée, suppression de l'alcool…), ou bien des traitements électriques (resynchronisation cardiaque) ou encore une transplantation cardiaque pour les cas les plus graves.

On retrouve les médicaments classiques utilisés en cardiologie pour traiter ces complications (beta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion…). (63)

Pour les complications digestives, on essaiera de favoriser le passage de la nourriture jusqu'à l'estomac en cas de megaoesophage. Il est possible d'injecter de la toxine botulique, cette dernière va supprimer la libération d'acetylcholine et ainsi diminuer la pression de repos du sphincter inférieur de l'œsophage. Mais cette pratique reste limitée car son efficacité ne dure que quelques mois.

La nifédipine et les autres inhibiteurs calciques peuvent être utilisés pour relaxer les fibres musculaires de l'œsophage et ainsi favoriser le passage des aliments. Le blocage du canal calcique (en particulier le canal L) empêche l'entrée de calcium dans la cellule et ainsi provoque la relaxation des fibres musculaires. (64)

Il est enfin possible de recourir à la chirurgie, telle une myotomie de Heller par laparoscopie, qui consiste à sectionner les fibres musculaires d'abord longitudinales puis circulaires de la partie haute de l'estomac et basse de l'œsophage, technique la plus efficace pour traiter cette pathologie.

En cas d'apparition de mégacolon, les personnes concernées doivent d'abord adopter un régime riche en fibre et/ou avoir recours à des laxatifs puis à des lavements si nécessaires. Si l'évolution de la pathologie est avancée, les fécalomes se formant doivent être évacués manuellement par vidange sous anesthésie générale. En cas de fécalomes récidivants, une résection chirurgicale du colon peut être préconisée. L'usage de laxatifs lors d'un stade très avancé de la maladie est contre indiqué, car cela pourrait provoquer des ulcérations de la muqueuse et entraîner une septicémie mortelle. (23)

III.3 Recherche et développement de nouvelles thérapeutiques

III.3.1 Recherche et développement de molécules

La recherche de molécules est relativement récente. En effet, pendant des décennies la maladie fut négligée, la phase chronique de la maladie n'étant pas considérée comme une réelle maladie mais comme une phase inflammatoire. Le développement d'un traitement spécifique était alors jugé inutile et l'on se contentait de traiter les symptômes (cardiaques, digestifs…). C'est pourquoi, il y a quinze ans encore, peu d'efforts étaient réalisés pour rechercher de nouvelles molécules, et le nombre de personnes impliquées dans la recherche pour la maladie de Chagas était moindre.

Depuis, des études ont montré la relation entre le processus inflammatoire et la présence du parasite, et qu'ainsi la guérison des patients passait par l'éradication du parasite.

Lors des quinze dernières années, on constate trois différences majeures :

1) De nouveaux chercheurs et des nouvelles institutions apparaissent afin de faire avancer les recherches.
2) Le développement technologique qui a permis de mettre en place de nouvelles stratégies de recherche et de développement (R&D) sur la maladie de Chagas.

En 2009, une clinique de recherche sur la maladie de Chagas est créée, son but étant de faciliter les recherches cliniques sur la maladie, en trouvant de nouveaux partenaires financiers, et en améliorant les recherches à l'aide d'experts. Enfin elle examine les solutions de rechange afin de remplacer ou d'améliorer le rapport bénéfice/risque des médicaments actuels (nouveaux schémas, doses, combinaisons…). En effet, des études montrent qu'une utilisation du benznidazole à des doses moindres, diminuent les effets secondaires du médicament sans supprimer son effet trypanocide (Alvarez et al, 2012).

Afin de parvenir à ces objectifs, la R&D peut compter sur l'apparition de nouveaux partenaires dans l'industrie pharmaceutique mais également sur une augmentation du budget lié à la recherche et au développement.

Enfin, les recherches sur les nouvelles classes chimiques de médicaments continuent, et certaines ont montré des résultats intéressants en étude pré-cliniques. Les priorités de recherche ciblent donc ces nouvelles molécules potentielles.

3) L'efficacité de nouvelles molécules chimiques chez les patients chagasiques en phase indéterminée, actuellement en cours d'essai clinique (une première depuis 40 ans).

Les recherches sur le génome du parasite, ont permis en 2005 la découverte du séquençage du génome de trois parasites : ceux responsables de la maladie du Sommeil, de la maladie de Chagas et de la leishmaniose.

On sait alors que le génome de *T. cruzi* contient 22570 protéines, dont 12570 représente des gènes alléliques. Cette découverte est une avancée intéressante pour la recherche de nouveaux traitements. Néanmoins, le manque de connaissance reste important concernant les mécanismes d'interactions moléculaires entre le parasite et l'homme. (65)

De plus, les laboratoires pharmaceutiques restent très réticents à investir des fonds dans la recherche de traitement à cause du manque de garantie d'un retour sur investissement.

Ces deux points expliquent en partie qu'aucune autre molécule plus efficace que le benznidazole et le nifurtimox n'ait pu être commercialisée depuis 40 ans. Malgré tout, les recherches n'ont jamais été aussi importantes ces dernières années et les premiers essais cliniques depuis plus de 40 ans ont vu le jour (CHAGASAZOL, STOPCHAGAS, E1224 et BENEFIT).

BENEFIT (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis) est un essai clinique exclusivement sur le benznidazole et son rôle dans la cardiopathie chagasique. A un dosage de 5mg/kg/jour durant 40 à 80 jours, l'étude a démontré que le benznidazole diminuait significativement la charge parasitaire mais cette réduction n'entraînait pas d'amélioration des symptômes cardiaques. Le résultat négatif de cet essai clinique permet de continuer les recherches afin de trouver des molécules plus efficaces mais aussi d'envisager l'association du benznidazole avec d'autres molécules déjà existantes ou nouvelles. (66)

III.3.1.1 Médicaments actuellement sur le marché

Certains médicaments actuellement sur le marché présentent une activité intéressante contre la maladie de Chagas. Ils possèdent déjà une AMM mais pour une autre indication. Ils présentent l'avantage d'être à moindre coût puisque déjà sur le marché.

a) L'allopurinol

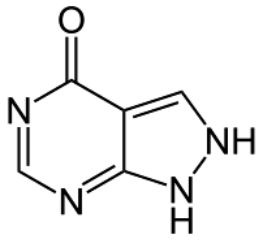


Figure 34: Structure chimique de l'Allopurinol

L'allopurinol (4-hydroxypyrazolv (3,4-dipyrimidine, HPP) est un hypouricémiant utilisé dans le traitement de fond de la goutte. La molécule agit en bloquant la synthèse des purines et donc des protéines. La molécule est à l'étude car elle pourrait agir sur l'ADN du parasite et ainsi l'éradiquer.

Les études ont montré qu'elle agit sur la forme épimastigote du parasite *in vivo*. Chez la souris infectée traitée par de l'allopurinol, une nette diminution de la parasitémie a été observée, bien que certaines formes du parasite étaient résistantes (Avila and Avila, 1981). (67)

En 1991, une étude internationale sponsorisée par le centre des recherches des maladies tropicales et par l'OMS, est réalisée dans trois pays : le Brésil, l'Argentine, et la Bolivie. L'étude concerne des patients chagasiques en phase chronique traitée durant 60 jours par de l'allopurinol à 900mg/jour.

Le traitement a été très bien toléré, mais les résultats divergent en fonction de la zone géographique. Alors qu'en Argentine, la moitié des cas furent guéris par l'allopurinol, au Brésil, le traitement fut inefficace

Il semble donc qu'en fonction de la souche de *Trypansosoma cruzi*, la réponse au traitement soit différente. On se rend compte alors de la difficulté de trouver un traitement efficace sur toutes les souches du parasite. L'allopurinol représente une alternative intéressante car bien mieux tolérée que les molécules existantes, mais ne peut être utilisée tant qu'elle n'est pas efficace sur toutes les souches du parasite.

En 2013, Perez-Mazliah et al, ont montré que l'association du benznidazole et de l'allopurinol était bien toléré, et efficace sur la réduction de la parasitémie ainsi que sur la réponse immunitaire en phase chronique. Les recherches sur cette association continuent aujourd'hui. (66)

b) Les antifongiques

Il existe quatre classes d'antifongiques actuellement (les polyènes, les azolés, les antimétabolites et les echinocandines). Les azolés agissent en inhibant une enzyme des cytochromes P450, la 14α-

démethylase (aussi appelée CYP51), ce qui a pour conséquence le blocage de la biosynthèse de l'ergostérol. Ce blocage de l'ergostérol est une des cibles privilégiées dans la recherche de traitement contre le parasite. (68)

Car comme les champignons, *T. cruzi* est complètement dépendant de la production de stérols, notamment l'ergostérol qui est vital à sa survie (indispensable pour la stabilité de ses membranes, pour les processus de division cellulaire, ainsi que pour sa croissance et son développement).

L'idée de trouver un traitement déjà existant spécifique pour traiter la maladie de Chagas est donc devenue de plus en plus réaliste. De plus ces molécules ont l'avantage de posséder une meilleure tolérance que les traitements actuels.

Les premières études datent de 1981 et concernent le miconazole et l'econazole, qui inhibaient la croissance d'une des souches du parasite.

Puis, en 1984, le ketoconazole est testé *in vivo* chez des souris atteintes de la maladie par plusieurs souches du parasite. Dans ces expériences, la dose administrée est de 60mg/kg par jour sur sept jours. Le traitement a alors permis la survie de la souris mais pas l'éradication du parasite peut être en raison de la faible demi-vie du ketoconazole (4 heures). Plus tard, l'administration du ketoconazole chez des humains démontra que le traitement n'était efficace que sur une faible proportion de la population testée (25%).

Quelques années plus tard, l'itraconazole un antifongique de deuxième génération, dérivé du ketoconazole, fut découvert et montra rapidement de meilleurs résultats que le précédent. (67)

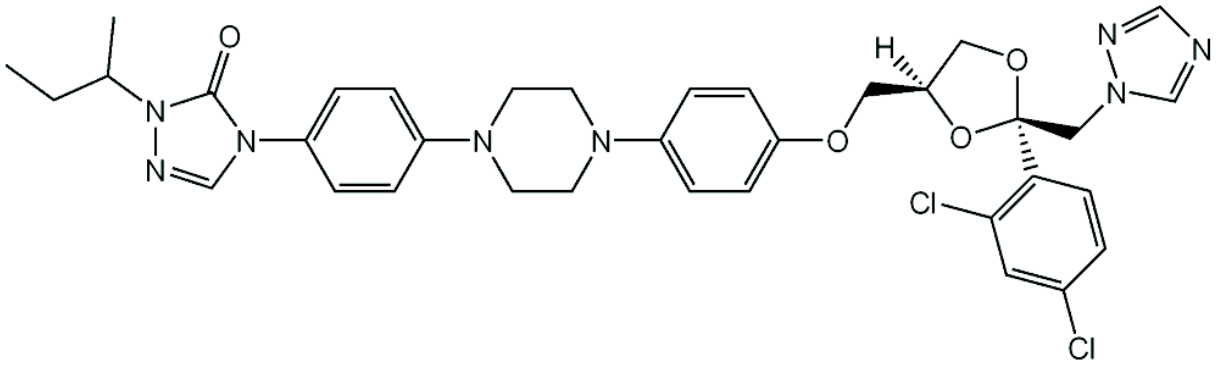


Figure 35 : Structure chimique de l'Itraconazole

Les études chez la souris à un dosage de 120mg/kg par jour durant sept à neuf semaines ont abouti à une éradication totale du parasite, démontré par des hémocultures négatives, et une sérologie négative.

Chez l'homme, des études ont malheureusement démontré des résultats différents. L'éradication du parasite a pu être atteinte chez seulement 53% de la population testée et une amélioration des complications cardiaques dans 48% des cas.

Une étude comparant l'itraconazole à l'allopurinol a été réalisée sur 400 personnes en phase chronique de la maladie de Chagas. L'itraconazole, dosée à 6mg/kg/jour durant 120 jours tandis que l'allopurinol était dosé à 8.5mg/kg/jour pendant 60 jours. Le suivi s'est déroulé sur quatre ans, seuls quatre personnes ont arrêté le traitement, suite aux effets indésirables. La tolérance des deux molécules est donc relativement bonne.

Les résultats ont montré que la guérison était atteinte à 53% avec l'itraconazole, 44% avec l'allopurinol et 1.6% avec le placebo. La différence n'est donc pas significative entre les deux molécules mais on constate bien une activité notable contre le parasite par rapport au placebo. (69)

Malgré des résultats encourageants, les premiers essais sur les antifongiques n'ont pas été assez positifs pour envisager de remplacer les traitements par le nifurtimox ou le benznidazole. Cependant les recherches et essais cliniques sur ces molécules continuent.

c) ***Posaconazole / Ravuconazole***

C'est en 2012 que sont découvertes ces deux molécules. Les essais cliniques débutent alors en Espagne, Bolivie et Argentine. Ces deux molécules sont des antifongiques de nouvelle génération et présentent des résultats plus prometteurs que les anciennes molécules. Leurs mode d'action est celui des triazolés, c'est-à-dire l'inhibition du CYP51. (70)

Les résultats des tests sur les souris infectées ont donné beaucoup d'espoir pour les essais cliniques chez l'homme. (71)

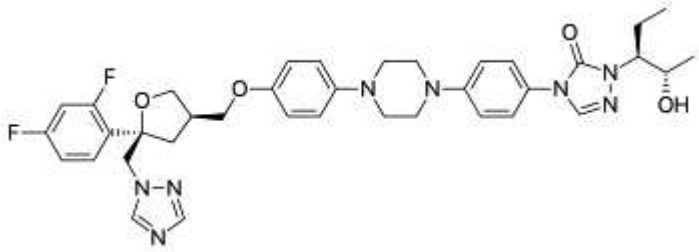


Figure 36 : Structure chimique du Posaconazole

Le posaconazole est utilisé en prévention et en traitement des infections fongiques invasives chez les immunodéprimés ou neutropéniques. Il se présente sous la forme de comprimés à avaler, et possède une meilleure biodisponibilité s'il est administré en même temps que des graisses.

Plusieurs études ont été réalisées sur le posaconazole, dont une nommée « CHAGASAZOL » qui a comparé l'efficacité du benznidazole au posaconazole. Cette étude a démontré l'efficacité du benznidazole au cours du temps, alors qu'elle montre l'échec du posaconazole en suivant des patients par PCR une fois le traitement terminé. (72) (65)

Néanmoins les études continuent devant ce traitement prometteur. L'essai « STOPCHAGAS » sponsorisé par Merck, est actuellement en cours, il compare le posaconazole à un placebo, et étudie également l'association posaconazole / benznidazole. (73)

Une dernière limite de la molécule pourrait être son prix ; un traitement validé par posaconazole couterait extrêmement cher, dans des pays où les traitements ne sont parfois pas entièrement pris en charge.

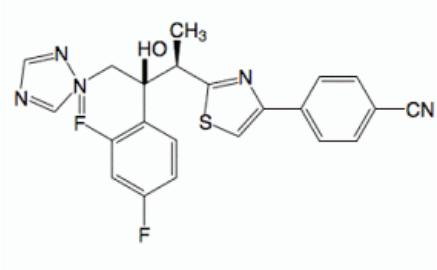


Figure 37 : Structure chimique du Ravuconazole

Le ravuconazole a été découvert par un laboratoire Japonais, Eisai. La molécule est intéressante car elle présente une demi-vie longue (4 à 8 jours). L'administration ne pourrait alors se faire qu'une fois par semaine. C'est une prodrogue qui donne un métabolite actif : le E1224. (72)

La molécule est également en cours d'essai. L'essai « E1224 » a montré une bonne tolérance au traitement, mais après un an de traitement, la molécule a montré moins d'efficacité que le benznidazole.

Les raisons d'un échec ?

Alors que toutes les études précliniques pouvaient laisser optimistes sur ces deux molécules, les premiers résultats des essais sont un échec, et ne permettent pas d'envisager le changement du traitement actuel de la maladie. Comment expliquer ces échecs ?

Dans un premier temps, le problème de ces molécules, est la persistance du parasite chez les humains traités lors des essais cliniques. Néanmoins la parasitémie de ces personnes avait nettement diminué. Aujourd'hui on ne sait toujours pas si le fait de diminuer la parasitémie suffit pour guérir de

la maladie ou si l'éradication du parasite est nécessaire. Dans le doute, l'éradication sera toujours recherchée.

D'autres hypothèses ont été évoquées pour expliquer l'échec du traitement telle que la population cible mal choisie, qui ne représentait pas toutes les souches du parasite ou encore le dosage utilisé chez l'homme, notamment pour le posaconazole, qui est 10 fois plus bas que celui utilisé chez la souris.

En 2015, Chatelain et Konar évoquent le modèle animal pouvant être le plus proche du modèle humain, la plupart des chercheurs confirme que le modèle murin est le plus approprié pour expérimenter les nouvelles molécules aujourd'hui car le plus proche du modèle humain. (70)

De plus la pharmacocinétique des molécules est mise en question ainsi que la durée du traitement. Par exemple, le posaconazole est utilisé durant 90 jours lors d'un lupus erythémateux, alors qu'il a été administré pendant 60 jours durant les essais.

Pour finir, on sait que le benznidazole et le nifurtimox sont actifs sur toutes les formes du parasite, que ce soit amastigote, épimastigote… Or le posaconazole et le ravuconazole ne sont efficaces que sur la forme intracellulaire amastigote. Il est intéressant de savoir que dans le paludisme, le traitement doit être obligatoirement efficace sur toutes les formes du parasite pour être efficace.

Même si les essais n'ont pas été suivis de francs succès à ce jour, la découverte de ces molécules reste un espoir important, et les échecs de ces études, de nouveaux points de départ pour continuer l'avancée des recherches.

d) Autres molécules à l'étude

Enfin, on peut citer d'autres molécules agissant sur le parasite telles que l'amiodarone, un agent anti-artythmique. La molécule agit contre le parasite grâce à la combinaison de deux mécanismes, l'un inhibant la synthèse de l'ergostérol et le second en rompant l'homéostasie du calcium. (74)

Récemment, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé un dérivé de cette dernière, la dronédarone, comportant un caractère plus sécuritaire que l'amiodarone et ayant une activité contre le parasite similaire. (71)

La clomipramine est un antidépresseur tricyclique, et possède une activité contre le parasite connu depuis plusieurs années. Le mécanisme d'action est en revanche complexe et mal connu mais impliquerait la trypanothion disulfure reductase. Une étude récente au dosage de 5mg/kg durant 60 jours a montré l'effet positif sur la cardiopathie chagasique. (71)

Pour finir, on peut citer l'acide acétylsalicylique qui a montré des propriétés contre la maladie en phase aiguë, mais seulement à faible dose.

Toutes ces molécules sont des cibles de recherches actuelles afin d'être utilisées seules ou en association pour apporter un renouveau dans le traitement de la maladie.

III.3.1.2 Nouvelles cibles thérapeutiques

Comme dit précédemment, c'est seulement au cours des quinze dernières années que les recherches se sont intensifiées notamment grâce à l'arrivée de nouvelles institutions s'impliquant dans les recherches.

En 2010 est créé le Chagas Drug Discovery Consortium dont le but est de découvrir et évaluer de nouvelles molécules pour traiter la maladie. D'autres institutions ont suivi ces efforts et également deux laboratoires se sont impliqués dans la lutte contre la maladie.

Dans un premier temps le laboratoire GSK, a lancé un programme de recherche pour la maladie de Chagas, *via* le « Drug Discovery Unit » de l'université de Dundee.

Puis le laboratoire Novartis, *via* sa branche de recherche sur la génétique s'est également impliqué dans les recherches sur la maladie de Chagas pour trouver de nouvelles molécules.

L'amplification des recherches a amené à la découverte de nouvelles molécules susceptibles de jouer une place importante pour le futur du traitement de la maladie de Chagas.

a) Inhibiteurs expérimentaux du CYP51 de T. cruzi

Les études les plus prometteuses ciblent le CYP51 du parasite, et ceci grâce à la découverte du génome du parasite en 2005. Si les antifongiques comportent encore des limites, d'autres molécules expérimentales inhibitrices sont actuellement en cours de développement.

Deux molécules dérivées de l'INDO-pyridine font l'objet d'essais cliniques. Il s'agit du 14α-methylenecyclopropyl-24,25-dihydrolanostérol (MCP), ainsi que d'un carboxamide contenant un groupement β-phényl imidazole (VNI). (75)

Leur mode d'action est intéressant car ces molécule possèdent une double activité *in vivo* : elles vont inhiber le CYP51 (comme les antifongiques) et également agir en inhibant les COX2 (enzyme intervenant dans le mécanisme de l'inflammation) ce qui leurs confèrent une activité anti-inflammatoire.

Ces deux molécules ont montré leur efficacité chez l'animal, et ont permis éradication totale du parasite chez l'homme en phase aiguë et chronique. Elles s'administrent par voie orale et semblent présenter une tolérance favorable.

Les études continuent pour ces deux molécules et pourraient rapidement donner des résultats positifs. Même si les inhibiteurs de la CYP51 ont donné les meilleurs résultats et restent les plus prometteurs aujourd'hui, d'autres molécules sont également à l'essai.

b) GNF 6702

En 2016, des chercheurs de l'institut de génomique de la fondation de recherche Novartis (GNF) publient les résultats d'une étude sur le GNF6702. Cette molécule inhibe le protéasome (complexe

multiprotéique qui dégrade les protéines dénaturées, obsolètes…) des kinétoplastides par un mécanisme non compétitif et ainsi stoppe la prolifération du parasite. Elle n'a aucun effet sur les protéasomes des mammifères. Les études sur les souris ont été une réussite et de plus cette molécule agit également sur les parasites responsables de la maladie du sommeil et la leishmaniose. Ces trois parasites appartiennent à la famille des kinétoplastidés et présentent des séquences génomiques similaires. (76)

Des études de toxicité chez l'animal doivent être réalisées avant de débuter les essais cliniques chez l'homme. Ces essais sont très attendus car s'ils sont aussi concluants que chez la souris, la molécule représenterait une révolution dans le traitement de ces maladies destructrices. En 2016, le professeur Mortram, estimait « possible que cette découverte conduise à un nouveau médicament. (75)

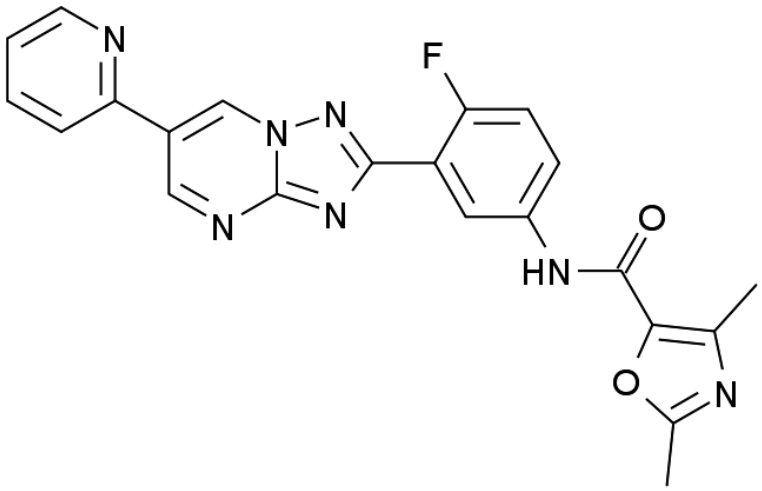


Figure 38 : Structure chimique du GNF6702

c) *Inhibiteurs des topoisomérases*

Les topoisomérases sont des enzymes contrôlant la structure topologique de l'ADN en créant des coupures transitoires dans ce dernier chez tous les êtres vivants, des bactéries aux eucaryotes pluricellulaires.

Il existe deux types de topoisomérases, I et II, différentes par leur structure et leur mécanisme d'action. Les types I sont monomériques et ATP-indépendantes tandis que les types II sont multimériques et ATP-dépendantes.

Les topoisomérases II sont présentes dans le nucleus du trypanosome, notamment au stade amastigote et epimastigote et à moindre mesure chez les trypomastigotes. Les inhibiteurs de cette topoisomérase tels que l'ofloxacine, la novobiocine ont montré une efficacité contre les epimastigotes et les amastigotes.

Les topoisomérases I sont localisées au niveau du nucleus et du kinétoplaste. La camptothécine est une molécule inhibant la topoisomérase I. Cette dernière a permis la synthèse de dérivés utilisés aujourd'hui contre le cancer : l'irinotécan et le topotécan. Cependant ces dérivés n'ont pas montré une activité anti-trypanosome aussi efficace que la camptothécine (Lacombe et al, 2014). Les résultats récents sur les inhibiteurs de topoisomérases laissent penser qu'ils représentent des composés prometteurs pour la lutte contre la maladie. (66)

d) <u>La trans-sialidase</u>

Cette enzyme est à l'étude depuis le début des années 90. Elle est présente à la surface de la membrane du parasite. Elle catalyse le transfert d'acide sialique à partir de sialyloglycoconjugues qui se trouvent à la surface de l'hôte vers la surface du parasite. C'est cette activité qui semble être critique dans le processus d'invasion et la survie du parasite chez leurs hôtes et c'est pourquoi la trans-sialidase représente une cible idéale.

Récemment plus de quatre millions de molécules ont été testées afin de découvrir des inhibiteurs de cette enzyme. Deux molécules (la ZINC13359679 et la ZINC02576132) furent découvertes et sont désormais étudiées. Elles représentent des molécules prometteuses même si aucune donnée de ces inhibiteurs synthétiques *in vivo*, n'a été publiée aujourd'hui. (66,77)

e) Inhibiteurs de la cruzaine

On peut aussi citer les inhibiteurs de cystéine protéase. Le parasite possède une protéase principale indispensable à sa survie et à sa réplication : la cruzaine. Elle représente donc une cible potentielle pour traiter la maladie. Cette enzyme est présente à tous les stades du parasite que ce soit sous la forme épimastigote (dans les réservosomes) que sous la forme amastigote (dans le lysosome et à la surface du parasite). Elle joue un rôle important dans la différenciation cellulaire, la multiplication intracellulaire et dans la réponse immunitaire du parasite. (78) (79)

L'inhibiteur de cystéine protéase le plus en vu est le K777. Des résultats prometteurs ont été constatés que ce soit *in vitro* ou *in vivo*. Une étude a démontré que les taux de guérison les plus élevés (environ 90%) étaient obtenus avec les doses administrées les plus faibles (3mg/kg) peut-être due à une action immunosuppressive du composé. (66)

Lors d'une étude chez les animaux (chiens), le produit a montré des résultats intéressants pour traiter des symptômes cardiaques. Il fut également testé en association avec le benznidazole. Cependant, il présente une hépatotoxicité chez l'animal. Néanmoins grâce à plusieurs études, le K777 s'est avéré moins nocif pour le foie chez les humains que chez les animaux, et à 100mg/kg, l'effet toxique serait moindre.

C'est pourquoi la molécule a reçu le statut « Investigational New Drug status » qui la place parmi les potentiels futurs traitements et reste aujourd'hui en essai clinique.

f) Trypanothion disulfure reductase

C'est une flavoenzyme à NADH réduisant le disulfure de trypanothion en trypanothion. Le disulfure de trypanothion est la forme oxydée du trypanothion, ce dernier étant composé de deux résidus de glutathion unis par un réseau de spermidine. Il est présent chez le trypanosome mais également chez

Leishmania. Il joue un rôle clé dans la défense du trypanosome contre les dérivés réactifs de l'oxygène induits par l'hôte.

C'est pourquoi cette flavoenzyme est une des cibles principales dans la lutte contre le *T. cruzi*. Un traitement efficace contre la trypanothion disulfure reductase pourrait diminuer significativement le système de défense des parasitez et donc avoir un effet sur les leishmanioses et les trypanosomiases. (71)

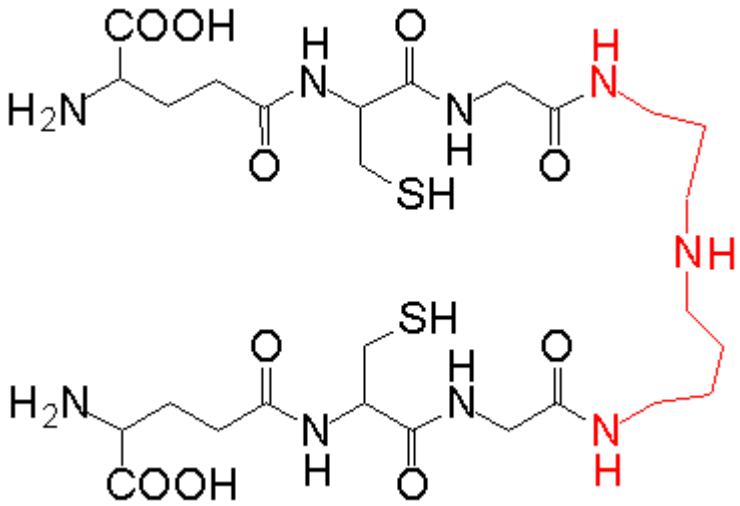


Figure 39 : Structure chimique du trypanothion

g) Canthin-6-one

Au Paraguay, à Asuncion, une molécule a été découverte par l'université nationale d'Asuncion en partenariat avec l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD). Il s'agit de la canthin-6-one, molécule extraite à partir de plusieurs plantes dont l'*Ailanthus altissima* et *l'Eurycoma longifolia*, deux plantes présentes en Asie, ou encore *Zanthoxylum chiloperone*, plante présente en Amérique du sud. Cette découverte pourrait aboutir au dépôt d'un brevet. (80)

Elle est obtenue par synthèse chimique, et possède des propriétés antiinflammatoires, antipyrétiques, antifongiques, antitumorales, contre les rhumatismes, et enfin c'est un

antiparasitaire général. Elle présente une activité thérapeutique contre le paludisme ou encore la leishmaniose. (81)

Son mécanisme d'action est encore mal connu mais la molécule a montré une activité fongicide proche de celle du ketoconazole sur treize souches de champignons et possède une activité leishmanicide également.

Après plusieurs essais, la canthin-6-one a montré une activité contre *T. cruzi* chez des souris infectées (par voie orale ou sous-cutané), supérieure à celle du benznidazole, avec un dosage dix fois moins important que ce dernier. Elle fait donc l'objet actuellement de recherches plus avancées ainsi que des dérivés de cette molécule qui pourraient avoir une activité également.

h) Sirtuines

Les sirtuines sont des enzymes qui forment une famille conservée d'histones désacétylases nictotinamide adénine dinucléotide (NAD)-dépendantes et d'ADP-ribosyltransférases. Elles participent à la régulation de nombreuses voies biologiques, et semblent jouer un rôle primordial dans les effets liés au vieillissement. Elles agissent *via* la désacétylation des lysines ce qui joue un rôle capital dans la régulation de la transcription des gènes.

Ces enzymes sont présentes dans tous les règnes et sont présentes dans le kinétoplaste des parasites. L'objectif, aujourd'hui, est d'identifier des inhibiteurs sélectifs afin d'étudier son effet sur la maladie. Les études ne font que commencer. (71)

i) UDP – Galactopyranose Mutase (UGM)

Le galactofuranose est un composant essentiel des cellules de bactéries et de champignons. C'est également un facteur de virulence à la surface des cellules de parasites tels que *T. cruzi* ou encore *Leishmania major*. Son précurseur, l'UDP-galactofuranose est obtenu *via* une réaction catalytique de l'UDP-galactopyranose, grâce à une enzyme : l'UGM.

L'absence du galactofuranose chez l'humain fait de cette enzyme une cible privilégiée d'étude afin de découvrir son activité anti-parasite. Il n'y a actuellement pas de composés inhibiteurs de cette enzyme identifiés mais les recherches sont en cours. (71)

j) <u>Phosphofructokinase (PFK)</u>

Les trypanosomes sont largement dépendants de la glycolyse pour leur croissance et leur métabolisme. C'est pourquoi la PFK est une cible potentielle puisqu'elle intervient comme catalyseur dans la première étape de la chaîne glycolytique. L'identification des premiers inhibiteurs des PFK de *T. brucei* et *T. cruzi* a récemment eu lieu, les études ont donc commencé. (71)

D'autres molécules avec des modes d'actions encore différents présentent des caractéristiques intéressantes. Celles-ci sont également à l'étude mais moins avancées que les études précédemment citées. On peut notamment citer des cibles biologiques potentielles comme l'HMG-CoA reductase (cible des statines), ou encore la farnesyl diphosphonate synthétase (cible des biphosponates).

Pour conclure, on peut évoquer les traitements naturels. Beaucoup d'entre eux sont testés depuis longtemps mais seuls quelques-uns semblent avoir eu un impact sur la pathologie. Certains, comme le Boldo (*Peumus boldus*) ou encore la napthoquinone (extraite du *Calceolaria sessilis*) ont bloqué la chaîne respiratoire du parasite. (67)

III.3.2 Recherche et développement de vaccins

Les maladies négligées souffrent du manque de vaccin efficace, il n'existe actuellement aucun vaccin efficace contre les maladies parasitaires. La découverte d'un vaccin serait importante en terme de santé publique mais également en terme de développement économique et social. L'avancée importante des recherches, à propos de la réponse immunitaire humaine face au parasite permet de poursuivre les recherches et de garder l'espoir de découvrir un vaccin efficace.

Depuis deux décennies, les recherches sur ces vaccins avancent. On connait aujourd'hui de nouvelles cibles potentielles de vaccins. Plusieurs gènes présents à la surface du parasite (ASP-1, ASP-2 et TSA-1) codent pour une enzyme trans-sialidase du parasite, et représentent des cibles. Cette enzyme, ancrée dans la membrane des cellules permet le transfert des acides sialiques de la surface de la cellule hôte à la surface de la cellule parasitaire, ce qui permet au parasite d'éviter le système immunitaire de l'hôte. (82)

Les protéines de la tige du flagelle sont également à l'étude. Ces protéines sont indispensables au déplacement du parasite, l'action du vaccin sur ces protéines spécifiques pourrait donc tuer le parasite.

Plusieurs types de vaccins ont été étudiés, et seuls les vaccins à ADN semblent être efficaces sur le parasite. Les vaccins vivants et atténués sont tous les deux d'une efficacité moindre. C'est pourquoi on n'évoquera que les vaccins à ADN.

III.3.2.1 Vaccins à ADN

Les vaccins à ADN sont également dits de troisième génération, on parle de vaccination génétique. Le principe est d'insérer un gène codant pour un antigène voulu dans un plasmide bactérien (ADN circulaire). Le plasmide sera ensuite produit dans des bactéries, il sera purifié et injecté par voie intramusculaire, intradermique ou encore par la technique de gene-gun ou l'electroporation. Comme les vaccins vivants atténués (première génération), ils permettent d'obtenir une réponse immunologique au niveau du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) I et II, mais sans les inconvénients des vaccins de première génération : les vaccins vivants atténués ne sont pas dépourvus de risque infectieux et doivent passer les barrières naturelles de défense de l'organisme qui rendent l'immunisation aléatoire. Pour les vaccins inactivés, généralement plus sûrs, ils nécessitent plusieurs injections pour obtenir une immunisation suffisante et une immunité anti-infectieuse doit être entretenue par des injections de rappel. (83) (84)

Les vaccins à ADN, eux, ne présentent aucun risque d'infection (important pour les personnes immunodéprimés), et l'antigène est produit de façon prolongée par l'organisme, il ne nécessite donc pas de rappels.

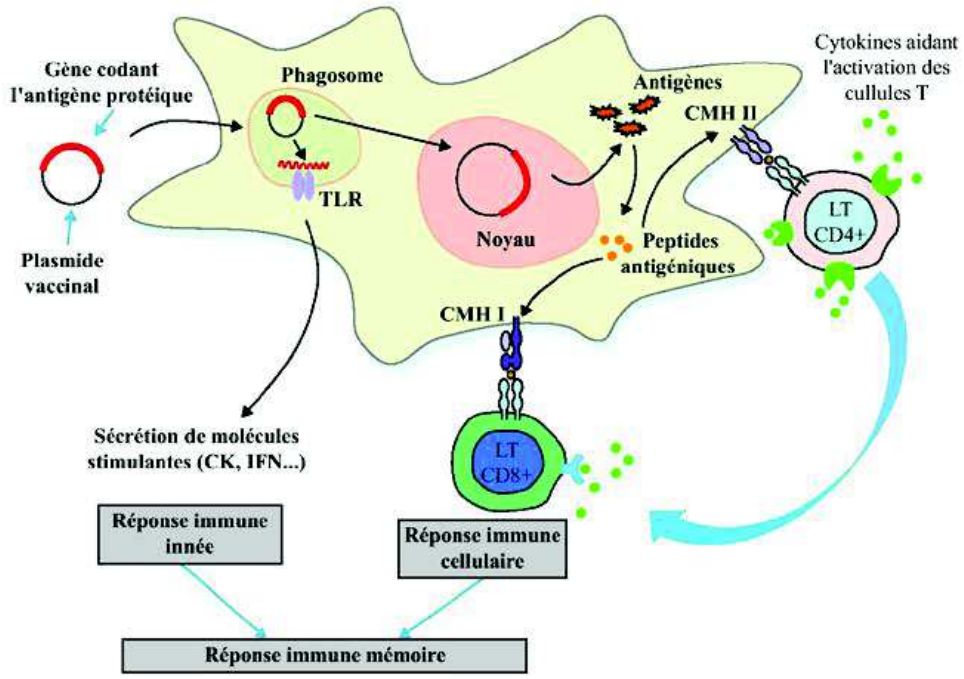


Figure 40: Mécanisme d'action des virus à ADN (85)

La figure ci-dessus représente le fonctionnement des virus à ADN. Une fois administré, le virus à ADN est phagocyté dans la cellule. Dans le phagosome, certaines molécules d'ADN sont partiellement digérées et constituent des oligonucléotides immunostimulants qui interagissent avec les *Toll-like* récepteurs (TLR). Cette interaction déclenche une cascade de signalisation intracellulaire qui active une réponse immune innée, conduisant à la sécrétion de différentes molécules stimulantes telles que les cytokines (CK) et l'interféron (IFN). D'autres molécules d'ADN vaccinal pénètrent dans le cytoplasme puis le noyau et permettent la production d'antigènes codés par le vaccin. Une fois les antigènes exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), ils peuvent être dégradés et présentés par les CMH de classe I et II respectivement aux lymphocytes T CD8+ et CD4+ naïfs, induisant alors une réponse immune cellulaire cytotoxique renforcée par l'action des LT CD4+.

Secondairement, une réponse immune mémoire va pouvoir se constituer afin de prolonger la réponse immune dans le temps. (85)

L'avantage de tels vaccins serait une tolérance remarquable comparativement aux actuels traitements, ainsi qu'un accès aux populations facilité grâce au coût avantageux. De plus, il serait possible de les utiliser en prophylaxie, mais également pour traiter des personnes déjà infectées. Les études récentes montrent que ces vaccins pourraient agir sur le parasite et également diminuer les complications déjà présentes de la pathologie.

1) Vaccins à TSA-1, Tc24 et Tc52

Selon des études récentes, les résultats les plus prometteurs proviennent de trois vaccins à ADN. Ces vaccins codent pour l'enzyme de surface TSA-1, pour la protéine de surface Tc24 (24kDa) et enfin pour la protéine Tc52, sécrété par le trypanosome et qui est un facteur de virulence qui joue un rôle clé dans le mécanisme d'infection. Ces études ont été menées chez des souris.

Lors d'une étude, deux vaccins bivalents ont été administrés conjointement, il s'agit de ceux codant pour les antigènes TSA-1 et Tc24. Le but de l'étude étant de montrer l'effet du vaccin sur des souris infectées. Les résultats ont été encourageants puisque la parasitémie a été diminuée, les patients en phase chronique présentaient moins de symptômes, et une dose létale pour le parasite fut trouvée. (86)

Les essais cliniques n'ont pas débuté immédiatement, il y eut d'abord des essais précliniques chez le chien pour évaluer la biosécurité et l'efficacité du traitement.

En 2008, la souche bivalente de vaccin citée ci-dessus fut testée sur huit chiens, d'abords sains puis parasités volontairement par l'homme. La dose de vaccin à ADN thérapeutique de 500µg fut administrée 15 jours après leur infection puis 30 jours après. L'étude compare alors le groupe de

chiens ayant reçu le vaccin à un second groupe de chiens ayant reçu le parasite sans le vaccin par la suite.

Le suivi de la parasitémie a été effectué par ELISA, toutes les deux semaines. Il faut attendre 42 jours pour constater qu'un certain nombre de chiens devient séropositifs à *T. cruzi* dans le groupe ayant reçu le vaccin comme dans le second.

Il a été noté que le groupe de chiens ayant reçu le vaccin à ADN présentait un niveau d'anticorps moins élevé que le second groupe, pouvant faire penser à une réponse humorale plus faible.

Sur le long terme, le groupe de chiens non traités par le vaccin présentait plus d'altérations cardiaques que ceux ayant reçu le vaccin.

Le résultat de cette étude montrait que le vaccin pouvait avoir une action pour ralentir la progression de la maladie en augmentant la réponse immunitaire. (87)

En 2013, le résultat d'une autre étude portant sur les mêmes souches de vaccins allait dans le même sens que la précédente. L'étude portait alors sur des chiens en phase aiguë de la maladie, auxquels on a injecté le vaccin avec les antigènes à TSA-1 et Tc24.

Le premier groupe de chiens a reçu une première dose de vaccin, puis une semaine après, une dose infectante du parasite, et enfin une deuxième dose de vaccin encore une semaine plus tard.

Le second groupe a d'abord été infecté avant de recevoir, ensuite, les deux doses de vaccins avec une semaine d'intervalle.

Le suivi a été réalisé durant 70 jours après l'infection. Les résultats ont montré l'innocuité du vaccin d'une part, mais également que les chiens ayant eu la dose de vaccin en première injection développait moins de symptômes, et avaient une parasitémie bien moins importante que l'autre groupe. (88)

On peut donc en conclure que les recherches sur ce vaccin permettent d'être optimistes, au minimum pour trouver un vaccin capable de ralentir l'évolution de la maladie chez l'animal et pourquoi pas pouvoir lancer les essais cliniques chez l'homme ensuite.

Ensuite, L'INSERM en collaboration avec l'IRD ont orienté leurs recherches sur la protéine Tc52, protéine qui est indispensable à la survie du parasite. Elle est impliquée dans les mécanismes immunitaires en agissant sur les macrophages, cellules dendritiques, et bloque également l'interleukine 2 (IL2), ce qui provoque une immunosuppression. (89)

Des souris, ayant reçu le vaccin, ont ensuite été infectées par le parasite. On a alors pu constater une diminution du taux de mortalité des souris en phase aiguë.

Des recherches sur la composition moléculaire de cette protéine ont permis d'identifier la séquence responsable de l'activité immunosuppressive. Cette découverte représente une avancée significative dans les recherches qui vont désormais être orientées sur cette séquence, en particulier afin d'obtenir un vaccin le plus efficace possible. (90)

2) Autres vaccins à l'étude

D'autres vaccins sont également à l'étude même si aujourd'hui ils présentent des résultats moins significatifs que ceux précédemment cités.

Grâce à la connaissance du génome du parasite, les chercheurs ont découverts par informatique, trois antigènes pouvant être des potentiels cible d'un vaccin. Il s'agit des antigènes TcG1, TcG2 et TcG4. Les premiers essais ont été concluants et pourraient aboutir à la formulation d'un vaccin à l'étude chez l'animal pour les années à venir et éventuellement chez l'homme ensuite. (91)

III.3.3.2 Limites du développement d'un vaccin

Le développement d'un vaccin aujourd'hui animal ou humain ne semble pas une solution miracle à la maladie. Mais il représente bien une arme de choix qui pourrait compléter l'utilisation des insecticides déjà en place et participer à l'amélioration des conditions de vie des habitants dans les zones endémiques.

Cependant, plusieurs paramètres freinent le développement du vaccin.

On peut dans un premier temps parler de la complexité antigénique de *T. cruzi*. Même si les recherches semblent progresser à grands pas dans ce sens, la diversité génique rend la découverte d'un vaccin efficace difficile.

Ensuite, il existe une possible auto-immunité post-vaccination. Même si cette hypothèse n'est pas certaine, les recherches sur le rôle de l'auto-immunité dans la maladie de Chagas sont insuffisantes pour pouvoir l'écarter complètement.

Ces deux facteurs compliquent la recherche et le développement d'un vaccin, mais les dernières découvertes, et les études en cours laissent optimiste quant à la découverte d'un vaccin efficace. (92)

III.4 Conclusion

Si les recherches sont toujours d'actualités afin de développer de nouveaux traitements, l'absence de commercialisation de nouvelles molécules en 40 ans montre bien le peu d'intérêt des grands groupes pharmaceutiques pour cette maladie négligée.

Pourtant, le besoin de trouver de nouveaux traitements est grand, en particulier pour toutes les personnes souffrant de la phase chronique de la pathologie.

En attendant l'avancée des recherches, le traitement de référence reste le benznidazole, molécule efficace à 70-80% en phase aiguë et seulement 10-20% en phase chronique. En plus d'une efficacité partielle, la population doit faire face aux pénuries dues aux problèmes de production.

Aujourd'hui le meilleur moyen pour lutter contre la maladie est la lutte anti-vectorielle, en améliorant les conditions d'habitations des populations cibles, favoriser l'accès à l'éducation sanitaire des enfants, augmenter les dépistages, et enfin en ayant recours aux insecticides disponibles.

CONCLUSION

La trypanosomiase humaine américaine est toujours un problème de santé publique majeur pour tous les pays d'Amérique latine. Elle est responsable de plus de 10 000 décès par an, et 25 millions de personnes résident aujourd'hui dans des zones à risque de transmission. L'OMS la classe comme maladie négligée, elle touche principalement une population pauvre habitant les zones rurales, qui n'a pas toujours les moyens d'être pris en charge.

La maladie impacte économiquement tous les pays endémiques. Elle entraîne une perte de productivité de 1,2 milliard de dollars due à l'incapacité de travailler des personnes atteintes de la maladie. Les dépenses totales sur une année sont estimées à 7 milliards de dollars, dont la majeure partie est due à la prise en charge des personnes présentant des signes cliniques de la forme chronique de la maladie. De plus, les inégalités sociales font que toutes les personnes ne peuvent être traitées convenablement, et encore nombre d'entre eux ne peuvent être pris en charge faute de moyens financiers.

Sur le plan épidémiologique, la prévalence globale de la maladie a connu un recul. En 1996, 16 à 18 millions de personnes étaient infectées par la maladie, on l'estime aujourd'hui à 6 à 8 millions. De plus, huit pays ont réussi à éradiquer complètement leur vecteur principal et ainsi interrompre la quasi-totalité de la transmission vectorielle. Enfin, les recherches pour découvrir un traitement continuent d'avancer dans le but d'aboutir à l'obtention d'une AMM afin de remplacer les traitements actuels mal tolérés. Ces succès encourageants sont dus aux différentes politiques nationales et aux initiatives inter-gouvernementales qui, depuis le début des années 2000, ont fait de la lutte anti-vectorielle une priorité.

Cependant, de nombreuses problématiques sont toujours d'actualité. L'intérêt des services publics et politiques pour la maladie reste faible. Les habitations modestes et propices à l'infestation par les triatomes sont toujours très présentes dans les zones à risque. La population rurale souvent non

éduquée face à la maladie, fait également face au manque de diagnostic et à un accès au soin inégal. Malgré l'avancée des recherches, les traitements actuels n'ont pas changé depuis plus de 40 ans, sont mal supportés et quasi-inefficaces en phase chronique.

Les progrès réalisés ces dernières années nécessitent d'être maintenus et intensifiés notamment dans la lutte anti-vectorielle qui a montré des résultats épidémiologiques et économiques très satisfaisants.

Jean-François Pays, spécialiste de la maladie de Chagas, disait « la disparition de la trypanosomiase humaine américaine n'est complète et durable que si on a la sagesse d'associer à l'élimination ou au contrôle des vecteurs, d'autres moyens de lutte, notamment l'amélioration du niveau de vie des paysans et de leur habitat, le contrôle des transfusions sanguines, une éducation sanitaire appropriée et le traitement des cas humains ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Araujo-Jorge T, al. Part 1 Chapter 1 History of the discovery of american trypanosomiasis. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

2. Coura JR. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Discov Chagas Dis 1908-1909 Gt Successes Certain Misunderstandings Chall. août 2013;46(4).

3. Marcolin N. Chagas. Pesqui Fapesp. avril 2011;(Edition internationale).

4. Dolores Bargues M, al. Part 2 Chapter 6 Classification and Phylogeny of the Triatominae. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

5. Schofield CJ, Galvao C. Acta tropica. Classif Evol Species Groups Triatominae. mai 2009;(110).

6. Jurberg J, Galvao C. Biology, ecology and systematics of Triatominae (Heteroptera, Reduviidae), vectors of Chagas disease, and implications for human health. 2006.

7. Dujardin J-P, Schofield CJ, Panzera F. Les vecteurs de la maladie de Chagas - Recherches taxonomiques, biologiques et génétiques. 2000.

8. Noireau F, Dujardin J-P. Part 2 Chapter 7 Biology of Triatominae. In: American Trypanosomiasis Chagas disease - One hundred yeard of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

9. Harry M. Les Triatominae : des réduves démasqués. Insectes Santé. 1991;(80).

10. Tyler KM, Olson CL, Engman DM. American Trypanosomiasis. The life cycle of Trypanosoma Cruzi. In: World Class Parasites. 2003^{e} éd. Tyler KM ; Miles MA; 2003. p. 1-11.

11. De Souza W, De Carvalho T, Santos Barrias E. Part 4 Chapter 16 Ultrastructure of Trypanosoma cruzi and Its Interaction with Host Cells. In: American Trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

12. Teixeira D, Benchimol M, Crepaldi P, De Souza W. Interactive Multimedia to Teach the Life Cycle of Trypanosoma cruzi, the Causative Agent of Chagas Disease. PLOS Neglected Trop Dis 6 8 E1749. 2012;

13. De Lana M, Menezes Machado E. Part 4 Chapter 14 Biology of Trypanosoma cruzi and Biological Diversity. In: American Trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

14. Bartholomeu DC, al. Part 4 Chapter 17 Genetics of Trypanosoma cruzi. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

15. Rassi A, al. Part 7 Chapter 27 Clinical Phases and Forms of Chagas Disease. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

16. ANOFEL. La maladie de Chagas ou Trypanosomose Humaine Américaine à T. cruzi (THam). In: Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Elsevier Masson. 2014.

17. Aubry P. Trypanosomiase humaine américaine (THAm) ou Maladie de Chagas. 2014.

18. Boissier F, Nicoud A, Duval X, Himbert D. L'atteinte cardiaque de la maladie de Chagas. A propos d'une observation. Lett Cardiol. mars 2006;(393):32-4.

19. Pereira Nunes M, al. Chagas Disease. An overview of clinical and epidemiological aspects. J Am Coll Cardiol. 2013;62(9).

20. Lecuyer R. La maladie de Chagas en Argentine : une expérience en zone de transmission. 2012.

21. Le Loup G, Ibrahim K, Malvy D. Maladie de Chagas et immunodépression : infection par le VIH et transplantation. Bull Soc Pathol Exot. 2009;(102:310-318).

22. Rassi AJ, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas disease. Lancet. 17 avr 2010;375(9723):1388-402.

23. Teixeira A, al. Pathogenesis os chagas' disease : parasite persistence and autoimmunity. Clin Microbiol Rev. juill 2011;24(3):592-630.

24. Brenière S, Aznar C, Hontebeyrie M. Part 5 Chapter 21 Vector Transmission. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

25. Carlier Y, Truyens C. Part 5 Chapter 22 Maternal - Fetal Transmission of Trypanosoma cruzi. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

26. Schmunis G. Prevention of transfusional Trypanosoma cruzi infection in Latin America. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94(1):93-101.

27. Bern C, al. Chagas disease and the US blood supply. Curr Opin Infect Dis. oct 2008;21(5):476-82.

28. Liu Q, Zhou X. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. Infect Dis Poverty. 2015;4(60).

29. Shikanai-Yasuda M, Barbosa Carvalho N. Oral transmission of Chagas disease. Emerg Infect. 2012;(54):845-52.

30. Luquetti A, Schmunis G. Part 7 Chapter 28 Diagnosis of Trypanosoma cruzi Infection. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

31. Pays J. Le diagnostic biologique de la maladie de Chagas. Rev Francoph Lab. mars 2011;(430):47-59.

32. Curtis-Robles R, al. Epidemiology and Molecular Typing of Trypanosoma cruzi in Naturally-INfected Hound Dogs and Associated Triatomine Vectors in Texas, USA. PLoS Negl Trop Dis. janv 2017;11(1).

33. WHO. Anti-Trypanosoma cruzi ASSAYS : Operational Characterictics. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2010.

34. WHO. Maladie de Chagas en Amérique latine: le point épidémiologique basé sur les estimations de 2010. Relevé Épidémiologique Hebd. 2015;90(6):33-44.

35. Jeannel D, Pelletier B, Pillonel J, Assal A. Maladie de Chagas et risque transfusionnel en France. InVS; 2007.

36. WHO. Deuxième rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées. OMS; 2014.

37. Schofield CJ. Triatomes du vieux monde et possibilites de transmission vectorielle de la maladie de Chagas. Société de pathologie exotique; 2008.

38. Patterson J, Guhl F. Part 1 Chapter 5 Geographical Distribution of Chagas Disease. In: American Trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

39. WHO. Investir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées. Trois Rapp OMS Sur Mal Trop Négligées. 2015;

40. InVS. Surveiller l'émergence de la maladie de Chagas en Guyane. Lett Institur Veille Sanit. Avril 2006;(15).

41. Salamanca-Dejour D, al. La maladie de Chagas (ou trypanosomose américaine) en France. Médecine Mal Infect. 2012;(42):344-8.

42. InVS. Emergence de la maladie de Chagas en Guyane française. Evaluation en 2005 et perspectives. 2007.

43. de Jesus G. Les aspects économiques de la schistosomiase et de la maladie de Chagas au Brésil. 1982.

44. WHO. Maladie de Chagas. Progrès réalisés vers l'élimination de la transmission. Relevé Épidémiologique Hebd. 12 janv 1996;(2).

45. Castillo-Riquelme M, Guhl F, al. The costs of preventing and treating Chagas disease in Colombia. PLOS Neglected Tropical Diseases. 18 nov 2008;

46. Moncayo A, Silveira A. Part1 Chapter 4 Current trends and future prospects for control of Chagas disease. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

47. WHO. Maladie de Chagas : lutte et élimination. Rapport du secrétariat. 2010.

48. Gorla D, al. Part2 Chapter 10 Control strategies against triatominae. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

49. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. Trends Parasitol. déc 2006;12(22):583-8.

50. Organisation panaméricaine de la santé. Stratégie et plan d'action pour la prévention, le contrôle et les sins contre la malade de Chagas. 2010.

51. WHO. Stratégies recommandées par l'OMS contre les maladies transmissibles - prévention et lutte. 2002.

52. WHO. Maladie de Chagas (trypanosomiase américaine) Aide mémoire n°340. 2014.

53. Yevstigneyeva V, Camara-Mejia J, Dumonteil E. Analysis of Children's perception of triatomine vectors of Chagas disease through drawings : opportunities for targeted health education. PLOS Neglected Tropical Diseases. oct 2014;

54. Rozendaal JA. Traitement des habitations au moyen d'insecticides à effet rémanent. In: La lutte antivectorielle Méthodes à usage individuel et communautaire. 1999. p. 390-420.

55. WHO. Use of malathion for vector control. 2016.

56. Zerba E. Susceptibility and resistance to insecticides of Chagas disease vectors. Med B Aires. 1999;(59):41-6.

57. Marti G, al. Prevalence and distribution of parasites and pathogens of triatominae from Argentina, with emphasis on Triatoma infestans and Triatoma virus TrV. Journal of invertebrate pathology. nov 2009;233-7.

58. Marti G, al. Isolation of Beauveria bassiana (Bals.) Vuill. (Deuteromycotina: Hyphomycetes) from the Chagas disease vector, Triatoma infestans (Hemiptera: Reduviidae) in Argentina. Mycopathologia. avr 2005;389-91.

59. Susevich M, al. New triatoma virus hosts in wild habitats of Argentina. J Invertebr Pathol. 2012;3(110):405-7.

60. Wolf A, al. Le nifurtimox, molécule en plein devenir dans le traitement de la maladie de Chagas. Med Trop (Mars). 2011;(72):131-3.

61. Coilliot C, Wolf A, al. Le benznidazole un des rares traitements de la maladie de Chagas. Med Trop (Mars). 2011;(71):341-2.

62. Develoux M, Le Loup G, Pialoux G. La maladie de Chagas : une parasitose latino-américaine émergente en dehors de ses zones d'endémie. Lett Infect. oct 2013;Tome XXVIII(5):172-6.

63. Benaim G, al. Amiodarone has intrinsic anti-Trypanosoma cruzi activity and acts synergistically with posaconazole. J Med Chem. 9 févr 2006;3(49):892-9.

64. Dantas R, al. Effect of nifedipine on the lower esophageal spincter pressure in chagasic patients. Bazilian J Med Biol Res. 1986;2(19):205-9.

65. Chatelain E. Chagas disease drug discovery : toward a new era. J Biomol Screen. 22 sept 2014;1-14.

66. Bermudez J, al. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. Acta Trop. 2016;(156):1-16.

67. Apt W. Part7 Chapter 30 Treatment of Chagas disease. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

68. Collège natinal de pharmacologie médicale. Antifongiques : les points essentiels. 2017.

69. Apt W, al. Treatment of Chagas' disease with itraconazole: electrocardiographic and parasitological conditions after 20 years of follow-up. J Antimicrob Chemother. sept 2013;9(68):2164-9.

70. Chatelain E, Nandini K. Translational challenges of animal models in Chagas disease drug development: a review. Dove Press J. 2015;(9):4807-23.

71. Keenan M, Chaplin J. A new era for chagas disease drug discovery? Prog Med Chem. 2015;(54):185-230.

72. Molina I, al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic chagas' disease. N Engl J Med. 15 mai 2014;(370;20):1899-908.

73. Chatelain E. Chagas disease research and development: Is there light at the end of the tunnel? Drugs Neglected Dis Initiat DNDi. 2017;(15):98-103.

74. Lepesheva GI. Design or screening of drugs for the treatment of Chagas disease : what shows the most promise? Expert Opin - Drug Discov. 2013;12(8):1479-89.

75. Duschak VG. Targets and patented drugs for chemotherapy of Chagas disease in the last 15 years-period. Recent Patents Anti-Infect Drug Disc. 2016;(11):74-173.

76. Lowe D. Three diseases at once? blog.sciencemag.org; 2016.

77. Miller B 3rd, Roitberg A. Trypanosoma cruzi trans-sialidase as a drug target against Chagas disease (American trypanosomiasis). Future Med Chem. oct 2013;15(5):1889-900.

78. Doyle PS, al. The trypanosoma cruzi protease cruzain mediates immune evasion. PLOS Pathog. sept 2011;9(7).

79. Rogers K, al. Novel cruzain inhibitors for the treatment of chagas' disease. Chem Biol Drug Des. sept 2012;3(80):398-405.

80. Fourmet A. Du nouveau dans le traitement de la maladie de Chagas : la canthin-6-one, molécule d'origine végétale.

81. Dai J, al. Fruitful decades for canthin-6ones from 1952 to 2015 : Biosynthesis, chemistry and biological activities. molecules. 493(21).

82. Padilla A, Perez Brandan C, Basombrio M. Part7 Chapter 31 Vaccine development for Chagas disease. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research. Elsevier. Jenny Telleria, Michel Tibayrenc; 2010.

83. LEEM (Les entreprises du médicament). 50 questions sur les vaccins.

84. Leclerc C. L'apport des nouvelles technologies en vaccinologie. Mecdine/Sciences. 2007;(23):386-90.

85. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins thérapeutiques ciblant les lésions précancéreuses à papillomavirus. Virologie. 2011;3(15):175-91.

86. Sanchez-Burgos G, al. Comparative efficacy of DNA vaccines encoding various Trypanosoma cruzi antigens. FEMS Microbio Med Immunol. août 2007;3(50):333-41.

87. Dumonteil E. Essai clinique d'un vaccin thérapeutique contre la maladie de Chagas chez le chien. Rapport technique final. Httpwwwimeafrimeafichiersjointsimea-Proj-Soutenus0603-Rapp-Final. déc 2008;

88. Quinajo-Hernandez IA, Castro-Barcena A, al. Preventive and therapeutic DNA vaccination partially protect dogs against an infectious challenge with Trypanosoma cruzi. Vaccine. 26 avr 2013;18(31):2246-52.

89. Dumonteil E, Quinajo-Hernandez IA. Advances and challenges towards a vaccine against Chagas disease. Hum Vaccin. 1 nov 2011;11(7):1184-91.

90. Institut de recherche pour le développement (IRD). Chagas' disease : virulence factor identified. http://www.eurekalert.org; 2004.

91. WHO. Status of vaccine research and development of vaccines for chagas disease. http://who.int/immunization/research/meetings_workshops/Chagas_disease_vaccineRD_Sept2014.pdf; 2014.

92. Dumonteil E, Botazzi M, al. Accelerating the development of a therapeutic vaccine for human chagas disease. Expert Rev Vaccines. 2012;9(11):1043-55.

Annexe 1

Organisation mondiale de la Santé

WHO/HTM/RBM/2004.55

10

POINTS QUE VOUS DEVEZ CONNAÎTRE SUR L'UTILISATION DU DDT DANS LE CADRE DE LA CONVENTION DE STOCKHOLM

Les dispositions suivantes s'appliqueront à toutes les parties[1] lorsque la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants entrera en vigueur :

1 Le DDT ne peut être produit et utilisé que pour la lutte contre les vecteurs de maladies, conformément aux recommandations et aux lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé et pour autant que le pays ne dispose pas localement de solutions de rechange sûres, efficaces et abordables.

2 L'Organisation mondiale de la Santé ne recommande l'usage du DDT que pour la lutte antivectorielle et sous la forme de **pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent** (appliquées uniquement sur les murs intérieurs des habitations).

3 Tout pays qui décide de produire et/ou d'utiliser du DDT pour lutter contre les vecteurs est tenu de le notifier au Secrétariat de la Convention et à l'Organisation mondiale de la Santé, à la suite de quoi il est inscrit dans un registre officiel établi à cet effet.

4 Tout pays qui utilise le DDT pour la lutte contre les vecteurs et qui ne figure pas sur le registre devra le notifier au Secrétariat de la Convention aussitôt que possible afin d'y être inscrit. Il devra également le notifier à l'Organisation mondiale de la Santé.

5 Tous les trois ans, chaque pays qui utilise du DDT devra fournir au Secrétariat de la Convention et à l'Organisation mondiale de la Santé les informations détaillées sur la quantité de DDT utilisée, les conditions de cette utilisation et dans quelle mesure celle-ci s'inscrit dans le cadre de la stratégie nationale de lutte contre la maladie. Les informations seront présentées sous une forme qui sera déterminée par la Conférence des Parties[2] en consultation avec l'Organisation mondiale de la Santé.

6 Les pays qui utilisent le DDT seront encouragés et aidés à renforcer leur programme de lutte antivectorielle. Le but est de réduire et, à terme, d'éliminer l'utilisation du DDT en faisant en sorte qu'elle ne soit plus nécessaire. A cet égard, chaque pays recevra de l'aide pour élaborer un plan d'action national qui comprendra :

(i) la mise au point de mécanismes réglementaires et autres permettant de s'assurer que le DDT est utilisé UNIQUEMENT pour la lutte contre les vecteurs ;
ii) la mise en oeuvre de produits, méthodes et stratégies de remplacement, y compris la gestion des résistances des vecteurs aux insecticides pour s'assurer que les substituts du DDT conservent leur efficacité ;
iii) les mesures prises pour renforcer les soins de santé et réduire l'incidence de la maladie.

---

1 "Partie" : un Etat (pays) ou une organisation régionale à intégration économique qui accepte de se plier aux termes de la Convention de Stockholm et où la Convention est en vigueur.

2 "Conférence des Parties" : une réunion formelle de toutes les Parties de la Convention.

7 La recherche sera promue afin de mettre au point des produits chimiques et non chimiques, des méthodes et des stratégies de remplacement qui soient adaptés à la situation des pays qui utilisent du DDT dans l'optique de réduire le fardeau que la maladie fait peser sur l'homme et l'économie.

8 La condition à respecter dans le développement de solutions alternatives du DDT est que ces alternatives soient durables, qu'elles présentent moins de risque pour la santé humaine et l'environnement et qu'elles soient adaptées au contexte particulier de chaque pays.

9 A partir de sa première réunion, et au moins tous les trois ans par la suite, la Conférence des Parties en consultation avec l'Organisation mondiale de la Santé, évalue dans quelle mesure le DDT reste nécessaire pour la lutte contre les vecteurs dans un pays donné. Cette évaluation s'appuiera sur les informations scientifiques, techniques, environnementales et économiques disponibles, notamment :

(i) la production et les conditions dans lesquelles le DDT est utilisé ;
ii) la disponibilité, la pertinence et la mise en oeuvre des solutions de remplacement du DDT ;
iii) les progrès faits dans le renforcement de la capacité des pays à recourir à ces solutions de remplacement en toute sécurité.

10 Un pays peut à tout moment se retirer du registre DDT après notification écrite au Secrétariat de la Convention. Ce retrait prend effet à la date indiquée dans la notification.

Référence
PNUE (2001). *Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants*. UNEP/Chemicals/2001/3. 50p. (Document également accessible sur www.pops.int)

Pour en savoir plus, contactez :

- **Faire reculer le paludisme, Organisation mondiale de la Santé**
  20, avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse, inforbm@who.int
- **Bureau régional des Amériques / Organisation Panaméricaine de la Santé (AMRO/PAHO)** 525, 23rd Street, N.W. Washington, CD 20037
  Etats-Unis d'Amérique, postmaster@paho.org
- **Bureau régional OMS de l'Afrique (AFRO)**, Parirenyatwa Hospital,
  P.O. Box BE 773, Harare, Zimbabwe, regafro@afro.who.int
- **Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est (SEARO)**
  World Health House, Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Road, New Delhi 110002,
  Inde, PANDEYH@whosea.org
- **Bureau régional OMS de la Méditerranée orientale (EMRO)**
  WHO Post Office Abdul Razzak Al Sanhouri Street, Nasr City,
  Le Caire11371, Egypte, PIO@emro.who.int
- **Bureau régional OMS du Pacifique occidental (WPRO)**
  P.O. Box 2932, 1000 Manilale Philippines, postmaster@who.org.ph
- **Bureau régional OMS de l'Europe (EURO)**
  8, Scherfigsvej, DK-2100 Copenhague 0, Danemark, postmaster@euro.who.int

© Organisation mondiale de la Santé, 2004. Tous droits réservés.

Annexe 2

SURVEILLANCE DE LA MALADIE DE CHAGAS EN GUYANE

Fiche de signalement des cas suspects

➢ **Adresser par fax à la Cellule de Veille Sanitaire**

05 94 25 11 90

➢ **Joindre à la demande d'examen biologique**

Laboratoire référent en Guyane :
LHUPM de Parasitologie Mycologie, CH Andrée Rosemon, Cayenne (tel : 05 94 39 50 54 ou tel/fax : 05 94 39 51 63)

Médecin prescripteur
Nom
Adresse
Tel
email

Établissement : _____

Service : _____

Hospitalisation : OUI ☐ NON ☐

Si OUI, du ___|___|___|___ au ___|___|___|___

Service d'hospitalisation : .....

Date de prescription : ___|___|___|___

Patient : sexe : M ☐ F ☐

Nom : _____

Prénom : _____

Date de naissance : ___|___|___|___

Adresse actuelle du patient :

_____

Téléphone patient (ou contact) (+___)|___|___|___|___|___| Profession : _____

Date de début des signes : _____

Autres personnes présentant le même tableau clinique dans l'entourage :
.....

MOTIF DE LA DEMANDE D'EXAMEN :

A) SUSPICION DE CHAGAS ☐ **(COMPLETER LES CRITERES CI-DESSOUS ET AU VERSO)**

B) AUTRE SITUATION ☐ **(PRECISER AU VERSO)**

(Autre symptomatologie, parent d'un cas de Chagas, suspicion de Chagas congénital, polytransfusé…)

CRITERES CLINIQUES :

1) Fièvre O ☐ N ☐

Si OUI, préciser le type de fièvre et la température : _____

2) Signes précoces locaux
   a. Œdème bipalpébral[1] O ☐ N ☐
   b. Aspect bouffi du visage[2] O ☐ N ☐
   c. Tuméfaction[3] O ☐ N ☐
   Localisation : .....

3) Signes précoces généraux
   a. Hépatosplénomégalie O ☐ N ☐
   b. Adénopathies O ☐ N ☐
   c. Rash cutané O ☐ N ☐
   d. Arthro-myalgies prolongées O ☐ N ☐
   e. Asthénie prolongée O ☐ N ☐
   f. Autres .....

4) Signes d'atteinte cardiaque*
   a. Douleurs précordiales, angor O ☐ N ☐
   b. Dyspnée d'effort, orthopnée O ☐ N ☐
   c. Troubles du rythme O ☐ N ☐
   Préciser : .....
   d. Hypotension O ☐ N ☐
   e. Œdèmes membres inférieurs O ☐ N ☐
   f. Reflux hépato-jugulaire O ☐ N ☐
   g. Hépatalgie O ☐ N ☐

5) Arrêt cardiaque inexpliqué (<50 ans) O ☐ N ☐

6) Signes pulmonaires .....

7) Autres signes cliniques .....

** particulièrement si patient de moins de 50 ans*

Prélèvements : 5ml de sang total sur tube sec et 50ml sur tube EDTA
Autres types de prélèvements : biopsies (flacon stérile, quelques gouttes de sérum physiologique), LCR (flacon stérile, 15 gouttes), Squames et écouvillon (flacon stérile)
Conservation et transport à 4° C

[1] Œdème bilpalpébral indolore, résistant et violacé, persistant plus de 48 heures sous traitement,

[2] Bouffissure du visage (front, joue, oreille), persistante 48 heures sous traitement, sans protéinurie, avec ou sans antécédent d'œdème bipalpébral

CRITERES PARACLINIQUES : CARDIOPATHIE

Radio thoracique

1) Cardiomégalie O☐ N☐

si OUI, index thoracique : ……

Echographie cardiaque

2) Myocardite aiguë O☐ N☐

3) Péricardite O☐ N☐

4) Cardiomyopathie dilatée O☐ N☐

5) Anomalies* à l'ECG holter O☐ N☐

Si OUI :

a. Bloc auriculo-ventriculaire O☐ N☐

b. Hémi-bloc antérieur gauche O☐ N☐

c. Bloc intra-ventriculaire O☐ N☐

d. Bloc de branche droit O☐ N☐

e. Troubles de la repolarisation O☐ N☐

f. Extra systoles ventriculaires O☐ N☐

g. Bradycardie sinusale O☐ N☐

h. Autres ……

** particulièrement chez un patient < 50 ans*

CRITERES CLINIQUES ET PARACLINIQUES : MEGA-ORGANES ET SIGNES PRECURSEURS

1) Troubles de la déglutition inexpliqués* O☐ N☐

2) Méga-oesophage O☐ N☐

3) Méga-colon O☐ N☐

4) Autre méga-organe O☐ N☐

Si OUI :

_____

** particulièrement chez un patient < 50 ans*

AUTRES SIGNES CLINIQUES ET PARACLINIQUES PRESENTS

_____

_____

PATHOLOGIE SOUS-JACENTE : préciser …… IMMUNODEPRESSION O ☐ N☐

GROSSESSE O ☐ N☐

B)AUTRES SITUATIONS (PRECISER LES MOTIFS DE LA DEMANDE ET LES SIGNES PRESENTES)

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.