UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2016

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Maladie de Chagas en pédiatrie : l'expérience de Genève

Wagner, Noémie

How to cite

WAGNER, Noémie. Maladie de Chagas en pédiatrie : l'expérience de Genève. Doctoral Thesis, 2016. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:160357

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:160357
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:160357

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique

Département de l'enfant et de l'adolescent

Service de pédiatrie générale

Unité des maladies infectieuses pédiatriques

Thèse préparée sous la direction de Professeur Klara POSFAY BARBE

Maladie de Chagas en pédiatrie : l'expérience de Genève

Thèse

Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
Pour obtenir le grade de Docteur en médecine par

Noémie WAGNER
De
Genève

Thèse n° 10826

Genève, 2016

Sommaire

I. INTRODUCTION 3

II. MALADIE DE CHAGAS : MISE AU POINT 5

1) Epidémiologie 5

2) Transmission de la maladie et cycle parasitaire 5

3) Présentation clinique 8

4) Diagnostic 10

5) Traitement 12

6) Efficacité des médicaments trypanocides et suivi après traitement **Error! Bookmark not defined.**

III. DEPISTAGE DE LA MALADIE DE CHAGAS CONGENITALE : L'EXPERIENCE DE GENEVE 16

1) Contexte 16

2) Algorithme de dépistage utilisé aux HUG 17

3) Résultats 19

4) Discussion 21

IV. CONCLUSION 23

V. BIBLIOGRAPHIE 25

VI. ARTICLES SOURCES 28

I. INTRODUCTION

Découverte au début du 20ème par un médecin brésilien, Carlos Chagas, la maladie de Chagas touche près de 6 millions d'individus en Amérique latine. Insidieuse et trop souvent ignorée, elle figure sur la liste des maladies négligées de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (1)
En l'absence de traitement, un tiers des individus développeront, plusieurs décennies après l'infection, des atteintes digestives ou cardiaques chroniques, potentiellement mortelles.

L'agent responsable, le protozoaire *Trypanosoma cruzi*, est généralement transmis de façon vectorielle par une punaise hématophage n'existant que sur le continent américain. Cependant, il peut également être acquis par voie transplacentaire ou lors de transfusion ou de greffe d'organe. Les individus immunosupprimés sont à risque de réactivation de la maladie avec un haut taux de décès.

Lors des dernières décennies, en raison de crises politico- économiques, des centaines de milliers d'individus originaires d'Amérique latine se sont exilés, entre autres, en Europe.
La maladie existe parmi cette population immigrée mais est sous-diagnostiquée en raison de la méconnaissance de cette pathologie dans nos contrées. Alors que le traitement précoce du nourrisson infecté verticalement permet une guérison systématique et définitive, très peu d'hôpitaux européens possèdent des programmes de dépistage de la maladie de Chagas.

Aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), un groupe multidisciplinaire, dont je fais partie, mène un programme de dépistage des femmes enceintes et des nouveau-nés à risque depuis 2008. Il est composé de spécialistes en parasitologie, en médecine tropicale, en médecine de premier recours, en obstétrique et en pédiatrie. Ce projet a permis de dépister et de traiter de nombreuses femmes et enfants et est devenu une référence dans la prévention de la transmission verticale et dans la prise en charge des patients porteurs de la maladie de Chagas en zone non endémique.

Avec mes collaborateurs, j'ai récemment publié deux articles de revues sur ce sujet. Le premier, intitulé « Maladie de Chagas: le point pour le pédiatre » est paru en septembre 2015 dans le journal de la Société Suisse de Pédiatrie *Paediatrica*. (2) Après une revue de la littérature, il offre des recommandations pratiques de dépistage et de prise en charge à l'intention des pédiatres suisses. Le deuxième article a été publié en mars 2016 dans le revue européenne *The Pediatric Infectious Disease Journal* sous le titre «Screening and Management of Children at Risk for Chagas Disease in Nonendemic Areas». (3) Sous un angle pédiatrique, nous faisons le point sur les données pédiatriques

actuelles sur la maladie de Chagas et donnons des recommandations quant à son diagnostic et sa prise en charge en zone non endémique.

Ces articles constituent la base de mon travail de thèse.
En première partie, je reprends et complète de façon plus détaillée ces deux revues de littérature.
En seconde partie, je décris le programme de dépistage actuellement en place aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), ses résultats et ses perspectives.

II. MALADIE DE CHAGAS : MISE AU POINT

1) Epidémiologie

Selon les chiffres les plus récents, datant de 2010, la maladie de Chagas touche 5.7 millions d'individus en Amérique latine et plus de 8600 enfants y sont infectés verticalement chaque année. Plus d'un million de personnes souffrent de cardiopathie chagasique. L'Argentine, le Brésil et le Mexique comptent le nombre le plus élevé de cas. (4)
Grâce à d'importants efforts de prévention, les deux dernières décennies ont montré un recul notable de la maladie avec une prévalence qui est passée de 18 millions en 1991 à moins de 6 millions en 2010.
Elle reste cependant un problème de santé majeur dans de nombreuses régions et est particulièrement active en Bolivie où l'on retrouve la prévalence la plus élevée (6.1 %). (1)

Suite aux flux migratoires, la maladie s'est également répandue dans la population immigrée en Europe, en Amérique du Nord, au Japon et en Australie. Ainsi, aux Etats-Unis, en 2007, 2% des 17 millions d'immigrés sud-américains étaient infectés. En 2008, l'Espagne avait évalué une prévalence de 5.2 % de la maladie parmi les 1.7 millions d'immigrés latino-américains. (5) On estime qu'actuellement, 80 à 120 000 immigrés infectés vivent en Europe.(6)

2) Transmission de la maladie et cycle parasitaire

La maladie de Chagas est causée par le protozoaire flagellé *Trypanosoma cruzi*. Son réservoir comprend non seulement l'homme, mais aussi de nombreux mammifères sauvages et domestiques (chats, chiens, cochons d'Inde, rongeurs, tatous, marsupiaux…).
6 sous-types de *Trypanosoma cruzi* co-existent (I à VI) parmi lesquels on distingue des prédominances géographiques et des degrés de résistance aux traitements trypanocides différents. *T cruzi* I est principalement retrouvé dans les zones forestières du nord du bassin amazonien et semble moins résistant aux médicaments trypanocides. *T cruzi* II, V et VI prédominent dans la partie australe de l'Amérique latine. *T cruzi* III et IV ne sont que sporadiquement observé chez l'humain. (7, 8)

L'acquisition est principalement vectorielle mais peut également être orale ou verticale. Une transmission par transfusion de sang ou greffe d'organe est également rapportée.

Transmission vectorielle

Ce mode de transmission survient exclusivement dans le Nouveau Monde où l'on retrouve le vecteur, une punaise hématophage de la famille des *Reduviidae*. Trois espèces sont principalement responsables de la transmission : *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* et *Panstrongylus megistus*. (9)
On retrouve ces insectes dans les zones rurales et suburbaines, où elles vivent dans les terriers de rongeurs, dans des arbres creux, mais aussi dans les anfractuosités et sous-toitures des maisons en terre. Elles se nourrissent de sang et piquent principalement la nuit.
Le cycle parasitaire est résumé par la figure I. Le parasite existe sous 3 formes: trypomastigote (la forme circulante, flagellée et non réplicative), amastigote (forme intracellulaire et réplicative chez l'hôte) et épimastigote (forme réplicative chez le vecteur). Il est contenu dans les déjections de la punaise qui sont émises directement après un repas de sang. Le parasite va traverser la peau lésée ou la muqueuse intacte pour atteindre les circulations sanguine et lymphatique et les cellules musculaires et ganglionnaires. Une fois dans les cellules de l'hôte, il va se répliquer, induisant la rupture de la cellule et la libération des trypomastigotes. Ceux-ci vont pouvoir infecter une nouvelle cellule ou, dans le sang de l'hôte, infecter un vecteur lors d'un repas sanguin

Acquisition orale

Des aliments peuvent être contaminés par des déjections de punaises. Des flambées épidémiques ont été décrites lors de la contamination de jus de fruits, de canne à sucre ou de viande crue. En raison d'une charge parasitaire importante, le mode de présentation est généralement plus sévère dans ce mode de transmission. (8)

Transmission verticale

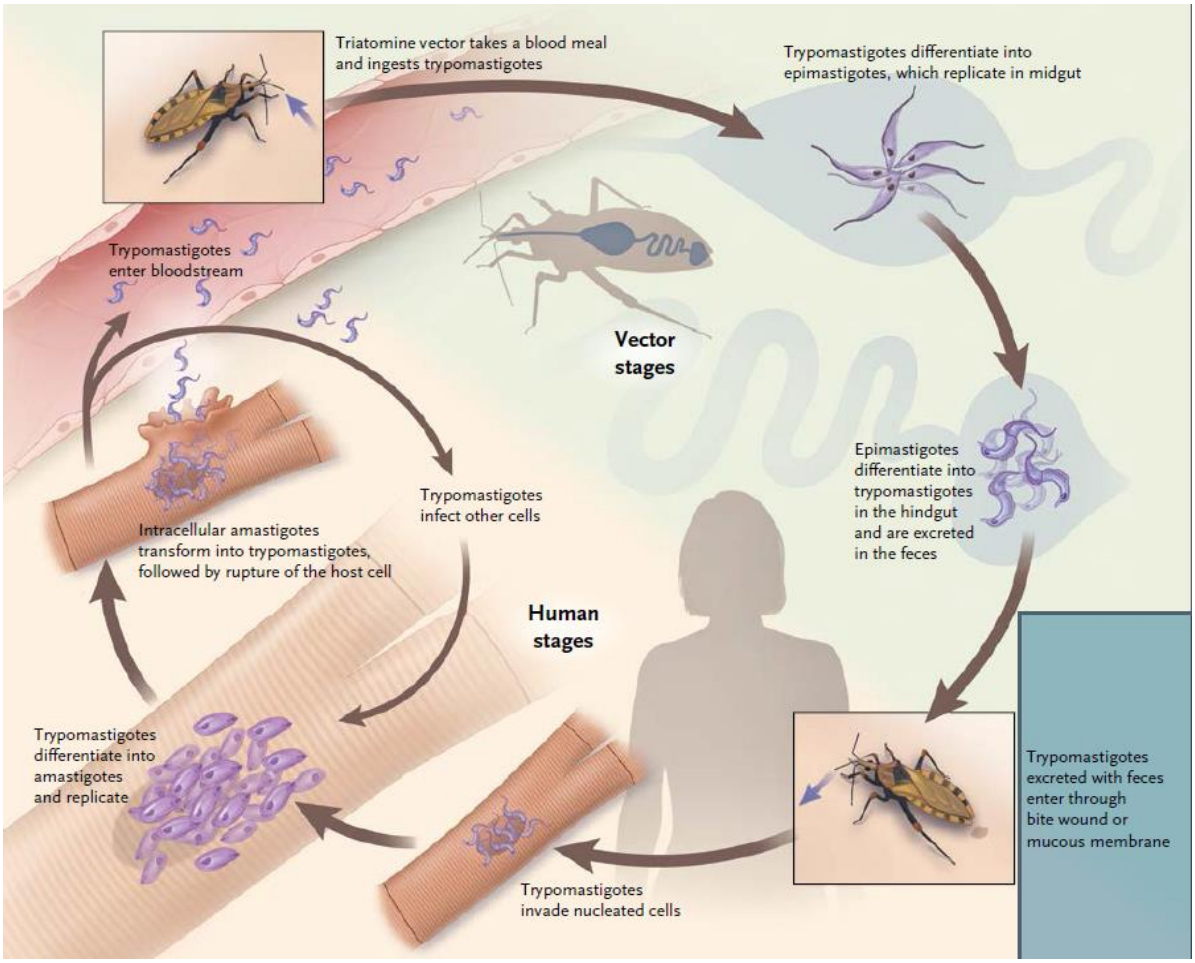
Le risque de transmission materno-foetale est d'environ 5%.(10) Les grossesses multiples, de même que la parasitémie élevée, par exemple lors d'une infection aiguë, sont des facteurs de risque de transmission. (11)
Elle survient principalement au 2ème et 3ème trimestre et probablement aussi pendant le travail en raison de l'altération de la barrière placentaire. Le risque est modulé par la charge parasitaire de la mère et est particulièrement important lors d'infection aiguë. D'autres facteurs de risques existent, comme les grossesses multiples et la co-infection VIH. Une transmission par le lait maternel n'a jamais pu être démontrée. (12)

Transfusion de sang et greffe d'organes

Le risque de transmission de la maladie de Chagas suite à une transfusion sanguine est estimé entre 10 et 20% par poche et est plus important lors de la transfusion de plaquettes. (8)

Des cas de transmission lors de transplantation d'organes solides infectés ont été rapportés à de multiples reprises. (13)

Figure I : Cycle de *Trypanosoma cruzi (tiré de référence* (1))



3) Présentation clinique

Après une à deux semaines d'incubation, l'individu infecté entre en phase aiguë de la maladie. Lors de cette période, qui va durer 4-8 semaines, la parasitémie est toujours détectable. La majorité des personnes sont asymptomatiques, mais elles peuvent présenter un état fébrile, des adénopathies, une hépatosplénomégalie et une lymphocytose. Complications potentiellement fatales, la méningo-encéphalite et la myocardite surviennent dans moins de 1% des cas, et sont plus fréquemment associées aux contaminations alimentaires. Occasionnellement, on retrouve un nodule cutané (chagome) ou un œdème palpébral (signe de Romaña) au niveau du site d'inoculation. (Figure II)

Figure II : Signe de Romana *(tiré de référence* (14))

La maladie devient ensuite chronique chez tous les individus et peut prendre deux formes :
- La forme chronique indéterminée se caractérise par la persistance d'une sérologie positive mais l'absence de signe clinique et un bilan cardiologique (électrocardiogramme) dans la norme.
- La forme chronique déterminée touche 30 à 40% des patients. L'atteinte peut être digestive, cardiaque ou mixte.

Atteinte cardiaque (20-30 %)

Il s'agit d'une myocardite chronique diffuse et progressive qui atteint la musculature cardiaque, les microvaisseaux et le système de conduction. Le mécanisme physiopathologique n'a pas été clairement établi. D'une part, le parasite a pu être mis en évidence dans le tissu myocardique de personnes atteintes. D'autre part, des auto-anticorps ont également été détectés chez des patients souffrant de cardiomyopathie chagasique. Il semble donc que la présence du parasite au niveau du muscle cardiaque et la réponse inflammatoire de l'hôte soient tous les deux impliqués. (1, 15, 16)

L'atteinte cardiaque survient en moyenne 20 ans après l'infection. Les troubles de la conduction sont généralement les manifestations les plus précoces. Cette forme arythmogène pure, sans dysfonction cardiaque, peut persister, mais la plupart des patients présentent également des signes d'insuffisance cardiaque avec, dans les stades les plus avancés, une cardiomyopathie dilatée. Les anévrismes de la paroi, de même que la fibrillation auriculaire, fréquemment retrouvés dans les stades graves, sont responsables d'événements thromboemboliques. (17)

Environ un tiers des patients souffrant de cardiopathie chagasique décèdent de la maladie en raison de la dysfonction cardiaque, d'événements thromboemboliques ou d'épisodes arythmogènes. Les troubles du rythme peuvent survenir à n'importe quelle étape de l'évolution. (18)

Un score prédictif pronostique a été établi, basé sur la présence ou non d'une cardiomégalie à la radiographie du thorax, de signes de dysfonction cardiaque à l'échocardiographie, d'un microvoltage, de la survenue d'épisode de tachycardie ventriculaire au Holter ainsi que du sexe. (18)

Atteinte digestive (10-15%)

Tout le tube digestif peut être atteint, mais l'œsophage et le colon sont les plus souvent touchés.

La pathogénèse n'est pas entièrement clarifiée, mais comme dans la maladie cardiaque, une atteinte mixte avec des lésions directes par le parasite et des phénomènes immunologiques est probable.

On retrouve principalement une atteinte du plexus neuronal ganglionnaire entérique avec pour conséquence des troubles du péristaltisme et, à terme, une dilatation de l'organe (mégaoesophage, mégacolon). Au niveau histopathologique, en plus de la perte neuronale, on peut également retrouver une fibrose de la musculature lisse et du plexus mésentérique. (19)

Au niveau clinique, selon la topographie de l'atteinte, on retrouve une dysphagie, des régurgitations, des douleurs épigastriques ou retrosternales ou une constipation opiniâtre. Ces manifestations peuvent se compliquer d'une dénutrition (lors de l'atteinte de l'œsophage), d'obstruction intestinale et de volvulus. Le risque de cancer de l'œsophage est également augmenté. (8)

Chagas congénital

Lorsque le fœtus est infecté, on note une augmentation du risque de prématurité, de petit poids de naissance et de rupture prématurée des membranes, probablement dans le contexte d'une inflammation placentaire.

A la naissance, la majorité des nouveau-nés est asymptomatique. Cependant, des symptômes non spécifiques d'infection congénitale peuvent être mis en évidence, tel un syndrome de détresse respiratoire, une hépatosplénomégalie, un ictère, une choriorétinite, une anémie ou une thrombocytopénie. Dans les cas les plus sévères, des myocardites et des encéphalites ont été décrites.

Rarement, des atteintes digestives très précoces, avec un mégacolon et/ou un mégaoesophage déjà présents à la naissance ont été retrouvées. (12)
Dans le cas de Chagas congénital symptomatique, un taux de mortalité de 5 % a été reporté. (20) En l'absence de traitement, parmi la grande majorité de nouveau-nés asymtomatiques, 30% évolueront vers une maladie digestive ou cardiaque à l'âge adulte. (10)

Maladie de Chagas chez l'immunosupprimé

La maladie de Chagas chez l'immunosupprimé est extrêmement sévère et son taux de mortalité est élevé. Il peut s'agir d'une infection aiguë chez un individu immunosupprimé (transmission vectorielle, mais également par transfusion ou transplantation d'organe) ou d'une réactivation lorsqu'un traitement immunosuppresseur est administré à un patient en stade chronique indéterminé de la maladie de Chagas.(21) Le tableau est semblable mais plus marqué et plus sévère que dans la maladie de Chagas aiguë de l'immunocompétent. Les atteintes du système nerveux central sont fréquentes (méningite, encéphalite), de même que les myocardites. On peut également retrouver un état fébrile, des nodules sous-cutanés (chagomes) et une paniculite. (22)

La maladie de Chagas est listée parmi les infections opportunistes parasitaires liées au VIH. (23) Elle survient généralement chez des patients avec des CD4 inférieurs à 200 cellules/mL. L'activation immune secondaire à la maladie de Chagas augmenterait de son côté la réplication VIH avec des virémies plus élevées. (13)

4) Diagnostic

Les méthodes diagnostiques dépendent du stade de la maladie et sont détaillées ci-dessous.
L'examen direct est utile en phase aiguë et lors d'épisodes de réactivation, car, en phase chronique, la parasitémie est trop faible pour être détectable. La sérologie permet le diagnostic en phase chronique. Dotée d'une meilleure sensibilité que l'examen direct, la PCR est prometteuse dans les cas de parasitémie très faible, en particulier en phase chronique ou en début de réactivation.

Examen direct

En phase aiguë, la parasitémie est élevée et les trypomastigotes peuvent être visualisés au microscope.
L'examen peut se faire à l'état frais, sur du sang anticoagulé. Afin d'augmenter sa sensibilité, l'examen est complété par des méthodes de concentration du parasite. On recherche les trypomastigotes sur le

buffy coat après centrifugation de tubes capillaire (microhématocrites) ou par triple centrifugation (méthode de Strout). (24)
La sensibilité des ces tests dépend de la parasitémie. Ils sont toujours négatifs en phase chronique.

Sérologie

La sérologie permet le diagnostic en phase chronique. Les IgG sont détectés par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou par IFA (immunoflurosecent antibody assay). En raison de la sensibilité et de la spécificité limitée de ces tests et de l'absence de méthode de référence (gold standard), deux examens positifs utilisant des cibles antigéniques différentes sont recommandés par l'OMS pour poser le diagnostic. (25) En cas de discordance dans les résultats, un troisième test doit être utilisé. Les tests disponibles ont été évalués par l'OMS sur des échantillons issus de banques de sang en Amérique latine. Des performances très variables ont été montrées avec des sensibilités entre 88 et 100% et des spécificités entre 60 et 100% Les tests EIA ont montré de meilleures sensibilités et 4 d'entre eux ont montrés des résultats supérieurs à 99% pour les 2 paramètres (HBK 401 Hemobio Chagas©, Chagatek ELISA©, Test ELISA para Chagas©, Bioelisa Chagas©).(26)
Dans une revue systématique de la littérature, la sensibilité globale des tests a été évaluée à 90% et leur spécificité à 98%.(27)
Durant la dernière décennie, des tests rapides ont également été développés. Ils permettent le diagnostic pour des populations ayant un accès limité aux laboratoires ou dans des circonstances où l'obtention immédiate d'un résultat est requise (population précarisée). La performance de ces tests a été évaluée par Sánchez-Camargo en 2014. L'étude a montré des résultats variables, mais 6 tests sur 11 ont montré des sensibilités et des spécificités au-delà de 90%.(28)
A Genève, le test rapide StatPack© a été validé sur une cohorte latino-américaine, montrant une sensibilité et une spécificité de respectivement 96 et 99,9% en comparaison avec les méthodes sérologiques classiques. (29)

PCR

Beaucoup d'espoirs sont placés dans l'utilisation de la PCR, entre autres dans la phase chronique de la maladie, dans le suivi post traitement, dans l'identification précoce des cas de transmission verticale et dans la détection rapide de réactivation chez l'immunosupprimé. Cependant, le manque de standardisation entre les différents laboratoires et la variabilité de performance rendent leur utilisation encore expérimentale dans la majorité des situations. Dans une récente méta-analyse s'intéressant à la maladie de Chagas chronique, on a retrouvé une sensibilité entre 50 et 90% et une spécificité de 100%. (30) Une étude internationale, comparant la spécificité et la sensibilité de PCR

Chagas utilisées dans différents laboratoires, et dans des stades différents de maladie a également révélé des résultats variables. Quatre tests ont montrés des performances particulièrement bonnes avec des sensibilités entre 83.4 et 94.4% et des spécificités entre 85 et 95%. (31)
La place de la PCR dans les cas de transmission verticale est particulièrement prometteuse.
Une étude publiée en 2012 a comparé les résultats de PCR Chagas quantitatives entre des femmes infectées enceintes et non enceintes. Les femmes transmettant la maladie à leurs nouveau-nés montraient des titres significativement plus élevés que les autres femmes enceintes (dont le titre était comparable aux femmes non enceintes). Ainsi, des titres de PCR élevés durant la grossesse permettraient de prédire le risque de transmission.(32) Les PCR quantitatives ont également été étudiées lors du suivi des enfants nés de mères positives. Chez les enfants avec examen microscopique négatif durant le suivi, mais sérologie positive à 12 mois, on retrouve des PCR positives à 1 mois chez 17 des 19 patients testés. Selon ces données, l'emploi de la PCR pour permettre un diagnostic plus précoce chez les enfants infectés serait judicieux.(32) Encore une fois, la transposition de ces résultats à d'autres cohortes est rendue difficile par le manque de standardisation des PCR utilisées. Ainsi, dans notre cohorte genevoise, sur 6 enfants avec examen direct négatif à la naissance et sérologie positive à 9 mois, 5 avaient des PCR négatives à la naissance.

Diagnostic de la maladie lors de transmission verticale

Pour les enfants de mères positives, l'OMS recommande un examen parasitologique direct après la naissance, un résultat positif confirmant l'infection. En cas d'examen microscopique négatif, une sérologie doit être réalisée après l'âge de 8 mois permettant d'exclure l'infection. Le rôle de la PCR n'est pas déterminé dans ces recommandations datant de 2011 car cette méthode était encore en évaluation. (33)

5) Traitement

Un traitement est fortement recommandé pour tous les enfants infectés âgés de moins de 18 ans et est généralement indiqué chez les adultes de 19 à 50 ans ne présentant pas de cardiopathie avancée. En l'absence de bénéfice prouvé, il est optionnel au-delà de 50 ans. (8, 34)

Sur le marché depuis les années 70, le benznidazole et le nifurtimox sont les 2 seuls traitements trypanocides disponibles à l'heure actuelle. Ces traitements doivent être administrés oralement pour une durée de 2 à 3 mois en fonction de la molécule choisie. Leur tolérance est bien meilleure chez les enfants et leur efficacité maximale en phase aiguë. (35)

Leur schéma d'administration et leur posologie sont résumé dans le tableau 1.

Son profil de tolérance place le benznidazole en première ligne. Les principaux effets secondaires incluent des réactions d'hypersensibilité (photosensibilisation, rash, dermatite exfoliative), des atteintes médullaires (thrombopénie, neutropénie, agranulocytose) et des neuropathies périphériques. (35) Chez l'enfant, on retrouve également au premier plan des effets secondaires gastro-intestinaux (vomissements, douleurs abdominales, anorexie) et la neuropathie périphérique est peu décrite. Dans une étude conduite en Argentine incluant 107 enfants, 62% ont présenté des effets secondaires, légers pour la grande majorité, et aucune complication grave n'a été relevée. Ces manifestations étaient plus fréquentes chez les enfants de plus de 7 ans et ont conduit à l'abandon du traitement dans 6.5% des cas. (36)
Les tests hépatiques, la fonction rénale et la formule sanguine devraient être mesurés avant le début du traitement et un suivi clinique et hématologique (formule sanguine toutes les 2-3 semaines) est requis durant le traitement. (34)
Une formulation pédiatrique de benznidazole (tablette de 12.5 mg dispersible) a été récemment enregistrée au Brésil.

Le nifurtimox est considéré comme le traitement de seconde ligne. Il est responsable d'effets secondaires gastro-intestinaux chez 50-70% des patients (anorexie, nausée, vomissement, perte pondérale). Des effets secondaires neurologiques sont également fréquents (irritabilité, insomnie, désorientation, troubles de l'humeur, …). Des neuropathies périphériques sont également décrites. (34, 37)

Lors de la dernière décennie, les azolés (pozaconazol, ravuconazol) ont suscités beaucoup d'espoir dans la recherche d'alternative thérapeutique. Cependant, leur utilisation en monothérapie a montré des résultats décevants comparativement au benznidazole.(38, 39) Une étude évaluant l'efficacité d'une combinaison de posaconazol et benznidazole est actuellement encore en cours (STOPCHAGAS trial). (40)

6) Efficacité des médicaments trypanocides et suivi après traitement

Dans les cas de maladies de Chagas aiguës, les traitements sont très efficaces sur les symptômes et la parasitémie avec un taux de guérison varient entre 80 et 90%. (1)

L'efficacité a également été clairement attestée chez l'enfant dans les années 90 par 2 études randomisées contrôlées évaluant un traitement de 60 jours de benznidazole. Elles ont montré un taux de séroconversion d'environ 60% 3 à 4 ans après le traitement. (41, 42)
Notons cependant que les études pédiatriques similaires plus récentes ont montré des résultats discordants. Ainsi, en Honduras, sur une cohorte de 229 patients, 88.2% avaient des sérologies Chagas négatives 18 mois après le traitement et 93.9% 3 ans après. (43) Par contre, dans une étude réalisée en Argentine, seuls 3 enfants sur 57 avaient séroconverti à 5 ans post traitement. Une tendance à la baisse était notée dans les titres sérologiques des autres sujets et les PCR s'étaient négativisées chez la plupart des patients positifs en prétraitement. Ces différences significatives pourraient être en lien avec les sous-types de trypanosomes. (44)

Dans la maladie de Chagas chronique, les sérologies restent positives pendant des décennies après l'infection. Dans une revue récente de la littérature (incluant des adultes et des enfants), moins de 20% des individus avaient négativisé leur sérologie 10 ans après le traitement. 60% d'entre eux avaient une PCR positive avant le traitement et 40% 10 ans après le traitement. Signalons qu'après une chute initiale, les résultats de PCR ont tendance à remonter pour atteindre un plateau 2 ans après le traitement. (45) Ce rebond de la PCR n'est pas expliqué dans l'étude. La persistance d'une PCR positive dans les mois/années après le traitement révèle un échec. On peut cependant supposer une action partielle du médicament trypanocide, avec initialement, une suppression presque totale des formes circulantes puis une reprise progressive des cycles parasitaires.
Le peu d'utilité de la sérologie dans le suivi post traitement a également été remarqué dans la cohorte genevoise ou aucun des adultes traités n'avaient négativisé sa sérologie 3 ans après l'infection. (46) La sérologie ne devrait donc pas être utilisée pour le suivi post traitement à court et à moyen terme et il n'existe à ce jour aucun marqueur fiable du succès de la thérapie.
Si le traitement a peu d'impact sur les marqueurs biologiques, il a montré d'excellents résultats concernant le risque de transmission verticale. Dans une étude observationnelle incluant 354 patients, on a retrouvé un taux de transmission de 15.3% dans le groupe non traité et de 0% dans le groupe traité. (47)
Le traitement a également montré une diminution modérée des complications cardiaques chez les patients présentant une maladie de Chagas chronique. (48, 49) Dans une grande étude randomisée et contrôlée récente (BENEFIT) s'intéressant à des patients avec cardiopathies chagasiques avérées, le traitement trypanocide n'a pas montré de bénéfice sur leur évolution. (50)

Tableau I : Traitements de la maladie de Chagas (*adapté de référence (2)*)

	Posologie	Effets indésirables principaux	Suivi
BENZNIDAZOLE	Enfant < 1 an : 10 mg/kg/jour (Débuter par 5 mg/kg/jour et augmenter la dose à 10 mg/kg/j à J3 en l'absence de neutropénie) Divisé en 2 ou 3 doses Enfants dès 1 an et jusqu'à un poids de 40 kg : 7.5/mg/kg/jour divisés en 2 ou 3 doses Adultes et enfants > 40 kg: 5 mg/kg/jour (max. 300mg/j) Divisés en 2 ou 3 doses Durée: 60 jours	• Dermatite • Neuropathie périphérique • Dépression médullaire	Avant le traitement : • Effectuer un contrôle clinique et vérifier les tests hépatiques, la fonction rénale et la formule sanguine complète (FSC) Durant le traitement : • Contrôle clinique aux jours 7, 14, 28, 42 et 60. • FSC toutes les 2 semaines • Contrôles des tests hépatiques en fonction de la clinique. *Pour les nourrissons, une FSC doit être également effectuée 3 jours après le début du traitement, avant augmentation de la dose.*
NIFURTIMOX	Enfants: 15 mg/kg/jour Divisés en 3 doses Adultes: 8 - 10 mg/kg/jour Divisés en 3 doses Durée: 60 - 90 jours	• Troubles digestifs • Irritabilité, insomnie, désorientation	Contrôle clinique et biologique (FSC, tests hépatiques et fonction rénale) aux jours 0, 7, 14, 28, 42 et 60.

III. DEPISTAGE DE LA MALADIE DE CHAGAS CONGENITALE : L'EXPERIENCE DE GENEVE

1) Contexte

Malgré 500 000 immigrants latino-américains en Europe, la maladie de Chagas reste peu connue et n'est malheureusement pas considérée comme un problème de santé publique en Europe.
En raison de ses conséquences sérieuses à long terme chez plus d'un tiers des individus, du risque de transmission verticale ultérieure et de l'existence d'un traitement efficace et bien supporté si administré précocement, la maladie de Chagas congénitale doit absolument faire l'objet d'un dépistage parmi la population à risque. Les recommandations de dépistage de la maladie de Chagas congénitales sont résumées par le tableau II. (33)

Tableau II : Recommandation pour le dépistage des femmes enceintes, des nouveau-nés et de leur fratrie (adapté de référence (33))

- Un dépistage sérologique de la maladie de Chagas doit être réalisé chez toutes les femmes enceintes :
  Habitant en zone endémique (du Mexique à l'Argentine, à l'exclusion des Caraïbes)
  Nées ou ayant vécu en zone endémique ou dont la mère est née en zone endémique
  Ayant bénéficié d'une transfusion sanguine en zone endémique
  → Une sérologie positive impose un dépistage du nouveau-né à la naissance. Par ailleurs, les indications à un traitement pour la maman après la grossesse doivent être discutées.

- En plus d'une évaluation clinique, tous les nouveau-nés de mères infectées doivent bénéficier d'une recherche de maladie de Chagas par examen direct (sang du cordon ou sang veineux périphérique). La PCR pourrait permettre un diagnostic plus précoce, mais est encore en évaluation dans le diagnostic de la maladie de Chagas congénitale.
  → En cas d'examen positif, un traitement doit être initié.

- En raison de la sensibilité insuffisante de l'examen direct à la naissance, le dépistage doit être complété par une sérologie autour de l'âge de 9 mois (après disparition des anticorps maternels) chez tous les nourrissons de mères infectées.
  → Un résultat positif pose également l'indication à un traitement.

- Tous les parents et autres enfants des femmes diagnostiquées positives devraient être dépistés pour la maladie de Chagas

Outre les bénéfices cliniques pour la mère, les enfants et la communauté, une étude espagnole parue en 2011 a montré un rapport coût-efficacité bénéfique concernant le dépistage prénatal. (51) En effet, dans cette étude, les montants que représentent le suivi et les traitements des patients qui développeront une maladie de Chagas dans le futur est clairement supérieur aux coûts des tests pour la population à risque et des traitements trypanocides donnés aux patients positifs.

La Suisse compte officiellement plus de 52 000 personnes de nationalité latino-américaine, sans tenir compte des résidents suisse d'origine latino-américaine, ni des immigrés sans statut légal en Suisse. (52)
A Genève, une étude de dépistage incluant 1012 patients latino-américains a montré une prévalence de la maladie de Chagas de 12.8%. La grande majorité des individus atteints étaient originaire de Bolivie.

Après l'identification de deux cas de maladie de Chagas congénitale à Genève en 2001 et 2006, une étude rétrospective sérologique incluant les femmes enceintes latino-américaines suivies aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) a été menée et a montré une prévalence de 9,7%. (53)
Suite à ces résultats, un programme de dépistage systématique des femmes enceintes d'origine latino-américaine a été implémenté aux HUG depuis 2008.

2) Algorithme de dépistage utilisé aux HUG

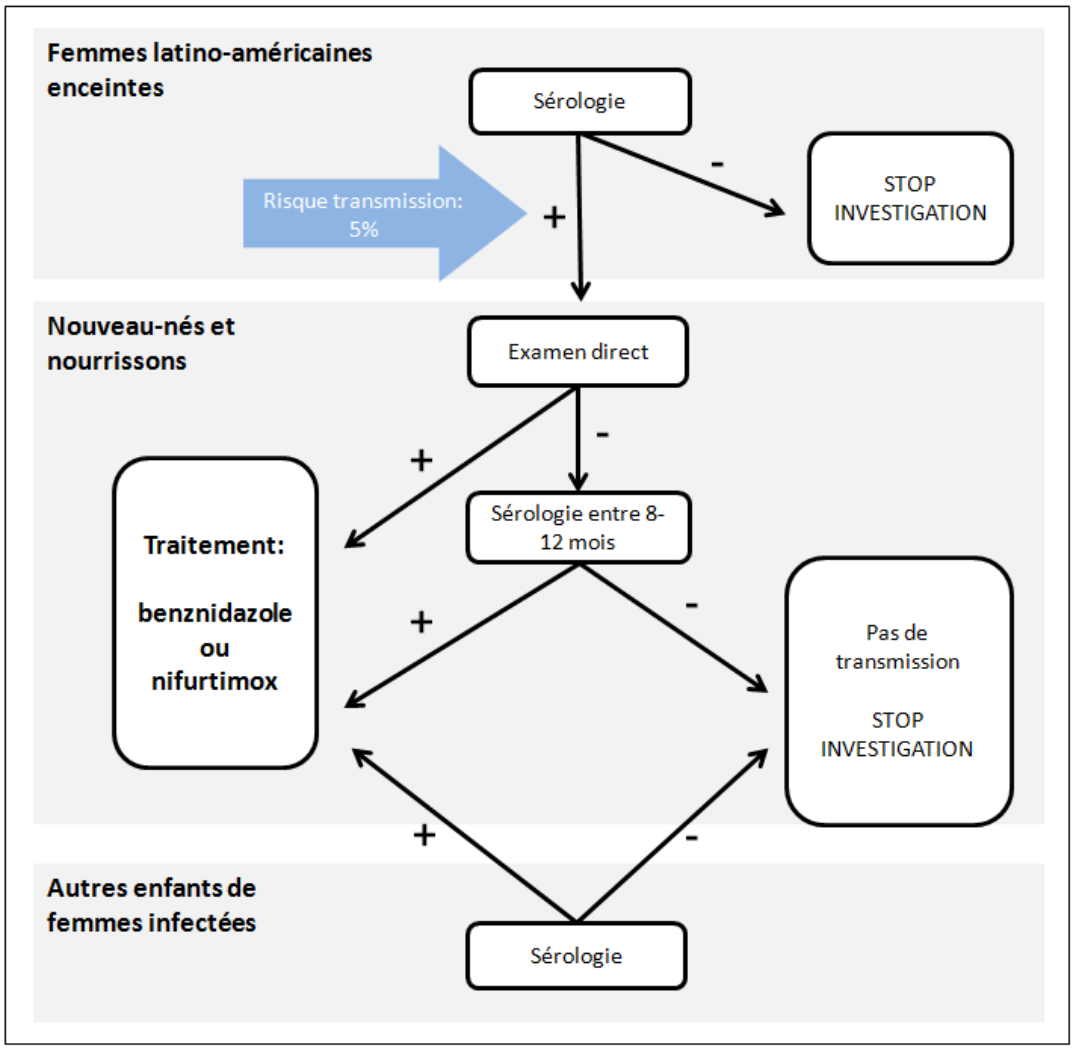
L'arbre décisionnel est illustré par le schéma I.
Toutes les femmes enceintes d'origine latino-américaine se présentant aux HUG pour un suivi anténatal bénéficient d'un test rapide (StatPack©) de dépistage Chagas. En cas de résultat positif, le test est confirmé par un test ELISA (BioElisa Chagas©). Les femmes dépistées positives bénéficient après l'accouchement d'examens complémentaires afin de déterminer le stade de la maladie et un traitement trypanocides leur est proposé après l'allaitement.

Les nouveau-nés de mères positives sont eux-mêmes dépistés à la naissance par une recherche microscopique de *Trypanosoma* au sang du cordon (triple centrifugation). Jusqu'à 2014, une PCR était également effectuée, mais elle a été abandonnée en raison du manque de standardisation de la méthode et des difficultés d'interprétation lorsqu'elle est effectuée au sang du cordon.

Si le résultat de l'examen direct au sang du cordon revient positif, le diagnostic de maladie de Chagas est retenu et le nouveau-né est traité. Au vu de la faible sensibilité de l'examen direct dans ce contexte, un résultat négatif initial ne permet pas d'exclure la transmission verticale et le bilan est complété par une sérologie à 9 mois, après disparition des anticorps maternels. A cet âge-là, un résultat sérologique positif confirme le diagnostic d'atteinte congénitale et impose un traitement spécifique. Un résultat négatif l'écarte définitivement.

Par ailleurs, en cas de mère atteinte, un dépistage est proposé à ses autres enfants ainsi qu'à toute sa famille (frères et sœurs, cousins…).

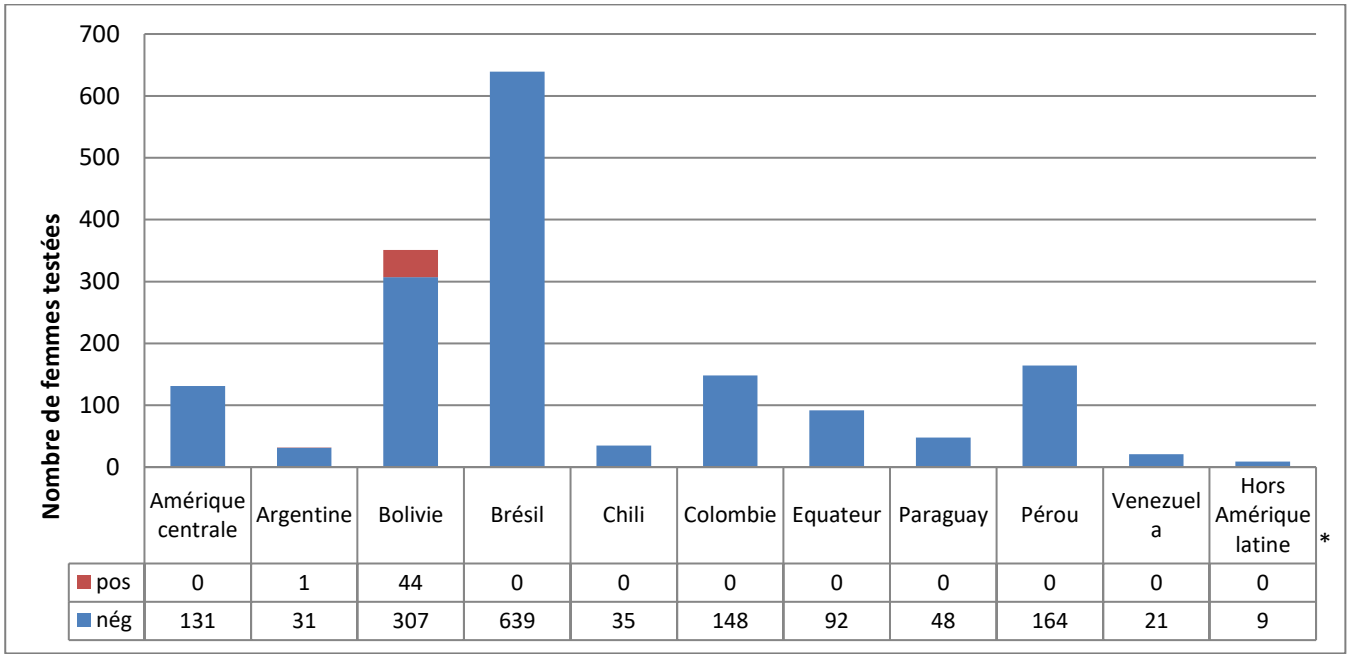
Schéma I : Algorithme de dépistage utilisé à Genève (adapté de référence (53))



3) Résultats

Depuis 2008, 1671 femmes enceintes provenant d'Amérique latine ont été dépistées dont 45 (2.6 %) étaient positives pour la maladie de Chagas. 44 d'entre elles provenaient de Bolivie et une femme venait d'Argentine. Ainsi, pour les 355 femmes boliviennes testées, on retrouve une prévalence de 12.4 %. Les origines et les résultats des tests sont résumés par le graphique I.

Graphique I : Résultat des femmes enceintes testées en fonction de leur origine (2008-2015)



	Amérique centrale	Argentine	Bolivie	Brésil	Chili	Colombie	Equateur	Paraguay	Pérou	Venezuela	Hors Amérique latine *
pos	0	1	44	0	0	0	0	0	0	0	0
nég	131	31	307	639	35	148	92	48	164	21	9

* Femmes ayant voyagé en Amérique latine sans en être originaires

Ces 45 femmes positives ont donné naissance à 52 enfants. Parmi ces enfants, 6 étaient positifs (12.2%). Les enfants infectés étaient tous issus de grossesse gémellaire et ont tous été traités. (Schéma II)

Parmi les 6 enfants positifs, les recherches microscopiques de trypanosomes au sang du cordon sont toujours revenues négatives. L'un d'entre eux avait une PCR positive à la naissance. Les 5 autres ont été diagnostiqués par la sérologie à 9 mois.

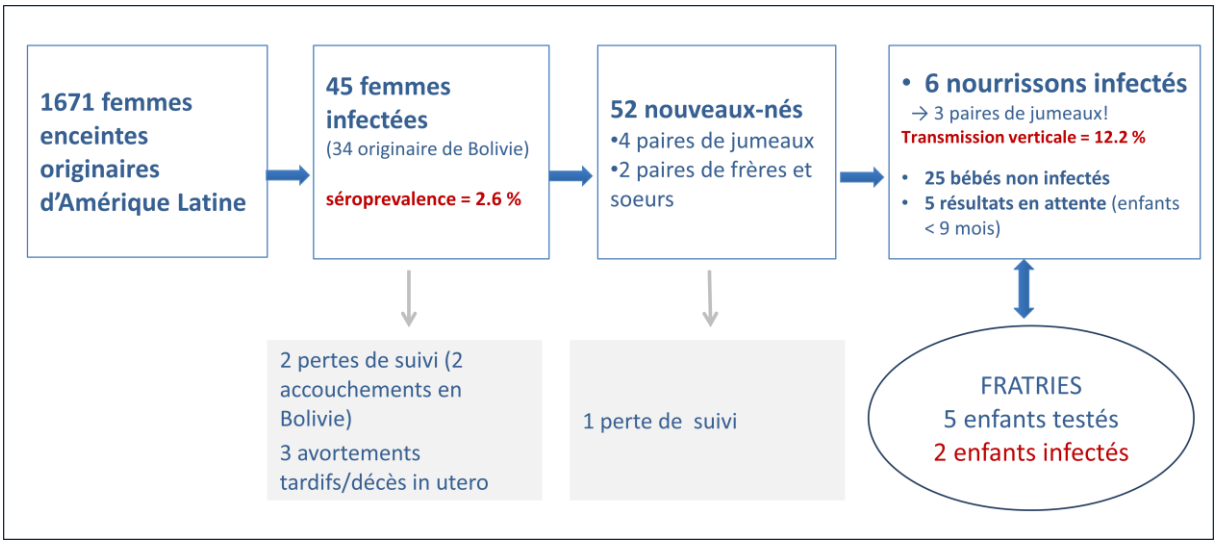
Dans le cadre du programme, nous avons proposé à toutes les femmes positives inclues de dépister leurs enfants plus âgés. Ainsi, cinq enfants ont été testés, dont deux étaient positifs. Ils étaient âgés de 8 et 15 ans au moment du diagnostic et ont tous les deux bénéficié d'un traitement.

Les 2 premiers enfants positifs inclus dans le programme ont reçu un traitement de nifurtimox car le benznidazole ne pouvait pas être encore obtenu en Suisse. Tous les autres (n=6) ont reçu le benznidazole en première intention. Il a dû être changé au profit de nifurtimox chez 2 de nos patients en raison d'effets secondaires (neutropénie marquée chez un nourrisson de 11 mois et réaction allergique cutanée chez un enfant de 15 ans).

Tous les patients traités ont bénéficié d'un suivi sérologique annuel. Parmi les nourrissons inclus (n=6), à 3 ans post traitement, un seul avait encore une sérologie positive mais le titre d'anticorps est en nette diminution. Chez les deux enfants traités tardivement (fratrie), l'un a toujours une sérologie positive 3 ans après le traitement, sans diminution du titre. L'autre patient a été traité récemment et n'a pas encore eu de contrôle post traitement.

Schéma II

Dépistage de la maladie de Chagas chez les femmes enceintes et les nouveau-nés, Hôpitaux universitaires de Genève 2008-2016



Depuis 2008, ce programme permet également de sensibiliser les pédiatres installés et les familles latino-américaines de l'importance du dépistage de la maladie de Chagas. Dans ce contexte, plusieurs autres enfants ont fait l'objet de dépistage en dehors des HUG. Parmi eux, 7 enfants, tous boliviens, étaient infectés et ont été, par la suite, traités aux HUG. Dans ce groupe, à deux reprises, plusieurs

enfants d'une même fratrie étaient infectés (une fratrie de 3 avec 3/3 membres infectés et une fratrie de 2 avec 2/2 enfants infectés). Parmi ces 7 patients, quatre enfants ont bénéficié d'un suivi sérologique post traitement. Ils étaient tous encore positifs entre 1 et 4 ans post traitement. Ils étaient âgés de 4 à 7 ans au moment du diagnostic.

4) Discussion

Parmi notre population dépistée, nous retrouvons une prévalence de la maladie de Chagas de 2.6%. Elle est presque exclusivement retrouvée parmi la population bolivienne. La Bolivie est effectivement le pays avec la prévalence la plus élevée de maladies de Chagas, avec un taux à 6,1% (1). De plus, certaines régions hautement endémiques de Bolivie, comme la région de Cochabamba sont particulièrement représentées parmi notre communauté émigrée. (54)
On décrit habituellement un taux de transmission verticale d'environ 5% et même plus bas dans les zones non endémiques. (12) Dans notre cohorte, il est plus de deux fois plus élevé (12,2%). Cependant, curieusement, tous nos nourrissons positifs sont issus de grossesses gémellaires ce qui augmente beaucoup notre taux de transmission verticale. Notre prévalence calculée par rapport au nombre de grossesse (et non par rapport au nombre de nouveau-nés) est de 6,2% et se rapproche des valeurs de la littérature. D'autres centres ont également décrits des taux de transmission élevé. Dans une étude publiée en 2007, on retrouvait à Murcia (Espagne) un taux de 13.8%. (55)

Dans notre cohorte, le taux de transmission verticale de la maladie de Chagas parmi les grossesses gémellaires est frappant. Une des grossesses était monochoriale, biamniotique et toutes les autres étaient bichoriales, biamniotiques. Trois d'entre elles étaient spontanées et la 4ème était issue d'une fécondation in vitro sur don d'ovocytes. La gémellarité a déjà été identifiée comme un facteur de risque de transmission de la maladie de Chagas, mais la physiopathologie n'a pas été expliquée. (56)
Plusieurs hypothèses pourraient être considérées. La grossesse induit une immunosuppression cellulaire transitoire et peut conduire à un certain degré de réactivation de la maladie de Chagas. (12) On pourrait supposer qu'une grossesse multiple augmente l'immunosuppresssion relative et, ainsi, le risque de transmission. Sans que cela soit prouvé, on peut aussi présumer que la barrière foetoplacentaire soit plus perméable lors de grossesse multiple. Enfin, la prématurité, plus fréquente dans les grossesses gémellaires, est également un facteur associé à la transmission verticale de la maladie. (12)

Parmi nos patients, on note également un « clustering » familial de la maladie. Plusieurs mères ont donné naissance à 2-3 enfants infectés et le fait d'avoir un enfant infecté semble augmenter le risque d'avoir un 2ème enfant infecté. Ce risque pour les fratries a déjà été identifié par le passé en Argentine (57). Il a été démontré que les mères avec des PCR positives en fin de grossesse avaient un risque augmenté de transmettre la maladie à leurs enfants. (55) Ainsi, on peut supposer que certaines mères sont des « transmetteuses élevées » de par leur charge parasitaire.

Dans le suivi de nos enfants infectés, on observe que presque tous les enfants traités avant l'âge de 2 ans ont rapidement négativisé leur sérologie (5/6). Sans surprise, la situation est très différente chez les enfants traités plus tardivement et qui ont donc développé une maladie chronique. L'évolution de leur sérologie est très proche de celles des adultes avec une persistance des anticorps détectables pendant plusieurs années. Dans ces cas, elle représente donc un très mauvais outil de suivi. (45)

En résumé, depuis 2008, grâce au dépistage de 1671 femmes enceintes dans notre programme, 8 enfants ont été diagnostiqués et traités pour une maladie de Chagas à Genève. Statistiquement, en l'absence de traitement, 2 patients auraient développé une atteinte cardiaque entre l'âge de 30 et 40 ans conduisant au décès de l'un d'entre eux. Par ailleurs, un de ces enfants aurait développé des complications digestives à l'âge adulte.
La petite taille de notre cohorte ne permet par de généraliser les résultats, mais nous pouvons tenter un exercice de projection. Selon nos chiffres, une femme bolivienne enceinte à Genève a un risque de 12.4% d'avoir une maladie de Chagas. En cas de positivité, elle transmettra la maladie dans 12.2 % des cas. Le risque d'être atteint de la maladie de Chagas pour un enfant d'origine bolivienne né à Genève serait donc d'environ 1%. Il s'agit d'une maladie rare sous nos latitudes. Cependant, ses conséquences sont graves, potentiellement mortelles, et facilement évitables.
Nous pourrions faire des analogies avec d'autres maladies rares et graves en Suisse faisant l'objet d'un dépistage. Ainsi, tous les enfants nés en Suisse bénéficient d'un test de Guthrie à 4 jours de vie. Cet examen dépiste plusieurs maladies congénitales très rares, mais graves. Parmi elles, la mucoviscidose a l'incidence la plus élevée et concerne 1/2500 naissance. Elle est donc 25 fois plus rare que la maladie de Chagas congénitale parmi la population bolivienne de Genève.(58)

IV. CONCLUSION

Durant les dernières décennies, des efforts considérables ont été faits en Amérique Latine afin de contrôler la transmission de la maladie de Chagas. Cependant, son éradication semble encore lointaine et elle reste la principale cause de décès d'origine cardiovasculaire chez les jeunes adultes en zone endémique. (59)

Au début du 20ème siècle, Carlos Chagas a réalisé une prouesse : décrire complètement une nouvelle maladie infectieuse et son épidémiologie, du vecteur à l'agent infectieux. Mais plus d'un siècle plus tard, de nombreux progrès restent à faire. Depuis 40 ans, aucun nouveau traitement n'a été mis sur le marché contre la trypanosomiase américaine, alors que les traitements actuels ont de nombreux effets secondaires chez les adultes. De plus, l'absence de marqueur de guérison reste un obstacle majeur dans le suivi des malades.

La maladie de Chagas représente la seule maladie négligée de la liste de l'OMS qui peut être acquise en Suisse. Chez nous aussi, elle rempli les caractéristiques des maladies négligées. Souvent méconnue, elle touche les personnes précaires, souvent clandestines, n'ayant que difficilement accès à notre système de santé. Ses conséquences peuvent être gravissimes, alors que des moyens de dépistage peu coûteux et des traitements relativement simples sont disponibles.

En Suisse, seuls les HUG et le CHUV pratiquent un dépistage systématique des femmes enceintes originaires des régions à risque. Un programme de dépistage national permettrait probablement de dépister et traiter plusieurs cas supplémentaires chaque année. Bien que centré sur la femme enceinte et l'enfant, l'impact de ce programme de dépistage simple est beaucoup plus large. Il permet également de dépister et de traiter l'entourage de ces patients, d'informer et de sensibiliser les différents acteurs de la santé et de proposer une médecine adaptée à une population trop souvent oubliée.

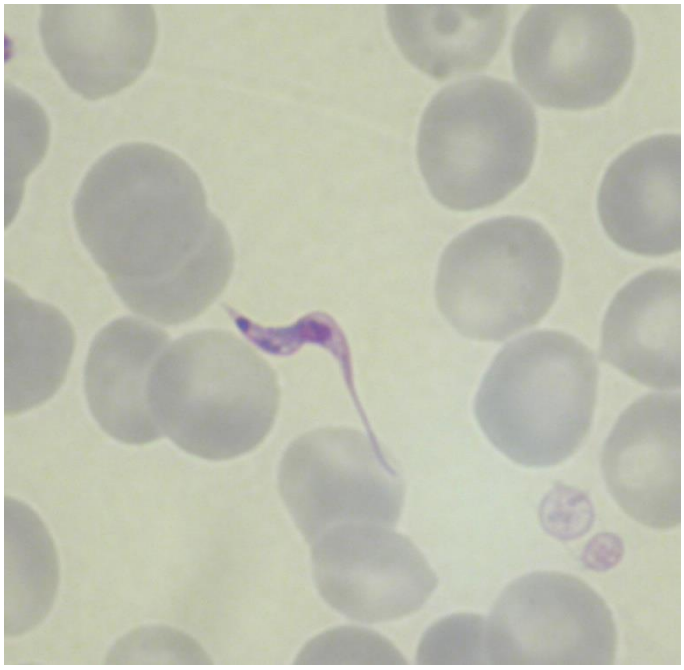
Remerciements

- A Klara POSFAY BARBE qui me soutient et m'accompagne dans mon parcours en maladies infectieuses pédiatriques en me transmettant tant ses connaissances que son enthousiasme et son humanité.

- A François CHAPPUIS qui m'a transmis sa passion pour les maladies tropicales.

- A Yves JACKSON qui a monté et coordonne le programme de dépistage Chagas à Genève.

Et à tout les autres membres du groupe « Chagas » des HUG :
- Dr Alessandro Diana
- Dre Begoña Martinez de Tejada
- Mme Anne Mauris
- Dre Monica Varcher Herrera
- Mme Drenusha Vieira De Mello-Pula
- Mme Cristina Reis
- Dre Claire-Anne Wyler



Trypanosoma cruzi

Photographie : A Mauris, laboratoire de parasitologie (HUG)

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:456-466.
2. Wagner N, Posfay-Barbe KM, Jackson Y. Maladie de Chagas: le point pour le pédiatre. *Paediatrica*. 2015;26:22 - 25.
3. Wagner N, Jackson Y, Chappuis F, Posfay-Barbe KM. Screening and Management of Children at Risk for Chagas Disease in Nonendemic Areas. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:335-337.
4. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. 2015;90:33-43.
5. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010;115:14-21.
6. Soriano-Arandes A, Angheben A, Serre-Delcor N, Trevino-Maruri B, Gomez IPJ, Jackson Y. Control and management of congenital Chagas disease in Europe and other non-endemic countries: current policies and practices. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2016;21:590-596.
7. Bhattacharyya T, Falconar AK, Luquetti AO, et al. Development of peptide-based lineage-specific serology for chronic Chagas disease: geographical and clinical distribution of epitope recognition. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2892.
8. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375:1388-1402.
9. Steverding D. The history of Chagas disease. *Parasit Vectors*. 2014;7:317.
10. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of Trypanosoma cruzi: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2014;121:22-33.
11. Lescure FX, Le Loup G, Freilij H, et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:556-570.
12. Cevallos AM, Hernandez R. Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. *Biomed Res Int*. 2014;2014:401864.
13. Lattes R, Lasala MB. Chagas disease in the immunosuppressed patient. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20:300-309.
14. Centers for Disease C. Triatomine Bug FAQs 19.02.2016. Accessed 22.06.2016, 2016.
15. Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J*. 2008;29:2587-2591.
16. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:767-776.
17. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;96:434-442.
18. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799-808.
19. Pinazo MJ, Canas E, Elizalde JI, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where Trypanosoma cruzi infection is not endemic. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2010;33:191-200.
20. Oliveira I, Torrico F, Munoz J, Gascon J. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert review of anti-infective therapy*. 2010;8:945-956.

21. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:450-457.
22. Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C, et al. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e1965.
23. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2009;58:1-207; quiz CE201-204.
24. Organization WH. More on Chagas diagnosis. Accessed 21.06 2016.
25. WHO. Controle of Chagas Disease: Second Report of the WHO Report Committee. 2002.
26. Otani MM, Vinelli E, Kirchhoff LV, et al. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion*. 2009;49:1076-1082.
27. Afonso AM, Ebell MH, Tarleton RL. A systematic review of high quality diagnostic tests for Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1881.
28. Sanchez-Camargo CL, Albajar-Vinas P, Wilkins PP, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting Trypanosoma cruzi antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *J Clin Microbiol*. 2014;52:2506-2512.
29. Chappuis F, Mauris A, Holst M, et al. Validation of a rapid immunochromatographic assay for diagnosis of Trypanosoma cruzi infection among Latin-American Migrants in Geneva, Switzerland. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2948-2952.
30. Brasil PE, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LH, Braga JU. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2010;10:337.
31. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of Trypanosoma cruzi DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e931.
32. Bua J, Volta BJ, Velazquez EB, Ruiz AM, Rissio AM, Cardoni RL. Vertical transmission of Trypanosoma cruzi infection: quantification of parasite burden in mothers and their children by parasite DNA amplification. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012;106:623-628.
33. Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1250.
34. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2011;364:2527-2534.
35. Bermudez J, Davies C, Simonazzi A, Pablo Real J, Palma S. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. *Acta Trop*. 2016;156:1-16.
36. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Freilij H. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics*. 2011;127:e212-218.
37. Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic chagas disease. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e69-75.
38. Molina I, Gomez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1899-1908.
39. Chatelain E. Chagas disease drug discovery: toward a new era. *Journal of biomolecular screening*. 2015;20:22-35.
40. A Study of the Use of Oral Posaconazole (POS) in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease (P05267) (STOP CHAGAS).
41. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection. *Lancet*. 1996;348:1407-1413.

42. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:526-529.
43. Escriba JM, Ponce E, Romero Ade D, et al. Treatment and seroconversion in a cohort of children suffering from recent chronic Chagas infection in Yoro, Honduras. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:986-991.
44. Rumi MM, Perez Brandan C, Gil JF, et al. Benznidazole treatment in chronic children infected with Trypanosoma cruzi: serological and molecular follow-up of patients and identification of Discrete Typing Units. *Acta Trop*. 2013;128:130-136.
45. Sguassero Y, Cuesta CB, Roberts KN, et al. Course of Chronic Trypanosoma cruzi Infection after Treatment Based on Parasitological and Serological Tests: A Systematic Review of Follow-Up Studies. *PLoS One*. 2015;10:e0139363.
46. Jackson Y, Chatelain E, Mauris A, et al. Serological and parasitological response in chronic Chagas patients 3 years after nifurtimox treatment. *BMC infectious diseases*. 2013;13:85.
47. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, et al. Trypanocide treatment of women infected with Trypanosoma cruzi and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3312.
48. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;144:724-734.
49. Perez-Molina JA, Perez-Ayala A, Moreno S, Fernandez-Gonzalez MC, Zamora J, Lopez-Velez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:1139-1147.
50. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:1295-1306.
51. Sicuri E, Munoz J, Pinazo MJ, 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;118:110-117.
52. OFS Ofdls. Population résidante permanente et non permanente selon le canton, le sexe, l'autorisation de résidence, la classe d'âge et la nationalité. 2014. Accessed 20. February 2016.
53. Jackson Y, Myers C, Diana A, et al. Congenital transmission of Chagas disease in Latin American immigrants in Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:601-603.
54. Medrano-Mercado N, Ugarte-Fernandez R, Butron V, et al. Urban transmission of Chagas disease in Cochabamba, Bolivia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103:423-430.
55. Murcia L, Carrilero B, Munoz-Davila MJ, Thomas MC, Lopez MC, Segovia M. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. *Clin Infect Dis*. 2013;56:496-502.
56. Salas NA, Cot M, Schneider D, et al. Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2007;12:1498-1505.
57. Sanchez Negrette O, Mora MC, Basombrio MA. High prevalence of congenital Trypanosoma cruzi infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics*. 2005;115:e668-672.
58. Barben J TT, Schöni M, Gallati S, Baumgartner M. Dépistage néonatal de la mucoviscidose – bientôt aussi en Suisse? *Paediatrica*. 2008;19:24 - 25.
59. Franco-Parades C. American trypanosomiasis: Chagas disease. In: Elsevier, ed. *Manson's Tropical Diseases*. 23rd ed. Philadelphia2014:622 - 630.

VI. ARTICLES SOURCES