

Avis d'experts No 89

Commission Assurance Qualité

Président : Pr Daniel Surbek

Prévention, dépistage et traitement de la maladie de Chagas congénitale

Auteur-e-s :

B. Martínez de Tejada, M. Velarde ¹, M. Vouga, B. Mosimann, N. Wagner ², Y. Jackson ³, P. Albajar Viñas ⁴, P. M. De Salazar ⁵,

Avis approuvé par l'Académie suisse de médecine foëto-maternelle (AFMM) et le Groupe d'Infectiologie pédiatrique Suisse (PIGS)

Epidémiologie et transmission	Niveaux de preuve
<p>La maladie de Chagas (MC) est une infection parasitaire chronique à <i>Trypanosoma cruzi</i>. Elle se transmet de diverses manières, listées ci-dessous, par ordre de fréquence : (a) transmission vectorielle lors d'un contact entre les membranes muqueuses ou des lésions cutanées et les déjections de triatomes (vecteurs) ; (b) ingestion d'aliments contaminés par les déjections de vecteurs infectés ; (c) transmission congénitale par la mère infectée ; (d) transfusion de composés sanguins contaminés ; (e) greffe d'organe provenant d'un donneur infecté ; et (f) accident en laboratoire (rare). 6 à 7 millions de personnes dans le monde vivent avec la maladie, et 70 millions sont à risque. L'Amérique latine continentale a la prévalence la plus élevée, mais la MC s'est répandue aux Etats-Unis, au Canada, aux pays européens, au Japon et à l'Australie ces dernières décennies en raison des mouvements accrus de population. La transmission congénitale est considérée comme le principal mode de transmission hors de l'Amérique latine. L'OMS est passée du contrôle à l'élimination de la MC congénitale en 2018. Celle-ci fait partie des objectifs de la Feuille de route pour les maladies tropicales négligées 2021-2030, qui a été appuyée à l'unanimité par la 73^e Assemblée mondiale de la Santé en novembre 2020.</p> <p>La MC se manifeste par une phase initiale aiguë, suivie d'une phase chronique en l'absence de traitement précoce. La plupart des patient-e-s sont asymptomatiques durant la phase aiguë, mais ils-elles peuvent aussi présenter des symptômes non spécifiques comme des malaises, de la fièvre, des œdèmes et une anorexie. Les deux tiers des infections chroniques qui accompagneront les personnes infectées tout au long de leur vie demeurent asymptomatiques. Un tiers des patient-e-s au stade chronique auront des symptômes cliniques 10 à 30 ans plus tard, notamment une cardiomyopathie associée à des blocs de conduction, des arythmies et une insuffisance cardiaque congestive, qui augmentent le risque d'embolie cardiaque. Près de 10 % des cas présentent également des modifications gastro-intestinales, neurologiques ou mixtes. Parmi les manifestations typiques de la MC, on retrouve la dyspnée, la mort soudaine, l'AVC, la dysphagie et la constipation sévère. Une immunosuppression augmente nettement le risque de complications ou de décès. L'efficacité du traitement antitrypanosomiase actuel dépend de la durée de l'infection, de l'âge du patient-e, ainsi que de l'apparition de manifestations cliniques et de complications. <u>Il est très efficace chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, et généralement bien toléré [1-3].</u></p> <p>Répercussions sur les femmes enceintes et leurs nourrissons en Suisse</p> <p>En Suisse, on estime que la prévalence totale de la MC chez les femmes enceintes originaires d'Amérique latine se situe autour de 4 %. Notons que les femmes enceintes boliviennes ont tendance à avoir une prévalence plus élevée, la moyenne étant de 15 % dans cette population [4]. La majorité des femmes enceintes infectée par <i>T. cruzi</i> sont au stade chronique. Elles sont asymptomatiques ou présentent des symptômes légers.</p> <p>Selon les données actuelles, les taux de transmission congénitale des mères infectées au stade chronique</p>	<p>Ib</p>

¹ Department of Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute

² MD, Paediatric infectious disease unit, Paediatric Division, Department of Pediatrics, Gynecology and Obstetrics, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine

³ MD-PhD, Department and Division of Primary Care, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine

⁴ MD-PhD Department of control of Neglected Tropical Diseases, World Health Organization

⁵ MD-PhD, Department of Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute

se situent entre 2,7 % et 3,5 % [4] dans les régions où le vecteur triatome est absent. Le taux de transmission peut être bien plus élevé durant le stade aigu et en cas de réactivation de la maladie due à une immunosuppression. La majorité des nouveau-nés infectés sont asymptomatiques à la naissance. En l'absence de traitement, ils risquent cependant d'avoir des complications à long terme. Jusqu'à 28 % des enfants pourraient connaître des manifestations cliniques légères à graves.

L'hépatosplénomégalie est l'une des conséquences de la MC les plus fréquemment signalées. Elle est suivie d'un poids bas à la naissance, d'une prématurité, d'un score Apgar faible, d'une anémie, d'une thrombocytopénie et d'une jaunisse [5]. Des complications graves, telles qu'une méningo-encéphalite, une pneumopathie ou une anasarque, voire la mort, sont possibles, mais rares.

Les avantages potentiels du **dépistage** sont les suivants.

- A. Prévention primaire de la transmission congénitale au moyen du traitement des femmes en âge de procréer, avant la conception. Des données ont montré que l'administration avant toute grossesse d'un traitement aux femmes au stade chronique prévient une transmission congénitale subséquente [6-9]. L'impact du moment de l'administration reste toutefois peu clair. Ib
- B. Suivi de grossesse adapté pour les femmes infectées et prévention secondaire de la MC congénitale au moyen d'un traitement précoce administré aux nouveau-nés. Le suivi des femmes enceintes atteintes de la MC doit être adapté afin de réduire le risque de complications. La détection précoce d'une infection congénitale chez les nouveau-nés exposés sert également à prévenir des complications immédiates et sur le long terme. Le taux d'efficacité thérapeutique est >90 % lorsque le traitement est administré durant la première année de vie [1, 10]. IIa
IV
- C. Prévention secondaire et tertiaire des complications à long terme chez les femmes au stade chronique au moyen d'un traitement postnatal. Des données ont montré que le traitement des patientes asymptomatiques au stade chronique réduit le risque de manifestations cliniques et de complications subséquentes, surtout lorsque le traitement est administré avant 40 ans. Le taux d'efficacité se situe entre 40 % et 70 %. L'efficacité d'un traitement administré chez des patientes jeunes ou d'âge moyen au stade chronique présentant des signes précoces de lésions organiques fait l'objet de discussions [14, 15]. III
- D. Détection d'infections silencieuses au sein d'une même famille. Adopter une stratégie de dépistage familial lorsqu'une infection est détectée chez une femme enceinte permet d'identifier d'autres cas à risque parmi les membres du même foyer [16].

Qui dépister ?

Une stratégie de dépistage pendant la grossesse (remboursée par les caisses-maladie) et avant la grossesse (non remboursée en tant que mesure préventive) est rentable si l'on part du principe que la prévalence attendue se situe entre 0,06 % et 0,9 % [17-19]. IIb

Les femmes doivent être considérées comme des personnes à risque lorsqu'elles, ou leur mère, sont originaires de l'un des pays d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale suivants : Argentine, Belize, Bolivie, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Salvador, Guinée française, Guatemala, Guyane, Honduras, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Pérou, Suriname, Uruguay, et Venezuela (république bolivarienne). Il s'agit de proposer un dépistage à toutes les femmes enceintes provenant des pays susmentionnés, ainsi qu'aux femmes des pays où la maladie est endémique et qui présentent des symptômes cardiaques/gastro-intestinaux évocateurs ou ont une maladie immunosuppressive [20, 21]. III

De plus, un dépistage devrait être proposé aux femmes enceintes qui ont reçu une transfusion de sang en Amérique latine et celles qui ont signalé des cas de MC parmi les membres de leur famille.

Analyses de laboratoire et prise en charge clinique

Femmes à risque en âge de procréer, en dehors de la grossesse :

- un test sérique pour dépister des anticorps anti-*T. cruzi* (ELISA ou test rapide immunochromatographique) est recommandé chez les femmes à risque, suivi d'un deuxième test Ib/IIb

de confirmation si le premier est positif [22]. Un test PCR ou un troisième test sérologique avec une cible antigénique différente peuvent être employés dans un laboratoire spécialisé si les résultats sérologiques ne concordent pas. Les patientes doivent avoir conscience que le test n'est pas forcément remboursé par leur assurance.

- En cas de résultat positif, on recommande de procéder à une anamnèse complète et de faire appel à un·e spécialiste en maladies infectieuses/médecine interne afin qu'il·elle détermine si la patiente présente des manifestations de MC, si des procédures diagnostiques supplémentaires sont nécessaires, et qu'il·elle instaure le traitement. III
- Parmi les médicaments disponibles, on retrouve le benznidazole, à raison de 5 mg/kg quotidiens (max. 300 mg/jour), ou le nifurtimox, à raison de 8-10 mg/kg quotidiens, pendant 60 jours [27, 28]. IV
- Le benznidazole a été davantage étudié dans le cadre d'essais cliniques. Il est mieux toléré, et il est considéré par la plupart des expert·e·s comme un traitement de première intention. La dose quotidienne de benznidazole est généralement répartie sur deux prises, de préférence après les repas. Le nifurtimox est administré toutes les 8 heures, également après les repas. III

Femmes enceintes à risque

- On recommande de détecter la présence d'anticorps anti-*T. cruzi* à l'aide d'un test sérologique (ELISA ou test rapide immunochromatographique), idéalement durant le premier trimestre, suivi d'un deuxième test de confirmation en cas de résultat positif [22], ainsi qu'un test PCR ou un troisième test sérologique avec une cible antigénique différente si les résultats sérologiques ne concordent pas. IIIb
- En cas de diagnostic de MC, une anamnèse détaillée et un ECG sont nécessaires. On recommande de faire intervenir un·e spécialiste en maladies infectieuses ou tropicales afin qu'il·elle évalue les manifestations nécessitant un examen plus poussé. En outre, la croissance fœtale doit être surveillée [26]. IIIb
- Un traitement antiparasitaire est contre-indiqué durant la grossesse, car les risques associés aux médicaments en usage pour le fœtus sont inconnus [23-24], et le risque de réactions indésirables est modéré à élevé chez l'adulte.
- Le traitement antitrypanosomiase doit être instauré une fois la période d'allaitement terminée. Une méthode de contraception efficace s'impose également [26].

Nouveau-nés

- Les nouveau-nés doivent être considérés comme à risque est évalués par des services pédiatriques si : (a) la mère a reçu un diagnostic de MC ; (b) le nouveau-né présente des signes indicateurs de MC, et le statut de la mère à risque est inconnu [29, 30]. III
- Parmi les signes de MC chez le nouveau-né, on retrouve un poids bas à la naissance, une prématurité, une hépatosplénomégalie, une anémie, une thrombocytopenie dans les cas légers et une méningo-encéphalite, une pneumopathie ou une anasarque dans les cas graves. Même si la plupart des cas sont asymptomatiques, le dépistage immédiat à la naissance doit être maintenu. IIIb
- Le diagnostic doit être fait à la naissance, au moyen d'un test PCR à partir d'un échantillon du sang périphérique de l'enfant ou du cordon ombilical (pour autant qu'il ne soit pas contaminé par du sang maternel) [29, 30]. La détection microscopique du parasite au moyen d'un microhématocrite est également une technique judicieuse dans les établissements équipés à cet effet. Si le test fait sur le sang du cordon ombilical est positif, il doit être répété sur le sang périphérique, afin d'exclure toute contamination par le sang maternel.
- Si le test PCR ou le test microscopique effectués à la naissance sont négatifs, le dépistage doit être répété à 1 mois, puis entre 9 et 12 mois. Le test PCR est plus sensible à 1 mois qu'à la naissance (pic de la parasitémie). Cela dit, un résultat négatif au test PCR à 1 mois ne permet pas d'écarter complètement la maladie, contrairement à un test sérologique négatif à partir de 9 mois.
- C'est la raison pour laquelle le test sérologique doit impérativement être fait entre 9 et 12 mois. Si la patiente/les parents hésite(nt) à faire passer plusieurs tests à leur bébé, ou s'ils sont trop compliqués à organiser, un test sérologique entre 9 et 12 mois est à privilégier. Le test à 1 mois est alors considéré comme optionnel.
- L'enfant peut conserver les anticorps IgG anti-*T. cruzi* de sa mère jusqu'à l'âge de 9 à 12 mois [6]. Le test sérologique ne permet donc pas de dépister une infection congénitale durant les 8 premiers

mois de vie. Chez les enfants de plus de 12 mois, on recommande un test sérologique pour le dépistage d'une infection congénitale lorsque la mère est infectée, surtout si les tests précédents (PCR ou détection microscopique) étaient négatifs ou en l'absence de test.

- Les cas d'infection congénitale à *T. cruzi* doivent être traités dès confirmation du diagnostic.
- Chez les jeunes enfants, le régime thérapeutique comprend du benznidazole ou du nifurtimox et doit respecter les recommandations nationales et internationales [26]. Les données d'essais cliniques sur l'emploi du benznidazole sont plus récentes ; celui-ci a été utilisé durant les deux essais pédiatriques réalisés dans les années 1990..

Résumé et recommandations

- En l'absence de traitement, la maladie de Chagas est une infection chronique permanente. Dans un tiers des cas, elle est associée à des complications potentiellement mortelles. Les personnes originaires de pays d'Amérique du Sud et d'Amérique Centrale sont à risque. Les personnes infectées transmettent le parasite via le sang ou un don d'organes.
- Les femmes à risque en âge de procréer (dépistage non remboursé) et les femmes enceintes (dépistage remboursé) doivent être testées.
- Les femmes infectées doivent être traitées avant toute grossesse, afin de prévenir une transmission congénitale.
- Le traitement médicamenteux est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. L'administration de benznidazole ou de nifurtimox doit avoir lieu après la naissance, et une fois la période d'allaitement terminée.
- Les enfants nés d'une mère infectée doivent être testés à la naissance, à 1 mois et entre 9 et 12 mois.
- En cas d'infection congénitale, le traitement par benznidazole ou de nifurtimox doit être instauré immédiatement après confirmation du diagnostic.

Déclaration de conflit d'intérêts BMT a participé à des conseils consultatifs (advisory boards) pour Effik, Sanofi et Exeltis. Les autres auteur·e·s ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Ce document a été approuvé par le Groupe d'Infectiologie pédiatrique Suisse (PIGS).

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
Ia Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.	A Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib)
Ib Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.	B Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendations. (Evidence levels IIa, IIb, III)
IIa Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.	C Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level IV)
IIb Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	Good practice point
III Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.	<input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.
IV Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.	

Guideline RCOG N° 44, 2006

Berne, octobre 2024

Références :

1. Chippaux, J.P., et al., *Antibody drop in newborns congenitally infected by Trypanosoma cruzi treated with benznidazole*. Trop Med Int Health, 2010. **15**(1): p. 87-93.
2. de Andrade, A.L., et al., *Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection*. Lancet, 1996. **348**(9039): p. 1407-13.
3. Sosa Estani, S., et al., *Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease*. Am J Trop Med Hyg, 1998. **59**(4): p. 526-9.
4. Colombo, V., et al., *Trypanosoma cruzi infection in Latin American pregnant women living outside endemic countries and frequency of congenital transmission: a systematic review and meta-analysis*. J Travel Med, 2021. **28**(1).
5. Matthews, S., et al., *Estimation of the morbidity and mortality of congenital Chagas disease: A systematic review and meta-analysis*. PLoS Negl Trop Dis, 2022. **16**(11): p. e0010376.
6. Carlier, Y., et al., *Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women*. PLOS Neglected Tropical Diseases, 2019. **13**(10): p. e0007694.
7. Álvarez, M.G., et al., *Prevention of congenital Chagas disease by Benznidazole treatment in reproductive-age women. An observational study*. Acta Trop, 2017. **174**: p. 149-152.
8. Murcia, L., et al., *Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital Trypanosoma cruzi Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR*. J Infect Dis, 2017. **215**(9): p. 1452-1458.
9. Moscatelli, G., et al., *Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2015. **110**(4): p. 507-9.
10. Chippaux, J.P., et al., *Evaluation of compliance to congenital Chagas disease treatment: results of a randomised trial in Bolivia*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2013. **107**(1): p. 1-7.
11. Bern, C., et al., *Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review*. Jama, 2007. **298**(18): p. 2171-81.
12. Cardoso, C.S., et al., *Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study*. PLoS Negl Trop Dis, 2018. **12**(11): p. e0006814.
13. Viotti, R., et al., *Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial*. Ann Intern Med, 2006. **144**(10): p. 724-34.
14. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, Del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. Cruzi Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. J Am Coll Cardiol. 2017;69: 939-947.
15. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015;373: 1295-1306.
16. Zulantay, I., et al., *The epidemiological relevance of family study in Chagas disease*. PLoS Negl Trop Dis, 2013. **7**(2): p. e1959.
17. Stillwaggon, E., et al., *Congenital Chagas Disease in the United States: Cost Savings through Maternal Screening*. Am J Trop Med Hyg, 2018. **98**(6): p. 1733-1742.
18. Perez-Zetune, V., et al., *Congenital Chagas Disease in the United States: The Effect of Commercially Priced Benznidazole on Costs and Benefits of Maternal Screening*. Am J Trop Med Hyg, 2020. **102**(5): p. 1086-1089.
19. Sicuri, E., et al., *Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area*. Acta Trop, 2011. **118**(2): p. 110-7.
20. Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5: e1250.
21. Velasco M, Gimeno-Feliú LA, Molina I, Salas-Coronas J, Solà I, Monge-Maillo B, et al. Screening for infection in immigrants and refugees: Systematic review and recommendations from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Euro Surveill. 2020;25.
22. Candia-Puma, M.A., et al., *Accuracy of Diagnostic Tests for the Detection of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(11).
23. Ferreira, R.C. and L.C. Ferreira, *Mutagenicity of nifurtimox and benznidazole in the Salmonella/microsome assay*. Braz J Med Biol Res, 1986. **19**(1): p. 19-25.
24. Gorla, N.B., et al., *Thirteenfold increase of chromosomal aberrations non-randomly distributed in chagasic children treated with nifurtimox*. Mutation Research/Genetic Toxicology, 1989. **224**(2): p. 263-267.
25. Teixeira, A.R., et al., *Chagas' disease: lymphoma growth in rabbits treated with Benznidazole*. Am J Trop Med Hyg, 1990. **43**(2): p. 146-58.
26. WHO, *Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease*. 2018.
27. Falk, N., et al., *Effectiveness of Nifurtimox in the Treatment of Chagas Disease: a Long-Term Retrospective Cohort Study in Children and Adults*. Antimicrob Agents Chemother, 2022. **66**(5): p. e0202121.
28. Torrico, F., et al., *New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial*. Lancet Infect Dis, 2021. **21**(8): p. 1129-1140.
29. Brutus, L., et al., *Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia*. Acta Trop, 2008. **106**(3): p. 195-9.
30. Freilij, H. and J. Altchek, *Congenital Chagas' Disease: Diagnostic and Clinical Aspects*. Clinical Infectious Diseases, 1995. **21**(3): p. 551-555.

The Quality Assurance Commission of gynécologie suisse / SGGG prepares guidelines and expert letters with the greatest possible care - nevertheless, the Quality Assurance Commission of gynécologie suisse / SGGG cannot accept

*any responsibility for the accuracy and completeness of the content. The information provided by the manufacturers must always be observed; this applies in particular to dosage information.
From the point of view of the Commission, guidelines and expert letters correspond to the current state of science at the time of editing. Any changes in the meantime must be taken into account by the users.*