



HAL
open science

La maladie de Chagas : diagnostic, clinique et perspectives d'une maladie négligée

Sébastien Kauffmann

► **To cite this version:**

Sébastien Kauffmann. La maladie de Chagas : diagnostic, clinique et perspectives d'une maladie négligée. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297555

HAL Id: hal-03297555

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297555v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2018**

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 JUIN 2018, sur un sujet dédié à :

**LA MALADIE DE CHAGAS : DIAGNOSTIC, CLINIQUE ET PERSPECTIVES D'UNE
MALADIE NÉGLIGÉE**

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Sébastien KAUFFMANN**

Né le 07/09/1988 à NANCY

Membres du Jury

Président : COULON JOEL, Maître de Conférences, faculté de pharmacie à Nancy

Juges : BANAS SANDRINE, Maître de Conférences, faculté de pharmacie de Nancy
BELLANGER XAVIER, Maître de Conférences, faculté de pharmacie de Nancy
DUVAL NICOLE, Pharmacienne officinale

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen/Directrice des études

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAFOULET

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

***Responsable de la Cellule de Formation
Continue
et individuelle***

Béatrice FAIVRE

***Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage***

François DUPUIS

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

*Section
 CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>

Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHECAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Remerciements

A Monsieur le Dr Joël COULON,

Maitre de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy et professeur de biochimie, qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements et la sympathie dont vous faites preuve à l'égard des étudiants au sein de la faculté. Vous trouverez, dans ce travail, l'expression de mon profond respect.

A Madame le Dr Sandrine Banas,

Maitre de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy, professeur de parasitologie et directrice de cette thèse. La qualité de vos enseignements et l'intérêt que je porte à la parasitologie ont orienté mon choix de sujet de thèse dans ce domaine et je suis très honoré que vous ayez accepté de diriger mon travail. Je vous remercie pour votre disponibilité malgré la distance et vos conseils tout au long de cette thèse. Elle témoigne de mon plus grand respect à votre égard.

A Monsieur le Dr Xavier Bellanger,

Maitre de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy et membre du jury. Je suis admiratif de votre parcours dans un domaine que j'affectionne et suis honoré que vous puissiez juger mon travail. Cette thèse témoigne de ma plus profonde gratitude.

A Madame le Dr Nicole Duval,

Pharmacienne officinale à Laneuveville-devant-Nancy et membre du jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour avoir accepté d'évaluer ma thèse. Je vous témoigne, au sein de ce travail, mes sincères remerciements.

A mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour toutes les valeurs essentielles que vous m'avez transmises. Vous avez sacrifié beaucoup de choses et de temps dans ma jeunesse pour que je puisse m'épanouir. Je suis heureux de vous avoir à mes côtés, merci pour tout !

A ma sœur, Marion,

Merci de m'avoir supporté ! Je suis fier de ce que tu es et heureux de t'avoir dans ma vie. Je te souhaite une meilleure santé et sache que je serai toujours là pour toi !

A mes grands-parents,

Merci à Dida pour ton amour et ton imagination débordante !

Merci à Papi et Mamie pour tout ce que vous avez fait. J'aurai aimé vous voir présent à mes côtés pour ces bons moments mais la vie est ainsi faite...

A Pauline,

Je n'ai pas de mots pour décrire l'importance que tu as à mes yeux. Cette thèse n'aurait jamais été faisable sans toi. Tu as su faire preuve d'une patience incroyable et je t'en remercie profondément. Merci pour ton soutien, ton amour, ta joie et ton sourire. De belles choses nous attendent...

A mes beaux-parents,

Je vous remercie pour votre patience durant ces années et merci à Babeth de m'avoir aidé dans la relecture.

A Pierre,

Mes études n'auraient pas été aussi bien sans ta présence ! Nous avons passé des moments inoubliables ensemble que je ne saurai résumer (le meilleur restera peut-être une certaine frappe de wright-philipps entre deux lignes de rapport de TP...). Je te souhaite le meilleur dans ta vie professionnelle et privée.

A Mike,

Merci à toi pour tous ces moments de folies... merci de m'avoir accueilli chez toi pendant ma sixième année. la générosité, la sympathie et la joie de vivre sont des qualités qui te correspondent et j'espère qu'on aura l'occasion de passer encore beaucoup de bons moments ensemble.

A Thomas et Jul,

Impossible de vous dissocier ! Merci à vous de ne pas m'avoir mis trop de pression dans la rédaction de ma thèse et dans l'avancement de ma vie privée. Notre amitié est indispensable à mes yeux. Je vous souhaite beaucoup de bonheur dans vos vies respectives.

A mes ami(e)s lorrains,

Vous êtes beaucoup et j'aurai peur d'oublier quelqu'un. Sachez que vous avez été importants pour moi à différents moments de ma vie et je vous en remercie. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans vos vies respectives !

A mes ami(e)s Orléanais,

Vous étiez déçus, pour certains, de ne pas pouvoir assister à la soutenance. Sachez que vos encouragements m'ont donné du courage pendant ces années. Merci à vous tous !

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
1. Acteurs de la maladie de Chagas	9
1.1. Découverte de la maladie	9
1.2. Epidémiologie	11
1.3. Parasitologie	13
1.3.1. Forme trypomastigote	17
1.3.2. Forme amastigote	17
1.3.3. Forme épimastigote	17
1.3.4. Cycle de <i>T.cruzi</i>	19
1.3.5. Habitat et diversité génétique de <i>T.cruzi</i>	20
1.4. Description du vecteur	22
1.4.2. Morphologie	24
1.4.3. Différenciation des différentes espèces	27
1.4.4. Cycle biologique	28
1.4.5. Déplacement	29
1.4.6. Principales espaces vectrices de la maladie de Chagas	30
1.5. Réservoirs naturels	36
1.6. Modes de transmission	36
1.6.1. Transmission vectorielle	37
1.6.2. Transmission par transfusion sanguine	37
1.6.3. Transmission par transplantation d'organes	38

1.6.4.	Transmission congénitale	38
1.6.5.	Transmission orale	39
1.6.6.	Autres modes de transmission	40
2.	Physiopathologie et diagnostic	41
2.1.	Clinique de l'infection	41
2.1.1.	Description de la phase aigüe	42
2.1.2.	Description de la forme chronique	44
2.1.3.	Cas particulier de l'immunodéprimé	54
2.1.4.	Cas clinique particulier chez la femme enceinte	55
2.2.	Physiopathologie et/ou pathogénèse	56
2.3.	Diagnostics	58
2.3.1.	Méthodes directes	59
2.3.2.	Méthodes indirectes	65
2.3.3.	Tests de diagnostic rapide ou TDR	71
2.3.4.	Diagnostic congénital	72
3.	Prévention et traitement	77
3.1.	Lutte anti vectorielle	77
3.1.1.	Plans intergouvernementaux	77
3.1.2.	Indicateurs	79
3.1.3.	Amélioration des conditions de vie	79
3.1.4.	Education des populations	81
3.1.5.	Contrôle chimique de la maladie de Chagas	83

3.1.6.	Utilisation des insecticides	87
3.1.7.	Résistance aux insecticides	89
3.1.8.	Lutte biologique	90
3.1.9.	Les répulsifs	91
3.2.	Traitements utilisés et nouvelles thérapies	91
3.2.1.	Moyens de prévention	91
3.2.2.	Traitements	92
3.2.3.	Recherche et nouvelles thérapies	104
3.2.4.	Recherche et vaccins	114
Conclusion		121
Références bibliographiques :		125
Sites internet :		137
RESUME :		139

Liste des figures

Figure 1-1 Photographie de Carlos Chagas dans son laboratoire à l'Institut Manguinhos à Rio de Janeiro (Fondation Oswaldo Cruz- Casa de Oswaldo Cruz- Biblioteca	9
Figure 1-2 Prévalence de la maladie de Chagas à l'échelle mondiale, estimation selon l'OMS en 2009.....	11
Figure 1-3 Estimation du nombre d'immigrants infectés par <i>Trypanosoma cruzi</i> vivant dans des pays non endémiques (Rassi, 2010).....	12
Figure 1-4 Classification des principaux trypanosomes des mammifères (selon l'OMS, 1991)	14
Figure 1-5 Représentation schématique de la forme épimastigote de <i>T.cruzi</i> (Texeira et al, 2012).....	15
Figure 1-6 Représentation des différentes formes de <i>T.cruzi</i> au cours de son cycle de vie (Péneau, 2014).....	18
Figure 1-7 Les différentes formes de <i>T.cruzi</i> au cours de son cycle de vie (Wéry, 1995)	18
Figure 1-8 Cycle biologique de <i>T.cruzi</i> (CDC, consulté le 17 mars 2016)	19
Figure 1-9 Répartition géographique approximative des DTU de <i>T.cruzi</i> dans les cycles de transmission domestiques et sylvatiques (Zingales et al, 2012)	22
Figure 1-10 Morphologie externe générale d'un triatominae (d'après Jurberg et Galvao 2006).....	25
Figure 1-11 Description de l'appareil digestif de <i>Rhodnius prolixus</i> (Garcia, 1987)	27
Figure 1-12 Répartition géographique des principaux vecteurs de la maladie de Chagas (Telleria et Tibayrenc, 2017)	30
Figure 1-13 <i>Triatoma infestans</i> (Noireau, Diosque et Jansen, 2009)	32
Figure 1-14 <i>Rhodnius prolixus</i> (ANOFEL, consulté le 15/03/2016)	33
Figure 1-15 <i>Panstrongylus megistus</i> (ANOFEL, consulté le 23/03/2016)	34
Figure 1-16 <i>Triatoma brasiliensis</i> (Carcavallo et al, 1998)	34
Figure 1-17 <i>Triatoma dimidiata</i> (ANOFEL, consulté le 23/03/2016)	35
Figure 3-1 photo d'un chagome (ANOFEL, consulté le 15/09/2017)	43
Figure 3-2 Signe de Romana (ANOFEL, consulté le 15/09/2017)	43

Figure 3-3 Algorithme d'évaluation des patients atteints de CCC (Ministère de la santé Brésilien, 2005)	46
Figure 3-4 différents stades de la cardiomégalie (Perrette, 2017).....	48
Figure 3-5 Algorithme de stratification du risque dans la CCC (inspiré de Rassi <i>et al</i> , 2007)	49
Figure 3-6 Classification radiologique du méga-cœsophage (Rezende, 1982).....	52
Figure 3-7 Autopsie d'un patient présentant un mégacôlon (Hunt, 2015)	53
Figure 3-8 Techniques de diagnostic de la maladie de Chagas en fonction de la phase de la maladie (Péneau, 2014).....	58
Figure 3-9 Deux formes trypomastigotes de <i>T.cruzi</i> circulants après coloration de MGG (Pays, 2011)	59
Figure 3-10 Xénodiagnostic classique avec dix larves de stade III dans chaque boîte (Pays, 2011).....	60
Figure 3-11 Xénodiagnostic artificiel (Pays, 2011)	61
Figure 3-12 Organigramme des étapes du diagnostic en laboratoire de l'infection à <i>T. cruzi</i> dans les cas suspects de maladie de Chagas chronique (Dias <i>et al</i> , 2015).....	67
Figure 3-13 Diagramme décisionnel pour le diagnostic biologique de la maladie de Chagas en phase chronique hors zone d'endémie (Gay Andrieu, 2009).....	68
Figure 3-14 Algorithme de dépistage de la maladie de Chagas chez la femme enceinte (Brutus <i>et al</i> , 2009).....	73
Figure 3-15 Algorithme de diagnostic de l'infection congénitale par <i>T.cruzi</i> chez le nourrisson (Brutus <i>et al</i> , 2009)	75
Figure 4-1 Habitation typique d'Amérique latine et favorable à la transmission de la maladie de Chagas (ANOFEL, consulté le 10/01/2018).....	80
Figure 4-2 Rénovation d'une maison au Salvador initialement touchée par des triatomes (CRDI, consulté le 15/01/2018)	81
Figure 4-3 Personnel chargé de la désinfection au Mexique (OMS, consulté le 25/01/2018)	88
Figure 4-4 Structure chimique d'une molécule de Nifurtimox	94
Figure 4-5 Conditionnement de la forme adulte du LAMPIT® (Source Bayer®)	96
Figure 4-6 Structure chimique d'une molécule de benznidazole (Maya <i>et al</i> , 2007)	98

Figure 4-7 Conditionnement de la forme adulte du BZL (LAFEPE, consulté le 10/03/18).....	99
Figure 4-8 Structure chimique de l'allopurinol	105
Figure 4-9 Structure chimique du GNF6702.....	110
Figure 4-10 Mécanisme d'action des vaccins à ADN (d'après Carnoy C, faculté de pharmacie de Lille, consulté le 20/03/2018)	115

Liste des tableaux

Tableau 1-1 Classification taxonomique de la sous famille triatominae basée sur la morphologie (Galvao et Paula 2014)	23
Tableau 2-1 Classification des stades de la CCC selon les recommandations internationales (Nunez <i>et al</i> , 2013)	47
Tableau 2-2 Classification fonctionnelle de la NYHA pour la prise en charge dans la maladie de Chagas (American Heart Association, 2017).....	48
Tableau 2-3 Pronostique de la forme cardiaque de la maladie de Chagas (Rassi et al, 2006)	51
Tableau 2-4 Evolution de la maladie de Chagas	55
Tableau 2-5 Tableau comparatif de <i>T.cruzi</i> et <i>T.rangeli</i> modifié d'après Hoare (Hoare, 1972)	64
Tableau 2-6 Tableau comparatif des TDR selon l'étude de Sanchez-Camargo et al, 2014	71
Tableau 3-1 Liste des insecticides recommandés par l'OMS pour la pulvérisation à l'intérieur des habitations (OMS, 2004)	86

INTRODUCTION

La trypanosomiase humaine américaine porte aussi le nom de maladie de Chagas en hommage au scientifique Carlos Chagas qui l'a découverte en 1909. Elle résulte de l'infection parasitaire d'un kinétoplastidé flagellé, appartenant à la famille des Trypomastidae, portant le nom de *Trypanosoma cruzi*.

La maladie touche principalement les pays d'Amérique latine et représente un important problème médico-social pour les pays où la maladie est endémique. Dans les années 1980, entre 16 et 18 millions de personnes étaient porteuses de l'infection et 100 millions de personnes risquaient de contracter la maladie.

De nos jours, la maladie de Chagas dépasse les frontières de l'Amérique latine suite aux flux migratoires des personnes atteintes par la pathologie à travers le monde principalement en Europe, aux Etats-Unis et dans le sud de l'Asie.

Le parasite est transmis par les déjections d'insectes vecteurs, les triatomes ou punaises, appartenant à la famille des Reduviidae et à la sous-famille des Triatominae. La transmission a lieu lorsque les conditions de vie sont propices au développement de ces insectes reliant ainsi la maladie de Chagas aux populations défavorisées vivants dans des conditions précaires voire insalubres.

L'Organisation Mondiale de la Santé a classé la parasitose dans la catégorie des maladies négligées car elle remplit les critères d'une maladie touchant les pays les plus pauvres et les personnes les plus démunies, une faible priorité de santé publique et une absence de traitement efficace. Les personnes atteintes n'ont aujourd'hui pas le pouvoir d'imposer une vraie action de santé publique auprès de leurs autorités compétentes. D'autre part, cette population touchée étant socialement défavorisée, elle ne constitue pas un intérêt attractif économiquement pour les grands groupes pharmaceutiques.

Il existe seulement deux médicaments sur le marché pour la prise en charge thérapeutique de la maladie de Chagas dont l'efficacité reste encore discutable. L'innovation thérapeutique et la formulation de nouveaux traitements est aujourd'hui nécessaire. A ce jour, les stratégies pour tenter de contrôler efficacement et durablement la maladie reposent sur la lutte contre le vecteur du parasite.

Nous allons voir, au cours de ce travail, que des efforts ont été réalisés ces dernières années pour tenter de maîtriser l'évolution de la maladie. Les progrès en matière de lutte vectorielle et dans la recherche de nouveaux traitements permettent d'espérer un contrôle efficace de cette parasitose. Ainsi, la première partie est consacrée à la présentation des principaux acteurs de la maladie. Les aspects cliniques et diagnostic sont développés dans la seconde partie. Pour finir, la troisième partie s'articule autour de la prévention et des traitements de cette maladie.

1. Acteurs de la maladie de Chagas

1.1. Découverte de la maladie

La Maladie de Chagas ou aussi appelée Trypanosomose Humaine Américaine a été découverte par le Docteur Carlos Justiniano Ribeiro Chagas (1879-1934) en 1909. Infectiologue brésilien, diplômé de la faculté de médecine, il avait débuté sa carrière par une thèse sur le paludisme à l'Institut Manguinhos à Rio de Janeiro (maintenant nommé Fiocruz Institute). Oswaldo Cruz, qui dirigeait ses travaux de thèse, était un parasitologue renommé ayant fait ses études à l'Institut Pasteur.

Figure 1-1 Photographie de Carlos Chagas dans son laboratoire à l'Institut Manguinhos à Rio de Janeiro (Fondation Oswaldo Cruz- Casa de Oswaldo Cruz- Biblioteca)



Après de nombreux travaux sur le paludisme, Carlos Chagas réussit à coordonner un programme de lutte anti vectorielle et de traitement pour les patients. Il devient par la suite professeur à l'Institut Manguinhos. Il fut appelé au Brésil dans la ville de Lassance pour soigner de nombreux esclaves et ouvriers d'un chantier de chemin de fer. Ses patients souffraient de paludisme et de fièvre jaune mais il fut aussi confronté à des maladies non diagnostiquées pour lesquelles des battements cardiaques irréguliers et des arythmies atypiques en constituaient les symptômes. Ces symptômes conduisaient souvent à une mort subite des patients. La présence d'insectes hématophages appelés « barbeiro » dans les habitations alerta C.Chagas. Il supposa un lien entre ces symptômes inexplicables et la présence de punaise dans les villages les moins civilisés du Brésil. C'est ainsi qu'il s'intéressa à celles-ci en les disséquant afin de déterminer si elles pouvaient être vectrices d'un agent infectieux

encore inconnu. Pour cela, il inspecta leur flore intestinale avec un simple microscope optique dans lequel il découvrit un protozoaire flagellé semblable à l'agent de la maladie du sommeil africaine (*Trypanosoma brucei*) décrit par Forde seulement six ans plus tôt.

En janvier 1909, C.Chagas fut rappelé à Lassance pour s'occuper d'une jeune fillette âgée de 2 ans, Bérénice, qui présentait des symptômes variés comme une forte fièvre, une hépato-spléno-adénomégalie et une anémie. L'analyse de sang révéla la présence des mêmes parasites que ceux qu'il avait pu inoculer chez des animaux de laboratoire. Au cours de ses recherches en laboratoire, C.Chagas avait réussi à décrire les différentes phases du cycle de vie du parasite chez ces animaux. Il restait ensuite à prouver que le tableau clinique observé chez l'Homme était causé par le parasite isolé chez les insectes. Il fallait montrer que le parasite pouvait infecter d'autres mammifères.

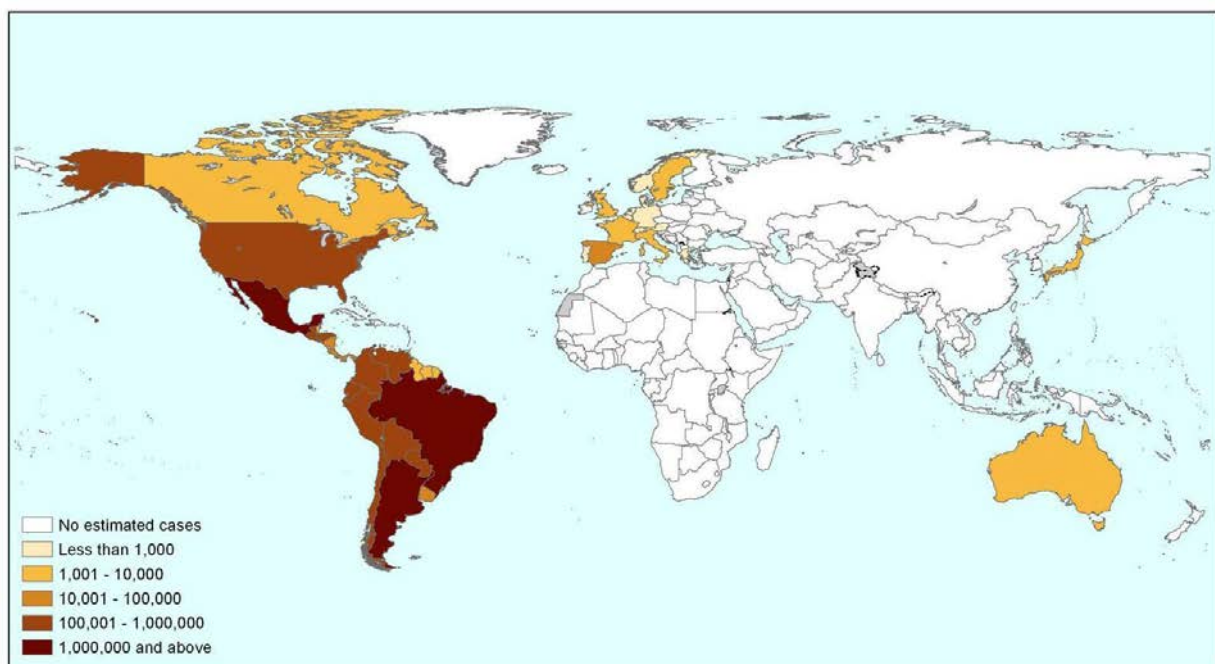
En injectant le contenu intestinal prélevé chez des insectes à des singes sains, il s'aperçut au bout de quelques semaines que l'un des singes infectés était malade. L'analyse de sang révéla la présence du même parasite chez le singe infecté et dans le sang de Bérénice. C'est ainsi qu'il diagnostiqua un premier cas de Trypanosomose Humaine Américaine. C.Chagas décida, par la suite, de nommer le parasite *T.cruzi* en référence à son mentor, Oswaldo Cruz (Moncayo 2010). Cette découverte a rapidement été diffusée à la communauté scientifique dans le *Archiv für schiffs- und tropen- hygiene* en Allemagne et en France dans le *Bulletin de la société de pathologie exotique*.

C.Chagas a fait ses découvertes dans cet ordre : d'abord l'agent causal, puis le vecteur et enfin les cas humains. Ces découvertes notables ont été réalisées en vingt mois ce qui est remarquable si l'on compare le temps écoulé pour confirmer l'étiologie, la transmission et les symptômes d'autres maladies tropicales. En 1910, il est élu membre de l'académie nationale de médecine au Brésil suite à la présentation de ses travaux sur cette nouvelle trypanosomiase. A la suggestion d'un professeur de l'université de médecine de Rio, la trypanosomiase humaine américaine porterait aussi le nom de maladie de Chagas. A l'âge de 33 ans, C.Chagas a achevé ses découvertes et publié les articles scientifiques qui lui ont valu une reconnaissance mondiale et une place méritée dans l'histoire de la médecine (Kropf et Sa, 2009). Cependant, il fut vivement critiqué par ses collègues suite à quelques erreurs. Il avait identifié à tort une forme sexuée du parasite et soutenu que la transmission du parasite se faisait par la piqûre du vecteur. En 1912, Emile Brumpt, parasitologue français, publia des travaux qui concluaient que la transmission du parasite se faisait par les déjections du vecteur et non par la piqûre. La troisième erreur de C.Chagas fut de mettre en avant l'augmentation du volume de la thyroïde comme principale caractéristique de cette pathologie. Ce sont probablement les critiques de la communauté scientifique de son pays qui lui empêchèrent de recevoir le prix Nobel, bien qu'il fût proposé pour cette distinction en 1913 et 1921 (Pays 2009)

1.2.Epidémiologie

La maladie de Chagas est une maladie négligée et endémique de l'Amérique du Sud et de l'Amérique centrale. Selon l'OMS, il s'agit de la troisième maladie parasitaire la plus importante derrière le paludisme et les schistosomiasis. Traditionnellement considérée comme maladie de la pauvreté, le risque de contracter l'infection a été associé aux logements insalubres dans les zones rurales, à la mauvaise qualité des constructions et aux animaux domestiques qui peuvent véhiculer le parasite. C.Chagas avait en effet retrouvé des parasites dans le sang d'un chat. (Enger *et al*, 2004), (Molina-Garza *et al*, 2014). Les vecteurs du parasite s'installent dans les fentes des murs et des plafonds des habitations les plus précaires des zones rurales ou périurbaines en Amérique latine. Du fait de sa morbidité élevée, de la difficulté du diagnostic et de l'accès aux soins pour les populations touchées et du désengagement des politiques de santé publique dans les pays concernés, la maladie de Chagas présente un impact social et économique important pour la population.

Figure 1-2 Prévalence de la maladie de Chagas à l'échelle mondiale, estimation selon l'OMS en 2009.

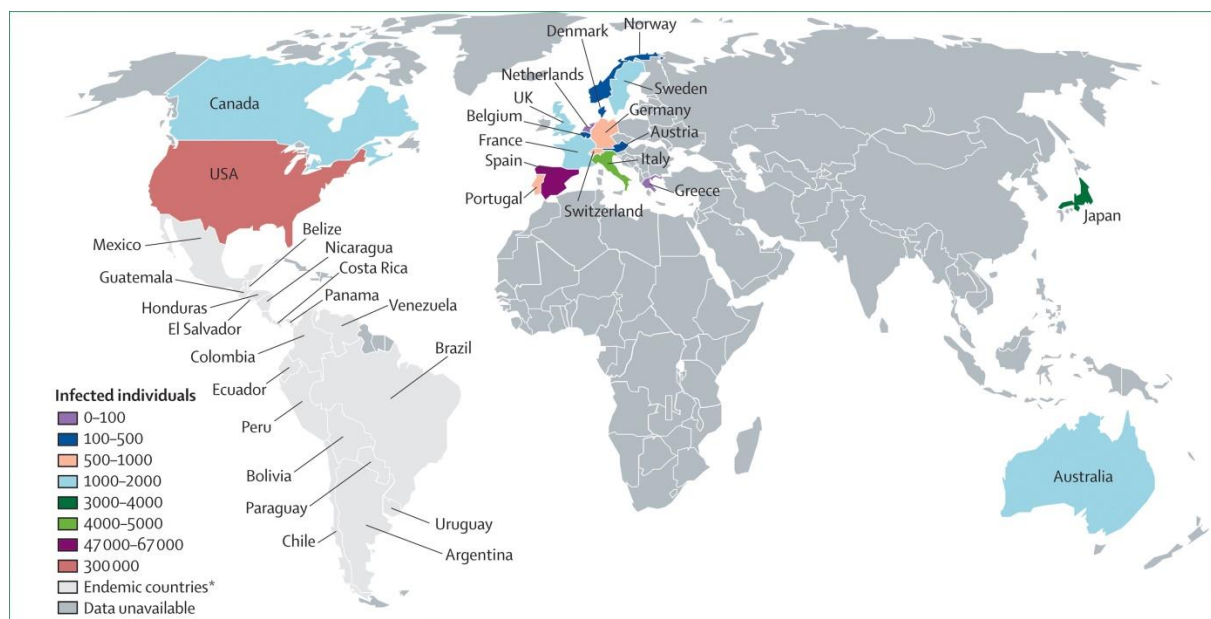


Au début des années 1980, on estimait qu'il y avait entre 16 et 18 millions de personnes infectées avec une incidence annuelle de 700 000 cas et que 25% de l'Amérique latine, soit 100 millions d'habitants, risquaient de contracter la maladie (Senior, 2007). C'est à cette période que d'importantes études épidémiologiques ont été menées et ont permis de collecter des données sur la prévalence et la distribution de la maladie de Chagas qui n'étaient avant cela pas disponibles. En 2007, la lutte anti vectorielle débutée en 1991 dans les pays du cône sud a permis de diminuer le nombre d'infectés autour de 8 millions avec une incidence de 50 000 nouveaux cas par

an et 14 000 décès annuels liés aux complications de la maladie (Senior, 2007). Les dernières estimations disponibles font état de 5 742 167 personnes qui étaient infectées en 2010 par *T. cruzi* dans l'ensemble des pays d'Amérique latine (selon l'OMS en 2015).

Bien que répandue dans toute l'Amérique latine, l'incidence et la prévalence de la maladie sont variables d'un pays à l'autre. En 2010, la prévalence de l'infection due à la transmission vectorielle était la plus élevée en Bolivie et en Argentine avec respectivement 6,1% (607 186 cas) et 3,6% (1 505 235) de la population infectée par la maladie. Bien que le Brésil soit avec l'Argentine le pays le plus touché en nombre de cas infectés par la maladie (1 156 821), le Brésil a la prévalence (0,03%) la plus faible de l'Amérique latine en raison de sa démographie importante. Parmi les voies de transmission, les estimations du nombre annuel de cas d'infection à *T. cruzi* dus à la transmission congénitale sont les plus élevées au Mexique (1788), en Argentine (1457) et en Colombie (1046), suivis du Venezuela (665), de la Bolivie (616), du Brésil (571), de l'Équateur (696) et du Paraguay (525). L'estimation du nombre de nouveaux cas dus à la transmission vectorielle est la plus élevée en Bolivie (8087), suivie du Mexique (6135) et de la Colombie (5274) (selon l'OMS en 2015). En Uruguay et au Chili, la transmission par le vecteur principal a été interrompue respectivement en 1997 et 1999 du fait de l'utilisation massive de répulsifs.

Figure 1-3 Estimation du nombre d'immigrants infectés par *Trypanosoma cruzi* vivant dans des pays non endémiques (Rassi, 2010)



Un nouveau problème épidémiologique, économique, social et politique est apparu avec la propagation de la maladie en dehors de l'Amérique centrale et latine. En effet, les flux migratoires des populations depuis l'Amérique du Sud vers les pays d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Asie et d'Océanie ont entraîné une mondialisation de la maladie. Ainsi, de nouveaux problèmes épidémiologiques sont apparus pour les pays ayant

accueilli les migrants infectés. En 2013, l'ampleur de ce phénomène migratoire a été estimée à près de 36,7 millions de personnes à travers le monde avec une majorité de malade qui s'ignore (Conners *et al*, 2016).

Les estimations actuelles de la prévalence dans les pays non endémiques se basent en grande partie sur un calcul simple en multipliant la proportion d'émigrants par la prévalence de la maladie dans son pays d'origine (Schmunis, 2007). Ainsi, on estime qu'il y aurait environ 300 000 personnes infectées aux Etats-Unis, 1 700 au Canada, 1 900 en Australie et 3600 au Japon. L'Europe est également touchée avec l'Espagne qui compterait entre 47 000 et 67 000 cas, l'Italie entre 5500 et 7000 alors que la France n'aurait que 2 100 cas présumés (Liu et Zhou, 2015). Ces pays non-endémiques ont dû s'adapter face à la découverte de cette maladie et développer notamment des contrôles supplémentaires dans les banques de sang et des nouveaux soins médicaux afin notamment de maîtriser le risque de contamination au cours des transfusions sanguines et le risque de transmission congénitale (Coura et Borges-Pereira, 2010).

1.3.Parasitologie

La maladie de Chagas est due à la transmission d'un parasite, *trypanosoma cruzi*. *T.Cruzi* est un protozoaire flagellé de la classe des zoomastigophorae, de l'ordre des kinétoplastides, famille des trypanosomatidae (espèces munies d'un flagelle simple), genre trypanosoma (multiplication chez l'insecte sous la forme épimastigote), sous-genre schizotrypanum, qui comprend les parasites se développant sous forme intracellulaire chez les vertébrés (Hoare, 1971).

Figure 1-4 Classification des principaux trypanosomes des mammifères (selon l’OMS, 1991)

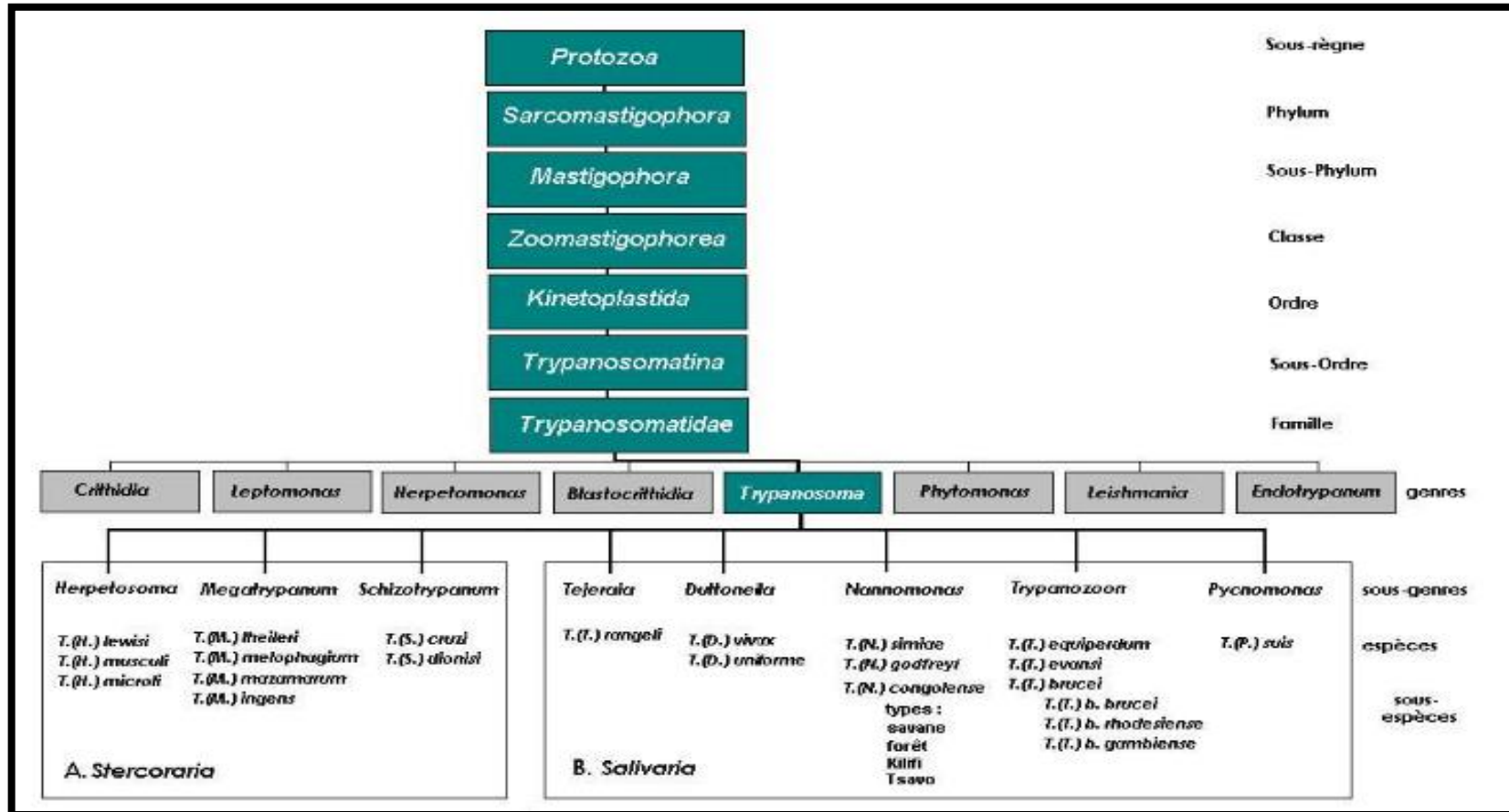
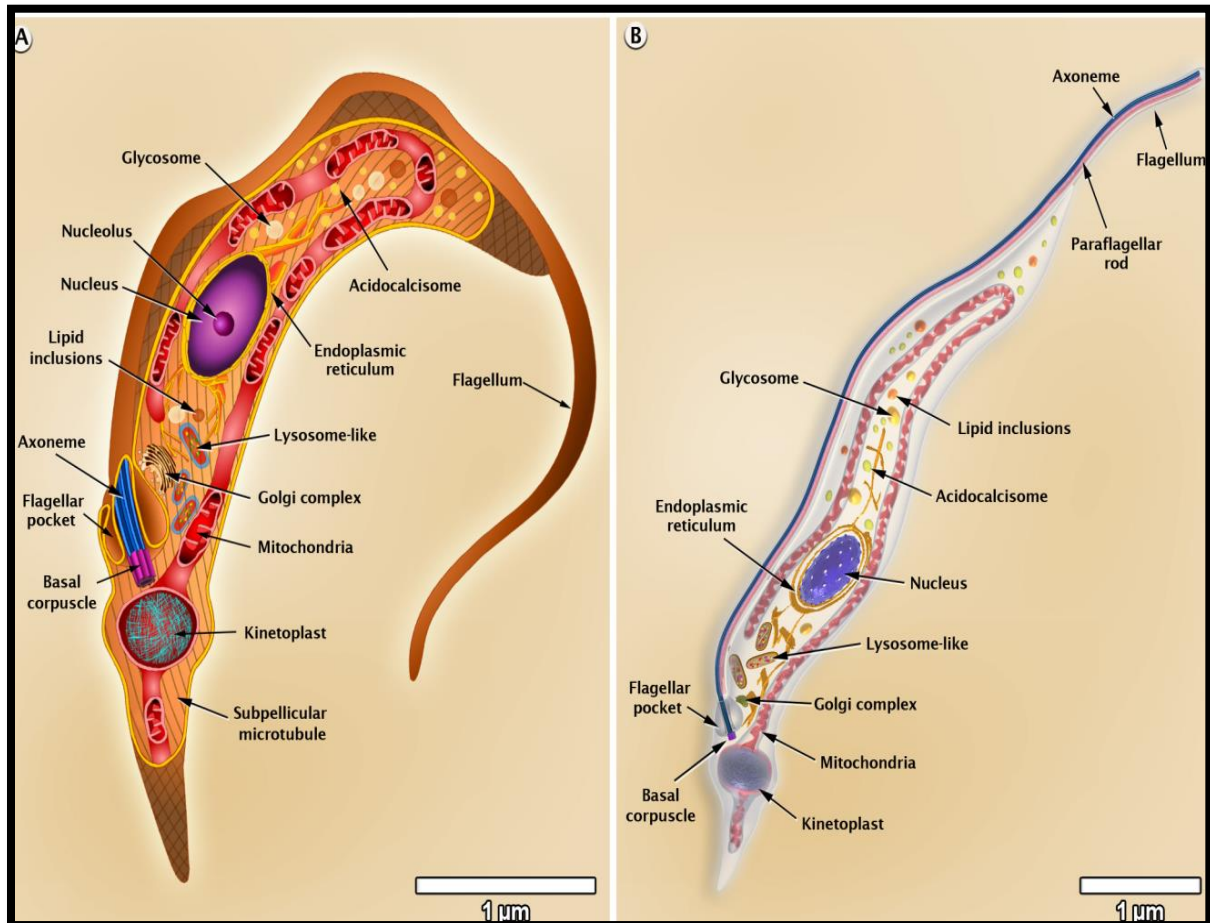


Figure 1-5 Représentation schématique de la forme épimastigote de *T. cruzi* (Texeira et al, 2012)



Les caractéristiques de *T. cruzi* sont celles d'une cellule eucaryote : une membrane plasmique, un noyau, un réticulum endoplasmique et un appareil de golgi (Tyler et al, 2003). La membrane plasmique est composée d'une bicouche lipidique dans laquelle plusieurs molécules sont immergées (protéines, phospholipides) et protégées par un glycocalyx. La présence d'acide sialique et de glycoprotéines joue un rôle important dans l'interaction du trypanosome avec le macrophage. L'appareil de Golgi est similaire à celui des cellules mammifères et se charge d'effectuer la glycosylation des protéines et du trafic membranaire. L'essentiel de la glycolyse s'effectue dans des structures sphériques ou allongées entourées d'une membrane : Les glycosomes. Les minéraux tels que le calcium, le phosphore, le sodium, le zinc et le potassium sont contenus dans des vacuoles appelées acidocalcisomes. Elles sont capables de transporter les protons et le calcium et jouent un rôle dans l'homéostasie et l'osmorégulation (Martins et al, 2012).

La vacuole contractile est formée par des tubules reliés à une vacuole centrale située à proximité de la poche flagellaire. Elle possède une aquaporine qui sert au transport de l'eau ce qui lui confère une activité osmorégulatrice à l'instar des acidocalcisomes (De Souza, 2009)

Les réservoirs sont décrits comme des structures irrégulières, possédant des protéases et des protéines accumulées de l'endocytose, situés dans la région postérieure du parasite qui disparaissent pendant la transformation du parasite sous la forme trypomastigote (Martins et al, 2012)

T. cruzi possède un seul flagelle soutenu par un corps basal et un corps pro-basal. Sa longueur peut varier de moins de 2µm à plus de 20µm. Le moteur flagellaire est un complexe ciliaire axonémal composé de 9 paires de microtubules autour de 2 microtubules centrales (Tyler et al, 2003). Le long de l'axonème, on retrouve une structure semi-cristalline nommée tige para-flagellaire et qui apporte soutien et rigidité dans la mobilité du flagelle. Elle est composée de protéines fortement antigéniques qui constituent des cibles pour les vaccins et le diagnostic (De Souza, 2008). La partie externe du flagelle est entourée d'une membrane de stérols, de sphingolipides et de protéines. A la base du flagelle se situe la poche flagellaire responsable d'activités d'endocytose et d'exocytose. Elle intervient dans l'absorption des nutriments.

Le cytostome est une invagination de la membrane de la poche flagellaire. Cette structure, au même titre que la poche flagellaire, joue un rôle prépondérant dans la nutrition du parasite.

Le parasite est constitué d'une mitochondrie unique et très ramifiée qui s'étend le long de la cellule. Cette mitochondrie comprend une entité identifiée comme le Kinétoplaste dont la structure se compose d'un réseau d'acide désoxyribonucléique appelé K-DNA. Cet ADN, situé à l'intérieur de la matrice mitochondriale, est perpendiculaire à l'axe du flagelle et représente 10 à 30 % de l'ADN total du parasite (Martins et al, 2012)

Le kinétoplaste est relié au corps basal du flagelle par un réseau de filaments. Grâce à cette connexion, la position du kinétoplaste définit la région cellulaire dans laquelle le corps basal est situé et, par conséquent, l'origine du flagelle.

Le cytosquelette est composé de microtubules distribués dans tout l'organisme du protozoaire et relié à la partie interne de la membrane plasmique. Le corps basal est l'unique centre de microtubules ce qui signifie que le parasite ne possède pas de centrioles. Ainsi les étapes de réplication subissent une mitose dite fermée à l'intérieur du noyau grâce à un réseau de microtubules intranucléaires (Tyler et al, 2003), (De Souza, 2009).

Les différentes formes que peut prendre le parasite sont régies par un corset de microtubules apposé contre la membrane plasmique. Ces formes se manifesteront suivant les conditions environnementales dans lesquelles le parasite se trouve au cours de son cycle de vie. En effet, afin de s'adapter au mieux au microenvironnement de ses hôtes, le parasite va subir des transformations biologiques qui vont amener à des changements structurels et

métaboliques pour permettre la viabilité de l'infection. Ainsi, on distingue 3 formes principales différenciables par la microscopie, la position du kinétoplaste par rapport au noyau et par la présence ou non d'un flagelle

1.3.1. Forme trypomastigote

La forme trypomastigote ne possède pas de capacité de réplication et représente la forme infectieuse extracellulaire.

On distingue 2 formes :

- Une mince, mesurant 17 μm , avec un gros noyau central, un flagelle court et un kinétoplaste avec une quantité importante d'ADN. Ce kinétoplaste se situe en position terminale postérieure de la membrane ondulante étroite. Cette forme se trouve dans les parties finales de l'intestin de l'insecte vecteur et représente la forme trypomastigote métacyclique du parasite.
- Une seconde appelée trypomastigote sanguine, possédant un flagelle qui représente un tiers du parasite et une membrane étroite. Elle mesure environ 20 μm . Cette forme se retrouve dans le sang, dans la lymphe et le liquide céphalo-rachidien des hôtes vertébrés.

1.3.2. Forme amastigote

Elle est retrouvée dans les tissus des hôtes vertébrés et constitue la forme intracellulaire de *T.cruzi*. Sa multiplication s'effectue par division binaire (les deux cellules issues de cette division sont identiques). Elle mesure 4 μm (forme la plus petite du parasite) et ne possède pas de flagelle. Les formes amastigotes, lorsqu'elles sont libérées dans le sang, sont capables d'infecter de nouvelles cellules et de se transformer en forme trypomastigote.

1.3.3. Forme épimastigote

Cette forme se retrouve dans les voies du système digestif des triatomés et au niveau des glandes annales de certains animaux comme les opossums. Elle possède un nucléole central et sphérique dans le noyau avec une activité répllicative intense. Le kinétoplaste est antérieur au noyau. Le flagelle est libre et la membrane ondulante mesure de 20 à 40 μm .

Figure 1-6 Représentation des différentes formes de *T. cruzi* au cours de son cycle de vie (Péneau, 2014)

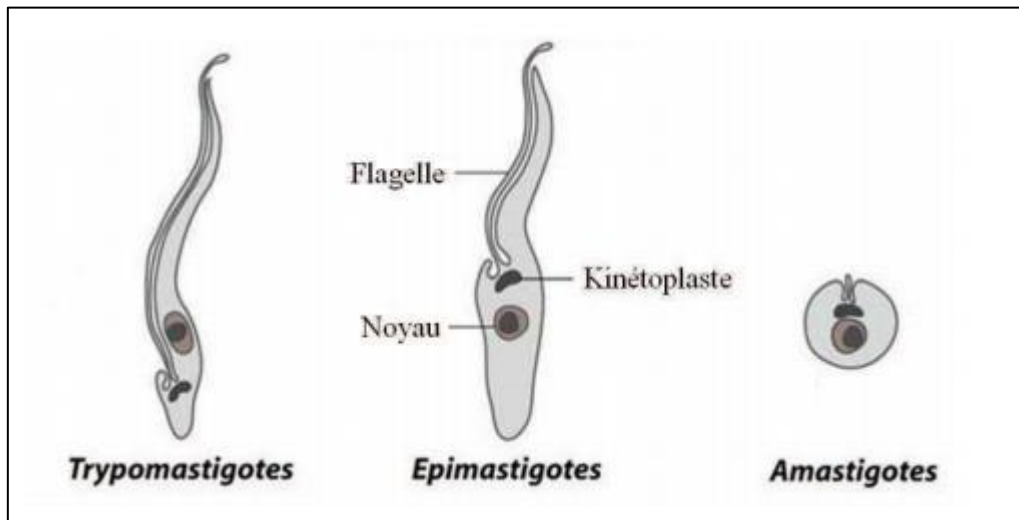
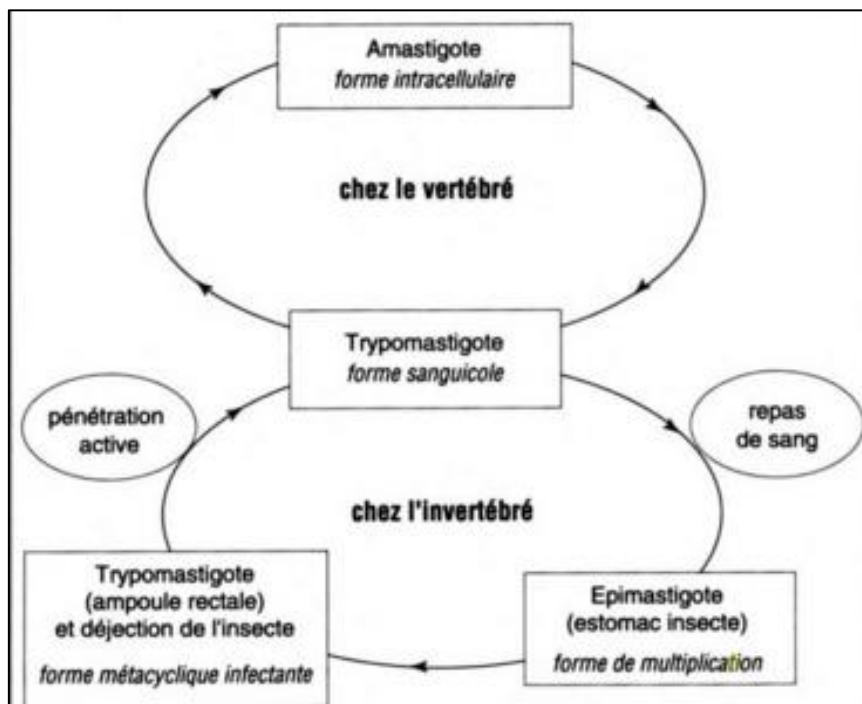


Figure 1-7 Les différentes formes de *T. cruzi* au cours de son cycle de vie (Wéry, 1995)

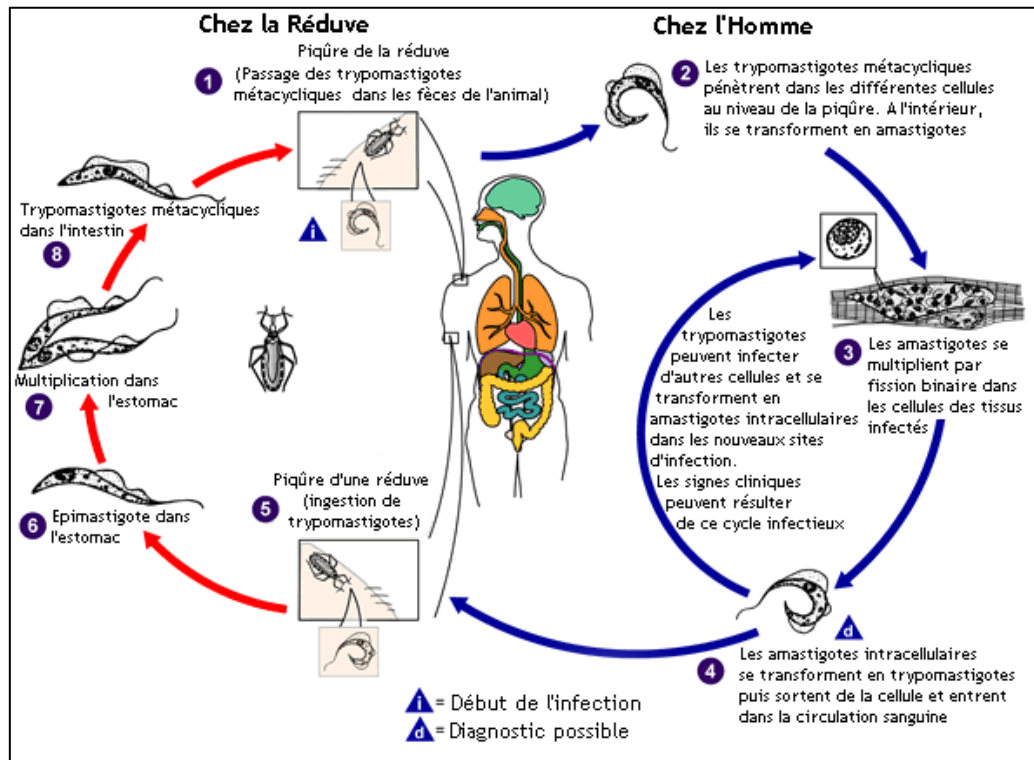


1.3.4. Cycle de *T. cruzi*

Nous avons vu que *T. cruzi* existait sous diverses formes en fonction de l'hôte qu'il parasite.

Son cycle biologique est basé sur une étroite relation entre le triatome et l'être vertébré qui se résume au schéma suivant.

Figure 1-8 Cycle biologique de *T. cruzi* (CDC, consulté le 17 mars 2016)



Lors de son repas sur une victime animale ou humaine, le triatome ingère une grande quantité de sang dans son système digestif qui l'oblige à évacuer une masse importante de matières fécales et d'urines à proximité du lieu de la piqûre.

Ces déchets contiennent des trypanostigotes métacycliques qui pénètrent au niveau de la peau et des muqueuses par un mouvement actif et par la libération d'enzymes histolytiques. Le prurit que provoque la piqûre du triatome entraîne des lésions de grattage qui accentuent la pénétration du parasite dans l'organisme et sa dissémination dans d'autres régions tels que la muqueuse oculaire par exemple.

Une fois que les trypomastigotes métacycliques ont atteint les tissus cibles de l'hôte, ils sont endocytés par le système phagocytaire local. Grâce à la libération de facteurs protéiques qui lysent le phagosome, les parasites seront libérés au sein de la cellule infectée.

Une fois libéré dans le cytoplasme de la cellule, les parasites subissent des transformations structurelles importantes avec la disparition du flagelle libre et de la membrane ondulante. La forme du parasite s'arrondit et sa taille diminue : c'est la forme amastigote.

Ces formes se multiplient successivement par division binaire et se transforment en forme trypomastigote environ 12 heures avant la lyse de la cellule infectée. Les trypomastigotes seront libérés dans le sang et pourront infecter de nouvelles cellules nucléées des muscles lisses et squelettiques des systèmes cardiaques et nerveux.

Lors du repas sanguin du triatome, les trypomastigotes circulants (et environ 10% d'amastigotes) sont ingérés et migrent le long de l'estomac. Ils s'y transforment en forme épimastigote et se multiplient par division binaire longitudinale grâce aux nutriments apportés lors du repas. La digestion des nutriments et la population croissante d'épimastigotes entraînent l'appauvrissement d'un milieu initialement riche en glucose à un milieu pauvre en monosaccharides. Cela entraîne un allongement du corps cellulaire et du flagelle. Une partie des épimastigotes migrera vers le rectum de l'insecte et s'attachera à la cuticule cireuse par le flagelle. A ce stade, une dernière transformation se produit. Les épimastigotes se transforment en trypomastigotes métacycliques au cours d'un processus nommé métacyclogénèse.

Cette étape est primordiale pour la survie du parasite et implique une coordination d'évènements morphologiques importants (arrêt du cycle cellulaire, changement de l'antigénicité, réduction de l'activité mitochondriale et acquisition de l'inféctiosité). Les métacycliques sont ensuite excrétés sur la peau de l'hôte vertébré lors de la digestion du repas sanguin et le cycle se forme à nouveau (Tyler *et al*, 2003), (Martins *et al*, 2012).

1.3.5. Habitat et diversité génétique de *T.cruzi*

T.cruzi se retrouve dans trois écosystèmes qui peuvent se chevaucher. L'un est lié à l'environnement sauvage impliquant des populations sauvages de Triatomes et de mammifères (cycle sylvatique) ; le second dépend de structures artificielles entourant les habitations humaines où vivent les populations de vecteurs associées aux animaux domestiques et synanthropes (cycle péri-domestique) ; le troisième se situe à l'intérieur des habitations impliquant des triatomes, des Hommes et des animaux domestiques (cycle domestique) (Brenière *et al*, 2012).

La structure de la population de *T.cruzi* a été explorée à différents niveaux et a mis en évidence une grande diversité intra spécifique génétique et phénotypique du parasite. Cela a permis de progresser dans son histoire

évolutive, son éco-épidémiologie, ses relations avec les hôtes et les vecteurs et la possibilité d'aborder les aspects de la virulence et de la pharmacorésistance (Zingales, 2017).

Le consensus pour la nomenclature intraspécifique de *T. cruzi* a été proposé en 2009 par un comité d'experts et a reconnu six lignées génétiques ou **unités de typage discrètes (DTU)** appelées **TcI à TcVI** (Zingales et al, 2012). Une autre DTU associée aux chauves-souris a été reconnue plus tard et nommée **Tcbat** (Lima et al, 2015). TcI et TcII sont les plus anciennes et TcV et TcVI ne seraient que des hybridations de TcIII et TcIV (Zingales et al, 2012).

TcI est la lignée avec la plus grande hétérogénéité génétique ce qui peut expliquer qu'elle soit répartie à travers les Amériques. Elle est omniprésente dans le cycle sylvatique et l'infection humaine est répandue dans le nord de l'Amérique du Sud, en Amérique centrale et au Mexique.

TcII prédomine dans les régions du sud et du centre de l'Amérique du Sud. Elle est principalement isolée dans les cycles de transmission domestiques. Chez l'Homme, la lignée est très abondante dans le centre et l'est du Brésil. Sa capacité d'extension est moins élevée que TcI.

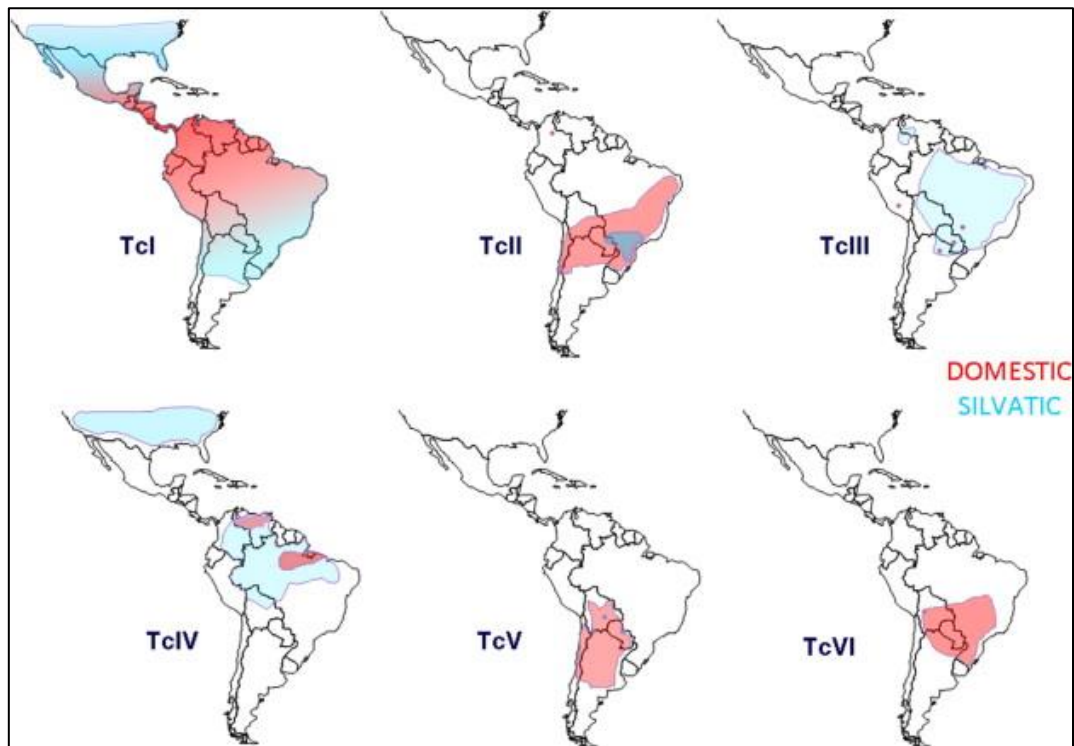
TcIII est principalement associée au cycle sylvatique du nord-est du Venezuela à l'Argentine avec le tatou comme réservoir préférentiel.

TcIV est aussi associée au cycle sylvatique en Amérique du Nord (raton laveur) et du Sud (primates et coatis). C'est l'agent pathogène secondaire au Venezuela.

TcV et **TcVI** sont clairement associés à la maladie de Chagas dans les pays du sud de l'Amérique du Sud.

Tcbat est associée principalement aux chauves-souris du Brésil et présente une faible virulence pour l'espèce humaine.

Figure 1-9 Répartition géographique approximative des DTU de *T. cruzi* dans les cycles de transmission domestiques et sylvatiques (Zingales *et al*, 2012)



Cette répartition géographique a permis de mettre en avant que les TcI sont principalement situées au Nord de l'Amazonie alors que les lignées TcII à TcVI se répartissent surtout dans les pays du Cône sud. Au niveau pathologique, il a été observé que toutes les souches étaient responsables de lésions cardiaques dans la forme chronique de la maladie de Chagas. Cependant les lésions digestives étaient rares au nord de l'Amazonie ce qui suggéra que les souches TcII, Tc V et TcVI provoquaient des atteintes cardiaques et digestives (Zingales, 2017). Toutes les souches peuvent être la cause d'infections congénitales à l'exception de TcIV qui n'a pas encore été retrouvé pour ce type de transmission (Zingales, 2012).

1.4. Description du vecteur

Les vecteurs de *T. cruzi* sont des punaises appartenant à l'ordre des Hémiptères et à la famille des Reduviidae, elle-même composée de 24 sous-familles. Seule la sous-famille des triatominae présente un régime hématophage et constitue le vecteur de la maladie de Chagas. La classification actuelle des triatominae repose sur celle établie par Lent et Wygodzinsky (1979) basée sur le caractère morphologique des insectes. Cependant, les comparaisons des caractères cytogénétiques et le séquençage de l'ADN génomique remettent en cause l'approche de cette classification. De ce fait, de nouvelles classifications ont été établies dans les années 2000 (Galvao *et al*, 2003), (Schofield et Galvao 2009), (Abad-Franch *et al*, 2009) et ont été résumées par Galvao et Paula (2014).

Tableau 1-1 Classification taxonomique de la sous famille triatominae basée sur la morphologie (Galvao et Paula 2014)

Sous-famille	Tribu	Genre	Nombre d'espèces
Triatominae	Alberproseniini	<i>Alberprosenia</i>	2
	Bolboderini	<i>Belminus</i>	8
		<i>Bolbodera</i>	1
		<i>Microtriatoma</i>	2
		<i>Parabelminus</i>	2
		<i>Cavernicola</i>	2
	Rhodniini	<i>Psammolestes</i>	3
	Triatomini	<i>Rhodnius</i>	19
		<i>Dipetalogaster</i>	1
		<i>Eratyrus</i>	2
		<i>Hermanlenticia</i>	1
		<i>Linshcosteus</i>	6
		<i>Meccus</i>	6
		<i>Mepraia</i>	3
		<i>Nesotriatoma</i>	3
		<i>Panstrongylus</i>	14
	<i>Paratriatoma</i>	1	
	<i>Triatoma</i>	72	
Total	18	148	

Les triatominae comptent 148 espèces regroupées en 18 genres et 5 tribus (Tableau 1-1) et se distinguent des autres Reduviidae par leur hémato-phagie et leurs caractères associés. La répartition des triatominae s'étend approximativement du Sud des États-Unis au nord de l'Argentine (entre le 46°N et le 46°S) (Schofield et Galvao, 2009). Cependant, un groupe de 7 espèces apparenté au genre *Triatoma* est retrouvé en Asie du Sud-est ainsi que le genre *Linshcosteus* qui est retrouvé exclusivement en Inde (Bargues, Schofield et Dujardin, 2010).

Les différentes espèces de triatominae ont accumulé un large éventail de noms communs en fonction des régions où elles ont été décrites (kissing bug aux USA, vinchuca en Bolivie ou encore barbeiro au Brésil) (Schofield et Galvao, 2009).

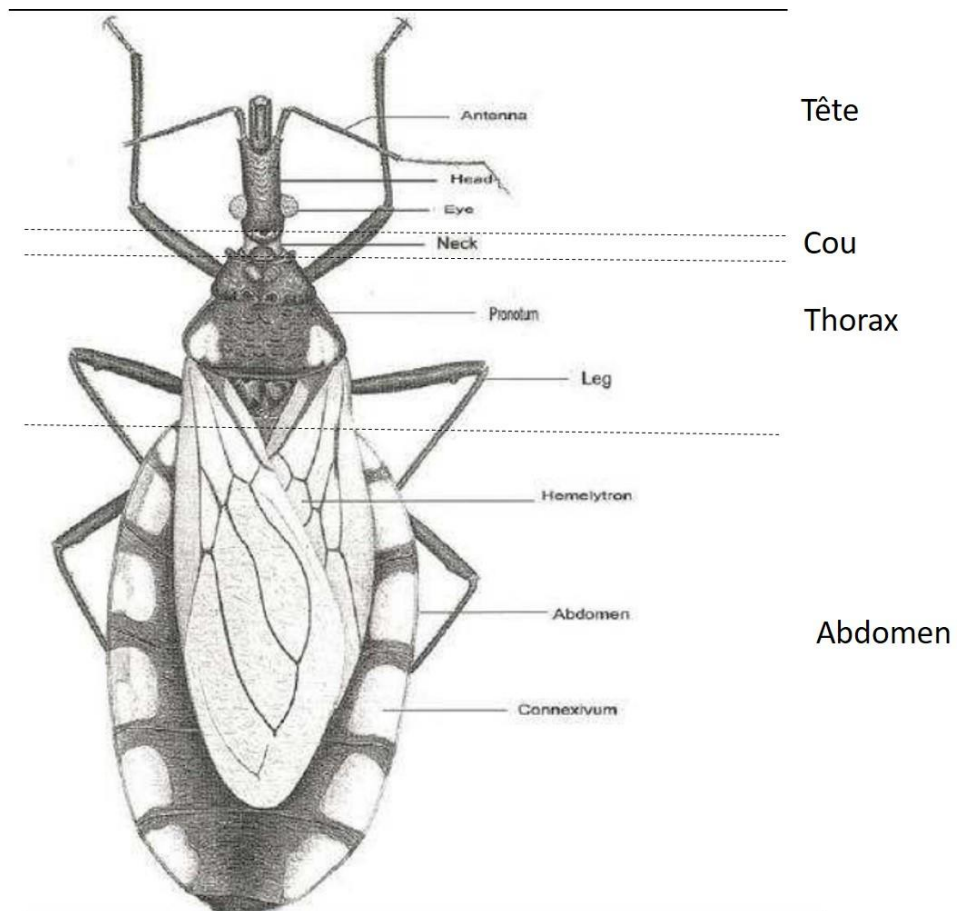
La plupart des espèces de triatominae occupent principalement des habitats sauvages, comme les nids d'oiseaux ou les terriers de rongeurs, offrant un abri contre les conditions climatiques parfois extrêmes et un accès facile à une source de sang. Ces espèces sont dites sylvatiques ou enzootiques. Néanmoins, certaines espèces peuvent coloniser des habitats péri-domestiques (poulaillers, écuries, niches) et domestiques (murs des maisons fissurés). La présence domestique des triatominae est d'une importance primordiale dans la dynamique de transmission de la maladie (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000). En théorie, toutes les espèces sont

capables de transmettre le trypanosome mais peu ont une importance épidémiologique. Les principales espèces vectrices de la maladie de Chagas sont celles qui ont réussi à coloniser les habitations et sont regroupées au sein de 3 genres : *Triatoma*, *Rhodnius* et *Panstrongylus* (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000).

1.4.2. Morphologie

Appartenant à la classe des Insectes, les triatominae sont composés d'un exosquelette, d'un corps divisé en trois segments (tête, thorax et abdomen), d'une paire d'antennes segmentées, de deux yeux, de trois paires de pattes (en général) et d'une ou deux paires d'ailes (en général) (Figure 1-10). Les *Triatominae* présentent aussi une paire d'ailes semi-membraneuses recouvrant une seconde paire d'ailes complètement membraneuse ainsi que des pièces buccales formant une trompe robuste (de l'ordre du centimètre) caractéristiques de l'ordre des Hémiptères. L'aspect hétérogène des ailes antérieures qui possèdent une partie proximale de forme triangulaire sombre et chitinisée et une partie distale claire et semi transparente, est caractéristique du sous-ordre des hétéroptères auxquels appartiennent les triatominae. Finalement, les triatominae appartenant à la famille des Reduviidae porte les caractéristiques morphologiques suivantes : un cou distinct, un sillon stridulatoire sur la face inférieure du prosternum (à l'exception du genre *Linshcosteus* et de l'espèce *Cavernicola pilosa*) et un hémélytre dont la partie membraneuse possède 2 cellules allongées. (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000), (Witham 2008).

Figure 1-10 Morphologie externe générale d'un triatominae (d'après Jurberg et Galvao 2006)



Pour distinguer un triatominae adulte hématoophage des autres Reduviidae phytophages ou prédateurs, un examen du profil de la trompe ou rostre est requis. En effet, chez les triatominae, cet appendice est relativement droit, effilé et se compose de 3 segments (chez les prédateurs on retrouve ces 3 segments mais le rostre est courbé alors que chez les phytophages, on ne retrouve que 4 segments). Plus généralement, ce sont la tête et le thorax qui permettent de distinguer les triatominae des autres sous-familles de Reduviidae.

- **La tête** est quasiment deux fois plus longue que large (ou au moins aussi longue).

Les antennes sont formées de 4 segments et latéralement insérées sur des pédoncules antennifères. Les deux ocelles, organes qui captent les variations de lumières sont toujours présents et disposés près des yeux. L'appareil buccal est du type piqueur-suceur. Les mandibules et les maxilles sont transformées en stylets perforants et coulissent dans une gouttière labiale appelée rostre. Au repos, les pièces buccales sont protégées sous l'insecte, dans l'axe de symétrie du corps et leur extrémité se loge dans un sillon situé entre la première paire de pattes. Lors de la piqûre, les pièces buccales vont pénétrer dans la couche superficielle cutanée. Les deux maxilles vont s'accrocher dans un vaisseau sanguin par l'extrémité croché de l'un et barbelé de l'autre. Au

milieu des stylets maxillaires se trouvent deux espaces canaliculaires superposés qui servent à l'adduction des aliments vers la bouche et à la conduction salivaire. Les deux mandibules barbelées droite et gauche sont situées de chaque côté des maxilles. Le rostre est composé de 3 segments. Le segment 3 est capable de se dresser lorsque le rostre est déployé assurant ainsi le caractère hématophage des *Triatominae*.

- Le thorax est divisé en 3 parties : le prothorax, le mésothorax et le métathorax.

Le mésothorax est prolongé par le scutellum visible en vue dorsale. Le métanotum (sclérites du métathorax dorsal), recouvert par le scutellum et les ailes, n'est pas visible quand l'insecte est au repos (Lent et Wygodzinsky, 1979), (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000).

Parmi les glandes exocrines retrouvées chez triatominae, les glandes de Brindley ont une fonction défensive et les glandes métasternales sécrètent des composés qui facilitent la communication sexuelle entre les triatominae adulte (Schofield et Upton 1978, Schofield 1979).

Les ailes et les pattes sont reliées au thorax. Elles ne possèdent pas de caractéristiques propres aux triatominae. Cependant les ailes, reliées au mésothorax, ne sont présentes qu'au stade adulte du cycle biologique du triatome. Les ailes antérieures, ou hémélytres, sont disposées en ciseaux sur le schéma du triatominae alors que les ailes postérieures repliées en dessous ne sont pas visibles. Les pattes sont le plus souvent dépourvues d'épines. Ce caractère, présent chez les hémiptères prédateurs, aurait été perdu au fil du temps au profit de l'hématophagie (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000).

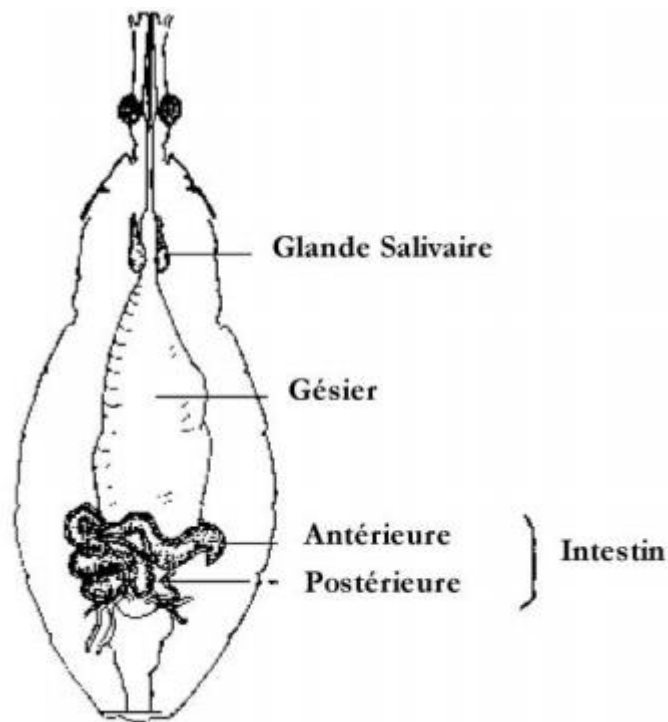
- L'abdomen contient la majorité des organes internes dont l'appareil digestif, l'appareil reproducteur et l'appareil respiratoire.

Deux glandes salivaires sont retrouvées de chaque côté de la partie antérieure du tube digestif. Elles sécrètent diverses substances anticoagulantes, anti-histaminiques et anti-sérotonine servant à faciliter la digestion du sang, l'écoulement du sang à travers le tube digestif, à guider les maxillaires dans les vaisseaux sanguin de l'hôte et à rendre la piqûre indolore (Witham, 2008).

Le tube digestif est divisé en deux parties :

- La partie antérieure, appelée gésier, servant au stockage du sang, à la résorption de l'eau, à l'hémolyse des globules rouges et à la glycolyse.
- La partie postérieure, ou intestin, ayant un rôle dans la sécrétion d'enzymes digestives et l'absorption (Garcia, 1987).

Figure 1-11 Description de l'appareil digestif de *Rhodnius prolixus* (Garcia, 1987)



1.4.3. Différenciation des différentes espèces

Les triatominae adultes se différencient des nymphes (stade qui précède la forme adulte) par la présence d'ailes, d'ocelles et d'organes génitaux bien développés. En règle générale, la taille, la couleur, la forme du corps et particulièrement de la tête suffisent à identifier les différentes espèces. *Alberprosenia goyovargasi* est la plus petite, ne mesurant que 0,5 cm tandis que *Dipetalogaster maximus* peut mesurer jusqu'à 4,4cm. Par ailleurs, les femelles sont plus grandes que les mâles (Jurberg et Galvao, 2006). Les triatominae peuvent revêtir différentes couleurs dont le noir, le brun, le jaune, l'orange et le rouge. Toutefois, ce critère utilisé seul n'est pas suffisant pour déterminer précisément une espèce. Les couleurs peuvent notamment varier à la mort de l'individu (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000)

L'insertion des antennes sur la tête permet de séparer aisément les 3 principaux genres vecteurs de la maladie de Chagas. Elle est proche de l'apex chez *Rhodnius*, proche des yeux chez *Panstrongylus* et à distance égale des yeux et de l'apex de la tête pour *Triatoma* (Berenger et Pages, 2007).

1.4.4. Cycle biologique

Le cycle biologique des Triatominae se divise en trois parties : l'œuf, 5 stades nymphaux (stades nommés de I à V) et l'adulte (Lent et Wygodzinsky, 1979).

La copulation entre un individu mâle et femelle s'effectue avec le mâle en position dorso-latérale sur la femelle et dure entre 5 et 15 minutes. Les œufs sont déposés entre 10 et 30 jours après l'accouplement et l'éclosion se produit 10 à 40 jours après la ponte. Ils sont blancs et s'obscurcissent avec le développement de l'embryon. La femelle pond en moyenne 600 œufs durant sa vie mais ce nombre varie en fonction de l'espèce, de la nourriture disponible, de la température et de l'humidité du milieu extérieur (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000).

Les nymphes ont une morphologie assez proche les unes des autres (Witham, 2008). Le caractère hématophage se retrouve à tous les stades. La transition entre les différents stades nymphaux jusqu'à l'adulte nécessite un repas sanguin complet. Le repas dure plusieurs minutes (environ 20 minutes pour un adulte ou une larve de stade V). Les fréquences des repas sont assez rapides, entre 4 et 9 jours mais l'insecte peut jeûner pendant des mois si les conditions lui sont défavorables (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000)

La durée du cycle varie de quelques mois (*Rodhnius prolixus*) à 1 ou 2 ans (*Triatoma dimidita*, *Panstrongylus megistrus*) et la durée de vie d'un adulte peut dépasser 2 ans. A l'instar de la variation du nombre d'œufs pondus, la durée du cycle dépend de plusieurs facteurs (espèce, humidité, température...) (Lent et Wygodzinsky, 1979). La vitesse du cycle dépend aussi de la capacité pour le triatominae à prendre un repas complet sans être interrompu. Les chances de réussite sont augmentées du fait que le triatominae pique le plus souvent l'Homme ou l'animal lorsqu'il est endormi et que sa piqûre n'est pas douloureuse (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000).

L'habitat de l'Homme confère aux espèces domestiques plusieurs avantages dont la stabilité du lieu et une source de sang à proximité. Le triatominae possède deux pics d'activité : Au crépuscule pour la recherche de nourriture et à l'aube pour chercher un lieu de repos. Il reste immobile le jour (phase d'ataxie) dans ses cachettes comme les fissures des murs, entre les cadres et le mur, dans les couvertures, ou les toits de palme des habitations précaires (Schofield, Diotaiuti et Dujardin, 1999). La nuit il quitte sa cachette pour s'alimenter et s'oriente via ses chémorécepteurs attirés par le dioxyde de carbone et les composants dégagés par l'haleine humaine (Wiesinger, 1956), (Mayer, 1968), (Zeledon et Rabinovich, 1981).

Les espèces sylvatiques et péri-domestiques vivent dans des habitats variés comme les poulaillers, les terriers de petits mammifères, les nids d'oiseaux ou les creux d'arbres (Berenger et Pages, 2007)

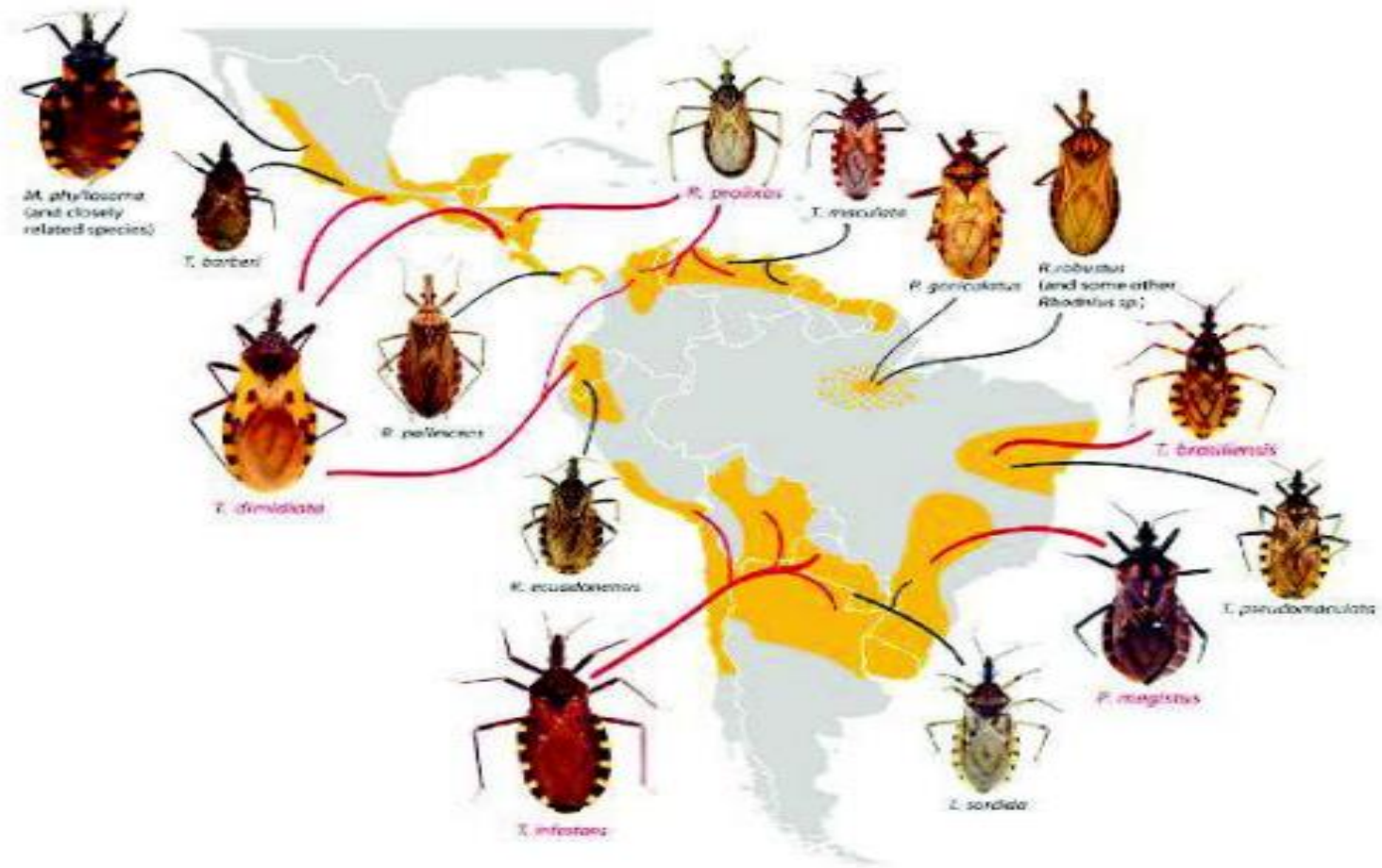
1.4.5. Déplacement

Le déplacement des triatominae s'effectue de façon **active** ou **passive**.

- **Active** : Les adultes sont les seuls à posséder des ailes. Cependant le vol requiert beaucoup d'énergie et les distances parcourues par ce moyen de locomotion sont faibles (quelques centaines de mètres). Lorsque la punaise est dérangée elle se déplace le plus souvent en marchant. Les nymphes ne possédant pas d'ailes le déplacement s'effectue en marchant aussi (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000).
- **Passive** : c'est le mode principal de déplacement. Ceci s'explique par leur dépendance de plus en plus proche avec l'hôte. Les œufs pondus sont susceptibles de s'accrocher aux objets de l'hôte (valises, meubles) ou à l'hôte lui-même et suivent ainsi le mouvement des populations (Dujardin, 1998).

1.4.6. Principales espèces vectrices de la maladie de Chagas

Figure 1-12 Répartition géographique des principaux vecteurs de la maladie de Chagas (Telleria et Tibayrenc, 2017)



En théorie, toutes les espèces de triatominae sont capables de transmettre le parasite. Cependant, il n'y aurait qu'entre 10 et 15 espèces susceptibles de jouer un rôle dans la propagation de la maladie de Chagas (Telleria et Tibayrenc, 2017). Afin de jouer un rôle majeur dans la transmission, les vecteurs doivent posséder les caractéristiques suivantes :

- Adaptation à l'environnement humain
- Un haut degré d'anthropophilie
- Une large distribution géographique
- Un temps de défécation court après le repas sanguin sur l'hôte.

Ainsi, les 5 espèces les plus importantes d'un point de vue épidémiologique, représentées en rouge sur la figure ci-dessus (Figure 1-12) se nomment : *Triatoma infestans*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma brasiliensis*, *Rhodnius prolixus* et *Panstrongylus megistus*.

1.4.6.1. *Triatoma infestans*

Triatoma infestans est le vecteur le plus important de *T. cruzi* à l'Homme et l'espèce domestique la plus ancienne. Jusqu'en 1990 et le début de la lutte anti-vectorielle, il occupait 6 millions de km² réparti dans sept pays d'Amérique du Sud et était responsable de plus de la moitié des personnes touchées par la maladie. Il pouvait coloniser des régions climatiques très différentes allant des régions montagneuses du Pérou aux plaines tempérées de l'Argentine (WHO, 2002). Aujourd'hui sa distribution géographique se restreint à moins d'un million de km² et il est surtout présent dans la région du Gran Chaco (sud de la Bolivie, nord-ouest du Paraguay et nord de l'Argentine) et dans de nombreuses villes de Bolivie (Schofield, Jannin et Salvatella, 2006).

Son habitat est à la fois domestique (dans les toits de chaume ou de paille, les fissures des murs), péri-domestique (niches, poulaillers) et sylatique (dans les trous d'arbres ou sous des amas de roches).

La transmission du parasite nécessite la prise d'un repas sanguin sur l'hôte dans de bonnes conditions. La piqûre de *Triatoma infestans* est moins irritante que la piqûre de *Rhodnius prolixus* et le mécanisme d'aspiration est plus rapide. Ainsi, les colonies de *Triatoma infestans* se développent plus et peuvent déplacer d'autres espèces qui pourraient vivre à proximité.

Sa capacité d'adaptation aux divers climats, sa relation ancienne avec l'Homme et sa migration passive sont probablement les causes de son succès domiciliaire. En revanche, son extrême adaptation aux habitations humaines a aussi abouti à une plus grande fragilité rendant possible son élimination dans les zones où il sévit (WHO, 2002).

Figure 1-13 *Triatoma infestans* (Noireau, Diosque et Jansen, 2009)



1.4.6.2. *Rhodnius prolixus*

Rhodnius prolixus est un vecteur important de *T. cruzi* pour une grande partie de l'Amérique latine. Sa répartition géographique s'étend du Mexique au nord de l'Amérique du Sud.

Son association avec l'Homme est ancienne et comme *Triatoma infestans*, il peut coloniser les habitations et se loger dans les feuilles de palmiers des toits. Cette position aide à la transmission du parasite via les déjections qui tombent sur les personnes endormies. Cette espèce se retrouve dans diverses niches sylvatiques associées aux mammifères, aux oiseaux ou aux reptiles qui vivent dans les palmiers. Le remplacement des feuilles de palmiers sur les toitures des habitations précaires a contribué à la domestication de l'espèce (WHO, 1991). Son étroite relation avec les nids d'oiseaux favorisent la dispersion de l'espèce. En effet, les œufs se collent à la peau et aux plumes des oiseaux et vont suivre leur déplacement (WHO, 2002).

Le cannibalisme et la coprophagie sont des phénomènes bien connus chez cette espèce. De plus, les nymphes sécrètent une phéromone dans leurs déjections (chez *Triatoma infestans* également). Ces trois mécanismes facilitent la transmission de *T. cruzi* et contribuent au maintien du parasite entre les différents spécimens de l'espèce (Whitham, 2008)

Figure 1-14 *Rhodnius prolixus* (ANOFEL, consulté le 15/03/2016)



1.4.6.3. *Panstrongylus megistus*

Panstrongylus megistus se situe principalement dans le sud-est du Brésil et dans certaines régions d'Argentine, du Paraguay et de l'Uruguay. L'espèce a besoin d'un taux d'humidité de 60% pour se reproduire ce qui réduit sa distribution. Son habitat est principalement sylvatique et en association avec les rongeurs et les opossums (Lent et wygodzinsky, 1979) Cependant, le déboisement et l'impact de l'Homme sur la forêt ont modifié l'habitat de cette espèce. Les campagnes de lutte contre *Triatoma infestans* domiciliaire au Brésil ont laissé une niche domiciliaire vide et permis à *Panstrongylus megistus* de coloniser les habitations même si celui-ci est peu anthropophile (Whitham, 2008).

Figure 1-15 *Panstrongylus megistus* (ANOFEL, consulté le 23/03/2016)



1.4.6.4. *Triatoma brasiliensis*

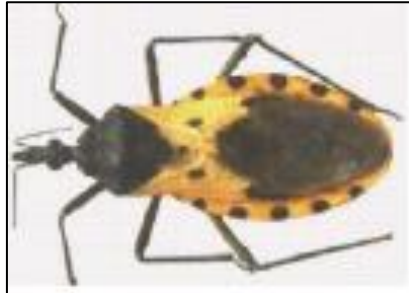
Cette espèce est très sensible à l'infection par *T. cruzi* et n'est présente que dans les régions arides du Nord-est du Brésil où elle représente un vecteur important. Elle est d'origine sylvatique en association avec les oiseaux mais le déboisement et les tentatives d'éradication de *Triatoma infestans* dans les habitations ont amenés l'espèce à coloniser les espaces domestiques et péri-domestiques (WHO, 1991). *Triatoma brasiliensis* est particulièrement agressif et peut même piquer ses hôtes en journée (Soares *et al*, 2000).

Figure 1-16 *Triatoma brasiliensis* (Carcavallo *et al*, 1998)



1.4.6.5. *Triatoma dimidiata*

Figure 1-17 *Triatoma dimidiata* (ANOFEL, consulté le 23/03/2016)



Triatoma dimidiata est réparti du nord de la côte pacifique du Mexique au Nord du Pérou. Il préfère les climats secs et tempérés passe facilement entre les écotopes sylvatique, domestique et péri-domestique (Dujardin, Schofield et Panzera, 2000). Il est associé aux terriers d'opossums, aux troncs d'arbres et aux rochers dans la nature. Il est associé à beaucoup d'animaux domestiques et contrairement aux autres triatomes, il peut se cacher dans les planchers des maisons. Sa capacité à coloniser tous les habitats rend son élimination difficile et contribue au maintien de la transmission parasitaire en la ré-infestation potentielle du logement (Quiros-Gomez *et al*, 2017).

1.4.6.6. *Autres espèces*

En plus de ces vecteurs principaux, d'autres espèces de Triatomes présentent des tendances synanthropiques. En fonction de leur répartition géographique, de leur capacité à coloniser des structures artificielles et de leur capacité vectorielle, ils sont nommés espèces secondaires ou candidats vecteurs. Ces espèces peuvent coloniser les habitations en l'absence d'espèces primaires ou construire des colonies dans l'espace péri-domestique. L'introduction de l'Homme dans l'habitat des espèces sauvages rend la transmission possible par une multitude d'espèces (Noireau, Diosque et Jansen, 2009).

1.5. Réservoirs naturels

A l'origine, la maladie de Chagas était une zoonose qui impliquait des triatomines et des mammifères sylvatiques dans des milieux naturels où l'Homme et les animaux domestiques étaient absents. Les diverses actions de l'Homme sur l'environnement (forte urbanisation des milieux naturels, installation dans les zones rurales, changement dans les biotopes naturels, déforestation...) ont permis à la maladie de se propager dans des sites domestiques et péri-domestiques (Berenger et Pages, 2007).

Les humains représentent le réservoir domestique le plus important de *T. cruzi*. Les animaux domestiques comme les chiens et les chats jouent aussi un rôle important dans la dynamique de transmission. D'autre part, il a été montré que les animaux synanthropiques (chèvres, cochons, moutons, rats, souris) sont naturellement infectés par le parasite contribuant ainsi à sa dispersion dans le réservoir domestique.

La proportion de réservoirs infectés varie en fonction de la situation épidémiologique et dépend de la densité de triatomines présents. Dans la nature, plus de 180 espèces ou sous-espèces sont susceptibles d'être infectées par le parasite. Les réservoirs sauvages d'importance épidémiologique comprennent les édentés (tatous, paresseux, fourmiliers), les marsupiaux (opossum), les chiroptères (chauve-souris) et les rongeurs. L'opossum et le tatou jouent un rôle crucial dans l'épidémie. En raison de leurs habitudes et des conditions locales favorables (déforestation, labour, introduction de l'homme dans leur habitat naturel), ces animaux jouent un rôle important dans la relation entre les cycles sylvatiques, domestiques et péri-domestiques de la transmission du parasite (WHO, 2002)

Les oiseaux, les reptiles et les amphibiens sont réfractaires à l'infection grâce à aux macrophages présents dans leur sang qui lysent le parasite. Cependant, ils constituent des sources d'alimentation importantes pour les triatominae et maintiennent ainsi via l'hébergement du vecteur les parasites dans les milieux sauvages et péri-domestiques (Noireau, Diosque et Jansen, 2009)

1.6. Modes de transmission

Nous avons vu que la maladie de Chagas se transmettait par les triatominae. Bien que cette voie de transmission prédomine dans une grande partie de l'Amérique latine, il existe plusieurs façons de contracter la maladie. En effet, le parasite peut se transmettre par transfusion sanguine ou transplantation d'organes, par voie orale et congénitale. D'autres cas sporadiques de transmission ont été rapportés lors d'accidents de laboratoire ou lors de manipulation de matériels souillés chez les toxicomanes (Lafargue, 2014)

Un espace clos très infesté comme le sont certaines habitations et une mauvaise ventilation rendent la transmission par aérosol au niveau de la muqueuse nasale possible.

En milieu urbain, la transmission vectorielle est moins présente et la contamination se fait plutôt par transfusion sanguine et de verticalement de la mère à l'enfant. Cependant la transmission au cours de l'allaitement est très peu probable sauf si la mère présente des lésions au niveau du sein.

1.6.1. Transmission vectorielle

Elle se produit exclusivement dans les zones d'endémies et reste le mécanisme principal des nouvelles infections humaines (Bern *et al*, 2011). La transmission s'effectue aux humains et aux animaux via les triatominae au cours de 3 cycles qui se chevauchent : domestique, péri-domestique et sylvatique (Deane, 1964).

La transmission transcutanée n'est possible que si l'insecte dépose ses excréments sur le mammifère. L'intervalle de temps entre la piqûre et la défécation varie en fonction du Triatome, de la température et la souche de *T.cruzi* (Lent et Wygodzinsky, 1979). Les trypanostigotes métacycliques sont déposés sur la peau et pénètre dans le corps humain via la lésion provoquée par la piqûre, la conjonctive intacte ou d'autres muqueuses (Bern *et al*, 2011). La probabilité de contracter la maladie par contact avec un triatome infecté est d'environ 1 sur 1000.

Historiquement, la transmission et la morbidité étaient concentrées aux zones rurales où les mauvaises conditions de logement favorisaient l'infestation vectorielle. Cependant, les programmes de lutte anti-vectorielle ont considérablement réduit la transmission dans les zones rurales et la migration a amené des personnes infectées dans des villes à l'intérieur et à l'extérieur de l'Amérique latine. La culture agricole à proximité des réservoirs de *T.cruzi* et les transfusions ont permis de nouveaux modes de transmission de la maladie de Chagas (Bern *et al*, 2011).

1.6.2. Transmission par transfusion sanguine

La transmission transfusionnelle a été documentée pour la première fois en 1952 (Pedreira de Freitas *et al*, 1952). Cette voie de transmission joue un rôle majeur dans les pays non endémiques et possède un rôle croissant dans les pays endémiques (Perez-Molina et Molina, 2018). Entre 2001 et 2011, sur environ 900 000 échantillons de sang, plus de 20 000 cas d'infections à *T.cruzi* liés à la transfusion ont été signalés (Sasagawa *et al*, 2014). Jusqu'en 2013, huit cas de transmission par transfusion ont été identifiés au Canada et aux Etats-unis (Fearon *et al*, 2013).

La maladie de Chagas transfusionnelle dépend de plusieurs facteurs épidémiologiques comme le niveau de parasitémie du donneur, le nombre et le volume de transfusions reçues, le temps écoulé entre la collecte de sang et la transfusion, l'état immunologique du receveur etc. Dans les années 1980, les estimations rapportaient que le risque de développer la maladie suite à une transfusion sanguine du parasite allait de 10 à 20% (WHO, 2002).

Le parasite peut survivre à une température de 4°C pendant 250 jours dans les produits dérivés du sang. Le risque de transmission semble être plus élevé pour une transfusion de plaquettes que pour les autres composants sanguins (Rassi et Marin-Neto, 2010).

Bien que considérée autrefois comme le deuxième mode d'infection le plus courant, la mise en œuvre des stratégies de dépistages sérologiques dans la majeure partie des pays endémiques, a permis de limiter voir d'éliminer le rôle de transfusion comme moyen de contracter la maladie (Antinori *et al*, 2017). La majeure partie des pays d'Amérique latine a instauré un dépistage de 100% des donneurs de sang ce qui a fait chuté la séroprévalence chez les donneurs de 7 à 0,6% entre 1970 et 2006. Il reste néanmoins des pays comme la Bolivie qui ne détecte pas systématiquement les donneurs (Liu et Zhou, 2015). Dans les régions non-endémiques le dépistage systématique a été initié par le Royaume-Uni en 1999, en 2005 pour l'Espagne et en 2009 pour la France.

1.6.3. Transmission par transplantation d'organes

Les receveurs non infectés qui reçoivent une greffe d'organes solides ou de moelle peuvent développer une infection à *T.cruzi* avec une probabilité différente selon l'organe greffé. En effet, les taux d'infection après une transplantation d'organe d'un donneur infecté semblent être plus faibles pour les receveurs de reins (0-19%) que pour les bénéficiaires du foie (0-29%) et les bénéficiaires cardiaques (75-100%) (Huprikar *et al*, 2013).

L'utilisation croissante de médicaments immunosuppresseurs pour prévenir le rejet des organes transplantés a augmenté le risque de transmission de *T.cruzi* par des greffes infectées (WHO, 2002).

Comme pour les transfusions sanguines, le risque de transmission par transplantation a augmenté dans les régions non-endémiques suite aux nombreux flux migratoires mais grâce au dépistage quasi systématique, ce mode de transmission est devenu rare.

1.6.4. Transmission congénitale

Selon une estimation récente de l'OMS (OMS, 2015), 1 125 000 femmes en âge de procréer sont infectées par *T.cruzi* en Amérique latine dont 50 % vivent au Mexique, en Argentine et en Colombie. Il existe des différences entre les pays mais on estime à 5% en moyenne la transmission materno-fœtale dans les zones endémiques (Howard *et al*, 2014). Les taux de transmission peuvent varier en fonction de la souche parasitaire, de la parasitémie de la mère et de la réponse immunitaire cellulaire à *T.cruzi*. En effet, une exposition prolongée au vecteur est associée à une diminution de la parasitémie et, par conséquent, à une diminution de la transmission congénitale (Kaplinski *et al*, 2015). L'infection congénitale peut survenir à la phase aiguë et à la phase chronique

de l'infection maternelle. Elle survient probablement le plus fréquemment au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres (infection prénatale) et lors de la délivrance (infection périnatale) (Cevallo et Hernandez, 2014).

Les mères infectées peuvent transmettre le parasite dans une, certaines ou toutes leurs gestations et peuvent également infecter une partie ou la totalité des frères et sœurs dans des accouchements multiples. La raison est encore inconnue à ce jour (Cevallo et Hernandez, 2014).

La co-infection maternelle par le VIH et *T.cruzi* entraîne une augmentation de la fréquence et de la sévérité de l'infection congénitale. L'infection est le plus souvent asymptomatique mais peut présenter un syndrome infectieux sévère responsable de 2 à 13% de la mortalité néo-natale (Lafargue, 2014).

A l'instar de l'évolution géographique des autres modes de transmission, l'infection congénitale ne se limite plus aux zones rurales mais se retrouve en ville et hors de l'Amérique latine (WHO, 2002).

En 2014, le nombre de cas de trypanosomiase congénitale a été estimé à 14 385 par an en Amérique latine, entre 66 et 638 par an aux Etats-Unis et entre 20 et 183 par an en Europe (Cevallos et Hernandez, 2014).

Le contrôle de la transmission congénitale s'effectue par un dépistage systématique pendant la grossesse pour détecter les mères qui sont infectieuses et risquent de transmettre l'infection au fœtus. Des tests sérologiques sont recommandés pour les femmes enceintes qui vivent dans les zones endémiques, qui vivent dans une zone non-endémique mais qui ont reçu une transfusion sanguine et qui vivent dans les zones non-endémiques mais qui ont vécu dans des zones d'endémie (Carlier *et al* 2011).

1.6.5. Transmission orale

Depuis quelques années, en zone endémique, le nombre d'infections à *T.cruzi* par ingestion de formes trypanomastigotes est en augmentation. La déforestation et l'augmentation de la luminosité dans les zones urbaines attirent les vecteurs et les réservoirs à proximité des plantations. Ainsi, la transmission se fait principalement via les aliments contaminés par les déjections des triatomes ou les déjections des animaux réservoirs de *T.cruzi* (rats, chiens, chats, tatous) (Ricardo-Silva *et al*, 2012).

En 2005, une épidémie a été enregistrée dans la région touristique de Santa Caterina au Brésil après l'ingestion de jus de canne à sucre. 25 cas ont été confirmés et 3 personnes sont décédées. Des restes de triatomes infectés se seraient mêlés au broyage de la canne à sucre lors de la préparation. (Steindel *et al*, 2008).

L'Homme peut aussi se contaminer avec des fruits contenant des sécrétions des animaux infectés ou par la viande issue de la chasse de ces animaux y compris lors du dépeçage.

Contrairement à la voie vectorielle, la transmission orale est caractérisée par un plus grand nombre de symptômes, de signes cliniques et une mortalité plus élevée. Cela est probablement dû à une pénétration supérieure au niveau de la muqueuse gastrique et à une quantité d'inoculum plus importante par voie orale. (Filigheddu, Gorgolas et Ramos, 2017)

1.6.6. Autres modes de transmission

Une transmission accidentelle peut se produire en laboratoire ou dans les hôpitaux suite à la manipulation de matériaux infectés (sang d'une victime, culture du parasite) par les techniciens, les médecins et les chercheurs. (WHO, 2002).

Enfin, l'échange de seringues souillées dans la population toxicomane représente un risque de contracter la maladie de Chagas par transmission du parasite via les voies veineuses.

2. Physiopathologie et diagnostic

2.1. Clinique de l'infection

Après contamination de l'organisme, le parasite se multiplie localement et gagne, par voie sanguine les organes cibles, et particulièrement les plexus nerveux, cardiaques et digestifs. La maladie de Chagas suit une évolution clinique en 2 phases (Pérez-Molina et Molina, 2018) :

- la phase aiguë qui se développe rapidement après l'infection,
- et la phase chronique pendant laquelle la maladie est dans un premier temps asymptomatique (forme silencieuse dite indéterminée) puis peut évoluer vers une forme symptomatique (ou appelée forme définie)

Dans la suite de cette partie, la description des phases aiguë et chronique est basée principalement sur les travaux récents de Pérez-Molina et Molina (2018) qui synthétisent les connaissances actuelles sur la maladie de Chagas.

2.1.1. Description de la phase aiguë

La phase aiguë débute dès lors que le parasite pénètre dans l'organisme, que ce soit par transmission vectorielle, sanguine, congénitale ou orale. La phase aiguë dure de 4 à 8 semaines et la parasitémie diminue considérablement à partir de 90 jours (Laranja et al, 1956), (Wegner et Rohwedder, 1972). La phase d'incubation, la gravité et les symptômes de la maladie sont variables selon le mode de transmission. La maladie de Chagas n'est détectée dans sa forme aiguë que pour 1 à 2% des cas avérés (WHO, 2002). La phase aiguë est sévère chez moins de 1 à 5% des patients avec des manifestations symptomatiques telles qu'une myocardite aiguë, un épanchement péricardique et une méningoencéphalite (risque de mortalité de 0,2 à 5,5%) (Laranja et al, 1956), (Pinto et al, 2008).

Les manifestations de la myocardite aiguë se caractérisent par les symptômes suivants : dyspnée d'intensité variable, tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques, hypotension artérielle, dysfonction ventriculaire et fibrillation auriculaire. Les cas les plus graves ont tendance à évoluer moins bien dans la phase aiguë que dans la phase chronique et nécessitent un traitement dans un contexte de soins intensifs (Dias, 2015).

- Cas d'une transmission vectorielle

La période d'incubation dure de 1 à 2 semaines (Perez-Molina et Molina 2018) et la phase aiguë entre 6 et 8 semaines. La trypanosomose aiguë est susceptible de toucher des individus de tout âge. Cependant, dans les régions endémiques, ce sont surtout les enfants de moins de 15 ans qui sont touchés dont la majeure partie a entre 1 et 5 ans. Le vecteur pique en général la nuit sur les personnes endormies et sa piqûre n'est pas douloureuse. Ainsi, il est possible de se faire piquer par plusieurs triatominae à la fois ce qui augmente les probabilités de transmission du parasite et les réactions d'hypersensibilité même si elles sont rares.

Lorsque le parasite pénètre dans l'organisme après une piqûre, une lésion cutanée appelée chagome peut se manifester. Le chancre d'inoculation ou chagome existe chez 25% des cas humains. Il peut se manifester sous forme d'érésipèle, de tuméfaction de la peau ou de plusieurs furoncles ou nodules sous-cutanés.

Lorsque la porte d'entrée du parasite se situe au niveau de l'œil et des paupières, il se forme une cellulite périophtalmique, rouge, unilatérale, indolore avec œdème bipalpébral et une conjonctivite intense. Ce symptôme est appelé signe de romaña et apparaît après une période d'incubation d'environ 10 jours. Il est présent chez 90% des personnes infectées pour lesquelles le diagnostic de phase aiguë est établi (WHO, 1991).

Figure 2-1 photo d'un chagome (ANOFEL, consulté le 15/09/2017)



Figure 2-2 Signe de Romana (ANOFEL, consulté le 15/09/2017)



Au cours de cette phase aigüe, d'autres symptômes peuvent apparaître comme une fièvre persistante, une fatigue, une lymphadénopathie, une hépatomégalie, une splénomégalie, une éruption morbilliforme et des œdèmes. Dans de rares cas, une myocardite dans 2 à 3% des cas (surtout chez les enfants de moins de 2 ans) ou une méningoencéphalite peuvent se développer (WHO, 1991).

Néanmoins, dans la majorité des cas, la phase aigüe demeure asymptomatique et il est donc compliqué de la détecter à cette phase. Sous cette forme, la maladie est bénigne dans la plupart des cas (95-99%) (Pérez-Molina et Molina 2018).

- Cas d'une transmission orale

Après transmission orale du parasite, la période d'incubation peut varier de 3 à 22 jours. Les symptômes identifiés sont les suivants : fièvre, vomissements, œdème péri oculaire, dyspnée, myalgie, prostration, toux, splénomégalie, hépatomégalie, douleur thoracique, douleur abdominale, hémorragie digestive. Le risque de mortalité varie de 1 à 35%.

- Cas d'une transmission par transfusion sanguine ou par transplantation d'organes

Comme précédemment évoqué, lors d'une transfusion sanguine, un donneur infecté peut transmettre la maladie de Chagas au receveur. La période d'incubation peut s'étendre de 8 à 160 jours. Les caractéristiques cliniques sont similaires à celles des cas vectoriels, à l'exclusion des signes de la porte d'entrée. La plupart du temps, les personnes infectées sont asymptomatiques même si une fièvre est fréquemment décelée. Le risque de mortalité est variable et dépend de la gravité de la maladie de base.

La forme aiguë de la maladie peut aussi se développer par transmission du parasite après un don d'organes d'un donneur infecté. Les symptômes sont les mêmes que ceux décrits auparavant dans le cas d'une transmission par transfusion sanguine.

2.1.2. Description de la forme chronique

La phase aiguë se résout habituellement spontanément, après quoi les patients restent chroniquement infectés s'ils ne sont pas traités. La forme chronique de la maladie se caractérise par deux phases : la phase chronique indéterminée et la phase chronique symptomatique.

2.1.2.1. Phase indéterminée

Elle débute, en général, 2 à 3 mois après l'infection initiale et dure de 10 à 30 ans en moyenne (Perez-Molina et Molina, 2018). Environ deux tiers des patients resteront dans cette phase toute leur vie. La phase indéterminée possède un bon pronostic et se caractérise par plusieurs critères :

- Une positivité sérologique et/ou parasitologique pour la maladie
- Une absence de symptômes et/ ou de signes de la maladie
- Un électrocardiogramme normal
- Des études radiologiques du cœur, de l'œsophage et du côlon normaux

Bien qu'asymptomatique, cette phase est considérée comme une infection chronique car le parasite se divise et se multiplie en provoquant des lésions. La mort subite chez des patients en phase indéterminée peut survenir, montrant ainsi l'importance de considérer cette phase comme essentielle dans la prise en charge.

Lorsque l'ECG est normal, le pronostic des cas patients en phase indéterminée est similaire à celui de la population normale. Ainsi, des examens réguliers sont nécessaires dans la surveillance des patients à ce stade de la maladie.

Durant cette phase, les hôtes infectés représentent un réservoir important pour la survie et la multiplication du parasite (Dias *et al*, 2015).

2.1.2.2. Phase chronique symptomatique

Elle survient chez environ 30 à 40% des patients en phase indéterminée. Il existe une grande controverse sur les facteurs qui pourraient influencer l'évolution de la maladie de Chagas car certains patients progressent vers des formes sévères alors que d'autres restent asymptomatiques toute leur vie. Les facteurs de risques pour le développement des complications qui ont déjà été mentionnés dans la littérature sont : l'âge, le sexe, la population noire, l'activité physique intense, le niveau de parasitémie, la souche parasitaire, la gravité de la phase aiguë et les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires (Ribeiro et Rocha, 1998).

2.1.2.2.1. Forme cardiaque

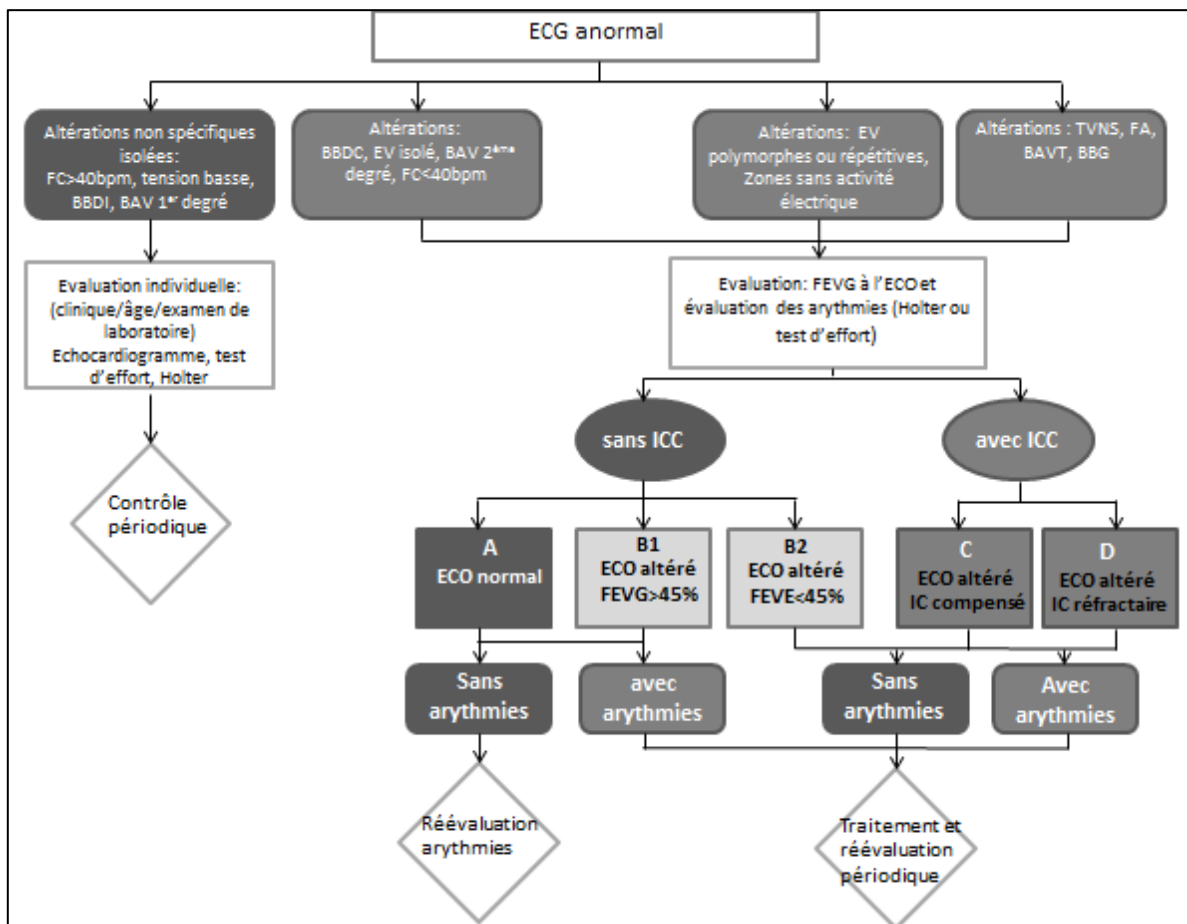
La cardiomyopathie chagasique chronique (CCC) est la manifestation clinique la plus répandue de la maladie de Chagas. Elle est responsable d'une forte charge de morbidité avec un grand impact médical sur le travailleur. Elle survient dans 14 à 45% des cas et représente 25% des cas de décès en phase chronique chez les adultes de 25 à 44 ans (Perez-Molina et Molina, 2018). Récemment, il a été consolidé que la pathogénèse de la lésion myocardique dépend de la persistance du parasite et de la réponse immunitaire indésirable à ce stimulus infectieux (Dias *et al*, 2015).

La CCC est définie comme la présence de modifications à l'ECG suggérant une atteinte cardiaque chez un individu symptomatique ou asymptomatique. Cet examen facilement accessible est utilisé comme un élément suggestif et diagnostique d'une CCC chez les personnes chroniquement infectées par *T.cruzi* (Ministère de la santé brésilien, 2005).

Parmi les caractéristiques les plus communes de la CCC, on retrouve des arythmies ventriculaires complexes en association avec des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, une insuffisance cardiaque, des événements thromboemboliques et une forte incidence de la mort subite (Bestetti et Mucillo 1997).

En utilisant les résultats de l'ECG, il est possible d'établir de manière simplifiée le degré d'atteinte cardiaque et l'évaluation des patients atteints de cardiomyopathie comme indiqué dans le schéma suivant :

Figure 2-3 Algorithme d'évaluation des patients atteints de CCC (Ministère de la santé Brésilien, 2005)



FC : fréquence cardiaque

BPM : battements cardiaques par minute

BBDI : bloc de branche droit incomplet (trouble de la conduction électrique du ventricule droit)

BBDC : bloc de branche droit complet (trouble de la conduction électrique du ventricule droit avec un élargissement des complexes QRS)

EV : extrasystole ventriculaire

BAV : bloc auriculo-ventriculaire (défaut de transmission électrique entre les oreillettes et les ventricules)

ECO : échocardiogramme

TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue

FA : fibrillation auriculaire

BAVT : bloc auriculo-ventriculaire total ou complet

BBG : bloc de branche gauche

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

ICC : insuffisance cardiaque congestive

Les lésions myocardiques dans la pathologie constituent un processus évolutif qui peut être classé en plusieurs stades selon les recommandations internationales adaptées à la maladie de Chagas (Tableau 2-1). L'échocardiographie permet de visualiser les lésions. Ce test non invasif et à faible coût présente une grande valeur pour l'évaluation de la CCC. L'analyse d'un enregistrement électrocardiographique de 24 heures (*Holter*) est recommandée en complément pour évaluer le pronostic de la CCC (Dias *et al*, 2015).

Tableau 2-1 Classification des stades de la CCC selon les recommandations internationales (Nunez *et al*, 2013)

Stades	Signes cliniques
A	Aucun symptôme d'IC et aucune maladie cardiaque structurelle (ECG et radiographie thoracique normaux)
B1	Patient asymptomatique avec des modifications à l'ECG (arythmies ou troubles de la conduction)
B2	Baisse de la FEVG chez des patients sans antécédents de symptômes d'IC
C	Dysfonctionnement du ventricule gauche et symptômes antérieurs ou actuels d'IC
D	Symptômes d'IC au repos, réfractaires à un traitement médical (classe III ou IV de la NYHA) nécessitant des interventions adéquates

En parallèle à la classification des stades d'évolution de la CCC, les experts utilisent une classification fonctionnelle des cardiopathies établie par la New-York Heart Association (NYHA). Elle permet d'organiser la prise en charge et d'évaluer le pronostic dans la CCC (Tableau 2-2).

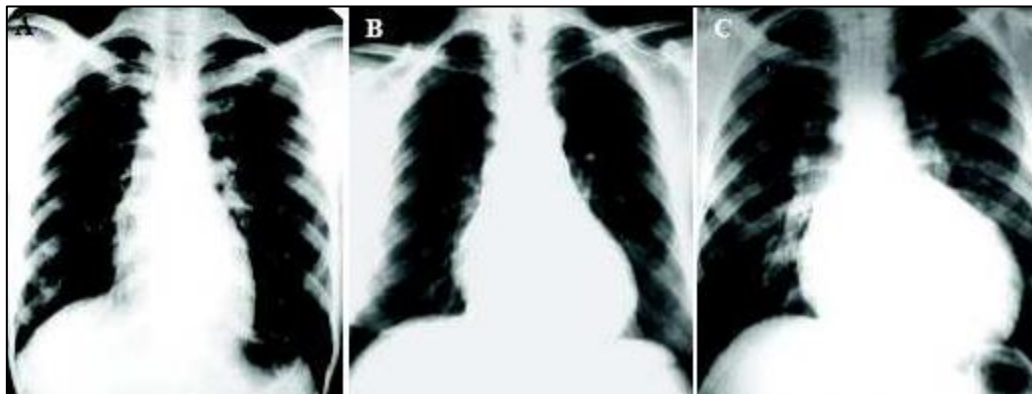
Tableau 2-2 Classification fonctionnelle de la NYHA pour la prise en charge dans la maladie de Chagas (American Heart Association, 2017).

Stades	Signes cliniques
I	Aucun symptôme et aucune limitation dans l'activité physique ordinaire (marche prolongée, montées d'escaliers etc...)
II	Symptômes bénins (essoufflement léger) et légère limitation dans l'activité physique ordinaire
III	Limitation marquée de l'activité physique ordinaire et limitation de la marche sur de courtes distances (20 à 100 mètres). Confort uniquement au repos
IV	Limitations sévères. Symptômes d'essoufflements présents au repos. Patients alités le plus souvent.

Une revue systématique des études pour évaluer le pronostic de la CCC a établi quatre variables pronostiques indépendantes :

- La classe fonctionnelle III et IV de la NYHA
- Une cardiomégalie à la radiographie
- Un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche
- Une tachycardie ventriculaire non soutenue à l'Holter.

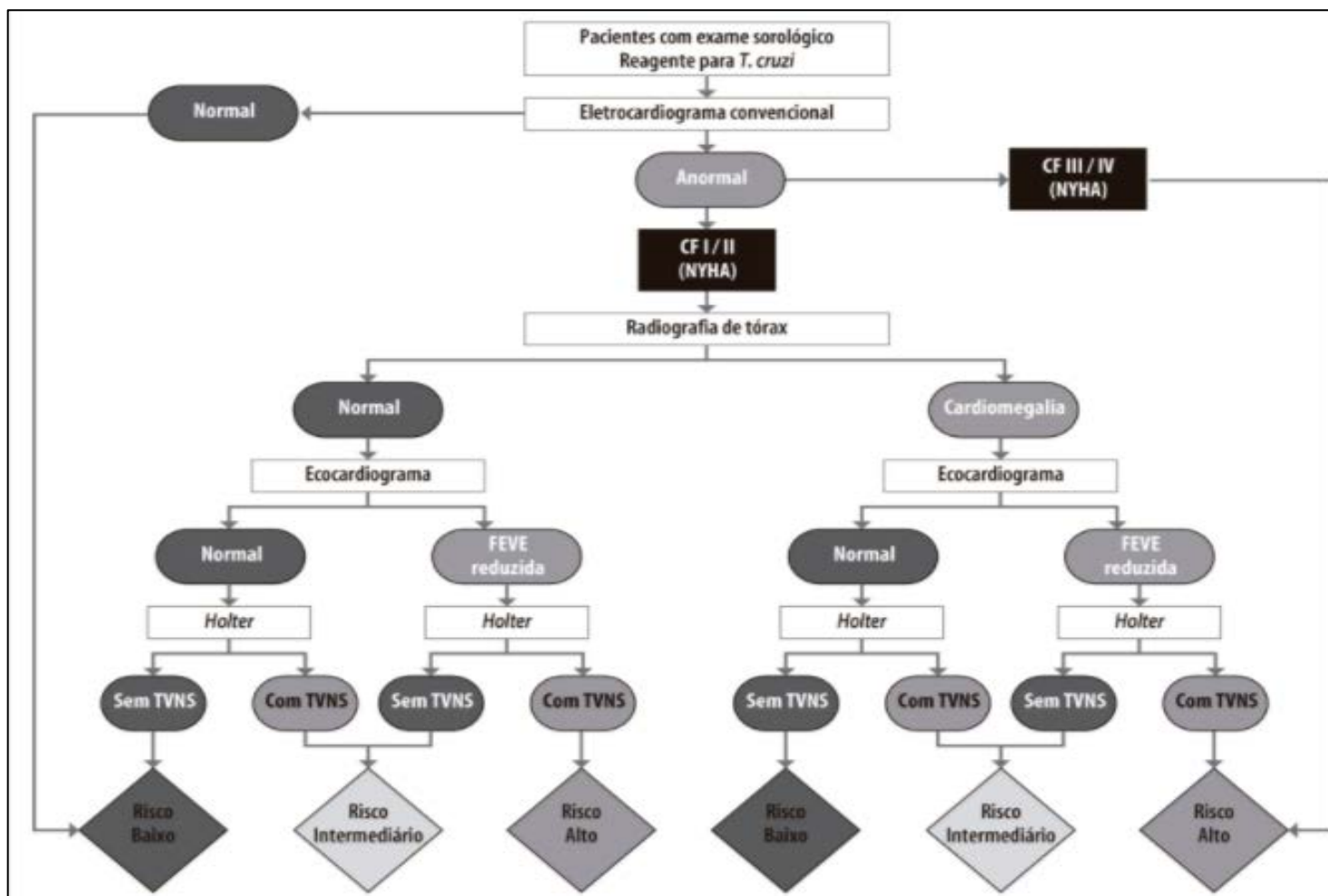
Figure 2-4 différents stades de la cardiomégalie (Perrette, 2017)



Le cliché A montre un patient au stade B sans cardiomégalie. Le cliché B révèle une cardiomégalie modérée alors qu'une cardiomégalie sévère est représentée sur le cliché C (Perrette, 2017).

En utilisant les quatre variables citées précédemment, il est possible d'établir un algorithme capable d'évaluer les risques dans la CCC (Figure 2-5 Algorithme de stratification du risque dans la CCC (inspiré de Rassi *et al*, 2007).

Figure 2-5 Algorithme de stratification du risque dans la CCC (inspiré de Rassi *et al*, 2007)



Il est important de noter que la présence des stades III et IV de la NYHA identifie les cas les plus sévères étant donné que les patients de ces groupes présentent quasiment toujours un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche et une tachycardie ventriculaire non soutenue à l'Holter.

Les manifestations cliniques de la CCC sont regroupées en trois syndromes : les arythmies, l'insuffisance cardiaque et les troubles thromboemboliques

- Syndrome arythmique

Les arythmies ventriculaires sont fréquentes et de différents types. On retrouve les extrasystoles ventriculaires (VE), les tachycardies ventriculaires soutenues (TVS) et non soutenues (TVNS) et les fibrillations ventriculaires (VF) (Rassi *et al*, 1995). Les VE représentent l'arythmie la plus fréquente et le Holter ou les tests d'exercices devrait être effectués dans tous les cas de CCC (Rassi Junior, Rassi et Marin-Neto, 2010). Les TVNS se produisent dans 40% des cas associés à des changements dans la contractilité ventriculaire régionale et dans 90% des cas avec un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche (Rassi *et al*, 2015). Les VF représentent la principale cause de mort subite et surviennent après des épisodes de tachycardies mais peut être la première manifestation de la maladie (Rassi Junior, Rassi et Rassi, 2001).

Les arythmies supraventriculaires font aussi parties du syndrome arythmique avec comme principale manifestation une fibrillation auriculaire survenant dans 4 à 12% des cas de CCC (Garzon, Lorga et Nicolau, 1995). Elle apparaît plus tard et souvent associée à une cardiomégalie

Les bradyarythmies sont aussi retrouvées dans la CCC et leur prise en charge ne diffère pas des autres cardiomyopathies (Dias *et al*, 2015).

- Syndrome d'insuffisance cardiaque (IC)

Il peut survenir en phase aigüe en raison d'une myocardite intense. Il est retrouvé dans 30 à 40% des cas de forme indéterminée. La forme cardiaque chronique est caractérisée par l'apparition lente et progressive d'une destruction des fibres myocardiques provoquée par une inflammation chronique. L'IC provoque une réduction progressive de la capacité physique faisant suite à la détérioration de la fonction contractile du ventricule gauche et à la dysfonction diastolique. Dans de nombreux cas, les manifestations initiales de l'IC sont la fatigue et la dyspnée (Simoes *et al*, 2000). La radiographie de la poitrine montre une cardiomégalie dans les cas les plus avancés de la maladie et la transplantation cardiaque est souvent le traitement de choix pour ces patients (Rassi Junior, Rassi et Marin-Neto, 2010).

- Syndrome thromboembolique

Les embolies systémiques et pulmonaires sont fréquentes dans la CCC. Les évènements emboliques sont favorisés par une combinaison de facteurs comme la stase veineuse, la réduction du débit cardiaque, la dilatation des cavités cardiaques et les fibrillations auriculaires (Dias *et al*, 2015).

Pour finir, Rassi *et al*, ont établi un score de risque pour prédire le risque de décès dans la forme cardiaque de la maladie de Chagas (Tableau 2-3). L'étude a été réalisée rétrospectivement sur plus de 400 patients et le score de risque a été validé dans une cohorte indépendante (Rassi *et al*, 2006).

Tableau 2-3 Pronostique de la forme cardiaque de la maladie de Chagas (Rassi *et al*, 2006)

Facteurs pronostiques		Points attribués
Classe III ou IV de la NYHA		5
Cardiomégalie à la radiographie		5
Dysfonction systolique ventriculaire gauche à l'échocardiographie		3
TNVS (Holter sur 24 heures)		3
Faible tension du complexe QRS sur électrocardiographie		2
Sexe masculin		2
Points totaux et risques	Taux de mortalité (en %)	
	Après 5 ans	Après 10 ans
Entre 0 et 6 (faible)	2	10
Entre 7 et 11 (modéré)	18	44
Entre 12 et 20 (fort)	63	84

La cardiomégalie et les patients appartenant à la classe III et IV de la classification établie par la NYHA sont des critères qui influent négativement sur la survie des patients atteints de la forme cardiaque de la maladie de Chagas.

2.1.2.2.2. Forme digestive

Les manifestations digestives dans la phase aiguë de la maladie sont pratiquement imperceptibles. Cependant, des cas de saignements gastro-intestinaux ont été signalés dans des cas de transmission orale et de dysphagie dans de rares cas de transmission vectorielle (Ministère de la Santé Brésilien, 2005)

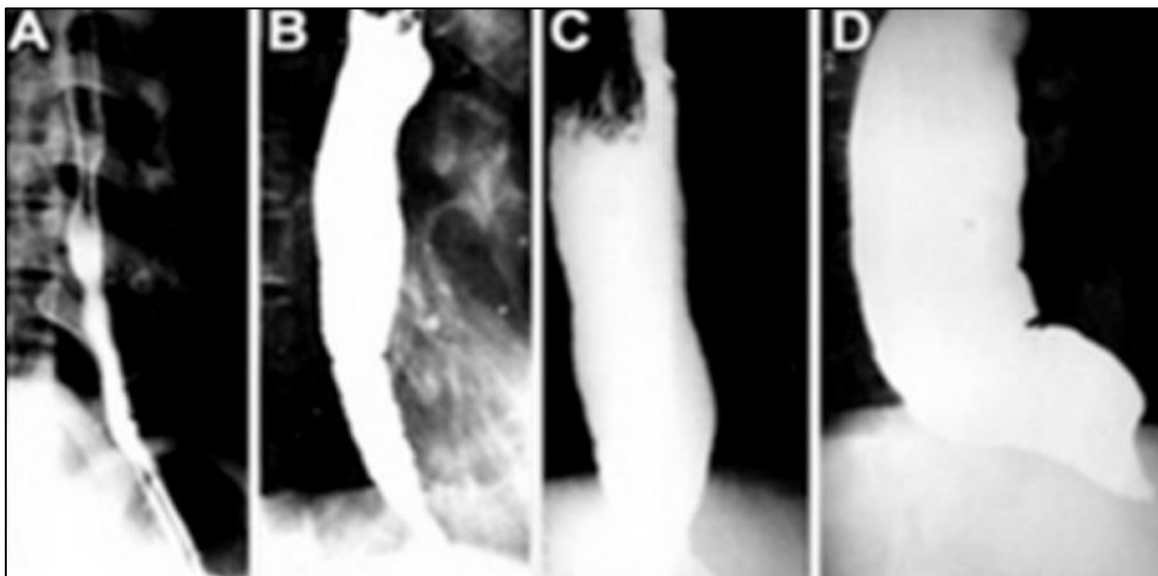
Les manifestations digestives dans la phase chronique se concentrent au niveau de l'œsophage et du côlon et les symptômes de dysphagie et de constipation sont fréquents. Environ 10 à 21% des patients présentent des atteintes gastro-intestinales avec un tropisme pour les pays du cône sud de l'Amérique latine (Perez-Molina et Molina, 2018). Les lésions des organes peuvent conduire à l'achalasie de l'œsophage et à un mégacôlon (Ministère de la santé brésilien, 2005). La maladie provoque des lésions dans le système nerveux autonome avec une diminution du péristaltisme à travers le système digestif et des anomalies fonctionnelles peuvent survenir dans les glandes salivaires, l'intestin ou les voies biliaires (Dias *et al*, 2015).

- Œsophage

La dysphagie est le principal symptôme chez les patients présentant une atteinte œsophagienne sévère. D'autres symptômes se manifestent dans les cas de méga-œsophage comme des régurgitations, une malnutrition ou des sensations d'étouffements (Ministère de la santé brésilien, 2005). Des grandes dilatations de l'œsophage peuvent produire des difficultés respiratoires par compression pulmonaire (Dias *et al*, 2015).

Les patients sont classés par groupe en fonction de l'atteinte œsophagienne afin d'évaluer le traitement le plus adéquat.

Figure 2-6 Classification radiologique du méga-œsophage (Rezende, 1982)



- Groupe I (cliché A) : diamètre œsophagien normal, sans stase alimentaire, mais avec une augmentation du temps de transit. Les perturbations motrices prédominent sur la dilatation.
- Groupe II (cliché B) : dilatation modérée avec une perte de la coordination motrice
- Groupe III (cliché C) : dilution plus prononcée que celle du groupe II, un temps de transit plus long et une diminution de l'activité motrice. L'œsophage se comporte comme un tube inerte.
- Groupe IV (cliché D) : forme avancée de l'atteinte œsophagienne avec une grande dilatation et un allongement de l'œsophage (Rezende, 1982).

Les patients atteints d'achalasia ont un risque 15 fois plus élevé de contracter un cancer de l'œsophage par rapport à la population normale (Brücher *et al*, 2001).

- Côlon

Les principaux signes se manifestent par une constipation, des ballonnements et une impaction fécale. L'altération du système nerveux autonome entraîne un mégacôlon et une achalasia du sphincter anal. La perte du péristaltisme entraîne une stase des matières fécales et une dilatation du côlon apparaît. Dans les cas les plus graves, on observe une rupture des viscères pouvant mener au décès du patient. La radiographie abdominale peut détecter un mégacôlon en particulier en présence de fécalome (Ministère de la santé brésilien, 2005).

Figure 2-7 Autopsie d'un patient présentant un mégacôlon (Hunt, 2015)



2.1.2.2.3. Forme neurologique

Elle touche environ 10% des patients au stade chronique de la maladie et tout le système nerveux est susceptible d'être atteint (système nerveux central ou SNC, périphérique et autonome). Les lésions dans le SNC ou les lésions consécutives à une méningo-encéphalite survenue pendant la phase aiguë, entraînent des paresthésies, des convulsions et des anomalies psychiatriques. Les lésions du système nerveux périphérique sont les plus fréquentes et conduisent à la destruction neuronale des cellules sensorielles responsables de troubles de la sensibilité et d'une baisse des réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs (WHO, 1991).

2.1.3. Cas particulier de l'immunodéprimé

L'augmentation du recours aux traitements immunosuppresseurs, dans le cadre de greffe par exemple, et la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont contribué à l'émergence de formes cliniques graves chez le patient infecté par *T.cruzi* (Le Loup, Ibrahim et Malvy, 2009)

Les receveurs de moelle osseuse et d'organes qui n'ont jamais été exposés au parasite peuvent s'infecter par le tissu de greffe, la moelle osseuse ou les produits sanguins. L'infection aiguë a une période d'incubation prolongée (en moyenne 112 jours) et des manifestations graves et atypiques comme une fièvre persistante, une panniculite ou une méningoencéphalite peuvent survenir.

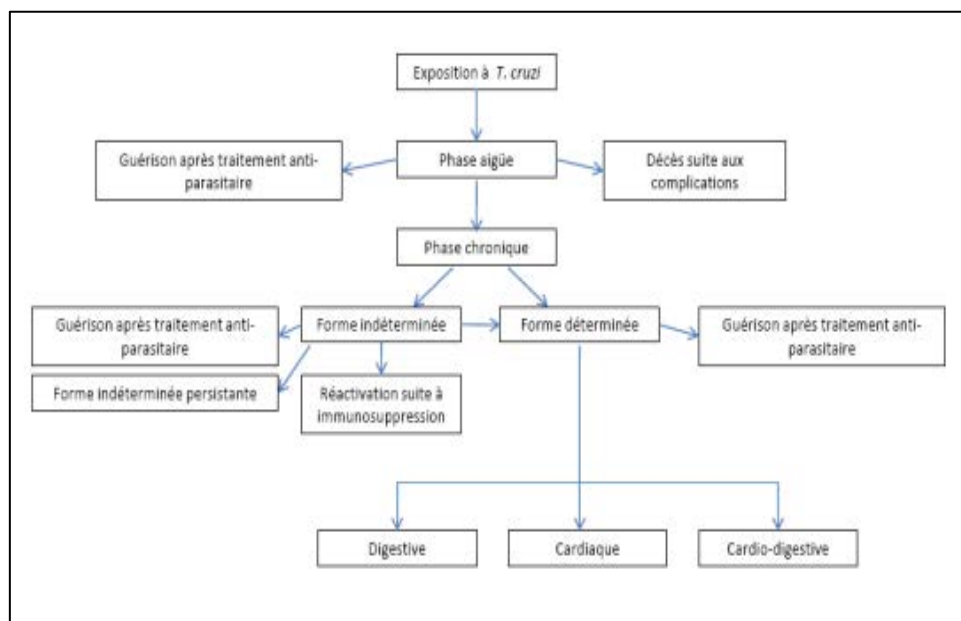
Au cours de la phase chronique, le patient peut exprimer une forme spécifique et grave d'une réactivation. Le parasite se comporte comme un parasite opportuniste dans les cas d'immunodépression. Cette situation aboutit à un taux de mortalité élevé et représente une urgence diagnostique et thérapeutique (Le Loup, Ibrahim et Malvy, 2009). La réactivation s'observe principalement chez des patients fortement immunodéprimés, avec un taux de lymphocytes T CD4 circulants inférieur à 200 par mm³, non traités ou lors de l'instauration d'un traitement antirétroviral dans l'infection par le VIH. Le pronostic est mauvais en l'absence de traitement antirétroviral avec une survie médiane estimée à 10 jours alors que la mise en place d'un traitement a permis des durées de survies pouvant dépasser 3 ou 5 ans (Ministère de la santé brésilien, 2005), (Corti et Yampolsky, 2006).

Dans les cas de réactivations, les affections du système nerveux central sont retrouvées dans 75 à 90% des cas et se manifestent par des méningoencéphalites avec des céphalées, un syndrome méningé, un déficit sensitivo-moteur, des convulsions, une apathie et des troubles de la conscience. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique (Le Loup, Ibrahim et Malvy, 2009). Les implications cardiaques sont retrouvées dans 10 à 55% des cas et la survenue de myocardite, d'épanchement péricardique et d'aggravation de cardiomyopathie antérieure met en jeu le pronostic vital du patient (Perez-Molina et Molina, 2018).

Le risque de réactivation varie en fonction de l'organe transplanté, du degré d'immunosuppression et de la charge parasitaire. Il est de 20 à 50% chez les receveurs de cœur, 8 à 37% chez les receveurs de reins et d'environ 27% chez les patients ayant reçus une greffe de moelle osseuse. Des cas de réactivations ont été rapportés lors d'hémopathies malignes, dont l'immunité cellulaire est compromise, entraînant des complications neurologiques mortelles (Bestetti et theodoropoulos, 2009) (Perez-Molina et Molina, 2018).

Pour conclure et résumer le paragraphe sur les manifestations cliniques de la maladie, nous présentons un schéma simple des données exposées ci-dessus (Tableau 2-4).

Tableau 2-4 Evolution de la maladie de Chagas



2.1.4. Cas clinique particulier chez la femme enceinte

La période d'incubation débute à la naissance et peut durer plusieurs semaines après l'accouchement. La transmission peut se faire aux 2 stades de la maladie. L'infection intra-utérine peut provoquer un avortement ou des naissances prématurées. Les signes cliniques sont précoces chez ces enfants et se caractérisent habituellement par une hépatosplénomégalie et un faible poids corporel. Les symptômes neurologiques comme des convulsions ou des hypotonies sont moins fréquents et une fièvre, un ictère ou des chagomes hémorragiques sur la peau peuvent apparaître. L'insuffisance cardiaque est rare (WHO, 1991)

Les organes les plus touchés sont le cœur, l'œsophage, l'intestin, le cerveau, la peau et les muscles squelettiques. L'inflammation montre des cellules mononucléées et des leucocytes neutrophiles. Les formes amastigotes du parasite sont surtout retrouvées dans les muscles squelettiques et cardiaques et associées à des cellules géantes possédant un noyau hyperchrome polylobé.

Les atteintes gastro-intestinales ou du SNC, les infections pulmonaires ou urinaires et les signes hémorragiques constitue un pronostic mauvais avec un taux de décès de 50% chez ces enfants prématurés.

Cependant, la plupart des nouveau-nés infectés sont asymptomatiques ou ont une maladie bénigne. Le risque de mortalité à la naissance ne dépasse pas 2%.

2.2. Physiopathologie et/ou pathogénèse

Plusieurs mécanismes distincts ont été proposés pour expliquer la pathologie variable d'un individu à l'autre observée chez les individus infectés par *T.cruzi*. La pathogénèse n'est pas totalement élucidée mais deux problèmes majeurs ont été identifiés : **la persistance du parasite** et **l'hypothèse de l'auto-immunité** (Bonney et Engman, 2015).

La variation clonale du parasite peut influencer le tropisme tissulaire et la capacité à établir une infection chronique et les polymorphismes génétiques de l'hôte qui affectent la production de cytokines peuvent moduler la sévérité de la maladie et même les mécanismes de la pathogénèse (Macedo, Oliveira et Pena, 2002).

La persistance du parasite provoque une inflammation chronique et la fibrose myocardique associée au parasite était principalement le résultat d'un processus réparateur initié pour améliorer les dommages mécaniques infligés par le parasite sur les myocytes (Teixeira, Nascimento et Sturm, 2006)

Les formes trypomastigotes de *T.cruzi* envahissent les cellules phagocytaires au site d'entrée dans l'hôte. L'invasion des cellules cibles implique un recrutement et une fusion des lysosomes au niveau du site de fixation de la membrane plasmique de la cellule cible. Lors de l'internalisation, l'environnement acide au site de fusion active une protéine semblable à une porine qui favorise l'échappement du parasite de la vacuole phagocytaire. Bien que les monocytes et les macrophages soient efficaces pour contrôler une infection, ce parasite provoque des lésions induites par le stress oxydatif et il se sert du dioxygène, issu des complexes respiratoires mitochondriaux de la cellule infectée, comme mécanisme de défense ce qui contribue à sa survie (Teixeira, Nascimento et Sturm, 2006). Les dommages oxydatifs des complexes mitochondriaux dans les cellules infectées, entraînent des déficiences dans les mécanismes antioxydants cellulaires de l'hôte tels que des taux réduits de superoxyde dismutase (Wen, Vyatkina et Garg, 2004).

Le parasite produit également des lipides bioactifs, le thromboxane A2 et la prostaglandine F2 α , qui favorisent la constriction vasculaire et l'agrégation plaquettaire.

L'hypothèse de l'auto-immunité suggère que les dommages causés par le parasite, conduisent à une dégradation de l'auto-tolérance. L'auto-immunité peut être initiée par une lésion induite par le parasite et/ou par un mimétisme moléculaire entre des épitopes immunologiquement proches des protéines du parasite et celle de l'hôte (Cunha-Neto et al, 2006).

Lors de la phase aigüe comme la phase chronique le rôle de l'immunité cellulaire est mis en évidence. Pendant la phase aigüe, les antigènes du parasite sont reconnus par les récepteurs Toll-like (TLR), principalement TLR2 et TLR19. Ces récepteurs activent la voie Myd88, protéine intracellulaire chez l'Homme, responsable de la production du facteur de nécrose tumorale alpha ou TNF α et d'interleukine (IL)-12 qui déclenche une réponse immunitaire de type Th1 avec une production d'interféron (IFN)-gamma par les lymphocytes T CD4 et une production de lymphocytes T CD8 ou nommés lymphocytes T cytotoxiques. L'IFN γ est nécessaire à l'activation des macrophages et à la production d'oxyde nitrique (NO) qui intervient comme anti-oxydant (Le Loup, Ibrahim et Malvy, 2009). Durant cette phase, les lymphocytes, l'interféron gamma et les macrophages sont capables, en général, de contrôler l'infection.

Durant la phase chronique, des taux élevés de lymphocytes sont mis en évidence. Les lymphocytes T activés représentent une composante majeure de la réponse inflammatoire dans les tissus cardiaques ou digestifs. La progression d'un stade indéterminé vers un stade chronique symptomatique, chez un patient immunocompétent, se caractérise par une réaction inflammatoire incontrôlée avec une augmentation des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IFN γ) et une diminution de la réponse anti-inflammatoire (IL-12). A l'inverse, chez le patient infecté par le VIH, la réactivation est en relation avec des anomalies quantitatives et qualitatives des lymphocytes T CD4 et de la réponse humorale. La réactivation serait la conséquence d'une baisse de production d'IL-12 et d'IFN γ (Le Loup, Ibrahim et Malvy, 2009).

Les mécanismes proposés de l'auto-immunité suggèrent que les antigènes du parasite induisent des cellules immunocompétentes auto-réactives qui produisent des facteurs anti-soi. Dans un environnement inflammatoire important, les cellules T auto-réactives peuvent s'activer sous l'importance des stimulis et les protéines antigéniques, habituellement séquestrées dans les cellules et donc peu antigéniques et accessibles pour le système de défense de l'hôte, sont présentés aux lymphocytes T auto-réactifs et entretiennent l'inflammation (Teixeira *et al*, 2011).

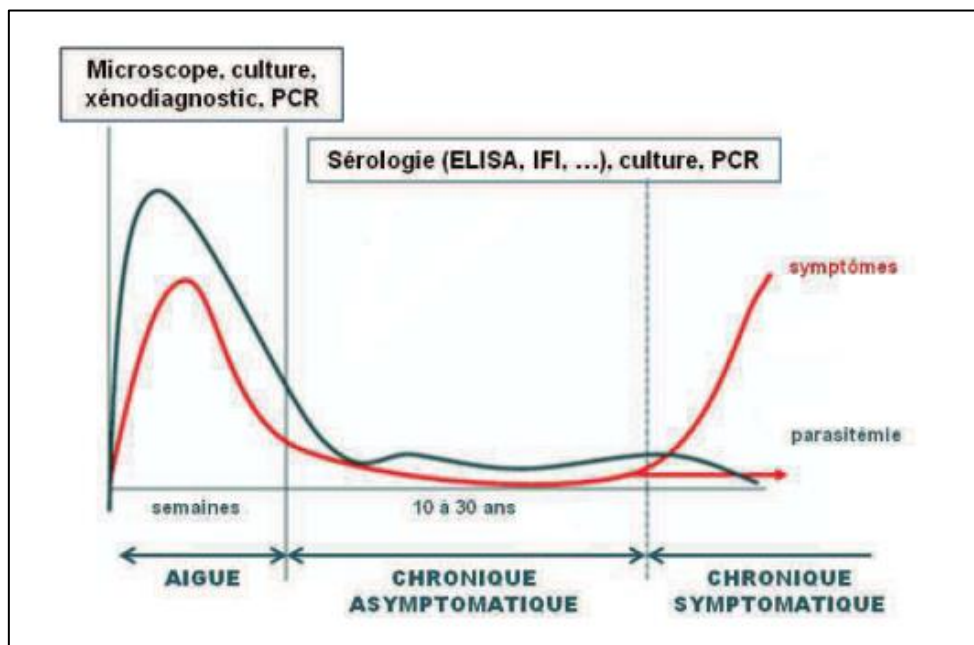
La progression vers la forme chronique et la cardiomyopathie repose sur un équilibre entre la persistance de l'infection et la réponse immunitaire de l'hôte. Dans les deux cas, la pathogénèse repose sur la réponse immunitaire du patient qui provoque des lésions tissulaires lentes et importantes.

2.3. Diagnostics

Avant de voir les différentes méthodes de diagnostics, la maladie de Chagas peut être évoquée devant quelques signes cliniques caractéristiques. En effet, le signe de Romana permet d'évoquer une infection à *T.cruzi* et orienter les tests biologiques. En Amérique du Sud, un méga-œsophage ou un mégacôlon ou un bloc de branche droit (trouble de la conduction cardiaque) est synonyme d'infection à *T.cruzi* dans plus de 90% des cas (Luquetti et schmunis, 2010).

Le diagnostic de la THAM possède des caractéristiques particulières car les techniques utilisées ne sont pas les mêmes suivant la phase dans laquelle se trouve le patient.

Figure 2-8 Techniques de diagnostic de la maladie de Chagas en fonction de la phase de la maladie (Péneau, 2014)



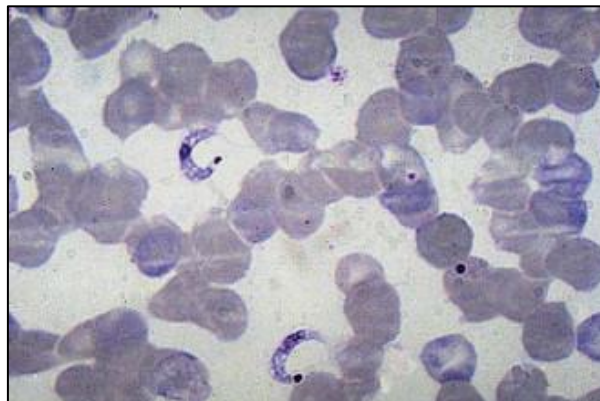
Nous allons à présent présenter les diverses méthodes utilisées pour le dépistage de la THAM : les méthodes directes, les méthodes indirectes et les tests de diagnostic rapide ou TDR.

2.3.1. Méthodes directes

2.3.1.1. Mise en évidence de l'agent pathogène

Dans la phase aiguë de la maladie, la parasitémie est élevée et le diagnostic de laboratoire est basé sur l'observation du parasite dans le sang des individus infectés par un examen microscopique du sang à l'état frais prélevé sur EDTA, sur goutte épaisse ou après fixation et coloration du frotti par la coloration de May-Grumwald Giemsa (MGG).

Figure 2-9 Deux formes trypomastigotes de *T.cruzi* circulants après coloration de MGG (Pays, 2011)



La recherche du parasite se fait normalement dans le sang mais peut également se faire dans le liquide céphalo-rachidien en cas de méningo-encéphalite où la présence du parasite s'accompagne d'une hyperprotéinorachie et d'une lymphorachie. La recherche peut aussi se faire sur un prélèvement de chagome ou dans le liquide prélevé au niveau de l'œil en cas de signe de Romana.

Plusieurs méthodes de centrifugation permettent d'améliorer la sensibilité du diagnostic à plus de 95%. Les principales méthodes sont celles de **Strout** et du **micro-hématocrite**.

- La méthode de Strout (double centrifugation), consiste à prélever un échantillon de sang dans un tube à essai sec et à le laisser coaguler. Il est ensuite centrifugé à basse vitesse pour éliminer les hématies restantes. Le sérum en dessous de l'interface de l'anneau est ensuite centrifugé à une vitesse plus élevée pour concentrer les parasites dans le sédiment. A partir de cela, on réalise l'examen direct (Flores, Trejos et Paredes, 1996).
- La technique de centrifugation en tube capillaire micro-hématocrite à remplir des tubes capillaires de sang et, par centrifugation à haute vitesse, à récupérer les trypanosomes concentrés au niveau des globules blancs (Freilij et altchek, 1995)

Une dernière technique appelée QBC (Quantitative Buffy Coat) ou analyse quantitative de la couche leucocytaire peut être appliquée. Le sang est recueilli dans un tube de micro-hématocrite contenant un fluorochrome : l'acridine orange. Après centrifugation, les parasites restant dans la couche plaquettaire au sommet de la couche leucocytaire sont identifiés par immunofluorescence (Teixeira de Freitas, 2011). Les résultats de cette technique sont satisfaisants mais son prix fait qu'elle n'est utilisée que dans certains laboratoires (Pays, 2011)

2.3.1.2. Xénodiagnostic

Il s'agit d'une méthode de culture *in vivo* proposé par Emile Brumpt en 1914 (Brumpt, 1914). Cette technique s'appuie sur les bonnes qualités de vecteurs des triatomes et sur le fait qu'il n'existe pas de transmission congénitale mais seulement une transmission transtadiale. Les insectes nés en laboratoire sont sains et le reste tant qu'ils sont nourris avec du sang d'animaux réfractaires à *T. cruzi*. Le xénodiagnostic conventionnel consiste à faire piquer un individu sain par des larves de stades III de *Triatoma infestans* contenue dans une boîte fermée par une gaze et appliquée sur le patient. Au bout de 30 à 60 jours, les déjections des vecteurs sont récupérées et analysées (Pays, 2011). Il existe des variantes à ce test portant sur l'origine géographique, l'espèce, le stade ou le nombre d'insectes utilisés, le délai de recueil des déjections ou le temps pendant lequel les insectes devaient se nourrir (Franco *et al*, 2002).

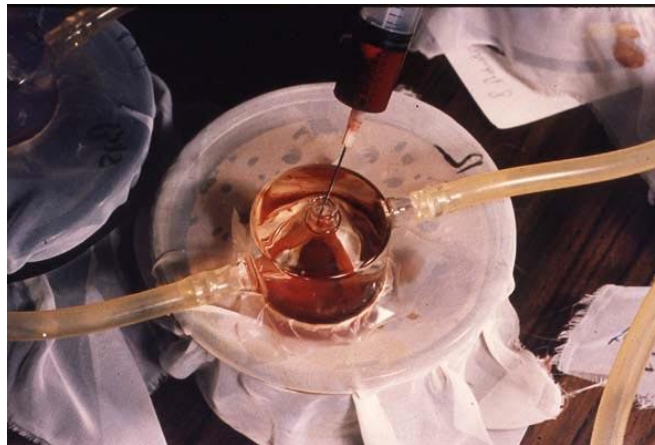
Cette méthode ancienne a été largement utilisée dans les laboratoires latino-américains pendant un siècle mais son utilisation en pratique courante diminue et aujourd'hui elle est surtout utilisée par les chercheurs. En effet, elle comprenait de nombreux inconvénients : nécessité de posséder un élevage de Triatomes, manipuler des insectes potentiellement infectés, examen difficilement acceptable par le patient, risque de réactions allergiques, rendu du résultat assez long... (Pays, 2011).

Figure 2-10 Xénodiagnostic classique avec dix larves de stade III dans chaque boîte (Pays, 2011)



La pratique d'un xénodiagnostic « artificiel » a permis de palier au côté artisanal de la méthode traditionnelle. Au lieu d'être nourris sur le patient, les insectes vont se nourrir de son sang placé dans une petite cloche en verre fermée par une membrane à travers laquelle les insectes peuvent piquer. Couplée à une hémoculture, ce xénodiagnostic a une sensibilité de 49,4% (Schneone, 1999).

Figure 2-11 Xénodiagnostic artificiel (Pays, 2011)



2.3.1.3. Hémocultures

Cette méthode est plus récente que le xénodiagnostic et la sensibilité était inférieure à ce dernier lors de ses premières utilisations. Plusieurs tentatives ont été faites pour améliorer la technique de l'hémoculture pour le diagnostic de la maladie de Chagas. Les auteurs ont observé que les résultats dépendaient du choix du milieu et du protocole utilisé (13).

L'hémoculture se fait sur trois milieux en pratique courante : le milieu BHI (infusion cœur-cervele), le milieu LIT (infusion de foie et tryptose) et le milieu de Warren (milieu de LIT additionné d'un milieu RPMI 1640 et d'un milieu 199). La sensibilité de la méthode est de 26,9% après 2 mois de culture mais passe à 56% si on prolonge la culture jusqu'à 6 mois. En pratiquant une hémoculture 3 jours de suite et en répétant la série 3 jours plus tard, on obtient une sensibilité de 97%. Ainsi, en fonction des protocoles on peut obtenir une sensibilité allant de 9 à 98% (Profeta Luz, 1999). Les meilleurs résultats sont obtenus avec :

- Un milieu de LIT-Warren à 4°C
- Un volume de sang prélevé de 30mL
- Une inoculation des tubes le plus vite possible après un prélèvement

- La taille de l'inoculum
- Une centrifugation qui ne devrait pas dépasser 1500 tours/minutes
- Une culture d'au moins 6 mois (Chiari, Dias et Lana, 1989) (Pays, 2011)

Cette technique est rarement utilisée à des fins diagnostics car sa mise en œuvre nécessite un grand nombre de repiquage et que les résultats sont longs à obtenir (Lafargue 2014).

2.3.1.4. Polymerase Chain Reaction ou PCR

Les techniques de PCR sont basées sur l'amplification d'une séquence d'ADN kinétoplasmique (kDNA-PCR) ou d'un segment répétitif d'une séquence de 195 paires de bases d'ADN nucléaire (DNA-PCR). La technique utilisant l'ADN kinétoplasmique est moins spécifique et tributaire du polymorphisme des souches de *T.cruzi*.

La sensibilité de la DNA-PCR varie en fonction du contexte dans lequel se trouve le patient. Elle est excellente dans les cas de réactivations et proche de 100% dans les 6 premiers mois de la vie en cas d'infection congénitale. En revanche, dans les formes chroniques, elle n'est que de 70% ce qui l'exclut en tant qu'outil de diagnostic lorsque des examens sérologiques sont discordants (Pays, 2011)

Les procédures d'utilisation de la PCR sont complexes et réservées à certains laboratoires spécialisés. Une grande variation dans la précision et l'absence de contrôles internationaux ont empêché des applications fiables dans la pratique clinique (Schijman *et al*, 2011). La répétition des PCR est souvent justifiée par les aléas d'une prise unique et pose des problèmes économiques dans les zones d'endémie où la réalisation d'une seule PCR n'est pas toujours possible (Pays, 2011)

Cette méthode peut avoir un intérêt en complément des méthodes traditionnelles mais il faut qu'elle soit réalisée au cas par cas avec un résultat rendu dans les 24 heures suivant la réception de l'échantillon (Gay Andrieu, 2009).

2.3.1.5. Diagnostic différentiel

Des problèmes de diagnostic peuvent être posés par la présence d'un autre protozoaire, *Trypanosoma rangeli*. Ce parasite peut se retrouver dans le sang humain en Amérique latine. Il n'est pas considéré comme pathogène pour l'Homme alors qu'il l'est pour son vecteur (Pays, 2011). Le diagnostic différentiel se fait par l'étude des critères morphologiques et biologiques (Tableau 2-5). Le caractère morphologique le plus important de la forme trypomastigote est la taille et la forme du kinétoplaste. Il est plus grand et en forme de « C » chez *T.cruzi* (Witham, 2008).

Il est possible de différencier les deux parasites en digérant leur ADN total avec une enzyme de restriction, BspRI, qui permet d'obtenir des fragments de 1800 et 1900 paires de bases caractéristiques de *T.rangeli* et/ou un fragment de 350 paires de bases spécifique de *T.cruzi* (Gustavo *et al*, 1993).

Tableau 2-5 Tableau comparatif de *T. cruzi* et *T. rangeli* modifié d'après Hoare (Hoare, 1972)

Examen	Hôte	Paramètres	<i>T. cruzi</i>	<i>T. rangeli</i>
Morphologie	Chez les Mammifères	Forme Trypomastigote : Taille	Courte, typiquement sous forme de "C" (17,4 à 21,7µm)	Longue (27,0 à 32,2 µm)
		Kinétoplaste	Grand (1,2 µm) ; presque terminal	Petit (0,7 µm) ; sous-terminal
		Forme qui se multiplie	Amastigote - forme Tissulaire	Inconnu
		Sites du développement	Intestin seulement	Intestin, hémolymphe, glandes salivaires ²³⁶
	Chez les Triatominae	Forme Épimastigote	En forme de massue, extrémité postérieure large (20,0 à 50,0 µm)	Mince, extrémité postérieure étirée parfois très longue (22,2 > 80,5 µm)
		Forme Trypomastigote	Absente	Présente
Forme Trypomastigote Métacyclique		Long, mince (17,0 à 22,0 µm), kinétoplaste sous-terminal	Court, boudiné (10,0 à 13,0 µm), kinétoplaste terminal	
Culture		Milieu de Warren	Bonne croissance	Pas de croissance
		Milieu de Senekjic, contenant de la Nystatine	Pas de croissance	Bonne croissance

2.3.2. Méthodes indirectes

Lors de la phase aigüe de la maladie, les premiers anticorps anti-*T.cruzi* à apparaître sont les IgM. Cependant leur détection n'est pas spécifique en raison de leur réaction croisée avec le facteur rhumatoïde (WHO, 2007). Avec l'avancée de l'infection, les IgM sont remplacés par les IgG.

Lors de la phase chronique, la parasitémie est faible et intermittente rendant les méthodes de diagnostic parasitologique et la PCR peu fiables. Le xénodiagnostic, l'hémoculture et la PCR donne des résultats positifs chez moins de 50% des individus infectés. Ils ne sont indiqués qu'en cas de sérologie douteuse ou de suivi après un traitement spécifique (WHO, 2007). Le diagnostic repose sur des tests sérologiques par détection d'IgG dirigés contre *T.cruzi* (WHO, 2002). Les techniques sérologiques sont basées sur des antigènes parasitaires entiers et des extraits purifiés ou sur des antigènes recombinants et des peptides synthétiques (Perez-Molina et Molina, 2018).

2.3.2.1. Tests conventionnels

Il existe trois tests sérologiques conventionnels utilisés pour diagnostiquer la maladie de Chagas :

- Le test d'hémagglutination ou IHA
- Le test **ELISA** (Enzyme-linked immunosorbent assay)
- Le dosage par immunofluorescence indirecte ou IFA

Dans la plupart des tests conventionnels, on utilise un mélange complexe d'antigènes parasitaires (IHA et ELISA) ou le parasite entier (IFA) ce qui augmente la probabilité de diagnostiquer l'infection même lorsque le niveau d'anticorps est faible. En revanche, les chances d'obtenir des faux positifs augmentent en raison de possibles réactions croisées entre *T.cruzi* et *T.rangeli* ou le genre *Leishmania*. Les procédures techniques peuvent varier d'un laboratoire à l'autre de sorte que des résultats variables peuvent être obtenus (Rabello *et al*, 1999).

2.3.2.1.1. Test d'hémagglutination

L'hémagglutination indirecte utilise des globules rouges de mouton sensibilisés aux antigènes de *T.cruzi* (Ministère de la santé du Pérou, 2005). Les résultats peuvent être obtenus en 2 heures environ et aucun équipement sophistiqué ou compétences techniques sont nécessaires. La sensibilité se situe entre 96 et 98%, légèrement inférieure à celles obtenues avec l'IFA et ELISA (WHO, 2002).

2.3.2.1.2. Immunofluorescence indirecte

La technique d'immunofluorescence indirecte utilise des antigènes de *T.cruzi* fixés sur des plaques sur lesquelles la réaction antigène-anticorps est réalisée. La formation de ce complexe est mise en évidence par une antiglobuline humaine marquée par un marqueur immunofluorescent (Ministère de la santé du Pérou, 2005). Le test a une sensibilité de 99% mais possède plusieurs inconvénients : la lecture est subjective et doit être effectuée par un technicien qualifié, un microscope spéciale à lumière UV est nécessaire et plusieurs étapes sont requises. La spécificité est plus faible que l'IHA. Le test dure environ 2 heures pour quelques échantillons, raison pour laquelle il convient de l'utiliser dans des petits laboratoires. (WHO, 2002).

2.3.2.1.3. ELISA

La technique ELISA utilise des antigènes solubles de *T.cruzi* collés sur un support inerte et aux antiglobulines humaines conjugués à des enzymes comme détecteur de la réaction antigène-anticorps (Ministère de la santé du Pérou, 2005). ELISA possède une excellente sensibilité et une bonne spécificité. Comme l'IFA, il nécessite un technicien qualifié et prend plusieurs heures. Cependant, il possède deux avantages par rapport à l'IFA : il nécessite un spectrophotomètre et il peut être automatisé. Ainsi, il peut être utilisé dans les grands centres pour le dépistage de nombreux échantillons (WHO, 2002).

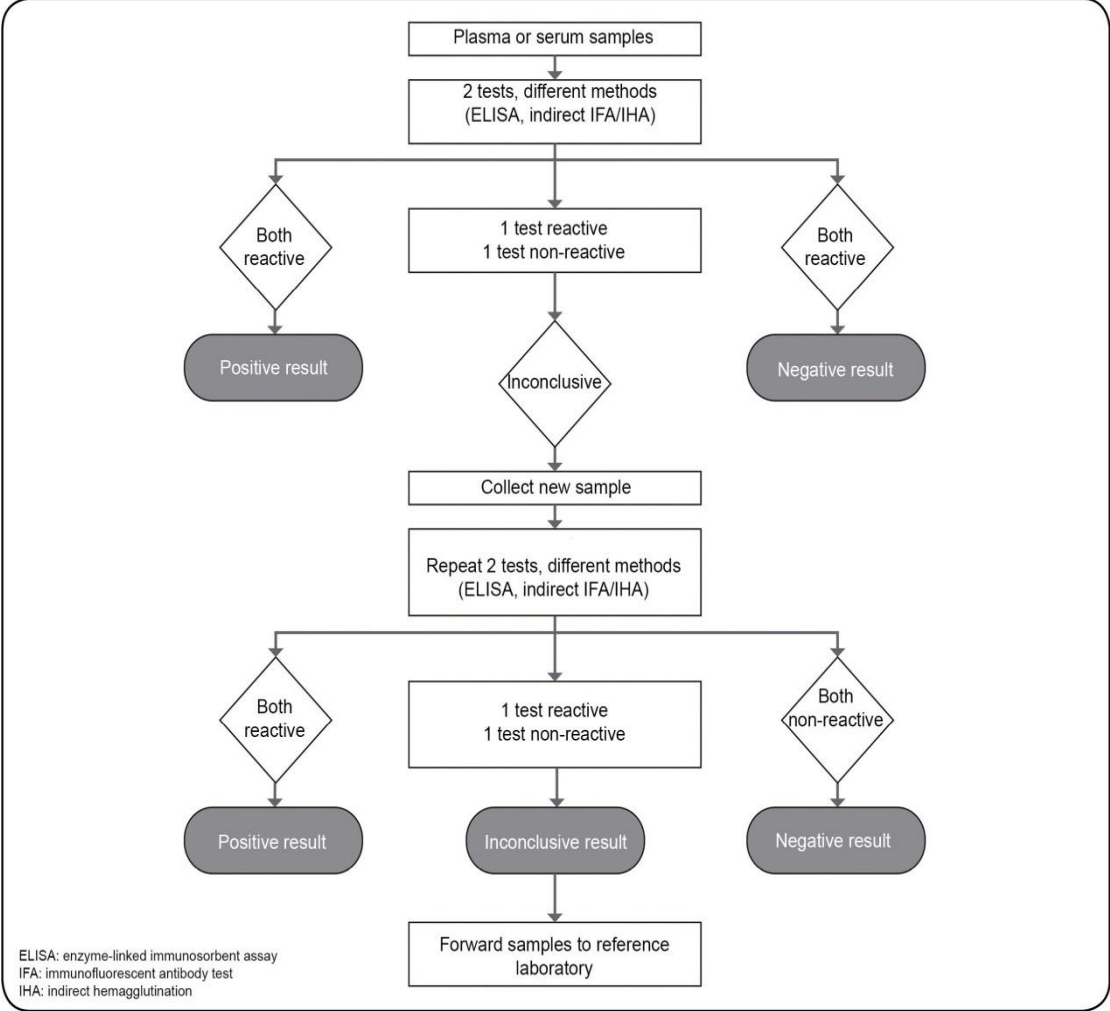
Le test sérologique unique avec une sensibilité et une spécificité de 100% est peu probable mais une combinaison d'un test hautement spécifique (IHA) et de sensibilité élevée (IFA ou ELISA) permet de diagnostiquer la plupart des cas (WHO, 2007).

2.3.2.1.4. Dépistage de la maladie

L'OMS (WHO, 2002) recommande, pour diagnostiquer la maladie de Chagas en phase chronique, d'utiliser deux tests de principes différents avec des préparations antigéniques différentes (antigènes purs ou recombinants, fractions de parasites ou parasites entiers). Plusieurs possibilités découleront de ces tests :

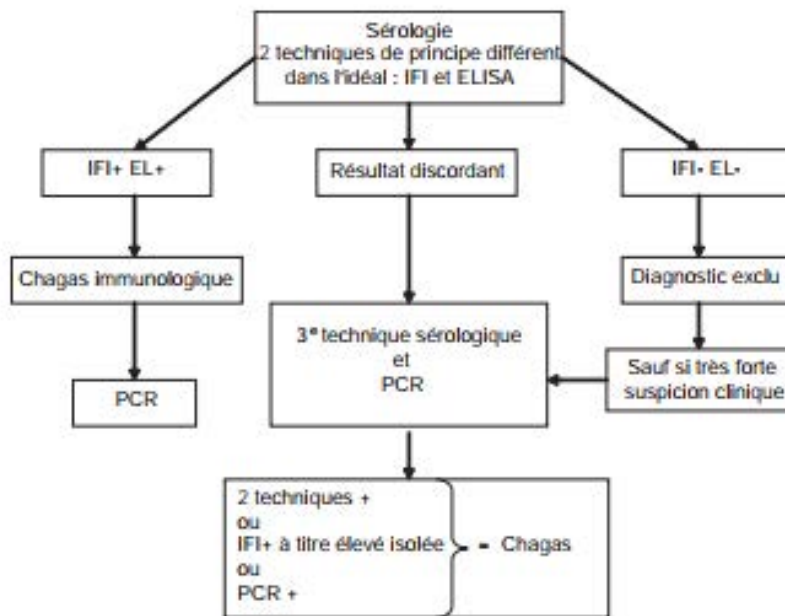
- En cas de résultats positifs pour les deux tests, le sujet sera déclaré atteint
- En cas de résultats négatifs pour les deux tests, le sujet sera déclaré sain
- En cas de discordance, les tests seront répétés. S'ils sont discordants à nouveau, d'autres tests seront effectués.

Figure 2-12 Organigramme des étapes du diagnostic en laboratoire de l'infection à *T. cruzi* dans les cas suspects de maladie de Chagas chronique (Dias *et al*, 2015)



Hors zone d'endémie le diagramme décisionnel varie un peu car l'accès à certains tests n'est pas toujours aisé.

Figure 2-13 Diagramme décisionnel pour le diagnostic biologique de la maladie de Chagas en phase chronique hors zone d'endémie (Gay Andrieu, 2009)



Etant donné la haute sensibilité de l'ELISA, l'OMS recommande d'utiliser un test unique pour les campagnes de dépistage et pour les banques de sang.

2.3.2.2. Tests de confirmation

Nous avons vu auparavant que des résultats de réactions croisées peuvent avoir lieu avec ces trois méthodes de diagnostic et peuvent influencer de façon négative sur la spécificité. Certains tests de confirmation ont été décrits pour la sérologie conventionnelle dans des situations douteuses et pourraient, pour certains, devenir des techniques de référence (Bergmann Araujo et Aires Berne, 2013), (Lafargue, 2014). Pour plusieurs raisons, dont la nécessité d'obtenir des résultats rapides et d'accroître la spécificité, d'autres tests sérologiques ont également été utilisés.

2.3.2.2.1. TESA-blot

Le test TESA-blot (Trypomastigote Excreted-Secreted Antigen) est utilisé comme test de confirmation lorsque les méthodes de diagnostic traditionnelles sont contradictoires. Ce test est de type immuno-blot et utilise des antigènes excrétés-sécrétés à partir de la forme trypomastigote. Les antigènes sont collectés à partir de cellules infectées et soumis à une électrophorèse. Ils sont ensuite transférés sur une membrane de nitrocellulose où le sérum à tester est ajouté. S'il y a une présence d'anticorps, ils vont former un complexe avec les antigènes. L'ajout d'immunoglobuline anti-anticorps marqué va permettre le diagnostic (WHO, 2010)

Cette méthode permet de détecter plusieurs protéines cibles alors que le test ELISA ne permet la détection que d'une seule protéine. En revanche, il est plus long à mettre en œuvre et adapté à un faible nombre d'échantillons (Gomes, Lorena et Luquetti, 2009). Les limites de cette technique sont qu'il est difficile de faire des comparaisons entre laboratoires, principalement en raison de l'hétérogénéité des souches et des préparations antigéniques utilisées.

En conclusion, la standardisation de la technique de Western Blot a été réalisée pour le diagnostic spécifique de la maladie de Chagas avec une sensibilité de 95,4% et une spécificité de 100% ce qui montre son utilité comme test de confirmation (Escalante *et al*, 2014).

2.3.2.2.2. Radioimmunoprécipitation ou RIPA

Le test de radioimmunoprécipitation peut être utilisé comme test de confirmation pour le diagnostic. Il utilise des antigènes radioactifs pour détecter des anticorps spécifiques dans le sérum. Les antigènes peuvent réagir avec le sérum puis sont précipités en utilisant un réactif spécial tel que des billes de sépharose protéine A. Le précipité immun est souvent analysé par électrophorèse sur gel.

Le RIPA présente plusieurs inconvénients qui le rendent moins attractif dans certaines situations. Ce test demande beaucoup de main d'œuvre et il nécessite l'accès au parasite vivant et à de l'iode radioactif. Les réactifs pour ce protocole sont coûteux comparés aux autres tests sérologiques. Ainsi, bien qu'il ait un haut degré de sensibilité et de spécificité, avec une faible réactivité croisée, il n'est utilisé qu'en laboratoire de recherche (Leiby *et al*, 2000).

2.3.2.2.3. Technique d'agglutination directe

Cette technique fonctionne de la même manière que l'hémagglutination vu ci-dessus sauf qu'elle utilise le parasite directement à la place des érythrocytes de mouton comme support pour les antigènes de *T.cruzi* (Alvarez *et al*, 2014). Cette technique présente une grande spécificité et sensibilité. Cependant, elle nécessite un nombre important de parasites pour préparer la solution antigénique (Ferreira et Avila, 1995).

2.3.2.2.4. ID-PaGIA Chagas

Le test ID-Chagas est un immunodosage par gel de particules (PaGIA). Les particules colorées rouges sont sensibilisées avec trois peptides synthétiques différents représentant des séquences antigéniques de *T.cruzi*. Lorsque le sérum contenant des anticorps est ajouté, une réaction d'agglutination se fait. Le mélange réactionnel est centrifugé à travers une matrice de filtration sur gel qui piège les particules agglutinées. Le résultat peut être lu visuellement (Rabello *et al*, 1999).

Ce test constitue une alternative simple et rapide à l'ELISA avec une sensibilité moyenne de 97% et une spécificité moyenne de 95% (Rabello *et al*, 1999). Le temps de réaction de 20 minutes était plus rapide que l'ELISA.

2.3.2.2.5. Immunoblot recombinant (INNO-LIA Chagas)

Les antigènes recombinants sont plus spécifiques que les extraits de parasite (réactions croisées possibles). Le dosage des anticorps anti-Chagas INNO-LIA est constitué de sept antigènes de *T.cruzi* recombinants. Les antigènes sont des peptides synthétiques Tc24 auxquels on ajoute le sérum à tester. Après lavage, les complexes sont détectables par un conjugué anti-immunoglobuline G humaine qui donnera une coloration visible.

D'après une étude réalisée par Saez-Alquezar *et al* en 2000, le test INNO-LIA Chagas a une sensibilité de 99,4% et une spécificité de 98,1%. Ainsi, on peut affirmer que c'est un test fiable pour la confirmation sérologique de la maladie de Chagas.

2.3.2.2.6. Autres tests utilisant des antigènes recombinants

Plusieurs laboratoires commercialisent des tests utilisant des antigènes recombinants pour augmenter la spécificité du diagnostic de *T.cruzi*. ABBOTT et ROCHE ont fournis des tests de chimioluminescence basés sur la détection qualitative des anticorps anti-*T.cruzi* à partir d'antigènes recombinants spécifiques des trois formes du parasite (source ABBOTT et ROCHE).

2.3.3. Tests de diagnostic rapide ou TDR

Depuis 2007, des scientifiques et des organisations gouvernementales et non gouvernementales ont exprimé le besoin d'outils diagnostiques simples et peu coûteux pour améliorer le diagnostic d'infection à *T. cruzi* et réduire le sous-diagnostic dans les régions pauvres où l'accessibilité aux techniques conventionnelles est difficile. Ces tests doivent être très sensibles, spécifiques et facile à utiliser.

Actuellement, plusieurs TDR sont disponibles dans le commerce mais peu de ces tests ont été évalués indépendamment. En général, ils reposent sur le principe d'immunochromatographie par détection d'IgG grâce à des antigènes recombinants. Une étude réalisée par Sanchez-Camargo et al en 2014 avait pour but d'établir une évaluation comparative de 11 TDR commercialisés pour la détection des anticorps anti-*T. cruzi*. Deux tests ont été exclus en raison de leurs délais de résultats trop longs et leurs conservations devaient se faire au réfrigérateur (Tableau 2-6).

Tableau 2-6 Tableau comparatif des TDR selon l'étude de Sanchez-Camargo et al, 2014

TDR chagas	fabricant		Résultats sur sérum		Résultats sur plasma	
			sensibilité	spécificité	sensibilité	spécificité
OnSite Chagas Ab Rapid test-Cassette *	CTK Biotech (USA) ●	CE	92	91	44	100
WL check-Chagas	Wiener Lab (Argentine) ●	CE	91	96	36	100
Instantest Chagas	Silanes (Mexico)		80	77	36	68
Trypanosoma detect Dipstick Test *	Inbios International Inc.(USA) ●		93	95	40	100
Chagas QuickTest	Cypress (Belgique) ●	CE	90	94	44	100
Chagas Stat-Pak*	Chembio (USA) ●	CE	87	95	44	100
Immu-Sure Chagas	Millennium Biotech (USA)		10	98	52	80
SD-Bioline Chagas	Standard diagnostic (Corée) ●	CE	93	96	84	88
Simple Chagas WB	Operon (Spain)	CE	75	79	88	52

Les tests estampillés d'un point rouge ont été jugés recommandable pour le dépistage et la surveillance dans les zones d'endémicité et de non-endémicité selon l'étude. Les résultats doivent être confirmés par un laboratoire de référence (Sanchez-Camargo *et al*, 2014).

Ces tests ne peuvent être utilisés seuls, ils doivent impérativement être confirmés par les méthodes classiques de diagnostics. Leur utilisation simple et transportable permet d'élargir la couverture de dépistage. Ils peuvent servir d'aide au diagnostic pour le dépistage au moment de l'accouchement des femmes issues de populations à risque qui n'auraient pas été détectées au cours de la grossesse (Gay Andrieu, 2009).

2.3.4. Diagnostic congénital

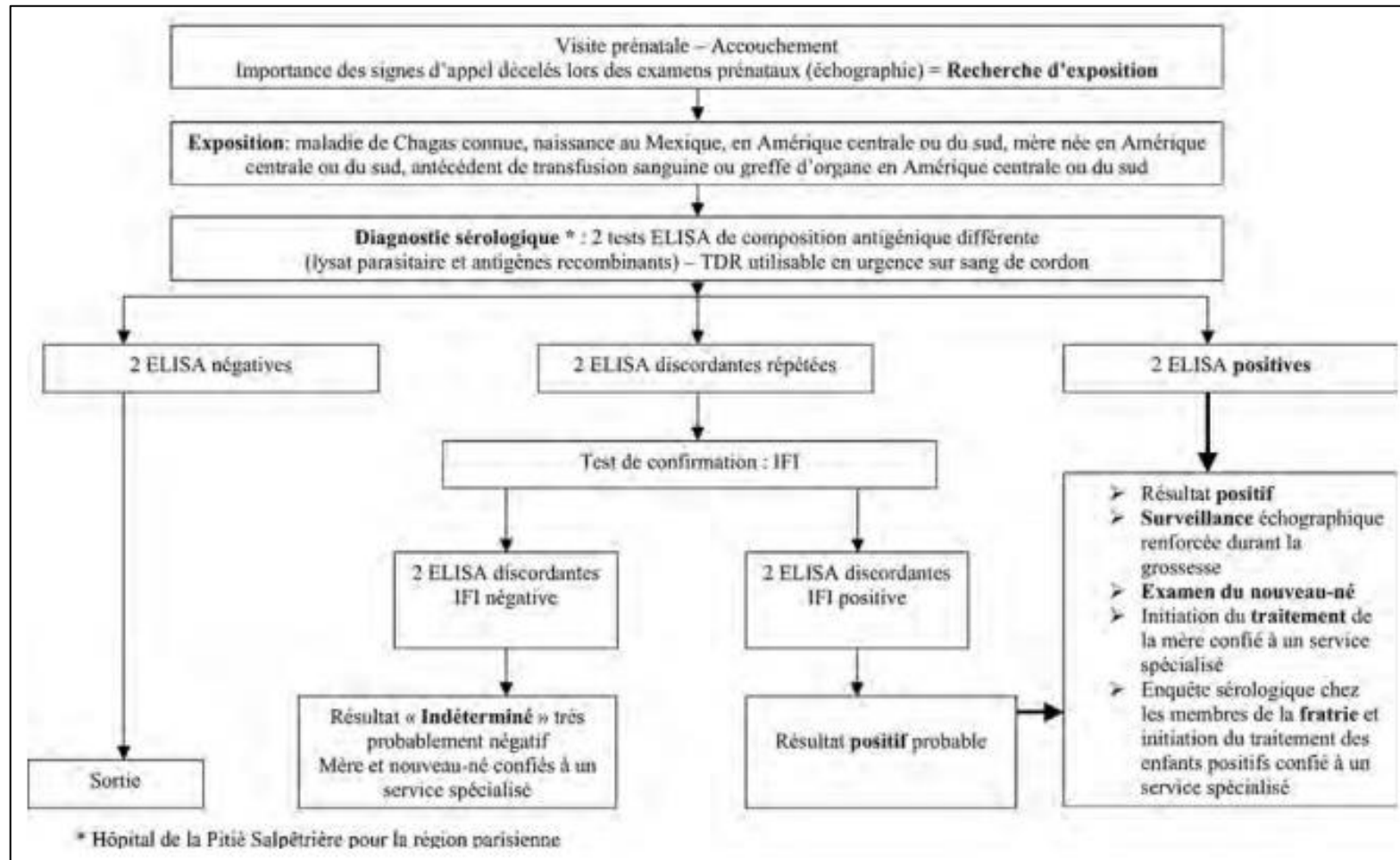
Le dépistage de la femme enceinte se fait en couplant deux tests basés sur des principes différents et sur des antigènes purs ou recombinants (ELISA, IFA ou IHA). Les examens permettent de détecter quasiment 100% des formes congénitales. La recherche chez les nourrissons nés d'une mère séropositive est impérative et réalisée sur le sang de l'enfant ou le sang de cordon. Elle est primordiale pour plusieurs raisons notamment pour éviter à l'enfant de contracter une forme grave de la maladie (surtout en cas de co-infection avec le VIH) et l'instauration d'un traitement dans les 6 premiers mois de la vie guérira l'enfant dans quasiment tous les cas avec peu d'effets indésirables (Pays, 2011).

Le risque de transmission est estimé à environ 5% et sa survenue est aléatoire. Tous les enfants d'une fratrie doivent être dépistés (Brutus *et al*, 2009)

Il n'existe pas de prévention pour les mères séropositives. En effet, les médicaments étant tératogènes, ils sont exclus pendant la grossesse et l'allaitement (Pays, 2011).

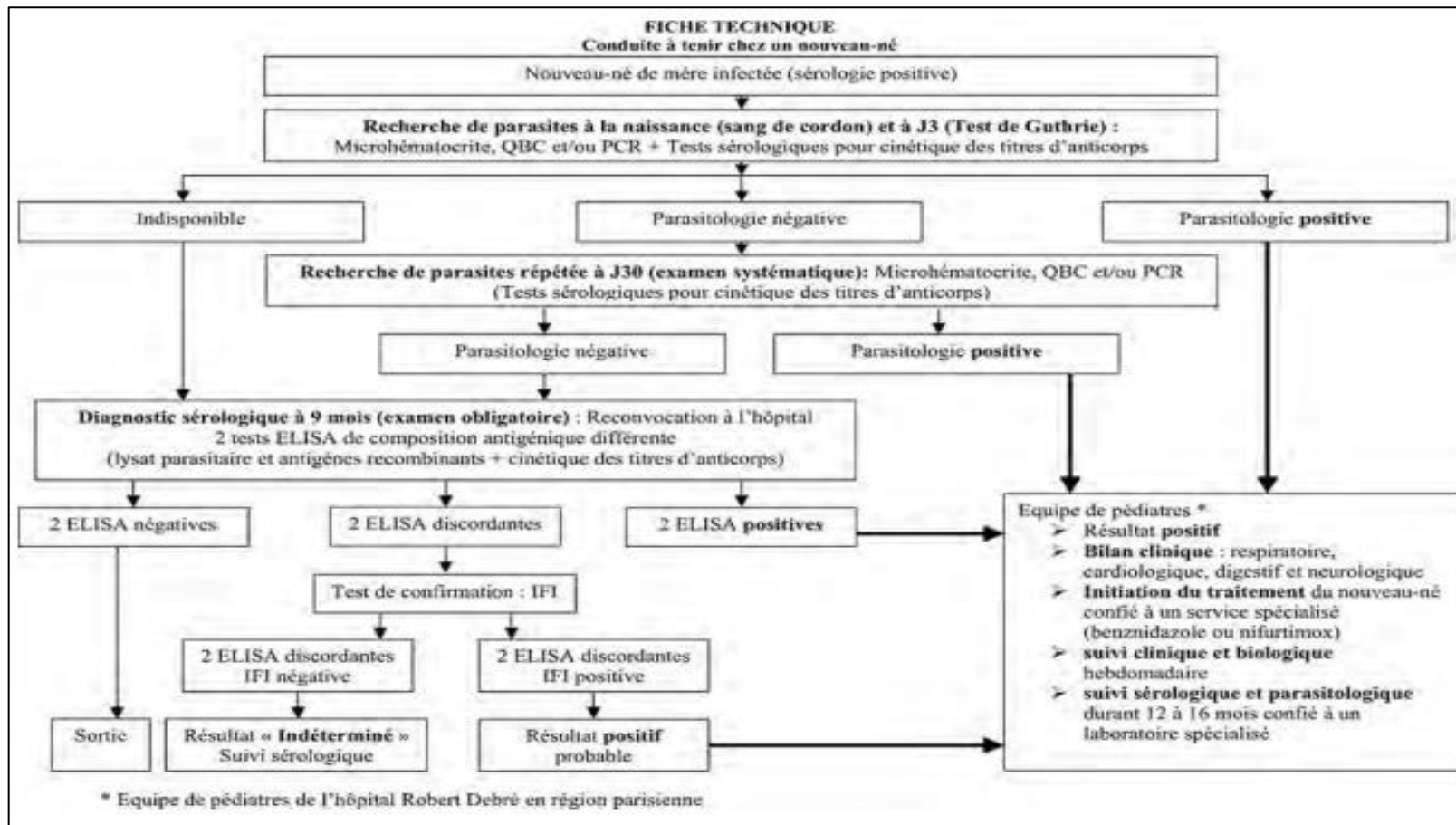
Le dépistage chez la femme enceinte est sensiblement le même dans les pays endémiques et non-endémiques. Nous pouvons prendre l'exemple du dépistage en France pour montrer le protocole mis en place et la prise en charge des cas suspects (Figure 2-14).

Figure 2-14 Algorithme de dépistage de la maladie de Chagas chez la femme enceinte (Brutus et al, 2009)



Les examens sur le nourrisson ont lieu à J3 et à J30 en raison des fluctuations de la parasitémie et peuvent détecter quasiment la totalité des infections à *T.cruzi* (Pays, 2011). A partir du sixième mois, la sensibilité des examens directs est inférieure à 75%. La PCR, entre le deuxième et le sixième mois, possède une sensibilité proche des 100% et baisse à 70% par la suite. Elle peut néanmoins avoir un intérêt dans le suivi de l'évolution post-thérapeutique. Si l'enfant est négatif pour l'infection mais que la mère est séropositive, la détection des IgG se fera à partir de 8 mois après l'élimination des anticorps maternels. La recherche d'IgM n'a que peu d'intérêt vu la faible sensibilité et spécificité (Figure 2-15) (Brutus *et al*, 2009)

Figure 2-15 Algorithme de diagnostic de l'infection congénitale par *T.cruzi* chez le nourrisson (Brutus *et al*, 2009)



3. Prévention et traitement

3.1. Lutte anti vectorielle

L'OMS estime, en 2017, que 6 à 8 millions de personnes dans le monde sont touchés par l'infection à *T.cruzi* dont la plupart se situe en Amérique latine où elle représente toujours un lourd fardeau (OMS, 2017). Les initiatives multinationales de contrôle, débutées dans les années 1990, ont réduit drastiquement la prévalence et l'incidence de la maladie principalement par l'élimination des populations de vecteurs domestiques et le dépistage des donneurs de sang (Abad-Franch, 2011). Malgré ces progrès, l'incidence de la transmission vectorielle est estimée à environ 30 000 cas par an. La ré-infestation des habitations traitées par les vecteurs suite à la disparition de l'effet résiduel des insecticides est le mécanisme le plus probable qui contribue à la persistance de cette transmission (Miles, Feliciangeli et de Arias, 2003).

Nous allons voir les différents programmes mis en place par les gouvernements pour limiter la propagation de la maladie. Nous verrons qu'ils sont basés sur l'utilisation systématique d'insecticides à effet rémanent, l'amélioration des conditions de vie des populations, l'éducation et la communication.

3.1.1. Plans intergouvernementaux

Les connaissances disponibles sur le contrôle des mécanismes de transmission ont été insuffisantes pendant de nombreuses années pour assurer un soutien politique et financier nécessaires à la mise en place de programme de contrôle. Le fait que la maladie de Chagas soit une pathologie chronique avec une longue phase d'évolution et que sa répartition touche les populations avec peu de poids politique, explique le manque d'intérêt pour son contrôle.

Cependant, devant la propagation de la maladie et les dépenses de santé engendrées, entre autres, les gouvernements se sont associés à la fin du 20^{ème} siècle pour limiter les risques de transmission de la maladie en Amérique latine.

Plusieurs plans ont été mis en œuvre à travers les années et on peut citer :

- INCOSUR : créé en 1991 pour les pays du cône sud comprenant le Brésil, l'Argentine, le Chili, le Paraguay, l'Uruguay et la Bolivie.
- IPA : l'initiative des pays andins, créée en 1997 et qui regroupe la Colombie, l'Equateur, le Venezuela et le Pérou.

- IPCA : l'initiative des pays d'Amérique Centrale, créée en 1997 et qui regroupe le Salvador, le Nicaragua, le Belize, le Mexique, le Guatemala, le Honduras, le Panama et le Costa Rica.
- AMCHA : l'initiative de surveillance et de prévention de la maladie de Chagas en Amazonie. Elle est créée en 2004 et regroupe neuf pays dont la Guyane française.

Le programme INCOSUR avait pour objectif principal d'éliminer la transmission vectorielle par l'éradication de *Triatoma infestans* dans les espaces domestiques et péri-domestiques. L'initiative est un succès et l'interruption de la transmission par ce vecteur est déclarée en Uruguay en 2007, au Chili en 1999, au Brésil en 2006 et dans certaines régions d'Argentine et du Paraguay en 2008 (OMS, 2015).

Stimulés par les résultats du Cône Sud contre *T. infestans* les pays d'Amérique centrale et Andins ont lancé une vaste campagne contre les deux vecteurs principaux qui sévissaient dans leurs pays, *R. prolixus* et *T. dimidiata* (Dias, Silveira et Schofield, 2002). L'interruption de la transmission par *R. prolixus* a été achevée en 2010 en Amérique centrale (OMS, 2015).

Depuis le début des années 1990, Sao Paulo au Brésil est exempt de transmission de la maladie de Chagas et offre un modèle pour les différentes phases de lutte contre la maladie. Bien que les populations de vecteurs domestiques puissent être éliminées, il y a un besoin perpétuel de surveillance pour éviter les nouvelles ré-infestations par d'autres vecteurs (Schofield, Jannin et Salvatella, 2006).

Le modèle de Sao Paulo, repris par de nombreux pays, se base sur trois phases :

- PHASE 1

Elle consiste en une élimination de toutes les populations domestiques de Triatominae ce qui nécessite deux cycles de pulvérisation d'insecticides conçus pour traiter les maisons colonisées. Ensuite il est nécessaire d'organiser un réseau de surveillance communautaire qui sert à signaler la présence de nouvelles infestations domestiques à l'aide de rapports adéquats fournis, par la suite, aux autorités sanitaires locales. Une intervention sera effectuée si nécessaire ou si demandée par les ménages. Enfin, un dépistage des donneurs de sang est requis pour le risque de transmission par transfusion sanguine.

- PHASE 2

Elle s'appuie sur le soutien des réseaux de surveillance par les autorités locales pour devenir des systèmes généraux de surveillance de santé liés aux systèmes de soins de santé primaires de la localité (en général des hôpitaux).

Elle met l'accent sur la microscopie de routine (avec des techniques d'hémoconcentration si possible) des cas fébriles pour diagnostiquer de nouvelles infections et instaurer un traitement si nécessaire.

Elle encourage les chercheurs universitaires à mener des projets d'investigation pour évaluer les progrès de la lutte et étudier les vecteurs non domiciliés mais qui pourraient être potentiellement dangereux. Un soutien des autorités locales et un soutien financier national est requis pour mener à bien les projets.

- PHASE 3

Elle montre le besoin de développer une base de données nationale pour la surveillance épidémiologique de la maladie en utilisant un système d'information géographique qui va stocker, traiter et analyser tous les types de données géographiques. La déclaration des nouveaux cas d'infection et les résultats des populations domestiques, péri-domestiques et sylvatiques serait obligatoire.

Ce modèle représente un plan d'action complet pour lutter contre la maladie. Cependant, il existe des différences entre les pays qui ne sont pas tous au même niveau de lutte. Le Brésil et quelques pays d'Amérique centrale respectent les phases 1 et 2 alors que la Bolivie, par exemple, peine à respecter la phase 1 (Schofield, Jannin et Salvatella, 2006) (OMS, 2015).

Les initiatives des pays d'Amérique latine pour la lutte anti vectorielle ont permis de réduire l'incidence de la maladie de 700 000 cas par an en 1990 à 30 000 cas en 2010 (WHO, 2010). L'éradication totale des vecteurs est irréalisable vu le nombre de réservoirs et d'espèces sylvatiques. (Schofield, Jannin et Salvatella, 2006).

3.1.2. Indicateurs

Les indicateurs sont utilisés pour évaluer la situation épidémiologique d'une zone donnée. Ils permettent aussi d'évaluer la nécessité de traiter des habitations et l'efficacité d'un traitement insecticide instauré quelques mois plus tôt. Ils sont basés sur les aspects entomologiques (taux d'infestation pour une zone donnée), sur les aspects cliniques (incidence des formes aiguës et prévalence dans divers cas de contamination) et parasitologiques (taux d'infection à *T.cruzi*)

3.1.3. Amélioration des conditions de vie

La maladie de Chagas touche principalement les populations défavorisées, avec des conditions d'hygiène faibles, un manque d'éducation, un salaire bas, une utilisation insuffisante d'insecticides et des habitations qui favorisent le développement des colonies de vecteurs. La réduction de la transmission vectorielle passe notamment par une amélioration du logement.

Selon l’OMS, il y a 4 facteurs principaux qui permettent de se prémunir des vecteurs :

- Le type de construction des habitats
- La nature et localisation des objets dans l’habitat
- Le type de construction des bâtiments péri-domestiques
- L’état de l’écotopie péri-domestique

Le contrôle physique des vecteurs consiste à s’assurer que les habitations et les alentours ne soient pas favorables à la colonisation vectorielle. Les abris pour animaux devraient être éloignés des maisons. Dans ces abris, les vecteurs pullulent et leur élimination est compliquée car la pulvérisation d’insecticide est soumise au vent, au soleil et à la pluie. Leur amélioration devrait se faire en premier. La gestion de l’espace péri-domiciliaire réduit les chances de colonisation par des espèces qui préfèrent les écotopes ou elles sont associées aux animaux domestiques.

L’amélioration de l’habitat est un moyen efficace de lutter contre les vecteurs. La structure des maisons rurales offre beaucoup de foyers aux insectes. Les murs de boue, le mauvais plâtre, les fissures, les crevasses ou les toits de chaume constituent des cachettes idéales pour le vecteur. En remplaçant les matériaux utilisés pour les toitures, en chaume ou en feuilles de palmier, par des tuiles ou de la tôle ondulée, on peut empêcher le développement de colonies. En Amérique centrale ou *T.dimidiata* est une espèce vectrice, les sols en terre battue peuvent être changés par des sols en ciment. (WHO, 2002).

Figure 3-1 Habitation typique d’Amérique latine et favorable à la transmission de la maladie de Chagas (ANOFEL, consulté le 10/01/2018)



En 2011, un projet est lancé par le CRDI (Centre de Recherche du Développement international). Cette organisation canadienne finance des travaux de recherche dans les pays en développement afin d'y favoriser la croissance et de réduire la pauvreté. Ce projet avait pour but de montrer que des améliorations peu coûteuses apportées aux habitations constituaient un moyen durable de freiner la propagation de la maladie.

Figure 3-2 Rénovation d'une maison au Salvador initialement touchée par des triatomes (CRDI, consulté le 15/01/2018)



Grâce aux améliorations apportées, avec le plâtrage des murs et la pose d'un plancher en dur ils ont éliminé le vecteur de cette maison. Le plancher protège aussi les enfants contre l'infestation de vers intestinaux. Cinq ans après, sur les 1600 maisons rénovées au Salvador et au Guatemala, les taux d'infestations des maisons étaient respectivement de zéro et quatre fois plus faibles (CRDI, 2016).

La nuit, des moustiquaires imprégnées d'insecticides à effet rapide peuvent être utilisées même si leur efficacité est limitée. Cependant, elles permettent de se protéger contre d'autres maladies vectorielles (Rozendaal, 1999).

3.1.4. Education des populations

La maladie de Chagas touche des populations peu informées sur la maladie. La limitation de la transmission vectorielle par l'amélioration de l'habitat est assez simple à mettre en œuvre. Cependant, dans le cas où les populations n'associent pas le triatome comme un réel danger pour la santé, il est complexe de faire évoluer les conditions sanitaires des habitations. Une étude réalisée par Avila Montes et al, entre 1991 et 1993 dans une région endémique du Honduras a démontré le manque d'information et de connaissances sur cette pathologie auprès de la population. Sur environ 1000 personnes interrogées, seules 46,3% connaissaient l'existence de la maladie et 30% mentionnaient connaître la transmission vectorielle. Une seule personne avait connaissance du risque de contracter la maladie par transfusion sanguine et une autre le risque de transmission congénitale. 6 % des personnes ont associé le triatome aux risques cardiaques. La quasi-totalité des personnes interrogées ont considéré que le triatome était nuisible même si la majorité a attribué sa nocivité simplement au caractère

hématophage (Avila Montes *et al*, 1997). Cette étude montre qu'il y a un besoin réel d'informer les populations sur le danger que représente la maladie.

Plus récemment, le ministère de la santé du Belize a publié des brochures de sensibilisation à destination de la population. Les points importants y sont renseignés comme les modes de transmission, les symptômes de cette maladie, ainsi que les moyens de se protéger contre cette parasitose (Annexe 1).

La volonté des instances sanitaires d'informer et de sensibiliser sur cette maladie se retrouve dans d'autres pays d'Amérique du Sud, comme en Bolivie, où le gouvernement transmet à la population des informations sur le risque de transmission par voie orale et sur les moyens de l'éviter (Annexe 2). Parmi les bons gestes consignés, il est recommandé d'éviter la consommation d'aliments crus potentiellement contaminés et de favoriser leur cuisson. D'autre part, les aliments doivent être conservés à l'abri pour éviter que des déjections provenant des toitures en feuilles de palmiers contaminent la nourriture.

Malgré l'existence de ces guides, l'accès aux informations est parfois restreint pour les populations des régions les plus reculées d'Amérique latine. L'isolement et l'analphabétisme de certaines populations sont deux raisons qui limitent l'accès à la prévention et à la sensibilisation. Face à ce constat, des organisations telles que Médecins Sans Frontières agissent dans ces régions et surtout dans les écoles où les enfants sont sensibilisés et éduqués aux risques sanitaires liés à la présence des triatomes.

A côté de ces actions, certains pays comme le Mexique ne disposaient, en 2011, d'aucun programme national de lutte anti vectorielle ni de campagnes de sensibilisation, bien que la séroprévalence pouvait atteindre près de 5% dans les villages ruraux. Une récente étude au Mexique réalisée par Yevstigneyeva, Camara-Meija et Dumonteil, 2014, montre que les enfants ont de bonnes connaissances sur les triatomes. Cependant, peu d'entre eux associe l'insecte comme vecteur d'une maladie. Au cours de cette étude, une phase de sensibilisation à la maladie a été menée auprès de ces enfants avec pour espoir que les connaissances soient ensuite transmises aux parents.

Le manque de connaissances et de sensibilisation à la maladie de Chagas, ainsi que sur sa relation avec les Triatomes, est un réel obstacle à la lutte anti vectorielle. Etant une maladie silencieuse, peu d'intérêt et de motivation sont concentrés par les populations pour éliminer les triatomes. Selon l'étude de Rosecrans *et al*, 2014, les populations touchées ne considèrent la maladie de Chagas que comme un risque théorique. D'autres maladies transmises par les moustiques, comme la Dengue, concentrent beaucoup plus l'intérêt des populations concernées.

Malgré l'importance des progrès qu'il reste à faire dans la lutte anti-vectorielle, les campagnes menées par les gouvernements pour éradiquer le vecteur, ont permis de réduire drastiquement l'incidence de la maladie. Le

moyen de lutte physique via l'amélioration sanitaire des habitations est primordial mais souvent un traitement chimique à base d'insecticides reste nécessaire.

3.1.5. Contrôle chimique de la maladie de Chagas

Le contrôle chimique des vecteurs de la maladie de Chagas a commencé au milieu du XX^{ème} siècle, motivé par l'expérience réussie de lutte contre les vecteurs du paludisme à l'aide d'insecticides synthétiques (Mougabure-Cueto et Picollo, 2015). Le recours aux insecticides est un outil indispensable pour lutter contre les vecteurs et son utilisation importante dans les programmes de lutte, débutés dans les années 1990, a démontré son efficacité (WHO, 2002). Le contrôle chimique est facilité si le vecteur prend du temps à repeupler une zone, se déplace lentement, passe par toutes les étapes de développement dans un même habitat et qu'il a une faible capacité de résistance (WHO, 2002). Les programmes ont généralement deux phases : une phase d'attaque qui consiste à appliquer l'insecticide et une phase de surveillance au cours de laquelle des enquêtes de détection des vecteurs et de pulvérisations insecticides sélectives sont mises en place (Gurevitz *et al*, 2013). Les triatomes sont capables de rester longtemps en contact avec les murs ou les toits des habitations. Ainsi, l'utilisation d'un insecticide avec une longue durée d'action peut s'avérer très efficace (Rozendaal, 1999). Les produits utilisés contiennent les mêmes molécules actives utilisées pour lutter contre les vecteurs du paludisme et de la maladie du sommeil en Afrique (Trypanosomose Africaine).

Il existe un large éventail d'insecticides disponibles qui peuvent être classés selon leur mode d'action. Cependant, tous ne sont pas utilisables dans le cadre de la lutte anti vectorielle. Les molécules appartenant à la famille des organochlorés et qui agissent sur le récepteur canal de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sont interdites car elles possèdent une forte persistance dans l'environnement, une bioaccumulation dans la chaîne alimentaire et une faible sélectivité. Ainsi, pour être utilisé, un insecticide doit posséder les caractéristiques suivantes :

- **Une longue durée d'action.** On parle d'insecticide à effet rémanent. Il doit posséder une forte toxicité pendant un laps de temps suffisamment long pour éviter de procéder à des nouveaux traitements trop fréquents qui sont coûteux et fastidieux.
- **Une forte toxicité pour les insectes visés.** L'efficacité de l'insecticide est perdue si le Triatome développe une résistance. Il est nécessaire de capturer épisodiquement les Triatomes pour vérifier si des mécanismes de résistance s'installent. Si c'est le cas, il faudra changer d'insecticide.

- **Une innocuité pour les populations humaines et animales.** Les produits ne doivent pas présenter de risque pour les occupants d'une habitation, pour les personnes chargées de la désinfection et les animaux de l'espace domestique et péri-domestique.
- **Une acceptation pour les occupants.** Certaines formulations peuvent dégager une odeur désagréable et des dépôts peuvent subsister sur les murs après une désinfection.
- Une stabilité pendant le stockage et le transport
- Une bonne miscibilité à l'eau et une absence d'agressivité pour le matériel d'épandage.

Le spectre d'activité des insecticides est large et ils provoquent la mort des insectes grâce à leurs propriétés neurotoxiques (Rozendaal, 1999).

3.1.5.1. Les organochlorés

Ce sont les premiers insecticides qui ont été utilisés dans les diverses lutte anti vectorielle.

- Dichloro-Diphényl-trichloroéthane ou DDT

Largement utilisé lors de la seconde guerre mondiale, le DDT a été le premier insecticide adopté pour combattre le paludisme. Fort de son succès, il fut appliqué dans les années 1950 dans la lutte contre les Triatomes en Amérique latine (Zerba, 1999). De manière inattendue, le DDT a montré une faible efficacité contre les Triatomes (Mougabure-Cueto et Picollo, 2015).

Chez les insectes, le DDT provoquent des mouvements convulsifs, la paralysie puis la mort. Au niveau pharmacologique, il se fixe sur le canal sodium. La liaison ralentit la fermeture du canal conservant le passage d'ions sodium à travers la membrane. Il en résulte un état stable d'hyperexcitabilité de la cellule qui produit un effet paralysant chez l'insecte (Louat, 2013).

Le DDT avait des qualités importantes pour lutter contre les maladies vectorielles. En effet, il était peu coûteux et possédait un effet résiduel supérieur à 6 mois. Toutefois, l'apparition de résistance et son faible niveau d'efficacité ont conduit à son abandon dans la lutte contre les Triatomes au profit de molécules certes plus coûteuses mais plus efficaces (Rozendaal, 1999).

Il est important de noter que le DDT continue d'être largement utilisé en Amérique latine vu son efficacité contre le paludisme et son prix attractif. En revanche, il rencontre de plus en plus d'opposition de la part des écologistes car il se révèle nocif pour l'environnement.

- Gamma-hexachlorocyclohexane ou HCH ou Lindane

Le Lindane a été introduit après le DDT. Contrairement à ce dernier, le Lindane s'est avéré efficace contre les Triatomes mais qu'il avait une faible action résiduelle (Pessoa et al, 2015). Il agit comme agoniste du récepteur GABA des insectes et provoque une hyperexcitabilité et des convulsions. Ainsi, il fait partie des organochlorés agissant sur le système GABA. La haute toxicité de ce produit a provoqué sa disparition dans la lutte anti vectorielle à la fin des années 1970. (Mougabure-Cueto et Picollo, 2015).

3.1.5.2. Les organophosphorés

Ces composés ont été introduits à la fin des années 1960 dans le contrôle des vecteurs. Leur rémanence est plus faible que le DDT et ils sont plus coûteux (Rozendaal, 1999). Leur mode d'action pharmacologique est basé sur le blocage d'une enzyme, l'acétylcholinestérase, par phosphorylation du site actif. Il en résulte une accumulation de l'acétylcholine au niveau de la synapse cholinergique conduisant à une hyperexcitation neuronale responsable de la paralysie puis la mort du triatome (Louat, 2013). Leur mode d'action peut avoir des conséquences sur les humains. En cas d'intoxication grave, des crampes et des faiblesses musculaires apparaissent suivies de crises de convulsions. Les ouvriers qui utilisent ces composés ne doivent pas l'utiliser plus de cinq heures par jour ni plus de cinq jours par semaine. De plus, ces produits ont le désavantage de présenter une odeur désagréable après une application rendant les populations réticentes à leurs utilisations. Deux produits sont régulièrement appliqués : le **Malathion** et le **Fénithroton**.

Le malathion est le moins cher et le moins toxique des organophosphorés s'il est produit selon les recommandations de l'OMS.

Le fénithroton est plus toxique que le malathion. Les personnes qui doivent manipuler ce composé sont appelées à respecter des mesures de sécurité strictes et se soumettre à des contrôles sanguins des taux de cholinestérase. Il est utilisé contre les triatomes devenus résistants au malathion (Rozendaal, 1999).

3.1.5.3. Les carbamates

Ces composés sont apparus en même temps que les organophosphorés (Zerba, 1999) et leur mode d'action, par inhibition de l'acétylcholinestérase, est responsable des mêmes problèmes d'intoxication que les organophosphorés. Cependant, l'activité de la cholinestérase revient plus rapidement à la normale dès lors qu'on cesse l'exposition. Les produits utilisés sont le **propoxur** et le **bendiocarbe**. Leur durée d'action est de 2 à 6 mois. La toxicité et le coût de ces produits en font des candidats là où se manifeste des résistances aux organochlorés et aux organophosphorés (Rozendaal, 1999).

3.1.5.4. Les pyréthriinoïdes de synthèse

L'utilisation des pyréthriinoïdes a commencé dans les années 1980. Cette famille d'insecticides se compose de produits de premier choix en raison de leur grande action résiduelle, de leur forte activité insecticide, de leur dégradation rapide, et de leur innocuité toxicologique. Cependant, ils sont plus chers au kilogramme que les autres insecticides mais leur application se fait à des doses plus faibles ce qui finit par être rentable. Ils sont plus facilement acceptés par les populations car ils sont inodores et ne laissent pas de tâches sur les murs après utilisation (Mougabure-Cueto et Picollo, 2015).

Leur mode d'action physiologique est le même que celui du DDT ; il provoque des convulsions et la mort du Triatome par ralentissement de la fermeture du canal sodium qui entraîne une hyperexcitation cellulaire. Les molécules les plus utilisées appartenant à cette famille sont : la **deltaméthrine**, la **perméthrine**, la **cyperméthrine**, la **lambda-cyhalothrine** et la **bêta-cyfluthrine**.

Le Tableau 3-1 est un résumé des caractéristiques des différents insecticides utilisables dans le cadre de la maladie de Chagas.

Tableau 3-1 Liste des insecticides recommandés par l'OMS pour la pulvérisation à l'intérieur des habitations (OMS, 2004)

Insecticides et formulations	Classe	Dosage (g/m ²)	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 et GDE	P	0.020-0.025	3-6
Etofenprox PM	P	0.1-0.3	3-6
Fénitrothion PM	OP	2	3-6
Lamba-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
<p>CE (concentré émulsionnable) ; GDE (granules dispersibles dans l'eau) ; PM (poudre mouillable) ; SC (suspension concentrée) ; OC (organochloré) ; OP (organophosphoré) ; C (carbamate) ; P (pyréthriinoïde).</p>			

3.1.6. Utilisation des insecticides

Les insecticides sont rarement utilisés à l'état pur. Ils sont présentés en formulations spéciales et respectent les exigences des différentes méthodes d'application. Leur présentation se fait habituellement sous forme de poudres dispersibles dans l'eau, de concentrés pour suspension ou de concentrés émulsionnables.

Poudres dispersibles dans l'eau : Ce sont des poudres additionnées d'un agent tensioactif qui permet à l'insecticide de se dissoudre dans l'eau. La solution obtenue et prête à utiliser contient 1 à 5% de principe actif.

Concentrés émulsionnables : ils sont constitués d'un solvant additionné d'un émulsifiant dans lequel l'insecticide est dissous. Avec l'eau, il se forme une émulsion blanche et laiteuse.

Concentrés pour suspension : ils sont constitués de particules d'insecticides avec un agent mouillant et un peu d'eau. Les particules sont de plus grandes tailles que dans les concentrés émulsionnables et restent plus longtemps à la surface des murs. En revanche, elles sont plus petites que les particules de poudres dispersibles et donc moins efficaces sur les surfaces poreuses.

Pour les pulvérisations au sein des habitations, les poudres dispersibles sont les plus efficaces dans la plupart des pays. En effet, elles fonctionnent mieux sur les surfaces poreuses des murs de briques ou de torchis. Les particules d'insecticides sont grosses et l'absorption relativement faible. Ainsi, elles restent plus longtemps sur les parois des murs pour tuer les Triatomes et l'effet rémanent en est prolongé. Les poudres sont plus légères, plus faciles à transporter et moins toxique pour l'Homme que les concentrés émulsionnables.

Les concentrés pour suspension conviennent aussi aux surfaces poreuses. Comme il s'agit d'un produit liquide, ils nécessitent l'emploi de récipients coûteux et une manipulation prudente pour éviter tout déversement accidentel.

Les concentrés émulsionnables coûtent plus cher et s'utilisent surtout pour traiter des surfaces imperméables et les murs recouverts de crépi.

La persistance d'un insecticide dépend de plusieurs facteurs : le type d'insecticide, la formulation utilisée et la nature de la surface à traiter. La plupart des insecticides restent plus longtemps sur les matériaux comme le bois ou le chaume que sur le torchis. Les surfaces de torchis absorbent l'insecticide plus facilement et provoquent une dégradation plus rapide du composé. Le malathion peut persister pendant un minimum de trois mois sur du bois alors que son effet sur des surfaces de torchis ne dure que trois semaines (Rozendaal, 1999).

Le problème de dégradation rapide des insecticides peut être entravé par l'utilisation de formulations à libération lente : **les peintures insecticides**.

Elles comportent une base de latex ou d'acétate de polyvinyle et peuvent s'appliquer sur les murs par pulvérisation ou au pinceau. L'application au pinceau est plus efficace et moins coûteuse par rapport au traitement insecticide classique mais cette technique est longue à mettre en place et peu adaptée aux surfaces poreuses. De plus, les peintures ont un faible niveau de satisfaction auprès des populations en raison de problèmes de transport, d'application et d'odeur désagréable (Avila Montes et al, 1999). Selon plusieurs études de Dias et Jemmio, 2008 ou Maloney *et al*, 2013, ces peintures ont montré une mortalité élevée chez *Triatoma infestans*. Ainsi, les peintures insecticides peuvent constituer des outils prometteurs dans la lutte anti vectorielle (Mougabure-Cueto et Picollo, 2015).

Enfin, il est possible d'utiliser des cartouches ou **pots fumigènes**. Ces formulations jetables sont constituées d'un récipient d'insecticide muni d'une mèche. Après allumage, l'insecticide se dégage pendant un laps de temps d'environ 15 minutes. Les personnes ne doivent pas être présentes lors du processus. Ce moyen de lutte est utile dans les régions où les pulvérisations ne sont plus effectuées de façon systématique. Elle sert de méthode complémentaire au traitement insecticide normal et ne peut être utilisé en premier recours car son effet ne dure pas assez longtemps. (Rozendaal, 1999).

La méthode la plus commune pour appliquer les insecticides est d'utiliser un pulvérisateur à main à pression préalable. Les agents sanitaires doivent porter des protections pour éviter les risques d'intoxication. Les meubles et les effets personnels des habitants doivent être retirés des pièces le temps de l'application. (WHO, 2014).

Figure 3-3 Personnel chargé de la désinfection au Mexique (OMS, consulté le 25/01/2018)



La dose d'insecticide à utiliser s'exprime généralement en grammes par mètre carré (g/m^2). La valeur optimale de la dose à employer varie selon le lieu, la saison, l'espèce du vecteur et la nature de la surface à traiter. Les doses habituelles sont inscrites dans le tableau précédent (Tableau 3-1). Les cycles de traitement seront répétés en fonction de la rémanence de l'insecticide (Rozendaal, 1999).

3.1.7. Résistance aux insecticides

La résistance est définie comme la capacité de développement d'une souche de triatomes à tolérer des doses de substances toxiques qui seraient létales pour la majorité des individus dans une population normale de la même espèce. Elle découle de l'usage de l'insecticide et de la pression sélective qu'il exerce sur les triatomes.

Les premières preuves de résistance ont été fournies par les études menées au Venezuela par Gonzalez-Valdivieso *et al* en 1971. La résistance à la dieldrine et au lindane a été démontrée chez *Rhodnius prolixus*.

Dans les années 2000, les autorités du ministère de la Santé et des Sports de Bolivie ont signalé, à la frontière avec l'Argentine, d'importantes infestations après un contrôle chimique. Les études toxicologiques ont montré une forte résistance de *Triatoma infestans* à la deltaméthrine et une susceptibilité aux carbamates et au fénitrothion. La défaillance du contrôle a été attribuée à l'évolution de la résistance à la deltaméthrine (Santo-Orihuela *et al*, 2008). Actuellement, les études et le suivi des résistances sont concentrés sur la région du Gran Chaco en Argentine où l'élimination de *Triatoma infestans* a échoué.

Les mécanismes impliqués dans la résistance aux insecticides sont variés : ils peuvent être comportementaux (le triatome se comporte différemment en présence de l'insecticide), physiologiques (par modification du métabolisme ou de la cuticule), ou par modifications des cibles de l'insecticide (Louat, 2013).

Lorsqu'un toxique pénètre dans le triatome, il est pris en charge par des enzymes détoxifiantes (comme les estérases par exemple) qui déterminent la quantité de toxique qui atteindra le site d'action. Une suractivité de ces enzymes signifie qu'une quantité moins importante d'insecticide parviendra au site d'action conférant ainsi une résistance. Plusieurs études ont confirmé que les enzymes P450 et les estérases sont impliquées dans la résistance aux pyréthrinoides chez *Triatoma infestans* en Argentine (Picollo *et al*, 2005), (Germano *et al*, 2012).

Le métabolisme augmenté en tant que mécanisme de résistance n'explique pas entièrement la résistance aux pyréthrinoides chez *Triatoma infestans*. Ces insecticides exercent leur action en modifiant la dynamique ouverture-fermeture du canal sodique voltage-dépendant (Soderlund, 1995). La résistance se caractérise par une mutation dans le domaine II de cette protéine transmembranaire. La mutation se situe sur le gène nommé *kdr* où elle correspond à une substitution d'un acide aminé, la leucine, par une phénylalanine en position 1014 (L1014F) du domaine II (Burton *et al*, 2011). Le résultat obtenu est une altération de la liaison de l'insecticide sur le canal et une diminution de son efficacité (Mougabure-Cueto et Picollo, 2015).

Enfin, l'épaisseur et la composition de la cuticule joue un rôle dans la pénétration de l'insecticide. Pedrini *et al* en 2009, ont montré que les cuticules épaisses et enrichies en hydrocarbures limitent probablement la pénétration de la deltaméthrine chez les vecteurs résistants.

La stratégie complète de gestion de la résistance devrait inclure : le suivi toxicologique des triatomes sous contrôle chimique, l'étude des mécanismes de résistance et le développement de stratégies de lutte alternatives (insecticides et formulations différentes, stratégies de contrôle autres que chimiques) (Mougabure-Cueto, 2004). La gestion de la résistance est primordiale dans la lutte anti vectorielle. Si aucun changement n'est effectué, le processus de sélection continue et les niveaux de résistance augmentent. Le changement implique un suivi toxicologique des populations de vecteurs à faible résistance, un changement de l'insecticide et la mise en œuvre d'autres stratégies. Cependant, les insecticides ou les formulations approuvés par les organismes réglementaires gouvernementaux sont relativement peu nombreux ou peu disponibles (Mougabure-Cueto et Picollo, 2015).

3.1.8. Lutte biologique

Les avantages les plus importants de l'utilisation d'insecticides biologiques sont leur faible risque d'engendrer une résistance, et un risque minime pour l'environnement et les autres organismes (French-Constant RH, 2005).

Le champignon entomopathogène *Beauveria bassiana* a la capacité de percer la cuticule des vecteurs et son caractère inoffensif pour l'Homme en font une alternative possible dans la lutte anti vectorielle (Forlani *et al*, 2015). L'infection fongique peut aussi affecter le comportement alimentaire du triatome. En effet, 2 ou 3 jours après l'infection, la plupart d'entre eux ne sont plus susceptibles d'étendre leur appareil buccal pour s'alimenter correctement ce qui réduit la fécondité (dépendante de la qualité des repas) et le risque de transmettre le parasite (Blanford *et al*, 2011).

Le *virus* du triatome, appartenant aux Dicistroviridae est un virus qui se réplique dans les cellules épithéliales de l'intestin du triatome provoquant un retard de développement, une réduction de la fertilité et une paralysie qui entraîne la mort de l'insecte. Les résultats d'une étude de Querido *et al*, en 2015, ont montré que ce virus semble incapable de se développer chez l'Homme et la souris. Cela suggère que le virus ne présentait aucun risque pour l'Homme ni pour les animaux sauvages et domestiques et laissait ouvert la possibilité d'utiliser ce virus comme insecticide biologique pour lutter contre la maladie de Chagas (Querido *et al*, 2015).

La lutte biologique représente une alternative intéressante dans le contrôle des vecteurs de la maladie de Chagas à l'heure où les résistances aux insecticides chimiques et l'écotoxicité dont ils font l'objet, sont de plus en plus étudiés.

3.1.9. Les répulsifs

Les insectifuges sont définis comme des produits capables de pousser les triatomes à faire des mouvements orientés loin de leur source (White et Moore, 2015). La principale utilisation de ces substances est la protection individuelle contre les piqûres d'insectes hématophages. Les produits les plus utilisés au niveau mondial sont le N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide ou DEET et l'éthyl 3-((butyl)amino) propanoate ou IR3535. Leur efficacité a été évaluée chez les moustiques et reconnue comme très utile. Reynoso *et al*, en 2017, ont montré une répulsion prometteuse chez une population de *Triatoma infestans*. Cependant, les concentrations requises pour que les deux produits produisent une toxicité étaient trop élevées pour obtenir une application pratique.

Enfin, l'huile essentielle de citronnelle, largement utilisée en Europe, a été testée sur des populations de triatomes par Zamora *et al*, en 2015. Il en résulte une répulsion modérée qui semble agir plutôt par contact direct avec l'insecte que par diffusion de vapeur.

3.2. Traitements utilisés et nouvelles thérapies

3.2.1. Moyens de prévention

A ce jour, il n'existe pas de chimio-prophylaxie contre la maladie de Chagas. Les recherches sont en cours pour développer un vaccin efficace contre la parasitose mais aucun vaccin n'est commercialisé actuellement. La prévention repose sur plusieurs facteurs que nous avons évoqués en détail pour certains au cours de cette thèse et que nous pouvons résumer ici.

- Améliorations des conditions de vie à travers l'utilisation de matériaux, pour le logement, impropres à la prolifération des triatomes. Aménagement de l'espace péri-domestique des habitations.
- Sensibilisation de la population aux risques liés à la maladie.
- Pulvérisation d'insecticides dans les maisons et les zones environnantes.
- Mesures préventives personnelles telles que la mise en place de moustiquaires.
- Bonnes pratiques d'hygiène dans la préparation, le transport, le stockage et la consommation des aliments.

- Dépistage du sang et des organes pour le don. Il est pratiqué systématiquement dans les pays d'Amérique latine exceptée en Bolivie et au Mexique où la couverture n'est pas totale. En France, le dépistage obligatoire est instauré depuis 2009.
- Dépistage de la transmission congénitale par le suivi des femmes enceintes et le dépistage chez les nouveau-nés. Dépistage de tous les enfants nés d'une mère infectée.
- Respect des protocoles de sécurité pour le personnel soignant et les scientifiques qui manipulent les insectes ou le parasite (port de blouses de laboratoire, gants, masques, lunettes).
- Développement des méthodes de diagnostic rapide pour faciliter l'accès au diagnostic

Pour les voyageurs, Reynoso *et al* en 2017, ont montré que l'utilisation de répulsifs n'avait que très peu d'intérêt contre les triatomes. Cependant, ils ont démontré leur efficacité contre d'autres maladies comme le paludisme ou la dengue qui sévissent dans les mêmes zones que la maladie de Chagas. Ainsi, pour se protéger spécifiquement contre les piqûres de triatomes, il est préférable d'utiliser des produits insecticides, de porter des vêtements longs et d'éviter de séjourner des lieux insalubres.

3.2.2. Traitements

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Chagas repose sur les traitements étiologiques ou antiparasitaires ainsi que sur les traitements symptomatiques qu'engendre la maladie.

L'OMS a classé la maladie de Chagas comme une maladie tropicale négligée. Ce caractère est mis en évidence par la pauvreté des options thérapeutiques. Entre 1975 et 2004, seulement 1,3% des médicaments approuvés ont été spécifiquement développés pour lutter contre les maladies tropicales négligées même si elles représentaient 11,4% de la charge mondiale de morbidité. L'absence d'un marché rentable et de mécanismes efficaces liés à la politique de santé publique, au financement et à la capacité de découverte de médicaments a contribué à cette faible réalisation (Chatelain et loset, 2011). Cependant, d'autres molécules ont montré une efficacité partielle *in vitro* ou lorsqu'elles sont utilisées en combinaison mais n'ont pas fait l'objet de reconnaissance ou de recommandations d'utilisation pour le moment (Apt, 2010).

3.2.2.1. Traitement étiologique

A l'heure actuelle, deux molécules trypanocides ont été enregistrées pour traiter la maladie de Chagas. Il s'agit du **benznidazole** commercialisé sous le nom de ROCHAGAN® ou RADANIL® par le laboratoire Roche en 1969 et du **nifurtimox** commercialisé sous le nom de LAMPIT® par le laboratoire Bayer en 1971 (Oliveira, Avezum et

Mattos, 2015). Les deux composés partagent des caractéristiques communes : ils sont mieux tolérés chez les enfants, plus efficace pendant la phase aigüe, ils possèdent une toxicité plus élevée chez les adultes et une sensibilité différente selon les DTU de *T.cruzi*. Ils sont utilisés pour diminuer la sévérité des symptômes et abrégé l'évolution de la clinique.

La guérison survient chez 60 à 85% des patients en phase aigüe et chez plus de 90% des nouveau-nés avec une infection congénitale traités dans les premières années de vie (Bern et al, 2007). En phase indéterminée, les taux de guérison vont de 86% chez les enfants de moins de 14 ans à 7-8% chez les adultes. Dans la phase chronique, les taux sont beaucoup plus faibles, entre 60 et 93% chez les enfants de moins de 13 ans et entre 2 et 40% chez les adultes, bien que ces valeurs soient meilleures avec un suivi plus long (Perez-Molina et Molina, 2018).

Les taux de guérison et leur confirmation dépendent de plusieurs facteurs tels que la phase et la durée de la maladie, l'âge du patient, la durée du suivi après un traitement et la sensibilité du parasite au traitement. Ainsi, les antiparasitaires ne sont pas forcément recommandés dans toutes les situations (Dias et al, 2016).

Le traitement trypanocide est recommandé dans les cas suivants :

- Tous les patients en **phase aigüe**
- Tous les cas de **transmission congénitale**. La réussite du traitement est supérieure à 95% lorsque que le traitement est débuté avant l'âge d'un an.
- Tous les cas de **transmission accidentelle**. Une prophylaxie primaire doit être administrée pendant 10 jours et des tests sérologiques sont effectués à J0, J20, J40 et J60 pour surveiller si une séroconversion a lieu.
- Tous les cas de **réactivation** de l'infection chez les patients avec le VIH/SIDA ou d'autres immunosuppressions.
- Tous les **enfants de moins de 12 ans en phase chronique**. La guérison survient dans environ 60% des cas.

Pour les adolescents âgés de 13 à 18 ans et les adultes atteints d'une infection chronique dont la phase aigüe est récente (moins de 12 ans), un traitement antiparasitaire est généralement recommandé.

Pour les adultes de 19 à 50 ans sans infection récente, un traitement doit être envisagé sur une base individuelle (femme en âge de procréer, forme indéterminée, forme chronique sans cardiopathie avancée...).

Pour les personnes de plus de 50 ans, la balance bénéfique-risque est considérée comme défavorable en raison de la toxicité potentiellement grave des médicaments. Le traitement est, par conséquent, facultatif.

Pour les patients présentant une cardiopathie chagastique avancée, le traitement antiparasitaire n'est pas recommandé dans la mesure où il n'y a aucun signe de bénéfice clinique. Le traitement mis en place sera symptomatique.

La forme digestive n'est pas une contre-indication au traitement antiparasitaire. Une correction du mégacœsophage doit être appliquée afin d'assurer la bonne absorption du médicament.

Enfin, le traitement est contre-indiqué chez les femmes enceintes en raison du risque tératogène et chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévères (Bern et al, 2007) (Dias et al, 2016).

3.2.2.1.1. Nifurtimox (NFX) ou LAMPIT®

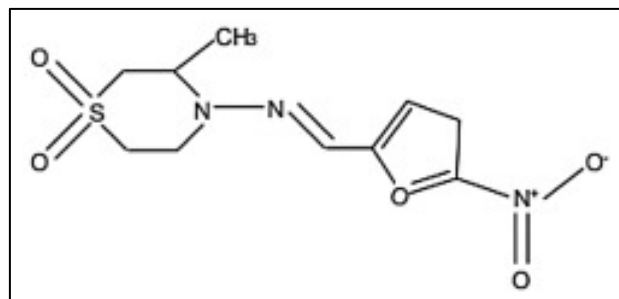


Figure 3-4 Structure chimique d'une molécule de Nifurtimox

Mis au point en 1965, le Nifurtimox est fabriqué exclusivement par le laboratoire Bayer® et fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS depuis 2011. Pour lutter contre la maladie de Chagas, le laboratoire soutient l'OMS en fournissant 1 million de tablettes par an et en apportant une aide financière pour la logistique et la distribution (source Bayer). Il est important de préciser que le nifurtimox n'est disponible sur le marché pharmaceutique d'aucun pays pour le moment (Dias *et al*, 2015). Au Brésil, dans les situations où son utilisation est essentielle, le médicament doit être demandé aux bureaux de l'OPS et de l'OMS. En Europe, on peut l'obtenir auprès du département HIV/AIDS de l'OMS à Genève (Delevoux *et al*, 2012). En France, le produit n'a pas d'AMM et doit faire l'objet d'une demande d'ATU nominative. Les demandes sont initiées par le médecin et transmises à l'ANSM par le pharmacien. En cas d'avis favorable, le médecin sera titulaire de l'ATU nominative.

– Mode d'action et pharmacocinétique

Le nifurtimox est une 5-nitrofuran [3-méthyl-4-(5'-nitrofurfuridène-amine) tétrahydro-4H-1,4-thiazine 1,1-dioxyde] (Wolf et al, 2011).

Le groupe nitro du médicament est réduit en un groupe amino par l'action des nitroréductases avec la formation de divers radicaux libres et métabolites électrophiles. Le processus débute par une réaction catalysée par la NADPH-cytochrome P-450 réductase qui agit sur le groupement nitro des molécules de type R-NO₂ aboutissant à un radical intermédiaire nitro anionique (R-NO₂⁻). Ce radical subit un recyclage redox avec de l'oxygène moléculaire qui le réduit partiellement et régénère le médicament. L'anion superoxyde (O₂^{·-}) forme du dioxygène O₂ et du H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène). L'anion superoxyde combiné au peroxyde d'hydrogène et en présence de Fe³⁺ forme le radical libre hydroxyle qui se lie aux lipides, aux protéines et à l'ADN du parasite en les endommageant.

Les cellules mammifères se défendent contre les radicaux libres grâce à la superoxyde dismutase, à la catalase, à la glutathion peroxydase et aux glutathion-S-transférases. En revanche, chez *T.cruzi* les mécanismes de défenses contre le stress oxydatif sont défectueux avec, entre autres, une absence de catalase et une activité diminuée de la superoxyde dismutase. Les mécanismes de défenses de *T.cruzi* sont le glutathion réduit et un conjugué appelé trypanothione. Or, les métabolites électrophiles du nifurtimox réagissent avec la trypanothione ce qui réduit les mécanismes de défenses du parasite.

Il est important de noter que les modes d'action du nifurtimox et du benznidazole sont sensiblement les mêmes. Cependant, l'effet trypanocide du benznidazole ne dépend pas des radicaux oxygène tout comme celui du nifurtimox. Les métabolites réduits du benznidazole sont impliqués dans les effets trypanocides par liaison covalente aux macromolécules du parasite.

Le nifurtimox est absorbé dans le tractus gastro-intestinal avec un pic sérique atteint en 2 heures après une administration orale. La molécule est fortement métabolisée par le foie. La forte métabolisation explique sûrement les faibles taux sériques retrouvés chez les individus ayant absorbé une dose équivalente à 15mg/kg. L'élimination est principalement rénale, et la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures mais cette valeur augmente chez les patients en insuffisance rénale (Wolf et al, 2011).

– Posologie

Le nifurtimox est commercialisé sous le nom de LAMPIT[®], dans des flacons de 100 comprimés dosés à 120mg pour les adultes et 30mg pour les enfants (Dias et al, 2016) (Wolf et al, 2011).

Figure 3-5 Conditionnement de la forme adulte du LAMPIT® (Source Bayer®)



Les posologies varient en fonction de plusieurs paramètres comprenant l'état du patient, son âge, son poids, la voie de transmission du parasite ou encore la phase dans laquelle se trouve le patient :

Phase aiguë :

- Transmission vectorielle et orale : 10-15mg/kg par jour pendant 60 à 90 jours. Chez les enfants de moins de 12 ans, 15mg/kg par jour pendant 60 jours.
- Transmission congénitale : 15-20 mg/kg par jour pendant 60 jours
- Transmission accidentelle : 8-10 mg/kg par jour pendant 10 à 14 jours.
- Post-transfusion ou greffe d'un donneur infecté : 8-10 mg/kg par jour pendant 60 jours.

Phase chronique :

- Enfants : 8-10 mg/kg par jour pendant 60 à 90 jours.
- Adultes : 8-10 mg/kg par jour pendant 60 à 90 jours. Particulièrement indiqué chez la femme en âge de procréer.
- Individus avec le VIH : un traitement antiparasitaire est recommandé en association avec une thérapie antirétrovirale, en particulier lorsque le nombre de CD4 est inférieur à 200 cellules par microlitre.
- Receveurs de greffe : envisager un traitement pré transplantation chez les receveurs potentiels de transplantation cardiaque ou chez les donneurs vivants infectés. 8-10 mg/kg par jour pendant 60 jours avec une surveillance de la toxicité.

Réactivation :

- Infecté par le VIH : 8-10 mg/kg par jour pendant 60 jours. Envisager des doses plus élevées pour l'atteinte du SNC.
- Receveur de greffe : 8-10 mg/kg par jour pendant 90 jours bien que des traitements plus longs ont déjà étaient recommandés (Perez-Molina et Molina, 2018).

Les doses à administrer se font en **3 ou 4 prises quotidiennes** (Dias *et al*, 2015).

- Effets indésirables et précautions d'emplois

Les effets secondaires du traitement par le nifurtimox sont nombreux et surviennent dans quasiment 50% des cas. Les plus communs sont l'anorexie, la perte de poids, les altérations psychiques (sommolence, excitations, hallucinations) et les manifestations digestives telles que nausées diarrhées et vomissements. Les troubles digestifs peuvent être atténués par des prises pendant ou après les repas. Le fractionnement des prises permet de réduire l'intensité des effets indésirables.

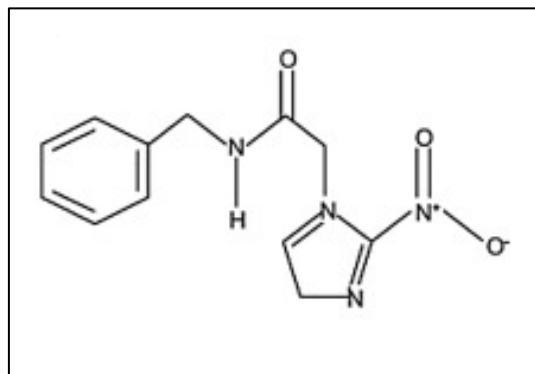
La durée prolongée des traitements et la fréquence des effets indésirables sont responsables d'une mauvaise observance chez l'enfant âgé et l'adulte qui entraîne un arrêt du traitement par le prescripteur. Une neuropathie périphérique peut survenir et impose l'arrêt immédiat du traitement. A forte dose, le nifurtimox peut entraîner des leucopénies (moins de 1% des cas).

Ainsi, des précautions doivent être prises avant et pendant le traitement dans la surveillance de ces évènements. Avant le traitement, un examen clinique, une numération globulaire, une évaluation des enzymes hépatiques et des tests de la fonction rénale sont réalisés. La procédure sera répétée à J30 et J60 (J0 étant le 1^{er} jour du traitement) (Dias *et al*, 2016).

Le médicament ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte (une contraception est préconisée en raison des effets potentiellement mutagènes), l'insuffisant rénal et hépatique comme nous l'avons dit mais aussi chez les patients avec des troubles cardiaques, respiratoires, d'hémopathies ou de néoplasie (Wolf *et al*, 2011), (Perez-Molina et Molina, 2018).

3.2.2.1.2. Benznidazole (BZL) ou ROCHAGAN® ou RADANIL®

Figure 3-6 Structure chimique d'une molécule de benznidazole (Maya et al, 2007)



Commercialisé par le laboratoire Roche® en 1971 sous le nom de Rochagan® pour le Brésil et Radanil® pour l'Argentine, le BZL a été cédé en 2003 à un laboratoire brésilien (LAFEPE®). Le laboratoire se consacre essentiellement au marché local ce qui explique la difficulté pour se procurer le produit. En France, il ne dispose pas d'AMM et il est soumis à une demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM. Après validation, il est possible de l'obtenir via l'OMS.

En raison de sa meilleure tolérance, de sa pénétration tissulaire et de son efficacité, le BZL est utilisé comme traitement de première ligne dans la maladie de Chagas.

– Mode d'action et pharmacocinétique

Le BZL ou le *N*-benzyl-2-(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl) acétamide, est un dérivé de 2-nitroimidazole. Son mécanisme d'action a été détaillé dans la partie (3.2.2.1.1) avec le NFX et repose sur la formation de liaisons covalentes avec l'ADN qui inhibe la synthèse d'ARN, les lipides et les protéines de *T.cruzi*.

L'absorption par la voie digestive est rapide et le pic sérique est obtenu en 2 à 4 heures. La demi-vie est de 12 heures approximativement. Il est peu soluble ce qui affecte sa biodisponibilité et diminue son efficacité pendant la phase chronique de l'infection. L'élimination se fait à 70% par le système rénal.

– Posologie

Le BZL, depuis 2003, est commercialisé sous le nom de LAFEPE BENZNIDAZOL®. il existe sous la forme de comprimés de 100mg et 50mg pour les formes adultes et 12,5 mg et 50mg pour les formes enfants. La forme 12.5mg est réservée aux nouveau-nés jusqu'à 2 ans.

Figure 3-7 Conditionnement de la forme adulte de BZL (LAFEPE, consulté le 10/03/18)



Comme pour le NFX, les posologies du BZL varient en fonction de l'âge du patient, de son état clinique, de son statut immunologique, de son poids et de la voie de transmission du parasite.

Phase aiguë :

- Transmission vectorielle et orale : 5-10 mg/kg par jour pendant 60 jours. Chez les enfants de moins de 12 ans, 10 mg/kg par jour pendant 60 jours.
- Transmission congénitale : 10 mg/kg par jour pendant 60 jours.
- Transmission accidentelle : 5-7,5 mg/kg par jour pendant 10 à 14 jours.
- Greffe d'un donneur infecté : 5-7,5 mg/kg par jour pendant 60 jours.

Phase chronique :

- Enfants : 5-7,5 mg/kg par jour pendant 60 jours
- Adultes : 5-7,5 mg/kg par jour pendant 60 jours.
- Receveurs de greffe : 5mg/kg par jour pendant 60 jours.

Réactivation :

- Infecté par le VIH : 5-7,5 mg/kg par jour pendant 60 jours. Pour les atteintes du SNC, 15 mg/kg par jour. Prophylaxie secondaire à 5 mg/kg par jour trois fois par semaine ou 200mg par jour jusqu'à l'obtention d'une numération des CD4 supérieur à 200-250 cellules par microlitre pendant 6 mois.
- Receveurs de greffe : 5-7,5 mg/kg par jour pendant 60 jours (Perez-Molina et Molina, 2018).

Les doses à administrer sont réparties en deux ou trois prises journalières avec un maximum à ne pas dépasser fixé à 300mg par jour de BZL. Si la dose quotidienne est dépassée, il sera nécessaire de prolonger la durée de traitement jusqu'à obtenir la dose totale calculée sur 60 jours (Dias et al, 2016).

– Effets indésirables

Les effets indésirables sont nombreux et peuvent amener le prescripteur à stopper le traitement. Ils nécessitent une surveillance étroite en raison de leur gravité qui peut aboutir au décès du patient.

Les effets gastro-intestinaux apparaissent en début de traitement et diminuent avec le temps. Ils peuvent être atténués par la prise du médicament à proximité des repas

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir dans 29 à 50% des cas (valable aussi pour le NFX) après 7 à 10 jours de traitement. Elle se manifeste par des érythèmes polymorphes et prurigineux. L'utilisation de corticostéroïde est recommandée pour diminuer la réaction mais son importance peut amener à interrompre le traitement.

Quelques rares cas de polyneuropathies périphériques, de leucopénies et de neutropénies pouvant entraîner une agranulocytose ont été rapportés. Dans ces cas, l'arrêt du traitement est indispensable.

La présence d'effets indésirables psychiques comme une insomnie, des difficultés de concentration, des céphalées et des amnésies transitoires, représente environ 40% des effets indésirables (Coilliot et al, 2011) (Dias et al, 2016) (Perez-Molina et Molina, 2018).

3.2.2.1.3. Suivi du patient et évaluation de la guérison

Au Brésil, l'examen clinique, la numération globulaire, l'évaluation des enzymes hépatiques et les tests de la fonction rénale sont effectués au début du traitement et répétés à J30 et J60 (Dias et al, 2016)

En France, les examens réalisés sont les suivants :

- **En cours de traitement** : tous les 14 jours, examen clinique complet et bilan biologique à la recherche d'effets indésirables.
- **Un mois après le traitement d'une forme aiguë** : examen clinique complet + recherche du parasite par les méthodes conventionnelles et PCR. Ensuite, chaque année pendant 5 ans, examen clinique complet + bilan paraclinique (radio, cœur, thorax, ECG, Holter) + PCR et sérologies effectuées à 1, 3 et 5 ans.
- **Après le traitement d'une phase chronique** : chaque année pendant 15 ans, examen clinique et paraclinique identique à ceux de la forme aiguë.

La sérologie, devenant négative, est considérée comme la seule méthode de guérison après un traitement antiparasitaire. Le temps nécessaire pour une séroconversion est variable et dépend du stade de la maladie. Il est d'environ un an pour les infections congénitales, de 3 à 5 ans pour les phases aiguës et supérieur à 10 ans pour la phase chronique (habituellement 20 ou 25 ans) (Pays, 2011) (Dias *et al*, 2016).

Le seul critère actuellement qui affirme qu'un patient est guéri repose sur une séro-réversion stable pendant 5 ans. A tout moment, une PCR, une hémoculture ou un xénodiagnostic positif sont les signes d'un échec du traitement. Il sera possible d'envisager un retraitement si les indications du traitement initial demeurent inchangées. Le traitement antiparasitaire pourra inclure le même médicament ou un médicament différent pendant 60 à 90 jours (Pays, 2011) (Perez-Molina et Molina, 2018).

3.2.2.1.4. Les limites du traitement

– Effets indésirables

Comme nous l'avons vu, les effets indésirables sont nombreux et nécessitent parfois un arrêt de traitement dans 9 à 29% des cas. Les réactions graves représentent moins de 1% des cas.

Le BZL est le médicament de première ligne pour traiter les infections à *T.cruzi* car il possède une meilleure tolérance et semble plus efficace que le NFX. Si les effets indésirables surviennent avec le BZL, il est possible de changer le traitement en utilisant le NFX (Perez-Molina et Molina, 2018).

– Etude BENEFIT

Le traitement étiologique de la maladie de Chagas est controversé dans la phase chronique tardive. Plusieurs chercheurs soutiennent ce traitement sur le fait qu'il existe :

- des preuves expérimentales que le traitement étiologique atténue la progression de la cardiomyopathie
- des études observationnelles chez l'Homme, avec des résultats cliniques pertinents, ont montré un impact positif sur l'histoire naturelle de la maladie
- une rareté relative et une faible sévérité des effets secondaires par rapport au bénéfice potentiel du traitement.

Afin d'étudier l'hypothèse d'une thérapie étiologique dans la cardiomyopathie avancée, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, a été conçue et portant sur 3000 patients atteints de cardiopathie chagasique en Amérique latine. Cette étude porte le nom d'étude BENEFIT pour Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis. Les patients ont reçu un placebo ou du BZL à 5 mg/kg/jour pendant 60 jours. Le temps suivi moyen était de 5 ans. Les résultats de l'étude sont mitigés avec une réduction de la détection du parasite mais la détérioration clinique cardiaque des patients sous BZL était similaire à celle chez les patients ayant reçu le placebo. De plus, le traitement antiparasitaire n'a aucun effet sur les lésions digestives (Oliveira *et al*, 2015).

– Résistances

Les échecs de traitement sont largement rapportés et les mécanismes de résistances au traitement, pour certains, ne sont connus que depuis peu de temps. L'activation du BZL ou du NFX nécessite une enzyme absente chez les mammifères mais présente chez *T.cruzi*, la nitroréductase. Meija *et al*, en 2012 ont montré qu'une mutation acquise dans le gène codant pour une nitroréductase mitochondriale (TcNTR) peut donner lieu à des clones résistants au BZL. Ceci est une considération importante qui devrait guider les stratégies de développement de médicaments (Meija *et al*, 2012).

– Pénurie et problèmes d'approvisionnement

En 2011, une pénurie de BZL a retardé la mise en place de programmes de dépistage au Paraguay. En Bolivie les stocks de BZL se sont épuisés début 2012.

Initialement, le traitement était réservé à la forme aiguë de la maladie. Cependant, les avancées scientifiques ont étendu les indications du traitement à certaines formes chroniques. Le laboratoire Roche a cédé le BZL au laboratoire brésilien LAFEPE en 2003 mais a continué de distribuer des lots de médicaments jusqu'en 2010. Le laboratoire LAFEPE qui était alors le producteur exclusif du BZL, n'a pas su anticiper les commandes de médicaments et une pénurie mondiale s'en est suivie (Médecins Sans Frontières, 2011).

En 2012, pour relancer la production, ELEA, une compagnie pharmaceutique privée d'Argentine a fait enregistrer un générique du BZL vendu sous le nom d'ABARAX® (Lafargue, 2014)

3.2.2.2. Traitement symptomatique

La prise en charge médicamenteuse des symptômes causés par l'infection à *T.cruzi* est indispensable pour améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients atteints.

– Atteintes cardiaques

Le traitement anti arythmique de la CCC a pour but de contrôler les symptômes et de prévenir une mort subite. Les simples troubles du rythme ventriculaire seront traités avec des doses habituelles d'amiodarone, de sotalol ou des bêtabloquants. Dans les cas d'arythmies potentiellement mortelles, l'agent le plus utilisé est l'amiodarone mais il peut déclencher des bradyarythmies graves nécessitant l'implantation définitive d'un stimulateur cardiaque. Les arythmies supraventriculaires sont contrôlées par l'utilisation de médicaments qui allongent la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire. Si une insuffisance cardiaque est associée, les digitaliques et les bêtabloquants (métoprolol, carvedilol ou bisprolol) sont préférés. Si la fonction ventriculaire est normale, il est recommandé d'utiliser des bêtabloquants classiques (propranolol et aténolol) ou des inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem) pour le contrôle de la fréquence cardiaque. L'anticoagulation par la warfarine est indiquée dès qu'il y a des signes de fibrillation auriculaire associée à une cardiomégalie et à une insuffisance cardiaque.

En cas de tachycardie ventriculaire soutenue chez un patient ou s'il a déjà été la cible d'un arrêt cardiaque, un **défibrillateur cardiovertteur implantable** sera mis au patient pour contrôler les battements irréguliers du cœur.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque tend à réduire les symptômes, retarder l'évolution des troubles ventriculaires et prolonger la survie du patient. Le traitement est similaire à d'autres causes d'insuffisance cardiaque et repose sur des mesures hygiéno-diététiques (régime pauvre en sel et en alcool, contrôle du poids, activité physique ou non en fonction du degré d'atteinte, vaccination contre la grippe et le pneumocoque) et sur un traitement pharmacologique. Celui-ci repose sur la combinaison des classes médicamenteuses suivantes : les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, les bêtabloquants adrénergiques et les antagonistes de l'aldostérone.

Les recommandations actuelles pour traiter la cardiomyopathie sont basées sur l'utilisation de bêtabloquants associés à un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC et ARA II). Cependant, l'utilisation des bêtabloquants peut être entravée dans la CCC en raison de bradycardies et la nécessité de l'amiodarone pour traiter les tachyarythmies.

– Atteintes digestives

Le traitement du méga-œsophage, sauf spécifique, vise à améliorer la dysphagie. Il sera conseillé au patient qui ne souhaite ou ne peut pas être candidat pour un traitement chirurgical, de respecter quelques habitudes alimentaires (ingérer des petits volumes à la fois, pas d'aliments irritants, éviter les prises de repas juste avant le coucher en raison du risque de régurgitation). Dans les cas de méga-œsophage avancé, une nutrition entérale ou parentérale est préconisée. Les médicaments qui détendent les fibres musculaires lisses du sphincter de l'œsophage peuvent être utilisés et comprennent le Dinitrate d'isosorbide 2,5 mg ou 5 mg et la Nifédipine 10 mg à prendre avant les repas. La toxine botulique appliquée localement bloque la libération d'acétylcholine des terminaisons nerveuses présynaptiques et produit une dénervation chimique. Le traitement est efficace dans 70% des cas et présente l'avantage d'être utilisable plusieurs fois mais le résultat est moins bon qu'avec une chirurgie. Enfin, la dilatation par ballonnet est utilisable en période pré-opératoire pour améliorer la nutrition. Le traitement chirurgical de référence est la cardiomyotomie de Heller par voie laparoscopique. Il restaure la déglutition et son taux de réponse est d'environ 90%. L'intervention consiste à réaliser une section du muscle du sphincter inférieur de l'œsophage afin de réduire la pression à ce niveau et supprimer l'obstacle à l'évacuation de l'œsophage. Cette chirurgie ne permet pas de rétablir la motricité du corps de l'œsophage (www.chirurgie-viscerale.org, 2016)

Le traitement clinique du mégacôlon repose sur la consommation de nourriture qui favorise le fonctionnement intestinal et l'utilisation des fibres est controversée car elles pourraient favoriser la formation de fécalomes. Les médicaments provoquant une constipation sont à éviter (opioïdes, antidépresseurs, antihistaminiques...)

Le traitement chirurgical a pour but de normaliser ou d'améliorer le rythme intestinal. Les techniques les plus courantes sont la rectosigmoïdectomie antérieure et la chirurgie pour le traitement de la maladie de Hirschprung (anomalie de fonctionnement de la partie terminale de l'intestin) (Dias *et al*, 2016).

3.2.3. Recherche et nouvelles thérapies

Plusieurs études cliniques ont montré que la pathogénèse de la maladie de Chagas dépasse la persistance du parasite. Elle est essentiellement caractérisée par une maladie inflammatoire couplée à une réponse immunitaire déséquilibrée. Ainsi, la maladie a été considérée comme incurable et un traitement parasitaire spécifique a été négligé. Les deux seules molécules approuvées pour le traitement étiologique ont plus de 50 ans et reflètent la pauvreté des avancées dans ce domaine (Oliveira *et al*, 2015). Il faut voir que, bien que ces médicaments soient efficaces pour traiter l'infection, aucune de ces thérapeutiques ne répond aux préceptes d'un bon médicament selon les critères de l'OMS à savoir :

- Un traitement parasitologique des cas aigus et chroniques de l'infection
- Une efficacité en une seule dose ou avec peu de doses
- Une accessibilité aux patients à faible coût et facile à obtenir
- Une absence d'effets secondaires et d'effets tératogènes
- Une absence d'hospitalisation pour le traitement
- Et une absence de résistances (Coura, 2009).

L'absence d'avancée thérapeutique réside dans le fait que la maladie de Chagas est une maladie sous-étudiée. Il n'y a qu'une quinzaine de laboratoires en Europe et aux Etats-Unis qui ont entrepris des recherches sur la maladie. En Amérique latine les objectifs de recherche sont communs aux établissements universitaires et de santé publique où son impact sur la santé humaine est plus important. Cependant, les études sont limitées, leur nombre diminue et souffrent terriblement d'un manque de financement évident (Tarleton, 2016)

Néanmoins, depuis quelques années, l'environnement de recherche et de développement de la maladie de Chagas a été actif. Le traitement par BZL était initialement prévu dans les phases aiguës de la maladie. L'étude BENEFIT dont les résultats ont été publiés en 2010 était destinée à clarifier le rôle du BZL chez les patients avec une CCC et son effet sur la progression de la maladie. Une alternative souvent proposée est la combinaison de BZL avec d'autres composés pour augmenter l'efficacité. Des molécules comme l'allopurinol ou les composés azolés sont étudiés depuis longtemps comme traitement possible de la THAM. Ainsi, En 2014, Molina *et al*, ont mené un essai clinique randomisé nommé CHAGAZOL en Espagne. Le but était d'évaluer l'efficacité d'un médicament alternatif au BZL chez les patients atteints de CCC. En 2012, Moreira da Silva *et al*, ont démontré que la co-administration de BZL chez les souris, avec un azolé, l'itraconazole, diminuait la concentration plasmatique maximale de BZL ce qui améliorait sa demi-vie et son volume de distribution. L'étude a été menée

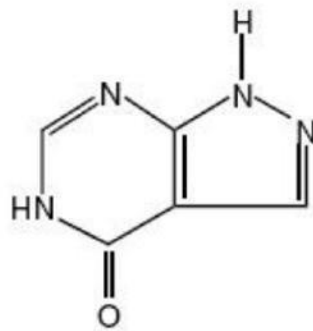
chez des souris. Enfin, en 2012, Alvarez *et al*, ont suggéré que la posologie de BZL pourrait être diminuée et être encore trypanocide.

Ces études menées récemment démontrent qu'ils existent des pistes pour traiter autrement la parasitose. De plus, les scientifiques ont découvert que le génome de *T.cruzi* contenait plus de 22 000 protéines codées par plus de 12 500 gènes. Cette découverte est intéressante pour la recherche de nouveaux traitements (El Sayed *et al*, 2005).

Nous allons voir quelles molécules sont susceptibles d'être introduites à l'arsenal thérapeutique de la maladie de Chagas et quelles molécules représentent une alternative déjà connue pour traiter l'infection.

3.2.3.1. Allopurinol

Figure 3-8 Structure chimique de l'allopurinol



L'allopurinol est commercialisé sous le nom de Zyloric®. Cette molécule est utilisée comme hypouricémiant dans le traitement de la goutte mais peut présenter une activité trypanocide. Elle agit comme substrat alternatif de l'hypoxanthine de *T.cruzi* catalysée par l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase. Cette enzyme peut incorporer l'allopurinol dans l'acide ribonucléique du parasite en tant que nucléotide non physiologique et bloquer la synthèse de nouveaux nucléotides puriques (Raviolo *et al*, 2013). Il a été démontré que l'allopurinol agissait sur les formes épimastigotes du parasite en culture. Chez les souris, une réduction importante de la parasitémie est obtenue bien que certaines souches de *T.cruzi* soient résistantes à la molécule. Dans une étude multinationale regroupant plusieurs pays d'Amérique du Sud (Argentine, Brésil et Bolivie), des patients en phase chronique ont reçu 900 mg par jour d'allopurinol pendant 60 jours. Les résultats obtenus étaient variables d'un pays à l'autre et même si une faible fréquence d'effets indésirables a été signalée, l'allopurinol n'a pas montré une assez grande réduction de la parasitémie. Cependant, une autre étude réalisée par Gallerano, Marr et Sosa en 1990, a montré que les patients traités avec de l'allopurinol en phase chronique a permis d'améliorer les symptômes cliniques de la maladie et était aussi efficace que les nitrofuranes. Enfin, Apt *et al*, en 1998, ont traité

104 patients chroniques issus du Chili avec de l'allopurinol dosé à 8,5 mg/kg/jour pendant 60 jours. Une guérison parasitologique a été montrée dans 44% des cas.

Ces études montrent que les différences de réaction au traitement par l'allopurinol pourraient être fonction de la souche du parasite. Il en résulte un aspect positif qui montre que les effets indésirables sont moins présents qu'avec le traitement conventionnel. Ainsi, il peut être utilisé dans des situations spécifiques comme les cas de réactivations chez les immunodéprimés quand le traitement par BZL ou NFX est impossible bien qu'aucune évidence clinique d'efficacité thérapeutique ne soit prouvée (Dias *et al*, 2016).

3.2.3.2. Antifongiques azolés

L'existence de populations de *T.cruzi* naturellement résistantes au BZL ou au NFX, a conduit à rechercher des composés ayant un mécanisme d'action différent pour lutter contre l'infection. Le parasite possède un composé dans sa membrane, l'ergostérol, qui agit comme un élément structurel chargé de réguler la fluidité et la perméabilité membranaire (Haines, 2001). Une étape de la formation de l'ergostérol est catalysée par une enzyme, la stérol 14 α -déméthylase ou CYP51, qui représente la cible des antifongiques azolés. Ils agissent comme des inhibiteurs de cette enzyme qui aboutit à une baisse de la production d'ergostérol. L'activité des azolés est renforcée par une accumulation de précurseurs méthylés toxiques qui favorisent l'arrêt de la croissance et des changements délétères dans la perméabilité membranaire (Cournia, Ullmann et Smith, 2007).

Le kétoconazole a été l'un des premiers imidazoles a montré une activité contre *T.cruzi*. Cependant, une étude réalisée par Brener *et al*, 1993, utilisant des doses comprises entre 3,1 et 8,7 mg/kg de kétoconazole pendant 51 à 96 jours a permis de révéler que la molécule étant incapable d'éradiquer le parasite dans la plupart des cas (Brener *et al*, 1993).

– Itraconazole (ITZ)

L'ITZ est un antifongique azolé de deuxième génération utilisé pour traiter certaines mycoses graves ou résistantes. Apt *et al*, 2013, ont évalué les effets à long terme du traitement par l'ITZ sur les infections à *T.cruzi* et la régression ou le développement d'anomalies de l'électrocardiogramme. En mars 1992, ils ont traité 46 patients originaires du Chili et atteints de la maladie de Chagas en phase chronique avec 6mg/kg/jour d'ITZ pendant 120 jours. 20 ans plus tard, la conclusion de l'étude a montré que l'ITZ était utile dans le traitement de la maladie de Chagas en phase chronique car il avait prévenu le développement d'anomalies de l'ECG et guérit 32,6% des patients (Apt *et al*, 2013). Cependant, il est important de noter qu'il existe des résistances en fonction de la souche parasitaire. Les souches DTU I sont résistantes à l'ITZ tandis que les souches DTU II sont naturellement sensibles. Toledo et al, 2003 ont montré que les souches isolées au Chili étaient de type DTU II.

– Posaconazole (POS)

Le posaconazole est un antifongique utilisé en prévention et pour le traitement des infections fongiques invasives chez patients immunodéprimés ou neutropéniques. La molécule est un puissant inhibiteur du CYP51 (Perrette, 2014). Il a été capable d'induire la guérison parasitologique dans les modèles murins en phase aigüe et en phase chronique de la maladie de Chagas ce qui donna espoir quant à son introduction dans le traitement humain. Les remarquables activités antiparasitaires in vivo résultent de son activité contre *T. cruzi* et des propriétés pharmacocinétiques particulières (longue demi-vie et grands volumes de distribution) (Urbina et Docampo, 2003).

Devant ces résultats encourageants, plusieurs études ont été réalisées en comparant le posaconazole au BZL dans la phase chronique de la maladie dans un essai randomisé. Réalisée en Espagne, en 2014, l'étude CHAGASAZOL avait pour but de déterminer l'efficacité et la tolérance du POS par rapport à l'efficacité du BZL chez 78 patients. Les patients ont reçu du POS à 400mg deux fois par jour, du POS à 100mg deux fois par jour ou du BZL à 150mg deux fois par jour. Les médicaments ont été administrés pendant 60 jours. Les résultats fut analysés par rt-PCR pendant la période et 10 mois après la fin du traitement. La conclusion de l'étude a révélé un échec de traitement supérieur dans les groupes de patients sous POS par rapport aux patients sous BZL. Cependant les effets secondaires du traitement par BZL ont obligé plusieurs patients à stopper le traitement alors qu'aucun patient n'a signalé d'effet indésirable grave sous POS (Molina *et al*, 2014). De plus, Urbina, 2015, suggère que l'échec du traitement par le POS pourrait être dû à un dosage sous-optimal et aux calendriers d'administration (Urbina, 2015)

Une autre étude plus récente, nommée STOP-CHAGAS et réalisée sur 120 patients d'Amérique latine et d'Espagne, avait pour but de déterminer si le POS seul ou associé au BZL étaient plus efficace que le BZL en monothérapie pour traiter la maladie. Les patients étaient séparés en 4 groupes : POS 400mg deux fois par jour, BZL 200mg+placebo, BZL 200mg+ POS 400mg deux fois par jour, placebo 10mg deux fois par jour. Les résultats ont été analysés fréquemment et la conclusion de l'étude a démontré que la monothérapie par le POS était efficace à court terme mais pas sur le long terme et qu'aucun avantage n'avait été observé en associant le POS et le BZL par rapport au BZL seul (Morillo *et al*, 2017)

Cependant, le cas d'une patiente atteinte de la maladie de Chagas et d'un lupus érythémateux disséminé traité par des immunosuppresseurs, a permis d'entrevoir un espoir pour le POS dans les infections à *T. cruzi*. Cette patiente n'a pas réagi au traitement par le BZL et le POS a été instauré avec succès. Cette réussite montre qu'il existe sûrement une alternative au traitement conventionnel quand celui-ci n'est pas efficace ou pas indiqué vu le profil du patient (Pinazo *et al*, 2010).

– Ravuconazole

Le ravuconazole est un puissant inhibiteur du CYP51 utilisé dans les infections fongiques. Il est développé par le laboratoire japonais Eisai. Sa demi-vie chez l'Homme est très longue (4 à 8 jours) ce qui rendrait son administration hebdomadaire et non journalière comparativement au BZL (Bermudez *et al*, 2016)

En 2010, le laboratoire et un organisme de recherche, le DNDi (drug for neglected diseases initiative) se sont associés pour évaluer l'efficacité d'une prodrogue du ravuconazole, l'E1224, en tant que traitement de la maladie. Des groupes de patients devaient prendre ce composé à haute dose, à faible dose ou du BZL. Les résultats ont montré un effet transitoire suppressif sur la parasitémie tandis que le BZL s'est révélé efficace et rapidement. L'association des deux composés (E1224 et BZL) n'a pas été testée et pourrait constituer une piste de recherche (Torrico *et al*, 2018)

Un inconvénient majeur dans le développement des molécules de POS et du ravuconazole est leur fabrication et leur formulation complexes qui rendent ces produits coûteux et peu rentables pour les entreprises pharmaceutiques. Néanmoins, le développement de ces molécules est primordial car ils sont mieux tolérés que les traitements actuels même si leur efficacité doit être améliorée (Bermudez *et al*, 2016).

Alvarez *et al*, 2012, ont suggéré que la posologie de BZL pourrait être diminuée. Ils ont démontré que 20% des patients de leur étude répondaient aux critères de guérison après avoir reçu du BZL pendant 10 jours. La réduction des doses présente deux avantages : une réduction des effets indésirables liés au BZL et une réduction des coûts de traitement qui représente un lourd fardeau pour les pays touchés par la maladie (Alvarez *et al*, 2012)

Enfin, une étude de Bustamante *et al*, 2014, révèle qu'un schéma posologique court et intermittent pourrait être prometteur. Chez des souris infectées par des souches de *T. cruzi* sensibles et résistantes, ils ont administrés du BZL, du NFX, du POS. L'administration alternative de POS et de BZL a permis de guérir quasiment 100% des souris. Comme vu précédemment, le développement de ces protocoles de traitement permettra de réduire les effets indésirables du traitement et son coût (Bustamante *et al*, 2014).

3.2.3.3. Autres molécules connues en phase d'étude

L'amiodarone est largement utilisé comme anti arythmique pour prévenir les récurrences d'arythmies ventriculaires malignes chez les patients atteints de la maladie de Chagas. La molécule possède une activité directe contre *T. cruzi* en perturbant l'homéostasie du calcium du parasite et en bloquant la biosynthèse de l'ergostérol (Carmona *et al*, 2015). Le traitement par l'amiodarone était associé à une amélioration clinique dans au moins un cas

clinique humain (Paniz-Mondolfi *et al*, 2009). Actuellement, un essai clinique est en cours dont les résultats seront publiés en 2019 (Junior *et al*, 2017).

La dronédarone est un dérivé de l'amiodarone dans lequel un fragment 2,5-diiodophényle a été remplacé par un groupe phényle visant à éliminer la toxicité thyroïdienne fréquemment observée avec le traitement par l'amiodarone. La dronédarone a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) et son utilisation comme anti arythmique est sûre et largement documentée. Elle semble être une option prometteuse pour le traitement symptomatique et spécifique de la parasitose en raison de son activité antiparasitaire et de son meilleur profil de sécurité par rapport à l'amiodarone bien que son activité antiparasitaire soit plus faible que l'amiodarone seul. Pour vérifier cette hypothèse, des travaux sur des modèles animaux sont en cours d'élaboration (Benaim *et al*, 2012).

Une supplémentation en sélénium (Se) dans un modèle animal d'infection à *T.cruzi* a donné des résultats prometteurs. Il existe des preuves que les patients atteints de cardiopathie chagasique ont des niveaux de Se inférieurs par rapport à la population normale. Le Se est un oligo-élément essentiel pour tous les organismes et il est considéré comme le minéral anti-oxydant le plus important. Son absence est associée à certaines cardiopathies comme dans la maladie de Keshan où le manque de Se est caractéristique de cette affection. Une étude est actuellement en cours pour évaluer l'impact d'une supplémentation en Se chez les patients en phase chronique de la maladie. Si le traitement par le Se s'avère bénéfique dans l'étude, une nouvelle stratégie à faible coût sera facilement disponible pour les personnes touchées par la maladie (Alvarenga Americano do Brasil *et al*, 2014).

3.2.3.4. Nouvelles cibles thérapeutiques

Il existe de nombreuses voies métaboliques et d'enzymes uniques à *T.cruzi* qui représentent d'excellentes cibles moléculaires pour le développement de nouveaux médicaments. Cependant, l'effet de ces produits sur les mammifères doit être rigoureusement étudié avant qu'ils n'atteignent le marché mondial. Nous allons voir les cibles qui sont étudiées et qui pourraient avoir un avenir dans l'arsenal thérapeutique pour lutter contre la parasitose (Bermudez *et al*, 2016).

3.2.3.4.1. Inhibiteurs expérimentaux du CYP51

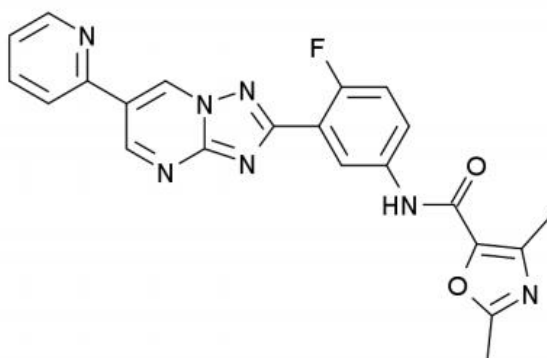
Buckner *et al*, 2012, ont rapporté que le médicament oncologique nommé tipifarnib, ainsi que certains de ses analogues, étaient efficaces contre les formes amastigotes de *T.cruzi in vitro* mais présentaient une activité moindre chez les souris. Leur résultat suggère que la modification chimique de la molécule principale pourrait augmenter son activité trypanocide.

Deux molécules fournies par le Novartis Research Institute, le VNI et le VNF, ont fait l'objet d'une étude en 2013 pour évaluer leur efficacité contre *T. cruzi*. Ce sont des composés de structures similaires, deux β -phényl-imidazoles contenant du carboxamide, reconnus comme de puissants inhibiteurs du CYP51. L'étude menée par Soeiro *et al*, 2013, a montré d'excellents effets antiparasitaires de ces composés sur les formes trypomastigotes et amastigotes sur des cultures cellulaires et sur des souris. Les prochaines études seront basées sur des tests comparatifs entre les molécules et sur des thérapies combinatoires VNI et BZL par exemple (Soeiro *et al*, 2013).

3.2.3.4.2. GNF6702

Des chercheurs du Genomics Institute of the Novartis Research Foundation (GNF) ont identifié un composé capable d'agir sur les parasites kinétoplastidés comprenant les espèces responsables de la trypanosomiase Africaine, les Leishmanioses et la maladie de Chagas. Ce produit, le GNF6702, est un inhibiteur sélectif du protéasome du parasite chargé de dégrader les protéines et jouant un rôle dans le cycle cellulaire et le stress oxydatif. En 2016, Une étude menée par Khare *et al*, révèle que le GNF6702 s'est avéré raisonnablement sûr chez la souris et sélectif du protéasome kinétoplastidique sans affecter les cellules mammaliennes ou le protéasome du mammifère.

Figure 3-9 Structure chimique du GNF6702



3.2.3.4.3. Les inhibiteurs de la cystéine protéase

La principale cystéine protéase de *T. cruzi* est la cruzipaine, appelée aussi gp51/57 ou cruzain. Elle intervient dans la nutrition parasitaire, la pénétration des formes trypomastigotes dans la cellule hôte, dans les mécanismes de défenses du parasite contre le système immunitaire de l'hôte et dans les processus de différenciation des stades de *T. cruzi* (Bermudez *et al*, 2016). La spécificité du domaine terminal de la cruzipaine fait qu'elle représente la famille de protéines la plus spécifique du parasite et un candidat intéressant pour le développement de médicaments (Cazzulo, 2002). La plupart des composés testés étaient capables d'inhiber certaines protéines

de mammifères mais les concentrations des composés auxquelles le parasite est détruit n'affectent pas les cellules mammifères.

Le composé le plus prometteur a été le K777, un inhibiteur vinylsulfone de la cruzipaine, décrit par le centre de recherche sur les maladies tropicales à San Francisco. Des études menées chez la souris ont mis en évidence une réduction parasitologique et une guérison dans les phases aiguës et chroniques de l'infection. La mort parasitaire était le résultat de l'accumulation de molécules précurseurs de la cruzaine dans l'appareil de golgi du parasite (Junior *et al*, 2017). Le composé a montré une synergie avec le BZL et bien qu'il n'ait pas favorisé la guérison parasitologique, il a réduit les dommages cardiaques induits par le parasite dans un modèle canin (McKerrow *et al*, 2009). Cependant, le développement de ce composé a été interrompu en raison d'une trop forte hépatotoxicité chez les primates et chez les chiens (Junior *et al*, 2017).

Au cours des dernières années, de nouvelles structures avec une activité puissante et sélective contre *T. cruzi in vitro* ont été identifiées (Brak *et al*, 2008). Il s'agit d'inhibiteurs non peptidiques de la cruzipaine basés sur des structures thiosemicarbazone et semicarbazone. L'étude de Brack *et al*, 2008, a démontré que ces composés étaient capables d'éradiquer totalement le parasite sur des cultures cellulaires de mammifères et a, par conséquent, donner des pistes pour le développement de nouvelles chimiothérapies. Romeiro *et al*, 2009, ont décrit et étudié le potentiel inhibiteur de nouveaux dérivés de la quinoxaline-N-acylhydrazone. L'activité trypanocide a été mise en évidence sur des formes épimastigotes extracellulaires qui ne sont pas pertinentes cliniquement (Romeiro *et al*, 2009).

Finalement, ces résultats indiquent que la cruzipaine est une cible intéressante pour la chimiothérapie contre *T. cruzi*. Le développement des inhibiteurs non peptidiques semble être la piste la plus prometteuse et n'est qu'à ses débuts.

3.2.3.4.4. Les inhibiteurs du métabolisme du trypanothion

Plusieurs groupes de recherche ont identifiés les enzymes impliquées dans la synthèse et le métabolisme redox du trypanothione comme cibles chimio thérapeutiques potentielles (Paulino *et al*, 2005). Cette voie biochimique est unique aux protozoaires kinétoplastidiques ce qui en fait une cible de choix. La trypanothione réductase (TR) est une flavoenzyme qui catalyse la réduction du disulfure de trypanothione en dithiol trypanothione qui joue un rôle d'antioxydant pour le parasite. Les parasites ayant des taux de TR bas sont très sensibles au stress oxydatif et les inhibiteurs de la TR représentent une cible thérapeutique intéressante dans la lutte contre le parasite. La thioridazine est un inhibiteur connu de la TR *in vitro* capable de réduire la parasitémie, d'augmenter la survie et de prévenir les lésions cardiaques dans les modèles murins mais la sélectivité vis-à-vis de la TR n'a pas été démontrée (Rivarola *et al*, 2005). Plus récemment, Lo Presti *et al*, 2015, ont démontré que la thioridazine a permis une réduction importante des taux de mortalités et des anomalies cardiaques sur des souris infectées par *T. cruzi*. Leur résultat indique que la thioridazine agissait sur la TR du parasite mais qu'il existait un autre

mécanisme d'action probable qui consistait à se lier à la calmoduline pour empêcher l'afflux de calcium dans les cellules du parasite (Hidaka et Naito, 1998), (Lo Presti *et al*, 2015). La thioridazine étant une phénothiazine, elle est utilisée comme antidépresseur, anxiolytique et antipsychotique dans les traitements psychiatriques. Ainsi, la clomipramine, phénothiazine utilisée pour traiter les troubles obsessionnels compulsifs, a été testé avec succès comme antiparasitaire sur des modèles murins. D'autres études devront être réalisées pour tester son efficacité sur différentes DTU ainsi que d'éventuels effets secondaires de doses équivalentes chez l'Homme (Lo Presti *et al*, 2015) (Bermudez *et al*, 2016).

3.2.3.4.5. Les analogues des lysophospholipides (LPA)

Les LPA ont été conçus il y a environ 40 ans en tant qu'agents anticancéreux et ont également montré une activité sélective contre les trypanosomastidés pathogènes (Urbina, 2006). Ces analogues possèdent une longue chaîne hydrocarbonée qui s'incorpore dans les bicouches lipidiques membranaires et modulent la perméabilité, la fluidité et la composition de la membrane ainsi que le métabolisme des phospholipides (Jendrossek et Handrick, 2003). Les alkyl-lysophospholipides (Ilmofosine, miltéfosine et edelfosine) sont des dérivés synthétiques des LPA et ils ont montré des effets *in vitro* et *in vivo* contre des souches de *T. cruzi* sensibles et résistantes au BZL (Luna *et al*, 2009). Dans une étude murine, la miltéfosine a promu la survie et réduit la parasitémie de souris infectées par une souche de *T. cruzi* à des niveaux aussi efficaces que le BZL. 4 mois après le traitement, aucun parasite n'a été détecté dans le sang maintenu en culture (Saraiva *et al*, 2002). La miltéfosine est utilisé dans le traitement des leishmanioses mais les études dans la maladie de Chagas sont peu avancées.

3.2.3.4.6. Les inhibiteurs du métabolisme des polyphosphates (Bisphosphonates)

Les bisphosphonates sont utilisés pour prévenir la résorption osseuse chez l'Homme et ont montré une activité contre *T. cruzi*. Ils s'accumulent dans les acidocalcisomes du parasite et inhibent la farnésyl-pyrophosphate synthase (FPPS) qui intervient dans l'osmorégulation et la transduction d'énergie dans le parasite (Docampo *et al*, 2005). Dans un modèle murin infecté par une souche de *T. cruzi*, le risédronate a réduit la parasitémie des souris et augmenté la survie. Cependant, un inconvénient majeur des bisphosphonates est leur faible biodisponibilité orale. Ce problème a été étudié *in vitro* par Demoro *et al*, 2010, et la conjugaison des bisphosphonates avec un ion métallique ont amélioré l'effet antiprolifératif contre les formes amastigotes de *T. cruzi*.

3.2.3.4.7. Les inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes qui contrôlent l'enroulement de l'ADN chez tous les organismes vivants allant des bactéries aux eucaryotes multicellulaires. Il existe deux types de topoisomérases en fonction de leur dépendance à l'ATP. La sous-famille de type I est indépendante de l'ATP alors que la sous-famille de type II en dépend (Pommier, 2013). La topoisomérase de type II est présente dans le noyau de *T. cruzi* et les inhibiteurs

comme l'ofloxacine et l'acide nalixidique se sont révélés efficaces. La topoisomérase de type I est localisée dans le noyau et dans le kinétoplaste et un inhibiteur, la camptothécine, a montré une efficacité contre le parasite (Bodley et Shapiro, 1995). En raison de leur utilisation en tant qu'agent anticancéreux, il y a eu un regain d'intérêt pour tester ces inhibiteurs contre *T. cruzi*. Zuma et al, 2015, ont testé l'énoxacine et la mitoxantrone sur le parasite avec des résultats satisfaisants. Des travaux récents ont révélé que le traitement par la camptothécine déclenche l'apoptose du parasite mais certains ne progressent pas vers l'apoptose (Zuma et al, 2014).

Ces composés sont encore en étude en tant qu'agents trypanocides mais les résultats récents sont prometteurs.

3.2.3.4.8. Dérivés de l'oxaborole

Les oxaboroles représentent une classe unique de composés contenant du bore et ayant une activité antiparasitaire démontrée (Bustamante et al, 2014). L'oxaborole AN4169 développé par une société pharmaceutique Californienne, Anacor Pharmaceuticals, a montré une activité *in vitro* contre *T. cruzi* en traitant 100% des souris lorsqu'il avait été administré pendant 40 jours consécutifs (Jacobs, Plattner et Keenan, 2011). L'oxaborole SCYX-7158 est actuellement en essai de phase II pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine. Les excellents résultats obtenus chez *Trypanosoma brucei* suggèrent que ces traitements sont importants pour la découverte de nouvelles chimiothérapies contre la maladie de Chagas. Il est important de noter que le mécanisme d'action des oxaboroles sur l'activité antiparasitaire reste mal compris (Bustamante et al, 2014).

3.2.3.4.9. Les inhibiteurs de la trans-sialidase (TS)

La TS est une enzyme qui catalyse le transfert de l'acide sialique des sialoglycoconjugués de l'hôte vers les glycoconjugués de la membrane cellulaire de *T. cruzi*. Cette enzyme induit plusieurs effets biologiques conduisant à l'échappement du parasite au système immunitaire de l'hôte et favorisant ainsi la survie du parasite (Nardy et al, 2016). La TS est absente des organismes mammifères et le rôle important qu'elle joue dans l'infection ont suggéré son étude comme une piste intéressante contre *T. cruzi*. Les chercheurs ont identifié deux molécules comme candidats prometteurs en tant qu'inhibiteurs de la TS (ZINC 13359679 et ZINC 02576132) (Miller Lii et Roitberg, 2013) mais les résultats *in vivo* de ces inhibiteurs ne sont pas encore publiés à ce jour (Bermudez et al, 2016).

Pour conclure, nous pouvons citer les produits dérivés des plantes qui constituent une source immense de produits actifs contre les protozoaires. Les huiles essentielles de plantes aromatiques ont montré de nombreuses activités contre *T. cruzi*. Borges et al, 2012, ont étudié l'activité trypanocide de plantes brésiliennes qui inhibaient la croissance de façon dose-dépendante et montraient une bonne tolérance sur les cellules mammifères. Les derniers candidats prometteurs issus d'extraits végétaux ont été étudiés par Jimenez et al, 2014. L'étude portait

sur l'évaluation de la désydraleucodine et l'hélénaline contre le parasite. Les résultats ont montré que les produits induisaient une mort cellulaire programmée des formes épimastigotes et trypomastigotes du parasite ce qui peut aider à moduler la réponse immunitaire de l'hôte en réduisant l'inflammation déclenchée par la mort cellulaire non programmée du parasite. Le mécanisme d'action différent de celui des médicaments traditionnels offre une alternative intéressante pour le traitement de la maladie de Chagas (Jimenez *et al*, 2014)

3.2.4. Recherche et vaccins

Ces dernières années, les outils de la biologie moléculaire et la compréhension des mécanismes de la réponse immunitaire ont permis d'élargir le développement des vaccins. A l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccins qui permettent de soigner ou de se prémunir contre la maladie de Chagas mais les recherches sont en cours et la découverte d'un vaccin est indispensable pour plusieurs raisons. Le traitement actuel n'est pas administrable aux femmes enceintes, aux personnes présentant une insuffisance rénale ou hépatique et aux personnes de plus de 50 ans avec une cardiopathie avancée. De plus, les effets secondaires entraînent l'arrêt du traitement dans 12 à 18% des cas. Les traitements sont longs et représentent un fardeau logistique et économique dans les populations vulnérables où l'accès aux soins est limité (Dumonteil *et al*, 2012). Les analyses montrent qu'au Mexique, le traitement entraîne des coûts allant de 3000 à 14 580 dollars par an et par patient. Ainsi, beaucoup de patients ne consultent jamais car le coût du traitement est prohibitif (Vallejo, Montenegro et Reyes, 2002).

Les avantages d'un vaccin comparé aux traitements actuels seraient de réduire la toxicité, une efficacité plus élevée pour prévenir les complications cardiaques et une utilisation prophylactique pendant la grossesse (Dumonteil *et al*, 2012).

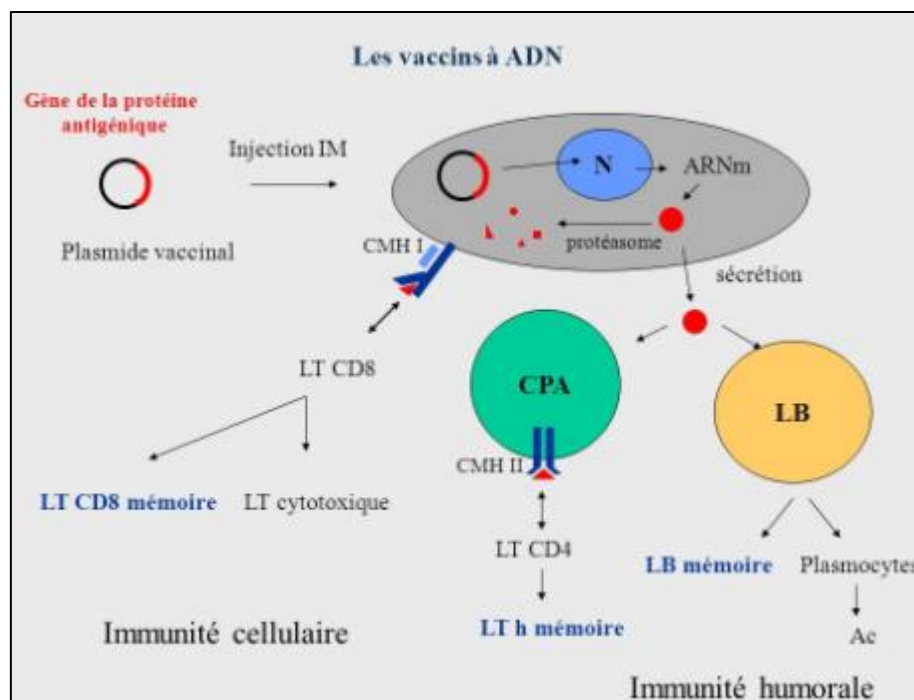
Une large gamme de formulations vaccinales fut évaluée au cours des années, allant des parasites entiers aux protéines purifiées ou recombinantes, aux vecteurs viraux et aux vaccins à ADN. Les premières tentatives d'immunisation de souris ont été basées sur des protéines purifiées issues de la tige paraflagellaire du parasite ou les antigènes excréteurs sécrétoires des formes trypomastigotes (Miller, Wrightsman et Manning, 1996). Les résultats des vaccins ont montré qu'il y a une forte dépendance de la formulation utilisée et de l'orientation de la réponse immunitaire. Une immunisation avec de la cruzipaine et avec de l'alun comme adjuvant, induit une réponse immunitaire de type Th2 non protectrice alors que le même antigène administré avec des oligonucléotides CpG induit une réponse de type Th1 et une production élevée d'IFN- γ qui protège les souris et augmente la survie (Franck *et al*, 2003). Ainsi, les vaccins à ADN contenant des antigènes codant pour l'enzyme Trans-sialidase ou des protéines spécifiques de *T.cruzi* se sont montrés les plus prometteurs. En effet, ils ont induit une réponse immunitaire de type Th1, avec une forte production d'IFN- γ et de lymphocytes T cytotoxiques, supérieure aux autres formulations (Quijano-Hernandez et Dumonteil, 2011).

3.2.4.1. Vaccins à ADN

Ces dernières années, les outils de la biologie moléculaire et la compréhension des mécanismes de la réponse immunitaire ont permis le développement de nouvelles formulations de vaccins. Les vaccins à ADN font partie d'une nouvelle génération de vaccin qui fait appel à la génétique. Le principe est d'insérer un gène qui code pour un ou plusieurs antigènes souhaités dans un plasmide bactérien qui sera produit par des bactéries et injecté à l'hôte par voie intramusculaire, intradermique ou intranasale (Arce-Fonseca et al, 2015). Comparé aux vaccins traditionnels, les vaccins à ADN ont plusieurs avantages :

- Le potentiel d'induire de larges réponses immunitaires sans le risque associé à la réplication des microorganismes
- La stimulation de l'immunité cellulaire et humorale
- Une production à grande échelle efficace en raison du faible coût de production (fondamental pour les maladies négligées) et une grande stabilité dans les processus de production et de stockage.
- La possibilité de construire un vecteur codant pour plusieurs antigènes dans un même vaccin (Silveira et al, 2017)

Figure 3-10 Mécanisme d'action des vaccins à ADN (d'après Carnoy C, faculté de pharmacie de Lille, consulté le 20/03/2018)



Le plasmide vaccinal est injecté en intramusculaire chez l'hôte et pénètre dans la cellule. Le plasmide est intégré au génome dans le noyau et la transcription de l'antigène aboutit à la formation de peptides antigéniques qui seront présentés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les lymphocytes T CD8 reconnaissent le

peptide présenté par le CMH de type I comme antigène et provoquent la production de LT CD8 mémoire, de LT cytotoxiques et de cytokines. Les lymphocytes T CD4 ou Th reconnaissent les peptides antigéniques associés aux molécules de classe II du CMH à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les lymphocytes Th sont classés en 2 sous-populations qui produisent des molécules stimulantes : les Th1 produisent principalement l'IFN- γ et l'interleukine 2 (IL2) alors que les Th2 produisent l'IL5 et l'IL10. Dans les vaccins à ADN, la voie des Th1 est principale. Enfin, la réponse humorale aboutissant à la production d'anticorps et de lymphocyte B mémoire est présente mais plus faible que celle induite par les antigènes purifiés et adjuvés (Michel et Loirat, 2000)

3.2.4.1.1. Vaccins à TSA-1 et aux protéines Tc24 et Tc52

L'efficacité clinique des vaccins à ADN dépend des antigènes utilisés et les premiers résultats prometteurs sont basés sur l'utilisation de deux antigènes qui comprennent une protéine sécrétoire de la forme trypomastigote de *T.cruzi* de 24kDa nommée Tc24 et une trans-sialidase de surface connue sous le nom de TSA-1. Une étude réalisée par Dumonteil *et al*, 2004, a évalué l'impact d'un vaccin contenant ces deux antigènes sur une population de souris préalablement infectée par le parasite. Deux injections de 100 microgrammes d'ADN plasmidique ont été inoculées aux souris 5 jours après l'infection et les résultats ont montré une parasitémie réduite et une inflammation du tissu cardiaque diminuée par rapport au modèle témoin. La survie était supérieure à 70% mais l'analyse du tissu cardiaque des souris vivantes a montré la présence d'ADN kinétoplastidique détectable avec, cependant, moins de parasites vivants. Ceci suggère une élimination parasitaire efficace mais incomplète (Dumonteil *et al*, 2004). Une observation importante a été que leurs résultats ont soutenu l'idée que la persistance du parasite plutôt que la théorie de l'auto-immunité peut provoquer une inflammation chronique et des lésions tissulaires conduisant à la maladie.

Compte tenu de ces résultats encourageants dans les modèles de souris, certains de ces vaccins candidats ont été évalués chez les chiens. Ceux-ci sont considérés comme un excellent modèle animal et présentent une progression de la maladie similaire à celle observée chez l'Homme. De plus, un vaccin vétérinaire pour le contrôle de la maladie de Chagas canine serait très utile pour contrôler cet important réservoir parasitaire (Quijano-Hernandez et Dumonteil, 2011). L'administration thérapeutique de deux doses de vaccin à ADN codant pour TSA-1 et Tc24 a été testée chez le chien et a mis en évidence une diminution de la gravité des arythmies cardiaques et ce vaccin a permis de réduire la densité des nids d'amastigotes, les arythmies cardiaques et la mortalité lorsqu'il était administré comme vaccin préventif (Quijano-Hernandez *et al*, 2008).

En 2013, une étude sécurité du vaccin codant pour les protéines TSA-1 et Tc24 est réalisée par Quijano-Hernandez *et al*. Les chiens ont été immunisés avec deux doses de 500 microgrammes à deux semaines d'intervalle et infectés deux semaines après par une souche de *T.cruzi*. Un second groupe a été infecté en premier et traité par le vaccin dans un deuxième temps. La progression de la maladie a été observée jusqu'à 70 jours après l'infection. Les vaccins n'ont induit aucune modification critique des paramètres sanguins, ni aucune

exacerbation de la maladie et ils ont permis de réduire la parasitémie et les lésions cardiaques. Ces données suggèrent que les vaccins à ADN préventif ou thérapeutique sont sûrs et permettent une amélioration de la maladie.

En conclusion, ces résultats montrent que les vaccins à ADN codant pour TSA-1 et Tc24 sont d'excellents candidats chez le chien et renforce la faisabilité d'un vaccin contre la maladie de Chagas chez l'Homme (Quijano-Hernandez *et al*, 2013).

Les chercheurs ont identifié une protéine libérée par *T. cruzi* appartenant à la famille thiol-disulfure réductase, nommée Tc52, cruciale dans la survie et la virulence du parasite. La protéine Tc52 influence la physiologie de la cellule hôte et possède une activité immunosuppressive en bloquant la production de l'IL2 qui est nécessaire à la prolifération des lymphocytes T (Ouaisi *et al*, 2002).

Une étude réalisée par Sanchez-Burgos *et al*, sur des souris, a montré que le taux de survie était meilleur en injectant un vaccin à ADN contenant les protéines TSA-1, Tc24 et Tc52. Le traitement par l'ADN de Tc52 a significativement réduit la parasitémie et la survie bien que la myocardite n'ait été affectée de façon significative (Sanchez-Burgos *et al*, 2007).

Enfin, les adjuvants, qui sont des substances capables d'augmenter, de modifier et d'améliorer la réponse immunitaire, sont aussi importants que l'antigène utilisé. Ainsi, récemment, une recherche entreprise par Matos *et al*, sur des souris, a montré que la vaccination par l'antigène Tc52 donnait des résultats différents en fonction de l'adjuvant. L'antigène était couplé soit à l'agoniste STING (Stimulator of Interferon Genes) di-AMP cyclique (C-di-AMP), soit avec un dérivé pégylé de α -galactosylcéramide (aGC-PEG) ou des oligodésynucléotides contenant des motifs CpG non méthylés. Tous les groupes ont développé des titres d'IgG anti-Tc52 mais les groupes immunisés avec c-di-AMP et Tc52 présentaient les titres d'IgA spécifiques de Tc52 les plus élevés. Les groupes présentaient également des niveaux élevés de cellules productrices d'IL17 et d'IFN- γ spécifiques de Tc52 tandis que le groupe Tc52 +CpG présentaient seulement une différence significative avec le contrôle des cellules productrices d'IFN- γ (Matos *et al*, 2017).

Enfin, l'étude portant sur des antigènes exprimant la protéine de surface ASP-2 et la trans-sialidase (TS) a montré de bons résultats en tant que vaccin à ADN lorsqu'il était utilisé en prophylaxie (Costa *et al*, 1998). Cependant, le manque d'efficacité en tant que vaccin thérapeutique était inattendu dans l'étude menée par Sanchez-Burgos *et al*. Le résultat de l'étude réalisée par Costa *et al* s'explique par une dose de plasmide utilisé supérieure et le prétraitement par la cardiotoxine connu pour augmenter l'effet du vaccin (Sanchez-Burgos *et al*, 2007).

Il est important de noter que toutes ces études ont révélé qu'aucun vaccin n'a été capable d'empêcher l'infection par le parasite même si une efficacité partielle a pu être démontrée (Arce-Fonseca *et al*, 2015).

Pour conclure ce paragraphe, nous pouvons voir que les recherches sur la faisabilité d'un vaccin avancent et que les résultats chez la souris ou le chien sont prometteurs dans l'espoir d'essais cliniques chez l'Homme pour au minimum ralentir la progression de la maladie.

3.2.4.1.2. TcG1, TcG2 et TcG4

Une variété très limitée d'antigènes de *T. cruzi* a été évaluée jusqu'à présent et certaines études se sont concentrées sur l'identification de nouveaux antigènes dans l'espoir de trouver d'autres pistes prophylactiques et thérapeutiques (Quijano-Hernandez et Dumonteil, 2011). Ainsi, les chercheurs, en s'appuyant sur l'analyse d'une base de données du génome de *T. cruzi*, ont sélectionné des antigènes appartenant la famille de protéines ancrées au glycosylphosphatidylinositol (GPI). Ces protéines sont exprimées abondamment dans les stades intracellulaires du parasite et sont reconnus par le système immunitaire de l'hôte. Parmi celles-ci, trois ont retenu l'attention des chercheurs pour le développement d'un vaccin : **TcG1**, **TcG2** et **TcG4** (Bhatia *et al*, 2004).

En 2010, Gupta et Garg ont évalué l'efficacité prophylactique d'un vaccin nommé **TcVac2** dans un modèle murin contenant les séquences de TcG1, TcG2 et TcG4 ainsi que deux adjuvants, l'IL12 et le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) qui stimulent la réponse immunitaire. Les souris immunisées avec le vaccin TcVac2 ont répondu à l'infection avec une expansion rapide et puissante d'anticorps, de lymphocytes T cytotoxiques et de cytokines pro-inflammatoires qui contrôlaient efficacement la parasitémie et la charge parasitaire tissulaire. Par conséquent, l'évolution de l'immunopathologie chronique et des lésions tissulaires, qui sont le résultat de la persistance du parasite et de l'activation immunitaire constante, était absente chez les souris vaccinées (Gupta et Garg, 2010).

Suite à ces résultats prometteurs, en 2011, Aparicio-Burgos *et al* ont testé l'efficacité du vaccin **TcVac1** contenant les antigènes TcG1, TcG2 et TcG4 dans un modèle canin. Le vaccin contenait l'IL12 et le GM-CSF comme dans l'étude précédente. Les résultats obtenus ont montré que les chiens vaccinés présentaient une expansion rapide d'anticorps mais une prolifération de lymphocytes T cytotoxiques modérée. Les chiens immunisés par TcVac1 ne contrôlaient pas la charge parasitaire myocardique et les altérations cardiaques caractéristiques de la phase aiguë. Durant la phase chronique, les chiens vaccinés présentaient une diminution légère des affections cardiaques comparés aux chiens non vaccinés. La charge parasitaire peu contrôlée chez le chien peut s'expliquer par la suppression de la réponse des cellules phagocytaires (mis en évidence par une baisse des taux de myéloperoxydase) et par la thèse appuyée par plusieurs chercheurs soutenant que les vaccins à ADN, lorsqu'ils sont injectés dans le muscle des grands animaux ou des humains, induisent une réponse immunitaire plus faible même à des doses 1000 fois plus élevées que celles prouvées efficaces chez les rongeurs. Cependant, dans l'ensemble, ces résultats ont démontré que TcVac1 fournissait une résistance partielle à l'infection et fournissait un élan pour améliorer la stratégie de vaccination (Aparicio-Burgos *et al*, 2011).

En 2013, Gupta et Garg ont testé, chez les souris, le vaccin **TcVac3** constitués de TcG2 et TcG4. Les souris immunisées ont provoqué une forte réponse d'anticorps trypanolytique spécifique et une réponse lymphocytaire cytotoxique et de type Th1. La co-administration d'ajuvants d'IL12 et de GM-CSF n' pas amélioré la résistance au parasite induite par TcVac3. La conclusion de l'étude a montré que le vaccin TcVac3 a induit une immunité des cellules effectrices de type 1 qui a contrôlé efficacement l'infection et la prédominance des réponses anti-inflammatoires a empêché l'inflammation chronique et la myocardite Chagasiqque chez les souris. Les données de l'étude suggèrent que ce vaccin a le potentiel d'entrer dans des essais cliniques conçus pour tester l'efficacité du vaccin contre l'infection à *T.cruzi* (Gupta et Garg, 2013).

3.2.4.1.3. Les limites des vaccins

En plus des défis du développement de produits, le développement d'un vaccin contre la maladie de Chagas présente un certain nombre d'obstacles. L'exploration de vaccins humains contre *T.cruzi* a été largement évité en raison de la peur que cette mesure de prophylaxie pourrait exacerber la maladie que beaucoup considèrent encore avoir une étiologie auto-immune. Pourtant, la persistance du parasite dans les tissus, et non la réponse immunitaire induite par ce dernier, semble être à la base de l'induction et du maintien du processus de la maladie inflammatoire (Cazorla, Franck et Malchiodi, 2009).

Le manque de soutien financier des gouvernements et de l'industrie pharmaceutique a grandement contribué au désintérêt pour ce domaine de recherche et cette pathologie qui touche les personnes les plus pauvres d'Amérique latine. La maladie de Chagas est incluse dans les maladies chroniques qui favorisent réellement la pauvreté car elles affectent le développement de l'enfant et la productivité des travailleurs (Hotez *et al*, 2009).

Un autre défi est la variation antigénique du parasite. Actuellement, *T.cruzi* est classé en six unités taxonomiques discrètes et l'impact de cette taxonomie et de la diversité antigénique sur les antigènes proposés pour les vaccins est en cours d'étude (Dumonteil *et al*, 2012).

La réussite vaccinale nécessite une étude approfondie qui devra se vérifier par l'évaluation et la standardisation de nouveaux biomarqueurs de la progression de la maladie chez les animaux et chez les humains. Ceux-ci comprennent la mesure des taux plasmatiques de troponine cardiaque T, de l'apolipoprotéine A1 ou des peptides natriurétiques, ainsi que des marqueurs immunologiques comprenant les profils de lymphocytes T et la mesure des taux de cytokines (Dumonteil *et al*, 2012).

Actuellement, un vaccin thérapeutique est en cours de développement, par un consortium mexicain et les institutions Texanes, basé sur la preuve de l'efficacité thérapeutique des vaccins contenant les antigènes Tc24 et TSA-1 chez la souris et chez le chien après 8 ans d'études précliniques. Ces chercheurs ont soutenu, en 2012, la possibilité de produire un vaccin selon les bonnes pratiques de fabrication au cours des prochaines années (Rodriguez-Morales *et al*, 2015).

Conclusion

Bien que reconnue depuis 1909, la trypanosomiase américaine représente toujours un problème de santé publique dans beaucoup de pays d'Amérique latine où elle est encore endémique. Chagas, fut le premier à la décrire sur ce continent mais elle touche aujourd'hui une population à l'échelle plus large et notamment en Europe et en Amérique du Nord suite aux divers flux migratoires.

La maladie de Chagas est transmise par un vecteur, un triatome. Il existe un nombre important d'espèces réservoirs du parasite et les vecteurs naviguent dans des cycles domestiques et sylvatiques. La lutte anti vectorielle reste, aujourd'hui, le moyen le plus efficace de contrôler la propagation de la maladie. A l'heure actuelle, l'élimination totale du vecteur n'a été réalisée que dans certaines grandes villes d'Amérique latine ; la transmission vectorielle n'y est ainsi plus un problème majeur. Mais cette éradication totale du vecteur dans l'environnement n'est pas réaliste à l'échelle régionale ou nationale, car elle impliquerait la destruction de nombreux biotopes forestiers et agricoles, ainsi qu'un épandage massif d'insecticides avec des effets sanitaires contestables et potentiellement dangereux. En effet, bien que le plus souvent très efficaces, les traitements insecticides sont répandus dans les lieux de vie des habitants et également dispersés à proximité des animaux qui servent de denrées alimentaires et dans les cultures. Par conséquent, parallèlement au risque sanitaire engendré par la dispersion prolongée de ces produits, la question de leur impact écologique est aussi posée.

La sensibilisation et l'éducation des populations au contact direct avec la maladie constituent l'une des voies clés à privilégier pour restreindre et combattre la maladie. Les risques que représentent la maladie ainsi que les caractéristiques du vecteur et le rôle qu'il joue dans la transmission de la maladie sont aujourd'hui mal connus par les populations touchées. Le triatome est souvent considéré comme indésirable mais n'est pas associé à une menace directe par les populations pauvres qui n'ont de toute façon pas les moyens financiers de lutter contre sa présence. Les traitements insecticides coûtent chers et constituent un lourd fardeau économique pour ces populations sachant que les traitements nécessitent d'être renouvelés pour éviter les ré infestations. Les pays ayant réussi à éradiquer le vecteur principal ne sont pas à l'abri car des vecteurs secondaires peuvent occuper une niche écologique devenue vide ce qui montre que la surveillance est primordiale pour lutter contre la maladie de Chagas. A l'heure actuelle, le Venezuela connaît la plus grande crise économique de son histoire. Une grande partie de la population éprouve des difficultés pour subvenir à leurs besoins du quotidien. Ce pays pourrait connaître une recrudescence de la maladie car l'accent n'est plus mis sur les problèmes de santé publique.

Ainsi, le besoin d'un traitement pharmacologique efficace est nécessaire pour la prise en charge de la maladie. Deux molécules sont actuellement sur le marché, le benznidazole et le nifurtimox, qui agissent comme agents trypanocides. Toutefois, ils ne sont pas indiqués pour tous les profils de patients d'une part, et ne sont pas considérées comme un traitement efficace tel que le définit l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les recherches entreprises ces dernières années montrent qu'il existe une volonté, de la part des gouvernements et des instances sanitaires, de trouver de nouvelles molécules pour contrôler la pathologie. Certaines d'entre elles sont en phase d'essai clinique et représentent un espoir pour limiter ou guérir la maladie. Plus d'une dizaine de classes de molécules sont à l'étude, et pour différents stades d'avancement, pour espérer aboutir à un traitement efficace contre la maladie dans les prochaines années.

L'avancée la plus importante serait dans la découverte d'un vaccin capable de prévenir et guérir la maladie. Les recherches sont en cours et un consortium mexicain a émis l'hypothèse qu'un vaccin thérapeutique pourrait être disponible dans les prochaines années. Il s'agirait d'un vaccin à ADN contenant des antigènes protéiques de *T.cruzi*, TSA-1 et Tc24, qui a montré son efficacité dans les modèles animaux. Sa mise sur le marché représenterait la plus grande avancée dans la lutte thérapeutique qu'ait connue la maladie de Chagas depuis sa découverte.

ANNEXE 1

How can you prevent Chagas disease?

Better living conditions

- Change thatch material roofing to zinc, wood, concrete etc.
- Repair all cracks on the walls of your house
- Do not leave firewood, lumber, bricks or other construction material lying around the house
- Replace dirt floor with cement or wood flooring

House cleanliness

- Always maintain your house clean
- Avoid sleeping with animals inside the house
- Keep beds away from walls

Finding the bug

- Check firewood and other materials for the "Bug"
- Check in and around your house frequently for the "Bug"

BUT AVOID DIRECT HANDLING OF THEM!

Avoiding the disease

Find and take all "Bugs" to the nearest Health Facility

- 1). When capturing bugs, always protect your hands with a plastic bag. Use the same bag to store the bug. 
- 2). On a piece of paper, write down the name and address of the head of the family and date of capture. 
- 3). Put the piece of paper inside the plastic bag 
- 4). Properly wash hands. 
- 5). Take the plastic bag to the nearest Health Facility 

Chagas Disease

What you need to know




Chagas is a disease which is transmitted by the *Triatoma dimidiata*, which feeds on blood. This bug is also known as the "Kissing Bug"





National Vector Control Program
Ministry of Health Belize





What is Chagas disease?

It is a disease transmitted by a chinch that feeds on blood.



Rhodnius Prolixus




Triatoma Dimidiata

What are the signs/symptoms of the disease?


One to 2 weeks after becoming infected the following signs/symptoms appear:

- Fever and shivering
- Tiredness
- Most cases are asymptomatic

After the parasite enters the body, the eye may become swollen for 4-6 weeks. This swelling is known as Romaña's sign.




A lesion on the skin may form where the parasite penetrated the skin, this is known as a chagoma.




Where can the bug be found?

After 10-30 years heart damage becomes evident which could lead to death.



Rhodnius Prolixus




Triatoma Dimidiata

Preferred sites for the bug

- 1). Thatch or other natural roofing.
- 2). Behind or underneath furniture
- 3). Behind wall paintings and fixtures.
- 4). Under wooden homes and firewood piles

- 5). Between cracks in the walls of buildings
- 6). Door and window frames.
- 7). Chicken coop, pig pens, stables, barns etc.




Chicken coops are a common place to find the bug.

How is the disease transmitted?

- 1). The parasite is located in the faeces of the bug. It defecates on the spot where it has bitten. When scratching he spot the parasite enters the body through the wound.

NOT ALL BUGS ARE INFECTED

- 2). Infected blood transfusion.
- 3). It can also be transmitted from an infected pregnant woman to her unborn child.



Their feces contain thousand of parasites.

ANNEXE 2

La transmisión oral de Chagas se da mediante:

1. El consumo de alimentos o jugos que en su preparación no hayan tenido los cuidados higiénicos, y que fueron contaminados con heces o vinchucas accidentalmente.
2. La contaminación de los utensilios usados para la preparación de los alimentos.
3. El consumo de alimentos contaminados con secreciones de la glándula anal de comadrejas que contenga el parásito.
4. El consumo de carne cruda o mal cocida de animales infectados.
5. La contaminación con sangre que contenga el parásito en el faenado de animales silvestres.

Cuidados e higiene de los alimentos

1. Mantener la limpieza de las manos y utensilios
 Porque los microbios son transportados en las manos y utensilios.

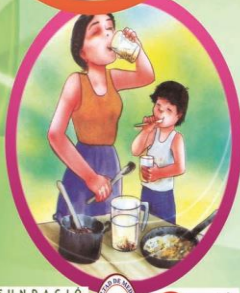
2. Separar alimentos crudos y cocidos
 Porque los alimentos crudos pueden estar contaminados con microbios que provocan enfermedades peligrosas y pueden pasar a otros alimentos.

3. Los alimentos deben estar bien cocidos
 Porque la correcta cocción mata casi todo los microorganismos. Cocinar los alimentos en todas sus partes a 70° C, garantiza la seguridad de los alimentos para consumo.

4. Mantener los alimentos refrigerados
 Porque algunos microorganismos pueden multiplicarse rápidamente en temperatura ambiente.

5. Los granos y alimentos deben estar bien almacenados y conservados

Porque los productos pueden tener microorganismos y productos químicos que hacen daño a la salud, lavar bien los productos o también pelarlos



Entre todos lograremos eliminar la enfermedad de Chagas de nuestras familias



¿Que es la enfermedad de Chagas?

Es una enfermedad producida por un parásito llamado "Trypanosoma cruzi" que puede afectar algunos órganos del cuerpo, principalmente al corazón e intestinos

Por transfusión de Sangre

Si una persona recibe sangre contaminada de otra persona que tiene Chagas y que no haya sido controlada puede contraer la enfermedad.

¿Cómo se transmite la enfermedad de Chagas?

Mediante las heces de las vinchucas

La vinchuca pica a las personas o animales para alimentarse de sangre, deja sus heces en la piel. En las heces es donde se encuentra los parásitos, y al momento de rascarse la herida introducimos los parásitos a nuestro cuerpo.

De la madre al niño (congénito)

Una madre que está embarazada puede transmitir la enfermedad al hijo.

Por transmisión oral

Por el consumo de alimentos o jugos contaminados con heces de vinchuca o secreciones de comadrejas contaminadas con el parásito.

DATOS

Departamento: _____ Numero C.V.: _____
 Municipio: _____ Nombre de el/la Jefe de familia: _____
 Comunidad: _____ Nombre del Alumno: _____
 Fecha: _____ Unidad Educativa: _____
 Nº de habitantes en la vivienda: _____ Nº de habitaciones en la vivienda: _____



Références bibliographiques :

- Abad-Franch F, Monteiro FA, Jaramillo NO, Gurgel-Goncalves R, Dias FBS, Diotaiuti L. 2009.** Ecology, evolution and the long-term surveillance of vector-borne chagas disease : A multi-scale appraisal of the tribe Rhodniini (Triatominae). *Acta Trop*, 112, pp 159-177
- Abad-Franch F, Vega MC, Rolon MS, Santos WS, de Arias AR. 2011.** Community participation in Chagas disease vector surveillance : Systematic review. *PLOS : Neglected tropical diseases*, 5(6), p1207.
- Alvarenga Americano do Brasil PE, Pereira de Souza A, Hasslocher-Moreno AJ, Xavier SS, Passos SRL, Moreira MFR, Santini de Oliveira M, Sperandio da Silva GM, Saraiva RM, Cardoso CSA, De Sousa AS, Mediano MFF, Almeida MGB, Moreira OC, Britto C, Araujo-Jorge TC, 2014.** Selenium treatment and chagasic cardiopathy (STCC) : study protocol for a double-blind randomized controlled trial. *Trials*, 15, p388.
- Alvarez M, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Viotti R, 2012.** Seronegative conversion after incomplete benznidazole treatment in chronic Chagas disease. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 106 (10), pp 636-638.
- Alvarez Y, Lares M, Viettri M, Aguilar CM, Herrera L, Ferrer E. 2014.** Estandarización de la técnica de aglutinación directa para el inmunodiagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Biomedica, bogota*, 34, (2).
- Aparico-Burgos JE, Ochoa-Garcia L, Zepeda-Escobar JA, Gupta S, Dhiman M, Matinez JS, Oca-Jimenez RM, Val Arreola M, Barbosa-Pliego A, Vazquez-Chagoyan JC, Garg NJ, 2011.** Testing the efficacy of a multi-component DNA-prime/DNA-boost vaccine against *Trypanosoma cruzi* infection in dogs. *PLOS : Neglected Tropical Disease*, 5 (5), p1050.
- Apt W, Aguilera X, Arribada A, Perez C, Miranda C, Sanchez G, Zulantay I, Cortes P, Rodriguez J, Juri D, 1998.** Treatment of chronic Chagas disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg*, volume 59, issue 1, pp 133-138.
- Apt W, 2010.** Current and developing therapeutic agents in the treatment of Chagas disease. *Drug Res Devel Ther*, 4, pp 243-253.
- Apt W, Arribada A, Zulantay I, Rodriguez J, Saavedra M, Munoz A, 2013.** Treatment of Chagas' disease with Itraconazole : electrocardiographic and parasitological conditions after 20 years of follow-up. *J Antimicrob Chemother.*, 68 (9), pp 2164-2169.
- Arce-Fonseca M, Rios-Castro M, Carillo-Sanchez SCC, Martinez-Cruz M, Rodriguez-Morales O, 2015.** Prophylactic and therapeutic DNA vaccines against Chagas disease. *Parasites and Vectors*, 8 :121.
- Avila Montes G, Martinez Hernandez M, Ponce C, Ponce E, Soto Hernandez R, 1997.** La enfermedad de Chagas en la zona central de Honduras : conocimientos, creencias y practicas. *Pan Am J Public Health*. 3(3) : pp158-163.
- Bargues MD, Schofield CJ, Dujardin JP (2010)** Classification and phylogeny of the Triatominae. In: Telleria J, Tibayrenc M (eds) *American Trypanosomiasis Chagas disease: one hundred years of research*. Elsevier insights, London
- Benai G, Hernandez-Rodriguez V, Mujica-Gonzalez S, Plaza-Rojas L, Silva ML, Parra-Gimenez N, Garcia-Marchan Y, Paniz-Mondolfi A, Uzcanga G, 2012.** *In vitro* anti-*Trypanosoma cruzi* activity of dronedarone, a novel amiodarone derivative with an improved safety profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 56 (7), pp 3720-3725.

- Berenger J-M, Pages F, 2007.** Les Triatominae: une domestication qui se généralise. *Med Trop.* 67, pp 217-222
- Bergmann Araujo A, Aires Berne ME. 2013.** Conventional serological performance in diagnosis of chagas disease in southern Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 17 (2), pp 174-178.
- Bermudez J, Davies C, Simonazzi A, Real JP, Palma S, 2016.** Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. *Acta Tropica* 156, pp 1-16
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Reyes PA, 2007.** Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review *JAMA*, 298, pp. 2171-218
- Bestetti RB, Mucillo G, 1997.** Clinical course of Chagas' heart disease : a comparaisn with dilated cardiomyopathy. *Rev Mem Inst Trop, Sao Paulo*, 60 (2), pp 187-193.
- Bestetti RB, Theodoropoulos TAD, 2009.** A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail*, 15, pp 249-255.
- Bhatia V, Sinha M, Luxon B, Garg N, 2004.** Utility of the *Trypanosoma cruzi* sequence database for identification of potential vaccine candidates by in silico and in vitro screening. *Infect Immun*, 72 (11), pp 6245-6254.
- Blanford S, Shi W, Christian R, Marden JH, Koekemoer LL, Brooke BD, Coetzee M, Read AF, Thomas MB, 2011.** Lethal and pre-lethal effects of a fungal biopesticide contribute to substantial and rapid control of malaria vectors. *PLoS One.* 6:e23591
- .Borges AR, Aires JR, Higino TM, De Medeiros MD, Cito AM, Lopes JA, De Figueiredo RC, 2012.** Trypanocidal and cytotoxic activities of essential oils from medicinal plants of Northeast of Brazil. *Experimental parasitology*, 132 (2), pp 123-128.
- Brak K, Doyle PS, McKerrow JH, Ellman JA, 2008.** Identification of a new class of nonpeptidic inhibitors of cruzain. *J Am Chem Soc*, 130 (20), pp 6404-6410.
- Brener Z, Cañado JR, Galvão LM, Da Luz ZM, Filardi LS, Pereira ME, Santos LM, Cañado CB 1993.** An experimental and clinical assay with ketoconazole in the treatment of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 88, pp 149-143.
- Brenière SF, Aliaga C, Waleckx E, Buitrago R, Salas R, Barnabe C, Tibayrenc M, Noireau F, 2012.** Genetic characterization of trypanosoma cruzi DTUs in wild Triatoma infestans from Bolivia : Predominance of TcI. *PLOS : Neglected tropical disease*,
- Brücher BL, Stein HJ, Bartels H, Feussner H, Siewert JR, 2001.** Achalasia and esophageal cancer : incidence, prevalence, and prognosis. *World J Surg*, 25 (6), pp 745-749.
- Brumpt E. 1914** Le xénodiagnostic. Application au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier de la trypanosomose de Chagas. *Bull Soc Pathol Exot VII*(10), pp 706-10.
- Brutus L, Santalla JA, Salas NA, Schneider D, Chippaux JP. 2009.** Le dépistage de l'infection congénitale en France métropolitaine. *Bull.Soc.Pathol.Exot.* 102, pp 300-309.
- Buckner FS, Bahia MT, Suryadevara PK, White KL, Shackelford DM, Chennamaneni NK, Hulverson MA, Laydbak JU, Chatelan E, Scandale I, Verlinde CLMJ, Charman SA, Lepesheva GI, Gelb MH, 2012.** Pharmacological characterization, structural studies, and in vivo activities of anti-Chagas disease lead compounds derived from tipifarnib. *Antimicrob Agents Chemother*, 56 (9), pp 4914-4921.

- Burton, M.J., Mellor, I.R., Duce, I.R., Davies, T.G.E., Field, L.M., Williamson, M.S., 2011.** Differential resistance of insect sodium channels with kdr mutations to deltamethrin, permethrin and DDT. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 41, pp 723–732
- Bustamante JM, Craft JM, Crowe BD, Ketchie SA, Tarleton RL, 2014.** New, combined, and reduced dosing treatment protocols cure *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *J. Infect. Dis.* 209(1), pp 150-162.
- Carcavallo RU, Giron IG, Jurberg J, Lent H, 1998.** Atlas of Chagas' Disease Vectors in the Americas : Atlas Dos Vetores Da Doença De Chagas Nas Americas. II, Fiocruz, Rio de Janeiro, 339p.
- Carmo AAI, Rocha MOC, Silva JLP, Lanni BM, Ferandes F, Sabino EC, Ribeiro ALP, 2015.** Amiodarone and *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with Chagas disease. *Int J Cardiol.* 189, pp 182-184.
- Cazorla SI, Frank FM, Malchiodi EL, 2009.** Vaccination approaches against *Trypanosoma cruzi* infection. *Expert Review of Vaccines* 8(7), pp. 921–935.
- Cazzulo J, 2002.** Proteinases of *Trypanosoma cruzi* : potential targets for the chemotherapy of Chagas disease. *Curr Trop Med Chem.* 2 (11), pp 1261-1271.
- Chatelain E, Loset JR, 2011.** Drug discovery and development for neglected diseases : the DNDi model. *Drug, Design, Development and Therapy.* 5, pp 175-181.
- Chiari E, Dias JC, Lana M, Chiari CA, 1989.** Hemocultures for the parasitological diagnosis of human chronic Chagas'disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 22(1), pp 19-23.
- Connors E.E, Vinetz J.M., Weeks J.R., Brouwer K.C. 2016.** A global systematic review of chagas disease prevalence among migrants. *Acta Tropica* 156, pp 68-78.
- Coilliot C, Rouault M, Wolf A, Boulliat C, Beranger C, Gaillard K, Oliver M 2011.** Le benznidazole, un des rares traitements de la maladie de Chagas, *Med trop* 71, pp 341-342
- Corti M, Yampolsky C, 2006.** Prolonged survival and immune reconstitution after chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Soc Bras Med Trop* 39, pp 85-88.
- Costa F, Franchin G, Pereira-Chiocola VL, Ribeirao M, Schenkman S, Rodrigues MM, 1998.** Immunization with a plasmid DNA containing the gene of trans-sialidase reduces *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Vaccine* 16, pp 768–774
- Coura JR, 2009.** Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy-a proposal. *Mem Inst.Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,* vol 104 no.4
- Coura J.R., Borges-Pereira J., 2010.** Chagas disease : 100 years after its discovery. A systemic review, *Acta tropica* 115(1-2), pp 5-13.
- Cournia Z, Ullmann GM, Smith JC, 2007.** Differential effects of cholesterol, ergosterol and lanosterol on a dipalmitoyl phosphatidylcholine membrane : a molecular dynamics simulation study. *J Phys Chem B.* 111 (7), pp 1786-1801.
- Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM, 2006.** Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease : a case for molecular mimicry. *Autoimmunity.* 39, pp 41-54.
- Delevoux M, Le Loup G, Lescure FX, Pialoux G, 2012.** Maladie de Chagas : une parasitose émergente en Europe. *Journal des Anti-infectieux* 14, pp 27-34.

- Demoro B, Caruso F, Rossi M, Benitez D, Gonzalez M, Cerecetto H, Parajon-Costa B, Castiglioni J, Galizzi M, Docampo R, Otero L, Gambino D, 2010.** Risedronate metal complexes potentially active against Chagas disease. *Journal of inorganic biochemistry* 104(12), pp 1252-1258.
- De Souza W. 2008.** Electron microscopy of trypanosomes-A historical view. *Mem inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, Vol 103, pp 313-325
- De Souza W 2009.** Structural organization of *Trypanosoma cruzi*. *Mem inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, Vol 10, pp 89-100.
- Dias JC. 1989.** The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop* 22, pp 147-56
- Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. 2002.** The impact of Chagas disease control in latin America-a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 97(5), pp 603-612.
- Dias JCP, Jemmio A, 2008.** Sobre uma pintura inseticida para o controle de *Triatoma infestans*, na Bolivia. *Rev. Soc. Med.Trop.* 41, pp 79-81.
- Dias et al, 2016.** Second Brazilian consensus on Chagas disease, 2015. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Vol 49, supl 1.
- Docampo R, De Souza W, Miranda K, Rohloff P, Moreno SNJ, 2005.** Acidocalcisomes ? conserved from bacteria to man. *Nature reviews microbiology*, 3, pp 251-261.
- DUJARDIN JP, 1998.** Population genetics and the natural history of domestication in Triatominae. — XX V Reunião Anual de Pesquisa Básica em Doença de Chagas, 11 a 13 de novembro, Caxambu, MG. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 93 (supl. II) : 34-36.
- Dujardin JP, Schofield CJ, Panzera F, 2000.** Les vecteurs de la maladie de Chagas. *Recherches taxonomiques, biologiques et génétiques.* Acad. R. Sci. Outre-Mer Mem in 8, 24NS, pp. 1 – 162
- Dumonteil E, Escobedo-Ortegon J, Reyes-Rodriguez N, Arjona-Torres A, Ramirez-Sierra MJ, 2004.** Immunotherapy of *Trypanosoma cruzi* infection with DNA vaccines in mice. *Infect Immun*, 72 (1), pp 46-53.
- Dumonteil E, Nottazzi ME, Zhan B, Hefferman MJ, Jones K, Valenzuela JG, Kamhawi S, Ortega J, Rosales SPL, Lee BY, Bacon K, Fleischer B, Slingsby BT, Cravioto MB, Tapia-Conyer R, Hotez PJ, 2012.** Accelerating the development of a therapeutic vaccine for human Chagas disease : rationale and prospects. *Expert Rev Vaccines*, 11 (9).
- El-Sayed NM, Myler P. J, Bartholomeu D. C et al. 2005.** The genome sequence of *Trypanosoma Cruzi*, etiologic agent of Chagas disease. *Science.* 309(5733), pp 409-415.
- Enger KS, Ordoñez R, Wilson ML, Ramsey JM, 2004.** Evaluation of risk factors for rural infestation by *Triatoma pallidipennis* (Hemiptera: Triatominae), a Mexican vector of Chagas disease. *J.Med. Entomol.*, 41, pp 760-767.
- Escalante H, Jara C, Davelois K, Iglesias M, Benites A, Espinoza R, 2014.** Estandarizacion de la tecnica de western blot para el diagnostico especifico de la enfermedad de Chagas utilizando antígenos de excrecion-secrecion de los epimastigotes de *T.cruzi*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* Lima, 31(4), pp1-8.
- Ferreira AW, Ávila S.1995.** Laboratory diagnosis of Chagas' heart disease. *Sao Paulo Medical Journal*, 113(2), 767-771.
- Flores MA, Trejos A, Paredes AR, Ramos AY, 1996.** Strout's concentration method in the diagnosis of acute Chagas disease. *Bol Chil Parasitol* 21(2), pp 38-39.

- Forlani L, Pedrini N, Girotti JR, Mijailovsky SJ, Cardozo RM, Gentile AG, Hernandez-Suarez CM, Rabinovich JE, Juarez MP, 2015.** Biological control of the Chagas disease vector *Triatoma infestans* with the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* combined with an aggregation cue : field, laboratory and mathematical modeling assessment. PLOS : Neglected tropical disease, 9(5).
- Franck FM, Petray PB, Cazorla SI, Munoz MC, Corral RS, Malchiodi EL, 2003.** Use of a purified Trypanosoma cruzi antigen CpG oligodeoxynucleotides for immunoprotection against a lethal challenge with trypomastigotes. Vaccine, 22 (1), pp 77-86.
- Franco YB, Silva IG, Rassi A, et al., 2002.** Correlation among the positivity of the artificial xenodiagnosis and the amount of blood and triatomines used in the exam, in chronic chagasic patients. Rev Soc Bras Med Trop 35(1), pp 29-33.
- Freilij, Altcheh J. 1995.** Congenital Chagas Disease : Diagnostics and Clinical Aspects. Clinical Infectious disease 21, pp 551-555.
- French-Constant RH. 2005.** Something old, something transgenic, or something fungal for mosquito control ? Trends Ecol Evol. 20, pp 577-579.
- Gallerano RH, Marr JJ, Sosa RR.** Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chagas disease. Am J Trop Med Hyg, 43 (2), pp 159-166.
- Galvão C, Carcavallo R, Rocha DS, Jurberg J, 2003.** A checklist of the current valid species of the subfamily Triatominae Jeannel, (Hemiptera: Reduviidae) and their geographical distribution, with nomenclatural and taxonomic notes Zootaxa, 202, pp. 1-36
- Galvão C, Paula AS, 2014.** Sistemática e evolução dos vetores. In: GALVÃO, C., org. Vetores da doença de chagas no Brasil [online]. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, pp. 26-32.
- Garcia ES 1987.** The digestion of Triatominae. Brenner RR, Stoka A (eds., CRC Handbook Series : Chagas' disease Vectors. Vol. II : Anatomic and Physiologic Aspects. Boca Raton, Florida, CRC Press. 47-58.
- Garzon SA, Lorga AM, Nicolau 1995.** JC, Electrocardiography in Chagas' heart disease. Sao Paulo Med J, 113 (2), pp 802-813.
- Gay Andrieu F. 2009.** Compte rendu de l'atelier n°3. Dépistage et diagnostic biologique de la maladie de Chagas. Bull Soc Pathol Exot. 102, pp 338-441.
- Germano MD, Santo Orihuela P, Roca Acevedo G, Toloza AC, Vassena C, Picollo MI, Mougabure Cueto G, 2012.** Scientific evidence of three different insecticide-resistant profiles in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) populations from Argentina and Bolivia. J. Med. Entomol. 49, pp. 1355-1360
- Gomes YM, Lorena VMB, Luquetti AO, 2009.** Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies ? Mem. Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, vol 104 (Suppl.I), pp 115-121.
- Gonzalez-Valdivieso FE, Sanchez B, Diaz B, Nocerino F, 1971.** Susceptibility of *R. prolixus* to Chlorinated Hydrocarbon Insecticides in Venezuela WHO/VBC/71.264.
- Gurevitz JM, Gaspe MS, Enriquez GF, Provecho YM, Kitron U, Gurtler RE. 2013.** Intensified surveillance and insecticid-based control of the Chagas disease vector *Triatoma Infestans* in the Argentinean Chaco. PLOS : Neglected tropical diseases.
- Gustavo AV, Chiari E, Macedo A., Pena SD, 1993.** A simple laboratory method for distinguishing between *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli*. Trans Roy Soc Med Hyg 87, pp165-6.

- Haines TH, 2001.** Do sterols reduce proton and sodium leaks through lipid bilayers? *Prog. Lipid Res* 40, pp 299–324
- Hidaka H, Naito Y, 1998.** Inhibitor of calmodulin and calmodulin dependent enzyme. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 43 (12), pp 1732-1738.
- Hoare CA, 1971.** Rationalization of the terminology for the developmental stages of trypanosomatid flagellates. *Med Parazitol (Mosk)*. 40, pp 307-309.
- Hoare CA, 1972.** *The Trypanosomes of Mammals : A Zoological Monograph*. Oxford, England : Blackwell Scientific Publications, 749p.
- Hotez PJ, Fenwick A, Savioli L, Molyneux DH, 2009.** Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *The Lancet* 373(9674), pp. 1570–1575.
- Hunt R, 2015.** *Molecular parasitology : trypanosomes, eucaryotic cells with a different way of doing things*. Microbiology and immunology On-line. University of south Carolina School of Medecine.
- Jackson YLJ 2014.** *Emergence de la maladie de Chagas en Suisse: contexte et défis de santé publique*. Thèse de privat-docent : Univ. Genève.
- Jacobs RT, Plattner JJ, Keenan M, 2011.** Boron-based drugs as antiprotozoals. *Curr Opin Infect Dis*, vol 24, pp 586-592.
- Jimenez V, Kemmerling U, Paredes R, Maya JD, Sosa MA, Galanti N, 2014.** Natural sesquiterpene lactones induce programmed cell death in *Trypanosoma cruzi*: A new therapeutic target ? *Phytomedicine*, volume 21, issue 11, pp 1411-1418.
- Jurberg J, Galvão C. 2006.** Biology, ecology, and systematics of triatominae (heteroptera, reduviidae), vectors of Chagas disease, and implications for human health 1. *Denisia*. 50, pp 1096–1116
- Khare S, Nagle AS, Biggart A, Lai YH, Liang F, Davis LC, Barnes SW, Mathison CJN, Myburgh E, Gao MY, Gillepsie JR, Liu X, Tan JL, Stinson M, Rivera IC, Ballard J, Yeh V, Groessi T, Federe G, Koh HYX, Venable JD, Bursulaya B, Shapiro M, Mishra PK, Spraggon G, Brock A, Mottram JC, Buckner FS, Rao SPS, Wen BG, Walker JR, Tuntland T, Molteni V, Glynne RJ, Supek F, 2016.** Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness. *Nature* 537, pp 229-233.
- Junior PAS, Molina I, Murta SMF, Sanchez-Montalva A, Silvador F, Correa-Oliveira R, Carneiro CM, 2017.** Experimental and clinical treatment of Chagas disease : a review. *Am J Trop Med Hyg*, 97 (5), pp 1289-1303.
- Kropf SP, Magali Romero SA 2009.** The discovery of *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease (1908-1909): tropical medicine in Brazil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. Rio de Janeiro, v.16, supl. 1, p.13-34.
- Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. 1956.** Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* 14, pp 1035–60.
- Leiby DA, Wendel S, Takaoka DT, Fachini RM, Oliveira LC, Tibbals MA, 2000.** Serologic Testing for *Trypanosoma cruzi*: Comparison of Radioimmunoprecipitation Assay with Commercially Available Indirect Immunofluorescence Assay, Indirect Hemagglutination Assay, and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kits. *Journal of Clinical Microbiology*. pp 639-642.
- Lecuyer R, 2012.** *La maladie de Chagas en Argentine : une expérience en zone de transmission*.
- Le Loup G, Ibrahim K, Malvy D, 2009.** Chagas disease and immunodeficiency : HIV infection and transplantation. *Bull Soc Pathol Exot*, 102, pp 310-318.

Lent H, Wygodzinsky P, 1979. Revision of the Triatominae (Hemiptera, Reduviidae) and their significance as vectors of Chagad disease. Bulletin of the American Museum of Natural History, 163, pp123-520.

Lima L., Espinosa-Álvarez O., Ortiz PA., Trejo-Varon JA., Carranza C., Miguel Pinto C, Serrano MG., Buck GA, Camargo EP., Teixeira MMG, 2015. Genetic diversity of *Trypanosoma cruzi* in bats, and multilocus phylogenetic and phylogeographical analyses supporting Tcbat as an independent DTU (discrete typing unit) Acta Trop., 151, pp. 166-177

Lo Presti MS, Bazan PC, Strauss M, Baez AL, Rivarola HW, Paglini-Oliva PA, 2015. Trypanothione reductase inhibitors : overview of the action of thioridazine in different stages of Chagas disease. Acta Tropica 145, pp 79-87.

Louat F, 2013. Etude des effets liés à l'exposition aux insecticides chez un insecte modèle, *Drosophila melanogaster*. Sciences agricoles. Université d'Orléans.

Luna KP, Hernandez IP, Rueda CM, Zorro MM, Croft SL, Escobar P, 2009. In vitro susceptibility of *Trypanosoma cruzi* strains from Santander, Colombia, to hexadecylphosphocholine (miltefosine), nifurtimox and benznidazole. Biomedica 29, pp 448–455.

Luquetti A, Schmunis G. 2010. Part 7 Chapter 28 Diagnosis of *Trypanosoma cruzi* Infection. In: American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research.

Liu Q, Zhou XN, 2015. Preventing the transmission of american trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. Infectious Diseases of Poverty 4, p60.

Macedo AM, Oliveira RP, Pena SD, 2002. Chagas disease : role of parasite genetic variation in pathogenesis. Expert Rev Mol Med, 4, pp 1-16.

Maloney KM, Ancca-Juarez J, Salazar R, Borrini-Mayori K, Niemierko M, Yukich JO, Naquira C, Keating JA, Levy MZ, 2013. Comparison of insecticidal paint and deltamethrin against *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) feeding and mortality in simulated natural conditions J. Vector Ecol., 38, pp. 6-11

Martins AV, Gomes AP., Gomes de Mendonça E, Fietto JLR, Santana LA, Almeida Oliveira MG, Geller M, Santos R, Vitorino RR, Siqueira-Batista R. 2012. Biology of *trypanosoma cruzi* : An update. Infectio, 16(1), pp 45-58.

Matos MN, Cazorla SI, Schulze K, Ebsen T, Guzman CA , Malchiodi EL, 2017. Immunization with Tc52 or its amino terminal domain adjuvanted with c-di-AMP induces Th17+Th1 specific immune responses and confers protection against *Trypanosoma cruzi*. PLOS : Neglected tropical diseases, 11 (2).

Maya JD, Cassels BK, Iturriaga-Vasquez P, Ferreira J, Faundez M, Galanti N, Ferreira A, Morello A, 2007. Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. Comparative Biochemistry and Physiology Part A : Molecular and Integrative Physiology. 146 (4), pp 601-620.

Mayer MS, 1968. Response of single olfactory cell of *Triatoma infestans* to human breath. Nature. 220, pp 924-925.

McKerrow JH, Doyle PS, Engel JC, Podust LM, Robertson SA, Ferreira R, Saxton T, Arkin M, Kerr ID, Brinen LS, Craik CS, 2009. Two approaches to discovering and developing new drugs for Chagas disease. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2009 July; 104 (supl.)1 Rio de Janeiro.

Médecins Sans Frontières, 2011. The shortage of benznidazole leaves thousands of Chagas patients without treatment. 5 p.

Mejia AM, Hall BS, Taylor MC, Gomez-Palacio A, Wilkinson SR, Triana-Chavez O, Kelly JM, 2012. Benznidazole-resistance in *Trypanosoma cruzi* is a readily acquired trait that can arise independently in a single population. *The Journal of Infectious Diseases*, 206 (2), pp 220-228.

Michel ML, Loirat D, 2000. Les vaccins à ADN. *Médecine thérapeutique* 6(4), pp 310-8.

Miller MJ, Wrightsman RA, Manning JE, 1996. *Trypanosoma cruzi* : protective immunity in mice immunized with paraflagellar rod proteins is associated with a T-helper type 1 response. *Exp Parasitol*, 84 (2), pp 156-167.

Miller Lii BR, Roitberg AE, 2013. Design of e-pharmacophore models using compound fragments for the trans-sialidase of *Trypanosoma cruzi* : screening for novel inhibitors scaffolds. *J Mol Graph Model*, 45, pp 84-97.

Miles MA, Feliciangeli MD, de Arias AR. 2003. Science, Medicine, and the future: American trypanosomiasis (Chagas' disease) and the role of molecular epidemiology in guiding control strategies. *BMJ*, 326(7404), pp 1444–1448

Ministère de la santé brésilien, 2005. Département de la surveillance de la santé, consensus brésilien sur la maladie de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*, 38 supl 3, pp 1-29.

Molina-Garza ZJ, Rosales-Encina JL, Mercado-Hernandez R, Molina-Garza DP, Gomez-Flores R, Galaviz-Silva L, Association of *Trypanosoma cruzi* infection with risk factors and electrocardiographic abnormalities in northeast Mexico

Molina I, Gomez i Prat J, Salvador F, Trevino B, Sulleiro E, Serre N, Pou D, Roure S, Cabezos J, Valerio L, Blanco-Grau A, Sanchez-Montalva A, Vidal X, Pahissa A, 2014. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas disease. *N.England J Med*, 370 (20), pp 1899-1908.

Moncayo A. 2010. Biographical sketch. *Acta Tropica* 115(1-2), pp 1-4

Moreira da Silva R, Oliveira LT, Barcellos S, de Souza J, de Lana M, 2012. Preclinical monitoring of drug association in experimental chemotherapy of Chagas' disease by a new HPLV-UV method. *Antimicrob. Agents chemother*, 56 (6), pp 3344-3348.

Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, Bangher MDC, Cuneo C, Milesi R, Mallagray M, Apt W, Beloscar J, Gascon J, Molina I, Echeverria LE, Colombo H, Perez-Molina JA, Wyss F, Meeks B, Bonilla LR, Gao P, Reyes-Lopez PA 2017. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T.cruzi* carriers : the STOP-CHAGAS trial. *Journal of the American College of cardiology* 69(8), pp 939-947.

Mougabure-Cueto, 2004. Caracterización de la resistencia a insecticidas piretroides en *Pediculus humanus capitis* De Geer 1778 (Phthiraptera: Pediculidae): estudio comparativo entre estados embrionarios y post-embrionarios. Thesis, University of Buenos Aires. 125p.

Mougabure-Cueto G, Picollo MI. 2015. Insecticide resistance in vector Chagas disease : Evolution, mechanisms and management. *Acta tropica* 149, pp 70-85.

Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Peru, 2005. Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la Tripanosomiasis Americana (Enfermedad de chagas). Lima: MINSIA-INS.

Nardy AFFR, Freire-de-Lima CG, Perez AR, Morrot A, 2016. Role of *Trypanosoma cruzi* Trans-sialidase on the escape from host immune surveillance. *Front Microbiol* 7, pp 348.

Noireau F, Diosque P, Jansen AM, 2009. *Trypanosoma cruzi*: adaptation to its vectors and its hosts. *Veterinary Research*. 40(2), pp26

- Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, 2013.** Chagas disease : An overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American college of cardiology* 62(9), pp 767-776.
- Oliveira GBF, Avezum A, Mattos AJC, 2015.** Perspectives in Chagas disease treatment. *Global Heart* 10(3), pp 189-192.
- OMS (Organisation mondiale de la santé), 2015.** Relevé épidémiologique hebdomadaire n°6, 90, pp 33-44.
- OMS. 2017.** Centre des médias. Maladie de Chagas (trypanosomiase américaine). Aide-mémoire n°340.
- Ouaissi A, Guilvard E, Delneste Y, Caron G, Magistrelli G, Herbault N, Thieblemont N, Jeannin P, 2002.** The trypanosoma cruzi Tc52-released protein induces human dendritic cell maturation, signals via Toll-like receptor 2, and confers protection against lethal infection. *J Immunol*, 165 (12), pp 6366-6374.
- Paniz-Mondolfi AE, Perez-Alvarez AM, Lanza G, Marquez E, Concepcion JL, 2009.** Amiodarone and itraconazole: a rational therapeutic approach for the treatment of chronic CD. *Chemotherapy* 55, pp 228–233
- Pays JF, 2009.** Chagas Carlos Justiniano Ribeiro (1879–1934). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 102, pp 276-279
- Pays J. 2011.** Le diagnostic biologique de la maladie de Chagas. *Rev Francoph Lab.* Mars 430.
- Pedrini N, Mijailovsky SJ, Girotti, Stariolo R, Cardozo RM, Gentile A, Juarez MP. 2009.** Control of pyrethroid-resistant Chagas disease vectors with entomopathogenic fungi *PloS Negl. Trop. Dis.*, 3 (2009), p 434
- Péneau J. 2014.** Etude de la distribution des vecteurs de la maladie de Chagas et de la variabilité génétique de *Trypanosoma cruzi* en Guyane française. Ecole doctorale pluridisciplinaire : Santé, Environnement et Sociétés dans les Amériques. Université des Antilles et de la Guyane. 126 p.
- Pérez-Molina JA, Molina I, 2018.** Chagas disease. *Lancet* 391, pp 82-94.
- Perrette R, 2017.** Maladie de Chagas : épidémiologie, impact économique, nouveaux champs de recherche. *Sciences pharmaceutiques.*
- Pessoa GCD, Vinas PA, Rosa ACL, Diotaiutu L. 2015.** History of insecticide resistance of Triatominae vectors. *Rev. Soc. Bras.Med. Trop* 48(4).
- Picollo MI, Vassena C, Orihuela PS, Barrios S, Zaidemberg M, Zerba E, 2005.** High resistance to pyrethroid insecticides associated with ineffective field treatments in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) from Northern Argentina. *J. Med. Entomol.*, 42, pp. 637-642
- Pinazo MJ, Espinosa G, Gallego M, Lopez-Chejade PL, Urbina JA, Gascon J, 2010.** Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Trop Medd Hyg*, 82 (4), pp 583-587.
- Pinto AY, Valente SA, Valente VDC, Ferreira Junior AG, Coura JR, 2008.** Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005. *Rev Soc Bras Med Trop* 41, pp 602–14.
- Profeta Luz ZM, 1999.** Change in the hemoculture methodology improve the test positivity. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94(s1), pp 265-98.
- Querido JFB, Echeverria MG, Marti GA, Medina-Costa R, Susevich ML, Rabinovich JE, Copa A, Montano NA, Garcia L, Cordova M, Torrico F, Sanchez-Eugenia R, Sanchez-Magraner L, Muniz-Trabudua X, Lopez-Marijuan I, Rozas-Dennis GS, Diosque P, Castro AM, Robello C, Rodriguez JS, Altcheh J, Salazar-**

- Schettino PM, Bucio MI, Espinoza B, Guerin DMA, Silva MS, 2017.** Seroprevalence of *Triatoma virus* (*Dicistroviridae* : *Cripaviridae*) antibodies in Chagas disease patients. *Parasit Vectors*, 8(29).
- Quijano-Hernandez IA, Bolio-Gonzalez ME, Rodriguez-Buenfil JC, Ramirez-Sierra MJ, Dumonteil E, 2008.** Therapeutic vaccine against trypanosomiasis in dogs. *Ann N Y Acad Sci*, 1149, pp 343-346.
- Quijano-Hernandez IA, Dumonteil E, 2011.** Advances and challenges towards a vaccine against Chagas disease. *Hum Vaccin*, 7 (11), pp 1184-1191.
- Quijano-Hernandez IA, Castro-Barcena A, Vazquez-Chagoyan JC, Bolio-Gonzalez ME, Ortega-Lopez J, Dumonteil E, 2013.** Preventive and therapeutic DNA vaccination partially protect dogs against an infectious challenge with *Trypanosoma cruzi*. *Vaccine*, 31 (18), pp 2246-2252.
- Quiros-Gomez O, Jaramillo N, Angulo V, Parra-Henao, 2017.** *Triatoma dimidiata* en Colombia ; distribucion, ecologia e importancia epidemiologica. *Revisita biomedica*, 37(2).
- Rabello A, Luquetti AO, Moreira EF, Gadelha M, Dos Santos JA, De Melo L, Schwind P. 1999.** Serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection using the new particle gel immunoassay-ID-PaGIA chagas. *Mem.Inst.Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.* (94), pp 77-82.
- Rassi Junior A, Rassi A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Junior L, Rassi A, 1995.** Arritmias ventriculares na doença de Chagas, particularidades diagnosticas, prognosticas e terapêuticas. *Arq Bras Cardiol*, 65 (4), pp 377-387.
- Rassi Junior A, Rassi SG, Rassi A, 2001.** Morte subita na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 76 (1), pp 75-85.
- Rassi Júnior A, Rassi A, Rassi SG, 2007.** Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*, 115(9), pp1101-1108.
- Rassi A, Luquetti AO, Rassi JR, Rassi GG, Rassi SG, Da Silva I, Rassi AG, 2007.** Short report : specific treatment for *Trypanosoma cruzi* : lack of efficacy of allopurinol in the human chronic phase of Chagas disease. *Am J Med Hyg*, 76 (1), pp 58-61.
- Rassi Junior A, Rassi A, Marin-Neto JA, 2010.** Chagas disease. *Lancet*, 375 (9723), pp 1388-1402.
- Raviolo MA, Solana ME, Novoa MM, Gualdesi MS, Alba-Soto CD, Brinon MC, 2013.** Synthesis, physicochemical properties of allopurinol derivatives and their biological activity against *Trypanosoma cruzi*. *European Journal of Medicinal Chemistry* 69, pp 455-464.
- Reynoso MMN, Seccacini EA, Calgano JA, Zerba EN, Alzogaray RA, 2017.** Toxicity, repellency and flushing out in *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae) exposed to the repellents DEET and IR3535. *PeerJ*, 5.
- Rezende JM, 1982.** Classificação radiológica do megaeosôfago. *Rev Goiana Med*, 28 (3/4), pp 187-191.
- Ribeiro ALP, Rocha MOC, 1998.** Indeterminate form of Chagas' disease : considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Med Trop*, 31 (3), pp 301-314.
- Rivarola HW, Bustamante JM, Lo Presti S, Fernandez AR, Enders JE, Gea S, Fretes R, Paglini-Oliva P, 2005.** *Trypanosoma cruzi* : chemotherapeutic effects of clomipramine in mice infected with an isolate obtained from an endemic area. *Experimental parasitology*, volume 111, issue 2, pp 80-86.
- Romeiro NC, Aguirre G, Hernandez P, Gonzalez M, Cerecetto H, Aldana I, Perez-Silanes S, Monge A, Barreiro EJ, Lima LM, 2009.** Synthesis, trypanocidal activity and docking studies of novel quinoxalin-N-acylhydrazones, designed as cruzai inhibitors candidates. *Bioorganic and medicinal chemistry* 17(2), pp 641-652.

- Rosecrans K, Cruz-Martin G, King A, Dumonteil E. 2014.** Opportunities for improved Chagas disease vector control based on knowledge, attitudes and practices of communities in the Yucatan peninsula, Mexico. *PLOS : Neglected tropical diseases* 8(3).
- Rozendaal Jan A, 1999.** La lutte antivectorielle Méthodes à usage individuel et communautaire. Traitement des habitations au moyen d'insecticides à effet rémanent. 9. 449p.
- Sanchez-Burgos G, Mezquita-Vega RG, Escobedo-Ortegon J, Ramirez-Sierra MJ, Arjona-torres A, Ouaisi A, Rodrigues MM, Dumonteil E, 2007.** Comparative evaluation of therapeutic DNA vaccines against *Trypanosoma cruzi* in mice. *FEMS immunology and Medical Microbiology* 50(3), pp 333-341.
- Santo-Orihuela PL, Vassena CV, Zerba EN, Picollo MI, 2008.** Relative contribution of monooxygenase and esterase to pyrethroid resistance in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) from Argentina and Bolivia. *J. Med. Entomol.*, 45, pp. 298-306
- Saraiva VB, Gibaldi D, Previato JO, Mendonça-Previato L, Bozza MT, Freire-De-Lima CG, Heise N, 2002.** Proinflammatory and cytotoxic effects of hexadecylphosphocholine (miltefosine) against drug-resistant strains of *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* 46, pp 3472–3477.
- Schenone H. 1999.** Xenodiagnostic. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94(1), pp 289-94.
- Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejia Jaramillo AM, Cura C, Auter F, Veron V, Qvarnstrom Y, Deborggraeve S, Hajar G, Zulantay I, Horacio Lucero R, Schofield CJ, Upton CP, 1978.** Brindley's scent-glands and the metasternal scent-glands of *Panstrongylus megistus* (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) *Rev. Bras. Biol.*, 38, pp. 665-678
- Schofield C.J., 1979.** The behaviour of Triatominae (Hemiptera: Reduviidae): a review. *Bull. Entomol. Res.*, 69 (3), pp. 363-379
- Schmunis GA, 2007.** Epidemiology of chagas disease in non-endemic countries : the role of international migration. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 102, pp 75-85.
- Schofield CJ, Diotaiuti L, Dujardin JP, 1999.** The process of domestication in Triatominae. *Memo Inst Oswaldo Cruz* 94 (1), pp 375- 380.
- Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. 2006.** The future of Chagas disease control. *Trends in Parasitology* 22(12), pp 583-588.
- Schofield CJ, Galvao C, 2009.** Classification, evolution and species groups within the Triatominae. *Acta Trop* 110, pp 88-100.
- Senior K, 2007.** Chagas disease: moving towards global elimination. *Lancet infect Dis* 7, p 572
- Simoes MV, Almeida FOC, Pazin FA, Castro RBP, Schmidt A, Maciel BC, et al, 2000.** Insuficiência cardíaca na doença de Chagas. *Rev Soc Cardiol Est Sao Paulo*, 10 (1), pp 50-64.
- Soares RPP, Evangelista L, Laranja LS, Diotaiuti L, 2000.** Population dynamics and feeding behavior of *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata*, Main vectors of chagas disease in Northeastern Brazil. *Mem. Inst Oswaldo Cruz* 95 (2), 151-155
- Soderlund D, 1995.** Mode of action of pyrethrins and pyrethroids. J.E. Casida, G.B. Quistad (Eds.), *Pyrethrum Flowers, Production, Chemistry, Toxicology, and Uses*, Oxford university press, Inc., Oxford, pp. 217-232

- Soiero MNC, Souza EM, Silva CF, Batista DGJ, Batista MM, Pavao BP, Araujo JS, Aiub CAF, Silva PB, Lionel J, Britto C, Kim K, Sulikowski G, Hargrove TY, Waterman MR, Lepesheva GI, 2013.** *In vitro* and *in vivo* studies of the antiparasitic activity of sterol 14 α -demethylase (CYP51) inhibitor VNI against drug-resistant strains of *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents chemother*, 57 (9), pp 4151-4163.
- Tarleton RL, 2016.** Chagas disease : A solvable problem, ignored. *Trends in molecular Medicine* 22 (10), pp 835-838.
- Teixeira AR, Nascimento RJ, Sturm NR, 2006.** Evolution and pathology in Chagas disease : A review. *Mem Inst Oswaldo Cruce*, 101, pp 463-491.
- Teixeira DE, Benchimol M, Crepaldi PH, de Souza W (2012).** Interactive Multimedia to Teach the Life Cycle of *Trypanosoma cruzi*, the Causative Agent of Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis* 6(8)
- Telleria J, Tibayrenc M, 2017.** American Trypanosomiasis Chagas Disease, 2nd edition, one hundred years of research, Academic Press Ed, France, 844p.
- Toledo MJO, Bahia MT, Carneiro CM, Martins-Filho OA, Tibayrenc M, Barnabe C et al, 2003.** Chemotherapy with benznidazole and itraconazole for mice infected with different *Trypanosoma cruzi* clonal genotypes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47 (1), pp 223-230.
- Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, Almeida I, Alves F, Struv-Wourgaft N, Ribeiro I, 2018.** Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens : a proof of concept, randomized, placebo-controlled trial. *The lancet infectious diseases*
- Tyler KM, Olson CL, Engman DM, 2003.** American Trypanosomiasis. The life cycle of *Trypanosoma cruzi*. *World class parasites* 7, pp 1-11.
- Urbina JA, Docampo R, 2003.** Specific chemotherapy of Chagas disease : controversies and advances. *Trends Parasitol*, 19 (11), pp 495-501.
- Urbina JA, 2015.** Recent clinical trials for the etiological treatment of chronic Chagas disease : advances, challenges and perspectives. *J.Eukaryotic Microbiol*, 62(1), pp 149-156.
- Vallejo M, Montenegro P, Reyes PA, 2002.** How much does the medical treatment of chronic Chagas disease cost ? Direct costs in cardiology hospital. *Arch Cardiol Mex*, 72 (2), pp 129-137.
- Velazquez, Tellez T, Sanchez Leon Z, Galvão L, Nolder D, Monje Rumi M, Levi JE, D Ramirez J, Zorrilla P, Flores M, I Jercic M, Crisante G, Añez N, M De Castro A, I Gonzalez C, Viana KA, Yachelini P, Torrico F, Robello C, Diosque P, Chavez OT, Aznar C, Russomando G, Büscher P, Assal A, Guhl F, Estani SS, DaSilva A, Britto C, Luquetti A, Ladzins J, 2011.** International Study to Evaluate PCR Methods for Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients. *PLOS : neglected tropical diseases*.
- Teixeira de Freitas VL, Vicente da Silva SC, Sartori AM, Bezerra RC, Visone Nunes Westphalen E, Decaris Molina T, Teixeira ARL, Ibrahim KY, Shikanai-Yasuda MA, 2011.** Real-Time PCR in HIV/*Trypanosoma cruzi* Coinfection with and without Chagas Disease Reactivation: Association with HIV Viral Load and CD4+ Level. *PLOS : neglected tropical diseases*.
- Wen JJ, Vyatkina G, Garg N, 2004.** Oxidative damage during chagasic cardiomyopathy development : role of mitochondrial oxidant release and inefficient antioxidant defense. *Free Radic Biol Med*, 37, pp 1821-1833.
- Wery M, 1995.** Protozoologie médicale, De Boeck Université, Bruxelles, Belgique.
- White GB, Moore SJ, 2015.** Terminology of insect repellents. In: Debboun M, Frances SP, Strickman D, editors. *Insect repellent, handbook*. 2nd edition CRC Press; Boca Raton, pp 3–30.

Witham RG, 2008. Epidémiologie d'une zoonose, la trypanosomose américaine, et étude d'un moyen de lutte écologique. Doctorat vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. 217p.

Wiesinger D, 1956. Die bedeutung der umwelfakto fur den sangakt von *Triatoma infestans*. Acta Trop. 13, pp 97-141.

Wolf A, Bouillat C, Coillot C, Rouault M, Gaillard K, Beranger C, Oliver M, 2012. Le nifurtimox, molécule en plein devenir dans le traitement de la maladie de Chagas. Med Trop 72, pp 131-133.

World Health Organization Expert Committee, 1991. Control of Chagas' Disease (WHO Technical Report Series 811). Geneva, Switzerland : World Health Organization, 95 p

World Health Organization, 2007. Consultation on International Biological Reference Preparations for Chagas Diagnostic Tests. Geneva.

World Health Organization, 2010. Anti-*Trypanosoma cruzi* ASSAYS : Operational Characteristics. WHO Library Cataloguing-in Publication Data.

Yevstigneyeva V, Camara-Mejia J, Dumonteil E, 2014. Analysis of children's perception of Triatomine vectors of Chagas disease through drawings : opportunities for targeted health education. PLOS : Neglected Tropical disease, 8(10), p3217.

Zamora D, Klotz SA, Meister EA, Schmidt JO. 2015. Repellency of the components of the essential oil, citronella, to *Triatoma rubida*, *Triatoma protracta*, and *Triatoma recurva* (Hemiptera : Reduviidae :Triatominae). Journal of Medical Entomology, 52(4), pp 719-721.

Zeledon R, Rabinovich JE, 1981. Chagas' disease : An ecological ethology of *T. dimidiata* (Labreille, 1811) III. Habitat and blood sources. J Med entomol. 10 (4), pp 363-370

Zerba EN, 1999. Susceptibility and resistance to insecticides of Chagas disease vectors. Medicia (B Aires), 59 (suppl 2), pp 41-46.

Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MMG, Schijman AG, Lizwellyn MS, Lages-Silva E, Machado CR, Andrade SG, Sturm NR, 2012. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature : Rationale, epidemiological relevance and research applications. Infection, Genetics and Evolution 12(2), pp 240-253.

Zingales B, 2017. *Trypanosoma cruzi* genetic diversity : Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. Acta Tropica.

Sites internet :

La maladie de Chagas ou THAM. Université Médicale Virtuelle Francophone-Support de cours. <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/poly-parasitologie.pdf>

CDC (Centers for Disease Control and prevention), Chagas disease. 1600 Clifton Rd, Atlanta, disponible sur : <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>

Centre de recherche pour le développement international (IDRC) : <https://www.idrc.ca/fr/article/prevention-de-la-maladie-de-chagas-en-amerique-centrale-grace-des-ameliorations-simples>

<http://www.infochagas.org/en/recurso-view?articleId=2356891> (Annexe 2)

<http://health.gov.bz/www/publications/belize-health-information-system-unit/649-chagas-disease-what-you-need-to-know> (Annexe 1)

Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) :
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/chagas>

http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.WrqGEi5ublU

<http://pharma.bayer.com/en/commitment-responsibility/neglected-diseases/chagas-disease/>

http://www.chirurgie-viscerale.org/files/medias/files/Fiches-Patient/FICHE%20D_INFORMATION%20PATIENT%20M%C3%89GA%C5%92SOPHAGE%20.pdf

N° d'identification :

TITRE

LA MALADIE DE CHAGAS : DIAGNOSTIC, CLINIQUE ET PERSPECTIVES D'UNE MALADIE NÉGLIGÉE

Thèse soutenue le 27 Juin 2018

Par SEBASTIEN KAUFFMANN

RESUME :

--

MOTS CLES :

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
		Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

**1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle**

