

THÈSE

en vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Romain LÉCUYER

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2012

**LA MALADIE DE CHAGAS EN ARGENTINE :
UNE EXPÉRIENCE EN ZONE DE TRANSMISSION**

Président du jury : Monsieur le Professeur Alain PINEAU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Patrice LE PAPE

**Membres du jury : Madame Nidia ALVAREZ - RUEDA, Maître de Conférence
Monsieur Laurent BRUTUS, Docteur en Médecine**

Les propos tenus dans cette thèse n'engagent que leur auteur.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse, ainsi que celles qui ont compté sur un plan personnel durant mes études de pharmacie.

En premier lieu mon Directeur de thèse, le Professeur Patrice Le Pape, pour ses qualités humaines, la confiance qu'il m'a témoignée au cours de mes stages dans son laboratoire de recherche, son soutien à ce projet en Amérique du Sud, et la passion de sa discipline qui l'anime et qu'il communique aux étudiants lors de ses enseignements. Je vous exprime mon profond respect et toute ma gratitude.

Monsieur le Doyen Alain Pineau, de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse qui clôt les sept années de mon cursus pharmaceutique, et de sa compréhension vis-à-vis de mon engagement associatif au cours de mes études. Je vous témoigne ma haute considération.

Nidia Alvarez-Rueda, pour son encadrement de qualité durant mes stages au laboratoire IICiMed, sa patience, et sa bonne humeur quotidienne. Merci à toi de m'accompagner jusqu'au bout dans ce jury de thèse. Je tiens à t'exprimer toute mon estime.

Le Docteur Laurent Brutus, d'avoir répondu à mon invitation pour siéger dans ce jury et d'accepter de juger la qualité de ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Paola Minoprio, chef du Département d'immunologie des infections à trypanosomes de l'Institut Pasteur, pour le module d'enseignement passionnant qu'elle coordonne, pour nos riches échanges et pour les nombreuses illustrations qu'elle m'a aimablement autorisé à éditer. Je tiens à t'exprimer mes remerciements et mon estime.

Les nombreuses personnes que j'ai rencontrées en Argentine dans le cadre de ce projet, sans lesquelles cette thèse n'aurait pu être réalisée : les Docteurs Margarita Gaset, Cristina Bagnato, Hugo Galasso, Jorge Mitelman, Héctor Freilij, Maria Susana Leguizamon, Jorge Nasir, Estevan Bontempi, Monica Esteva, Ana María De Rissío, Cynthia Spillman, Juan Paul Flores, Oscar Mordini, Enrique Eduardo Bavio, et plus particulièrement Sebastian Genero et Carmen Figueroa pour nos discussions et leur hospitalité.

Les habitants des ranchos de la province argentine du Chaco, vers lesquels mes pensées se tournent et auxquels je dédie cette thèse.

Mes amis, de tous horizons, avec lesquels j'ai partagé de nombreux moments, de joie ou de douleur, et sur lesquels j'ai pu compter lors des périodes difficiles.

Et enfin, je tiens à remercier mes parents pour leur confiance et leur soutien inconditionnel grâce auxquels j'ai pu accomplir mes études de pharmacie en toute quiétude.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	I
LISTE DES FIGURES	II
LISTE DES TABLEAUX	VI
LISTE DES ANNEXES	VII
INTRODUCTION.....	p. 1
CHAPITRE 1 : ASPECTS FONDAMENTAUX DE LA MALADIE DE CHAGAS	p. 4
1. Le parasite : <i>Trypanosoma cruzi</i>	p. 5
1.1. Taxonomie et origine de <i>Trypanosoma cruzi</i>	p. 5
1.2. Morphologie et biologie de <i>Trypanosoma cruzi</i>	p. 5
1.3. Cycle de vie de <i>Trypanosoma cruzi</i>	p. 8
1.4. Importance de la diversité génétique de <i>Trypanosoma cruzi</i>	p. 11
1.5. Mécanismes de transmission de <i>Trypanosoma cruzi</i>	p. 12
1.5.1. Transmission vectorielle.....	p. 12
1.5.1.1. Cycle selvatique	p. 13
1.5.1.2. Cycle péri-domestique.....	p. 14
1.5.1.3. Cycle domestique.....	p. 15
1.5.2. Transmission materno-fœtale	p. 15
1.5.3. Transmission transfusionnelle et transplantationnelle	p. 16
1.5.4. Transmission orale	p. 16
1.5.5. Autres mécanismes de transmission.....	p. 17
2. Les insectes vecteurs : la sous-famille des <i>Triatominae</i>	p. 18
2.1. Taxonomie, origine, et évolution de la famille des <i>Reduviidae</i>	p. 18
2.2. Morphologie des <i>Triatominae</i>	p. 21
2.3. Aspects biologiques et comportementaux des <i>Triatominae</i>	p. 25
2.4. Principales espèces vectrices de <i>Trypanosoma cruzi</i> chez l'homme.....	p. 29
2.4.1. <i>Triatoma infestans</i>	p. 29
2.4.2. <i>Rhodnius prolixus</i>	p. 30

2.4.3. <i>Triatoma dimidiata</i>	p. 31
2.4.4. Autres espèces vectrices	p. 31
2.5. Lutte antivectorielle	p. 33
2.5.1. Phases de contrôle de la maladie de Chagas	p. 33
2.5.2. Indicateurs entomologiques	p. 34
2.5.3. Amélioration de l'habitat	p. 35
2.5.4. Élimination par voie chimique	p. 36
2.5.4.1. Molécules utilisées	p. 36
2.5.4.2. Méthodes d'application	p. 37
2.5.4.3. Résistances	p. 38
2.5.5. Élimination par voie biologique	p. 38
3. La trypanosomiase humaine américaine	p. 40
3.1. Épidémiologie	p. 40
3.2. Aspects cliniques et biologiques	p. 42
3.2.1. Phase aiguë	p. 42
3.2.2. Phase indéterminée	p. 43
3.2.3. Atteintes cardiaques chroniques	p. 44
3.2.4. Formes digestives	p. 45
3.2.5. Troubles neuroendocriniens	p. 46
3.2.6. Formes congénitales	p. 46
3.2.7. Formes liées à l'immunodépression	p. 46
3.3. Théories sur la pathogénèse de la trypanosomiase humaine américaine	p. 47
3.4. Diagnostic	p. 48
3.4.1. Diagnostic biologique direct	p. 48
3.4.2. Diagnostic biologique indirect	p. 49
3.4.3. Diagnostic des cas congénitaux	p. 49
3.5. Prise en charge thérapeutique	p. 49
3.5.1. Traitement préventif	p. 49
3.5.2. Traitement étiologique	p. 49

3.5.3. Traitement symptomatique.....	p. 53
CHAPITRE 2 : ASPECTS HISTORIQUES DE LA MALADIE DE CHAGAS	p. 54
1. Origines de la trypanosomiase humaine américaine	p. 55
1.1. L'archéologie au service de la science	p. 55
1.2. Une domiciliation vectorielle ancrée dans l'antiquité	p. 58
1.3. Une dispersion à travers les empires des hommes.....	p. 60
2. Les récits des explorateurs	p. 62
3. Histoire de la découverte de la maladie	p. 66
4. Histoire de la maladie de Chagas en Argentine	p. 74
4.1. Le déni de la maladie (1911 - 1925)	p. 74
4.2. L'héritage de Salvador Mazza (1926 - 1946)	p. 75
4.3. L'œuvre de Cecilio Romaña : une nouvelle conception de la maladie de Chagas (1947 - 1955)	p. 78
4.4. L'institutionnalisation (1956 - 1971)	p. 83
4.5. Les premiers résultats de la lutte contre la maladie de Chagas-Mazza, et l'avènement de nouvelles thématiques de recherche (1972 - 1985)	p. 86
4.6. Une maladie non éradiquée et un essoufflement des mesures de contrôle (1986 - 2000)	p. 89
CHAPITRE 3 : EXPÉRIENCE PERSONNELLE EN ARGENTINE	p. 92
1. Cadre de mon expérience en Argentine	p. 93
2. La maladie de Chagas en Argentine en ce début de XXI ^{ème} siècle	p. 93
2.1. Situation épidémiologique	p. 93
2.1.1. Prévalence et Incidence	p. 93
2.1.2. Zones à risque de transmission.....	p. 97
2.2. Programme Fédéral de Chagas : objectifs et résultats	p. 100
3. Expérience dans la Province du Chaco, zone de transmission vectorielle.....	p. 108
3.1. Présentation de la province du Chaco	p. 108
3.1.1. Situation géographique, écofloristique, et ethnique	p. 108
3.1.2. Situation épidémiologique.....	p. 110

3.2. Le Programme de lutte provincial du Chaco.....	p. 111
3.2.1. Organisation et ressources.....	p. 112
3.2.2. Activités.....	p. 114
3.3. Participation aux activités d'éradication du vecteur	p. 116
3.3.1. Description de la zone d'intervention	p. 117
3.3.2. Description de l'environnement intradomiciliaire	p. 117
3.3.3. Description de l'environnement péri-domiciliaire.....	p. 124
3.3.4. Détail des différentes étapes de la mission antivectorielle.....	p. 127
3.4. Obstacles au contrôle de la transmission vectorielle dans la province argentine du Chaco	p. 140
3.4.1. Obstacles liés à l'environnement naturel et au comportement des triatomes	p. 140
3.4.2. Obstacles liés aux populations exposées et à leur mode de vie.....	p. 145
3.4.3. Obstacles liés aux aspects humains, techniques, financiers, et stratégiques du Programme Provincial.....	p. 147
CONCLUSION	p. 153
BIBLIOGRAPHIE	p. 158
ANNEXES	p. 169

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : Anticorps.

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

ARN : Acide RiboNucléique.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

DNDi : Drugs for Neglected Diseases initiative.

ECG : ÉlectroCardioGramme.

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.

GPS : Global Positioning System.

HAI : HémAgglutination Indirecte.

IFI : ImmunoFluorescence Indirecte.

Ig : Immunoglobuline.

InCoSur : Iniciativa del Cono Sur (Initiative du Cône Sud).

INDIECh : Instituto Nacional de Diagnostico e Investigación de la Enfermedad de Chagas.

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

MEPRA : Mision de Estudios de Patología Regional Argentina.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OPS : Organisation Panaméricaine de la Santé.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PIB : Produit Intérieur Brut.

RT-PCR : Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction.

SNPLECh : Servicio Nacional de Profilaxis y Lucha contra la Enfermedad de Chagas.

TDR : Tropical Diseases Research.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Représentation schématique en coupe longitudinale de *T. cruzi* sous forme épimastigote p. 7
- Figure 2 : Représentation schématique des principales morphologies acquises par *T. cruzi* au cours de son cycle cellulaire..... p. 7
- Figure 3 : Différenciation de *T. cruzi* en trypomastigote métacyclique et invasion des cellules de l'hôte vertébré..... p. 9
- Figure 4 : Cycle de vie parasitaire de *T. cruzi*, incluant l'homme en tant qu'hôte vertébré p. 10
- Figure 5 : Répartition géographique des différents génotypes de *T. cruzi* dans les régions d'endémie p. 12
- Figure 6 : Acteurs de la transmission vectorielle de *T. cruzi* p. 13
- Figure 7 : Mammifères sauvages hôtes de *T. cruzi* p. 14
- Figure 8 : Schéma général des différentes morphologies retrouvées parmi les réduves selon leur régime alimentaire p. 19
- Figure 9 : Morphologie des triatomes p. 23
- Figure 9 bis : Morphologie des triatomes (suite) p. 24
- Figure 10 : Nymphes de *Triatoma infestans* p. 25
- Figure 11 : Triatome adulte de l'espèce *Rhodnius prolixus* sur un hôte humain..... p. 28
- Figure 12 : Effet des campagnes d'éradication des triatomes sur la répartition géographique de *T. infestans*..... p. 30
- Figure 13 : Triatomes adultes des principales espèces vectrices de la maladie de Chagas p. 31
- Figure 14 : Répartition actuellement connue des principaux triatomes vecteurs de la maladie de Chagas en Amérique Centrale et en Amérique du Sud..... p. 32

<u>Figure 15</u> : La maladie de Chagas, une affection s'étendant à de nombreuses régions du globe	p. 41
<u>Figure 16</u> : Cas aigus de maladie de Chagas chez de jeunes enfants	p. 42
<u>Figure 17</u> : Clichés radiographiques de différents stades de cardiomyopathies chagasiques	p. 44
<u>Figure 18</u> : Atteintes digestives chagasiques.....	p. 45
<u>Figure 19</u> : Trypomastigotes de <i>T. cruzi</i> observés par microscopie électronique	p. 48
<u>Figure 20</u> : Molécules trypanocides possédant actuellement l'AMM pour traiter spécifiquement les infections à <i>T. cruzi</i>	p. 50
<u>Figure 21</u> : Des momies millénaires dans un désert.....	p. 57
<u>Figure 22</u> : Charles Darwin et l'expédition du Beagle.....	p. 65
<u>Figure 23</u> : Oswaldo Cruz et son Institut.....	p. 67
<u>Figure 24</u> : Carlos Chagas et sa découverte	p. 69
<u>Figure 25</u> : Deux grands instituts d'envergure internationale	p. 73
<u>Figure 26</u> : L'héritage de Salvador Mazza	p. 77
<u>Figure 27</u> : Cecilio Romaña et son signe éponyme.....	p. 80
<u>Figure 28</u> : Seul le type de chevaux change, pas les conditions de vie ni la méthode d'éradication du vecteur de la maladie	p. 83
<u>Figure 29</u> : L'institutionnalisation de la maladie de Chagas	p. 86
<u>Figure 30</u> : Élevage de <i>T. infestans</i> de l'Institut National de Diagnostic et de Recherche sur la Maladie de Chagas (INDIECh), Buenos Aires	p. 88
<u>Figure 31</u> : Évolution du taux d'infestation intradomiciliaire par <i>T. infestans</i> dans les différentes provinces d'Argentine.....	p. 90

<u>Figure 32</u> : Classification des provinces argentines selon le risque de transmission vectorielle de <i>T. cruzi</i>	p. 99
<u>Figure 33</u> : Taux d'infestation des habitations à risque par des triatomes en Argentine	p. 105
<u>Figure 34</u> : Affiche de commémoration du « <i>Jour National pour une Argentine sans Chagas</i> »	p. 106
<u>Figure 35</u> : Affiche de sensibilisation pour le dépistage de la maladie de Chagas en Argentine	p. 107
<u>Figure 36</u> : Le Grand Chaco sudaméricain et le Chaco argentin	p. 109
<u>Figure 37</u> : Cas aigus de maladie de Chagas d'origine vectorielle notifiés entre les années 2004 et 2009 dans la province argentine du Chaco	p. 110
<u>Figure 38</u> : Locaux du « <i>Programme Provincial de Prévention et de Contrôle de la Maladie de Chagas</i> » du Chaco, à Resistencia	p. 113
<u>Figure 39</u> : Pulvérisation de β -cyperméthrine	p. 114
<u>Figure 40</u> : Départ pour la mission d'éradication des triatomes aux alentours de Colonias Unidas	p. 116
<u>Figure 41</u> : Localisation géographique de Colonias Unidas et de la zone d'intervention antivectorielle	p. 118
<u>Figure 42</u> : Population des ranchos aux alentours de Colonias Unidas	p. 119
<u>Figure 43</u> : Les ranchos, des conditions idéales de nidification pour les triatomes	p. 121
<u>Figure 44</u> : Ranchos avec des toits constitués de paille	p. 122
<u>Figure 45</u> : Environnement intradomiciliaire typique des ranchos	p. 123
<u>Figure 46</u> : Environnement péridomestique typique des ranchos	p. 125
<u>Figure 47</u> : Structures péridomestiques des ranchos dédiées aux animaux.....	p. 126

<u>Figure 48</u> : Mur à l'intérieur d'une habitation présentant de nombreux signes de la présence de triatomes	p. 128
<u>Figure 49</u> : Environnement péridomestique typique infesté par des triatomes	p. 129
<u>Figure 50</u> : Colonie péridomestique de <i>T. infestans</i>	p. 130
<u>Figure 51</u> : Autres individus de la colonie de <i>T. infestans</i> péridomestique retrouvée dans le muret du poulailler.....	p. 131
<u>Figure 52</u> : Technique de pulvérisation recommandée par le guide de contrôle vectoriel de la maladie de Chagas.....	p. 133
<u>Figure 53</u> : L'eau nécessaire à la pulvérisation est puisée sur place	p. 135
<u>Figure 54</u> : Inspection et désinsectisation des affaires appartenant aux familles.....	p. 136
<u>Figure 55</u> : Préparation de la solution d'insecticide et pulvérisation	p. 137
<u>Figure 56</u> : Numérotation et géolocalisation des habitations traitées.....	p. 138
<u>Figure 57</u> : Capture et analyse des triatomes.....	p. 139
<u>Figure 58</u> : Espèces de triatomes endémiques de la province argentine du Chaco.....	p. 143
<u>Figure 59</u> : La proximité avec la faune et la flore sauvages favorise la ré-infestation de l'environnement péridomiciliaire des familles vivant dans les ranchos	p. 144
<u>Figure 60</u> : Certaines difficultés rencontrées sur le terrain sont un obstacle à la mise en œuvre du plan de lutte	p. 152

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Tribus et genres appartenant à la sous-famille des <i>Triatominae</i>	p. 20
<u>Tableau II</u> : Indicateurs entomologiques utilisés pour la planification et l'évaluation des mesures de contrôle vectoriel	p. 35
<u>Tableau III</u> : Effets secondaires des trypanocides actuels et leurs fréquences associées chez les adultes	p. 51
<u>Tableau IV</u> : Critères de classification des zones à risque de transmission vectorielle	p. 97
<u>Tableau V</u> : Nombre d'habitations à risque recensées et traitées par des insecticides en 2010 dans les différentes provinces argentines.....	p. 104

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 : *Conorhinus megistus* (aujourd'hui *Panstrogyllus megistus*) p. 170
- Annexe 2 : Différentes morphologies de *Schizotripanum cruzi*p. 171 à 174
- Annexe 3 : Fiche de déclaration de nouveau cas de maladie de Chagas
diagnostiqué dans un établissement public appartenant au réseau
hospitalier public de Buenos Aires p. 175
- Annexe 4 : Fiche de déclaration de nouveau cas de maladie de Chagas et de
demande de médicaments au Programme Provincial du Chaco p. 176
- Annexe 5 : Fiche de suivi des patients chagasiques à retransmettre au Programme
Provincial. du Chaco p. 177
- Annexe 6 : Lettre annuelle adressée à chaque agent bénévole des différentes
localités du Chaco par le Programme Provincial..... p. 178
- Annexe 7 : Fiche de capture remplie pour chaque colonie de triatomés débusquée..... p. 179
- Annexe 8 : Registre des habitations traitées par les brigades des Programmes
Provinciaux p. 180
- Annexe 9 : Guide d'information et de prévention sur la maladie de Chagas
destiné aux habitants des communautés exposées au risque de
transmission vectorielle.....p. 181 à 187
- Annexe 10 : Bande dessinée destinée aux enfants et aux adolescents des
communautés exposées au risque de transmission vectoriellep. 188 à 194
- Annexe 11 : Guide destiné aux instituteurs afin qu'ils mettent en place à
l'école des activités ludiques d'information et de prévention
sur la maladie de Chagas p. 195

Introduction

La maladie de Chagas, encore appelée trypanosomiase humaine américaine, est une infection parasitaire due à *Trypanosoma cruzi*, un protozoaire flagellé. L'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) estime que dix millions d'êtres humains sont infectés par *T. cruzi*, et que cent millions sont exposés au risque de contamination par ce parasite. La transmission vectorielle de cette maladie à l'homme par les triatomes, notamment l'espèce *Triatoma infestans*, reste à l'origine de la plupart des nouveaux cas d'infection, et est avant tout liée aux conditions de vie précaires des populations touchées, qui ne se sont guère améliorées au cours du dernier millénaire.

Plus de 100 ans après sa découverte par Carlos Chagas, cette parasitose demeure profondément ancrée en Amérique latine et reste incurable pour des millions d'individus. La recherche et le développement de nouvelles méthodes de diagnostic ainsi que de nouveaux médicaments sont cruellement sous-financés. La trypanosomiase américaine est l'exemple type de la maladie négligée par les industries pharmaceutiques. L'association humanitaire internationale Médecins Sans Frontières estime même que cette affection fait partie des dix crises humanitaires les plus importantes du début du XXI^{ème} siècle, ses victimes oubliées et leur sort passé sous silence.

Silencieux, le parasite à l'origine de cette affection l'est aussi. En plus de toucher majoritairement des populations pauvres vivant dans des régions reculées, *T. cruzi* ne manifeste généralement aucun signe de sa présence chez les sujets infectés pendant de longues années. De nombreux cas sont ignorés jusqu'au jour où les personnes parasitées développent des complications cardiaques, intestinales, neurologiques, ou que la mort les emporte subitement.

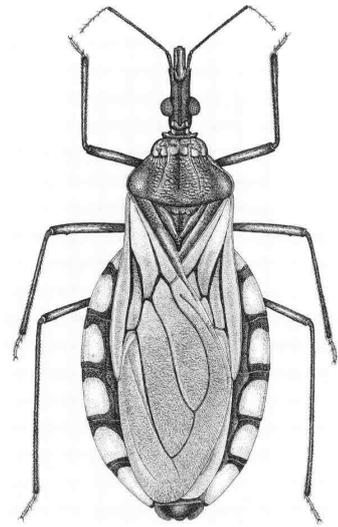
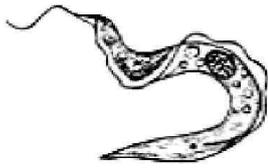
Les origines de la trypanosomiase américaine sont bien plus anciennes que celles des hommes en Amérique, et un long processus d'adaptation des insectes vecteurs de la maladie aux conditions de vie humaines s'est écoulé avant que l'infection n'atteigne l'ampleur géographique que nous lui connaissons actuellement. Cette maladie est aujourd'hui devenue tristement emblématique du continent sudaméricain, et constitue un grave problème médico-social dans les pays d'endémie. L'intensification des différentes initiatives d'éradication du vecteur soutenue par l'Organisation Mondiale de la Santé dans plusieurs de ces pays au début des années 90 a permis de réduire l'incidence de la maladie de Chagas. Mais la transmission vectorielle n'est à ce jour pas interrompue, allant même jusqu'à émerger dans des régions qui

en étaient auparavant exemptes, du fait de la dégradation de l'environnement naturel par l'homme, comme le bassin amazonien. Les flux migratoires en provenance d'Amérique latine, amorcés vers la fin du XX^{ème} siècle vers les États-Unis, l'Europe ou même le Japon, étendent eux aussi cette infection dans des pays pourtant dépourvus de transmission vectorielle de *T. cruzi*.

Comme dans de nombreux autres pays d'Amérique du Sud, la maladie de Chagas en Argentine a longtemps été délaissée par les sphères politiques avant d'être érigée en cause nationale, puis d'être progressivement oubliée à nouveau...

Mon externat en pharmacie, réalisé de juin à août 2011 à l'hôpital Parmenio Piñero de Buenos Aires, a été l'opportunité d'initier un parcours qui m'a permis de rencontrer des personnalités liées aux institutions officielles de lutte contre la maladie de Chagas, de voyager en zone de transmission vectorielle pour observer quelles étaient les conditions de mise en œuvre des moyens de lutte contre le vecteur de *T. cruzi*, et d'entrevoir quels facteurs freinaient le contrôle de la maladie de Chagas dans l'un des pays pourtant le plus économiquement développé d'Amérique latine.

Chapitre 1



1. Le parasite : *Trypanosoma cruzi*

1.1. Taxonomie et origine de *Trypanosoma cruzi*

Trypanosoma cruzi, l'agent provoquant la maladie de Chagas, est un organisme eucaryote unicellulaire appartenant à l'ordre des *Kinetoplastidae* et à la famille des *Trypanosomatidae*. Toutes les espèces de cette famille sont des parasites obligatoires de plantes ou d'animaux, comme celles du genre *Leishmania*, ou encore d'autres espèces du genre *Trypanosoma*, notamment *Trypanosoma brucei* à l'origine de la trypanosomiase humaine africaine, plus connue sous le nom de maladie du sommeil. Des analyses moléculaires phylogénétiques montrent que les premières espèces de *Trypanosomatidae* sont apparues il y a 570 millions d'années et parasitaient les premiers poissons ainsi que les sangsues. Puis, au cours de l'évolution, à mesure que de nouveaux types d'espèces hôtes sont apparues, certaines espèces de *Trypanosomatidae* ont évolué et se sont adaptées successivement aux amphibiens, aux reptiles, et il y a environ 250 millions d'années aux premiers mammifères : les marsupiaux. Il est estimé que le début de l'infection d'hôtes vertébrés par *T. cruzi* remonte à environ 360 millions d'années [1].

La trypanosomiase américaine est donc une zoonose très ancienne. En revanche, l'association à son insecte vecteur serait beaucoup plus récente sur l'échelle de l'évolution, et explique peut-être les interactions biologiques très modestes entre ces deux partenaires, contrairement à *T. brucei* et son vecteur, la mouche tsé-tsé (*Glossina spp.*), qui entretiennent une relation beaucoup plus complexe permettant l'inoculation active du parasite à un hôte vertébré par la salive du vecteur lors de sa piqûre. L'infection de l'homme par *T. cruzi* est récente sur l'échelle de l'histoire de ce parasite, ce qui signifie qu'il n'est pas spécifique de l'être humain et n'est donc pas adapté à cet hôte comme en témoigne les graves complications qu'il peut provoquer chez l'homme.

1.2. Morphologie et biologie de *Trypanosoma cruzi*

T. cruzi possède les caractéristiques classiques d'une cellule eucaryote : une membrane plasmique, une membrane nucléaire, un réticulum endoplasmique, et un appareil de Golgi. Comme toutes les espèces du genre *Trypanosoma*, *T. cruzi* ne possède qu'un seul flagelle, soutenu par deux corps basal et probasal situés à l'intérieur de la cellule. La taille du flagelle va varier de 2 à plus de 20 µm au cours du cycle de vie du parasite. Le moteur du flagelle est un complexe axonémal, qui est lié à l'extérieur de la cellule à une structure semi-

cristalline appelée tige paraflagellaire. Celle-ci soutient l'axonème du flagelle, augmente sa rigidité, et joue un rôle important dans la motilité de la cellule. La partie externe du flagelle est entourée d'une membrane riche en stérol et sphingolipides, et possède des protéines qui ne diffusent pas vers d'autres domaines de la membrane plasmique. Le site où le flagelle s'insère dans le corps cellulaire s'appelle la poche flagellaire, et semble impliqué dans l'absorption des nutriments par la cellule (figure 1) [2].

Cependant, comme toutes les autres espèces de protozoaires appartenant à l'ordre des *Kinetoplastidae*, *T. cruzi* présente également plusieurs particularités. Chaque cellule ne possède qu'une seule mitochondrie étendue le long du corps cellulaire, dont l'ADN est localisé à l'intérieur d'une structure suborganellaire : le kinétoplaste. Celui-ci est relié au corps basal du flagelle par des structures filamenteuses, et va donc migrer avec ce dernier au cours des différents changements morphologiques du trypanosome (figure 2). Le kinétoplaste est toujours positionné perpendiculairement au corps basal. *T. cruzi* compartimentalise la glycolyse dans des vésicules entourées d'une membrane, les glycosomes, stocke des minéraux dans des structures appelées acidocalcisomes, et séquestre des molécules lipidiques dans des vésicules nommées réservoirs.

Le cytosquelette de ce trypanosome est lui aussi inhabituel, car il est majoritairement constitué de microtubules, sans microfilaments ou filaments intermédiaires. Le corps basal est le seul centre de microtubules organisé de *T. cruzi*, ce qui signifie qu'il ne possède pas de centrioles, et les étapes de la mitose sont donc confinées à l'intérieur du noyau grâce à un fuseau de microtubules provenant de structures mal définies au niveau de la membrane nucléaire. Les différentes morphologies du trypanosome sont conditionnées par un corset de microtubules presque plaqué au niveau de la face interne de la membrane plasmique. *T. cruzi* va en effet adopter différentes morphologies adaptées aux contraintes des divers environnements dans lesquels il se retrouve au cours de son cycle de vie parasitaire [3].

Les principales formes que le parasite prend au cours de son cycle de vie sont : la forme amastigote, la forme épimastigote, et la forme trypomastigote, dotée d'une membrane ondulante animée par le flagelle. Le mouvement de cette dernière suggère celui de la vis d'un tire-bouchon et est à l'origine du nom* de genre de ces parasites.

* Le nom du genre *Trypanosoma* est dérivé du grec *trupanê* [trypan(o)-] signifiant tarière (instrument de menuiserie en forme de vrille servant à faire des trous), et *sôma* [-soma] signifiant corps. Étymologiquement, *Trypanosoma* signifie donc « corps en forme de vrille ».

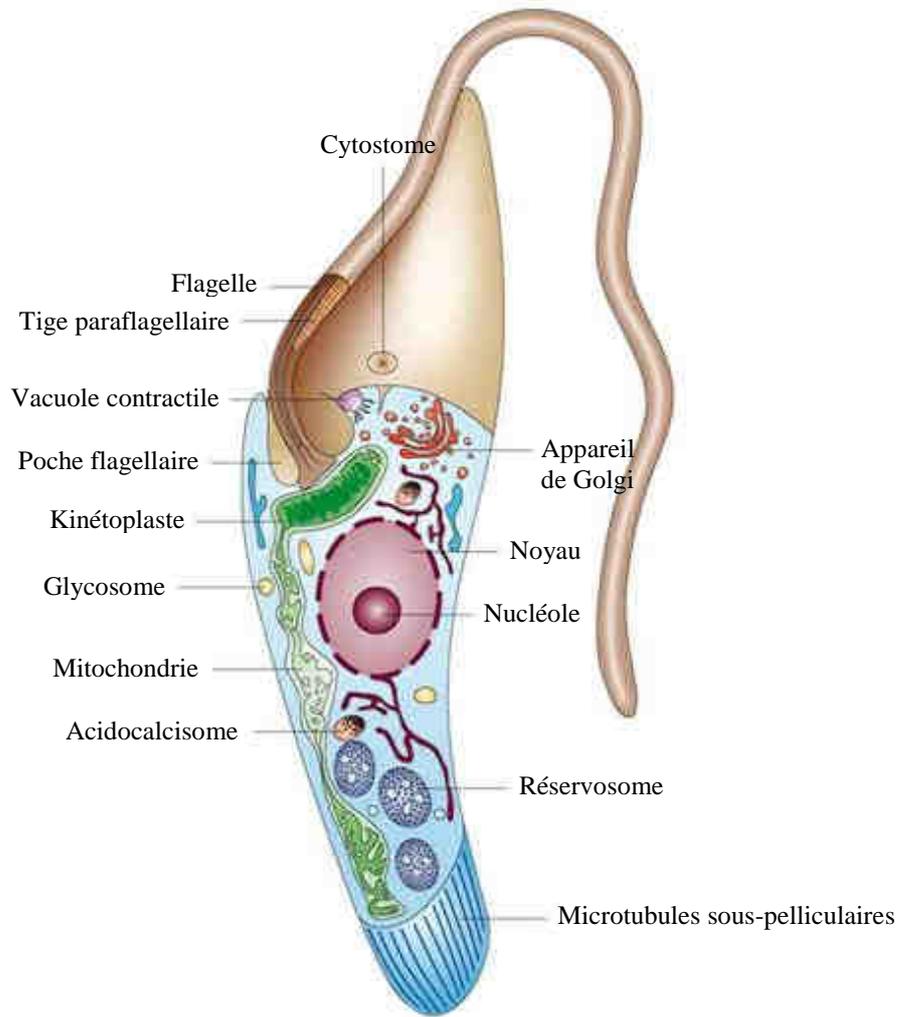


Figure 1 : Représentation schématique en coupe longitudinale de *T. cruzi* sous forme épimastigote. Principales structures et organites [3].

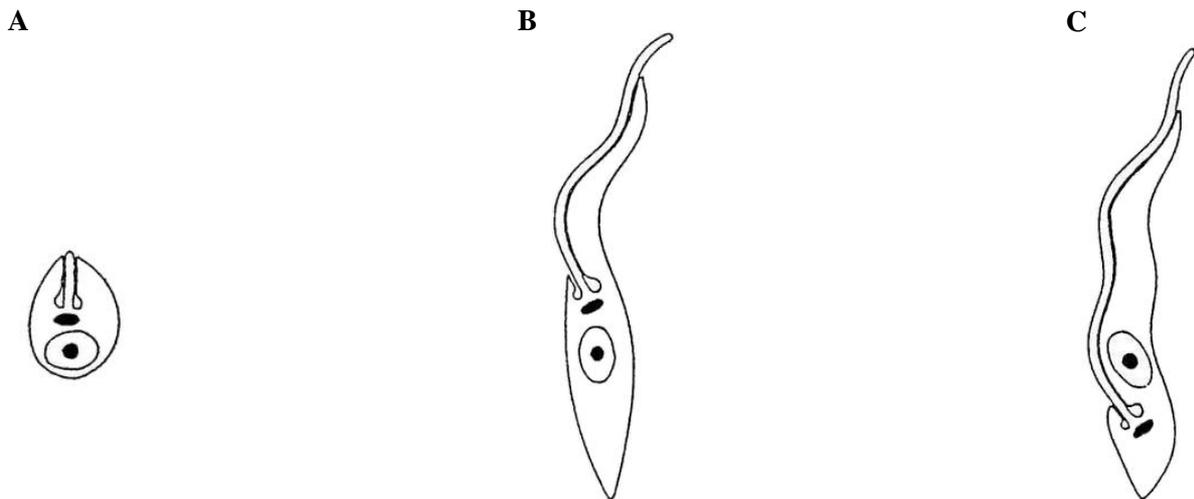


Figure 2 : Représentation schématique des principales morphologies acquises par *T. cruzi* au cours de son cycle cellulaire [Illustrations utilisées avec l'autorisation de Paola Minoprio]. (A) Amastigote, où l'on remarque la diminution de la taille du flagelle jusqu'à la réduction complète de sa partie extracellulaire. (B) Épimastigote. (C) Trypomastigote métacyclique, où l'on remarque que le kinétoplaste a migré vers la partie antérieure de la cellule.

1.3. Cycle de vie de *Trypanosoma cruzi*

La survie de *T. cruzi* dépend du succès du déroulement de son cycle parasitaire. Celui-ci est basé sur sa transmission entre deux types d'hôtes, l'un vertébré (incluant l'homme) et l'autre invertébré (les triatomés) ; ainsi que sur sa capacité à coloniser deux environnements très différents : l'intestin des insectes et le cytoplasme des cellules hôtes chez les vertébrés.

T. cruzi infecte les triatomés vecteurs lorsque ceux-ci ingèrent des trypomastigotes circulants dans le sang d'un vertébré infecté. Les trypomastigotes se différencient en épimastigotes au niveau de l'estomac de l'insecte (*via* des stades amastigotes et sphéromastigotes intermédiaires) et se multiplient sous cette forme par fission binaire longitudinale au niveau de l'intestin moyen riche en nutriments. Ces transformations opérées par les cellules parasites sont sous l'influence de certains monosaccharides et acides aminés des différentes portions du tube digestif de l'insecte. Les épimastigotes vont adhérer aux microvillosités formées par les cellules épithéliales digestives du triatome, et maintenir le développement d'une population qui infeste à vie l'insecte.

Une partie des épimastigotes migre au niveau du rectum du triatome (figure 3.A), où l'appauvrissement en sucre de l'environnement conduit à un allongement du corps cellulaire et du flagelle. Par ce dernier, les épimastigotes s'attachent à la cuticule cireuse du rectum et se différencient en trypomastigotes métacycliques (figure 3.B) suite à une étape de métacyclogénèse. Durant celle-ci, d'importants changements morphologiques et biologiques interviennent chez le parasite, avec un arrêt de son cycle cellulaire, un changement de son antigénicité, une diminution de son activité mitochondriale et l'acquisition de son infectivité pour les hôtes vertébrés. Les trypomastigotes métacycliques constituent donc la forme infestante du parasite et sont excrétés par le triatome dans ses fèces lorsque celui-ci défèque après un nouveau repas sanguin. Le triatome sera lui-même infectant environ quinze jours après s'être contaminé par *T. cruzi*.

Les trypomastigotes métacycliques de *T. cruzi* pénètrent leur hôte vertébré au travers du point de piqûre ou des muqueuses. L'hôte va s'infester lui-même en s'inoculant inconsciemment les trypomastigotes des excréments par grattage au niveau de la piqûre, mais aussi en portant ses doigts souillés au niveau des muqueuses saines de la cavité orale ou des conjonctives. Les trypomastigotes métacycliques sont capables de parasiter une grande variété de cellules nucléées chez les vertébrés (figure 3.C et 3.D). L'invasion de ces dernières par le parasite est assurée par l'un de ces trois mécanismes (non exclusifs) : effraction de la

membrane plasmique de la cellule hôte suite à la pression exercée par la motilité du parasite, recrutement de lysosomes de la cellule hôte et création d'un compartiment vacuolaire au point d'attache du parasite, et endocytose du parasite médiée par les filaments d'actine du cytosquelette de la cellule hôte. Une fois dans la vacuole parasitophore, l'acidification de celle-ci va provoquer la différenciation des trypomastigotes en amastigotes (raccourcissement du corps cellulaire et du flagelle) et activer une porine parasitaire qui va disloquer la membrane de la vacuole et permettre aux cellules parasites de s'échapper vers le cytoplasme de la cellule hôte. Les amastigotes de *T. cruzi* vont se répliquer à l'intérieur du cytoplasme. Une haute densité intracellulaire d'amastigotes conduit à un épuisement des réserves énergétiques dans le cytoplasme de la cellule hôte qui aboutit à une différenciation des amastigotes en trypomastigotes (via des stades morphologiques intermédiaires). Sous l'effet du nombre de parasites qu'elle héberge, la cellule hôte éclate ensuite en libérant les trypomastigotes, qui peuvent infecter les cellules voisines ou atteindre la circulation sanguine périphérique et être potentiellement ingérés par un nouveau triatome sain, complétant ainsi le cycle parasitaire (figure 4) [2].

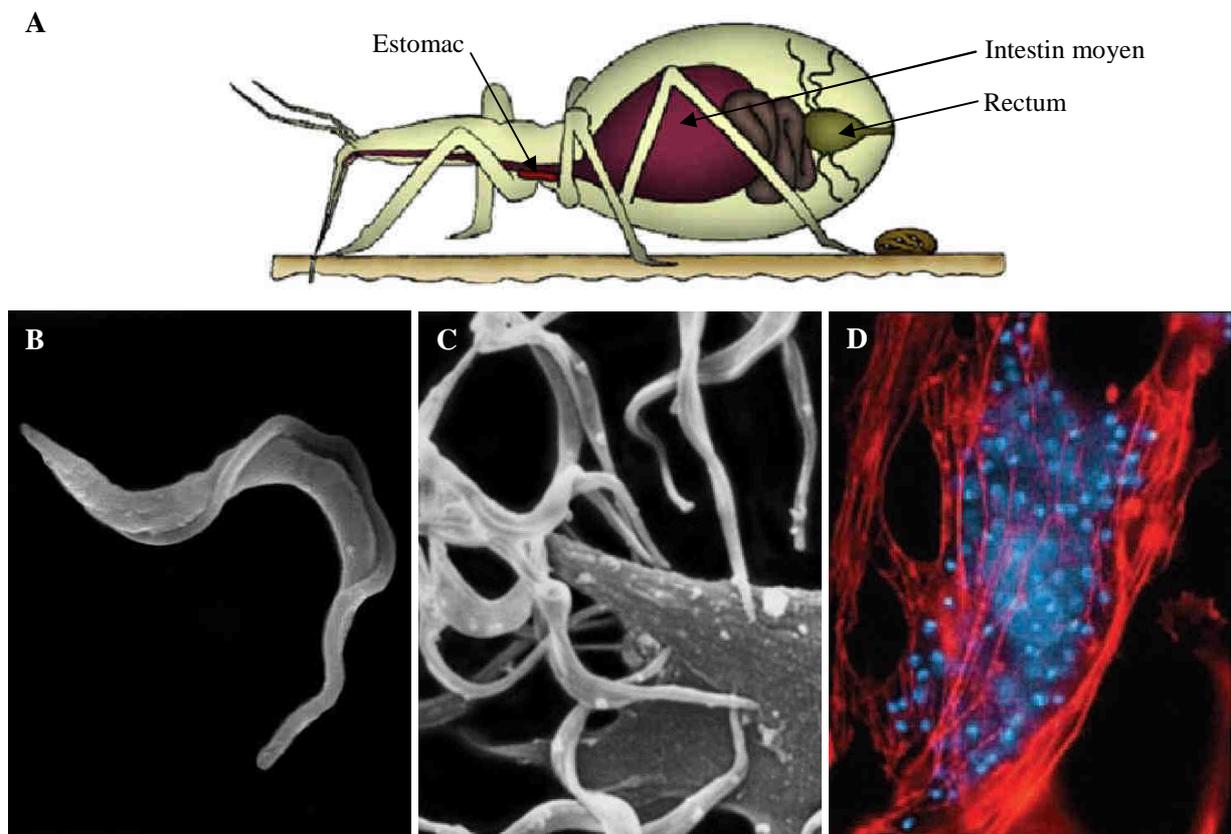


Figure 3 : Différenciation de *T. cruzi* en trypomastigote métacyclique et invasion des cellules de l'hôte vertébré. (A) Représentation schématique du tube digestif d'un triatome [4]. (B) *T. cruzi* sous forme trypomastigote métacyclique, microscopie électronique. (C) Invasion d'un cardiomyocyte par des trypomastigotes, microscopie électronique. (D) Cardiomyocyte (myofibrilles en rouge) infesté par des amastigotes (noyaux en bleu) observé par microscopie optique en fluorescence [Illustrations utilisées avec l'autorisation de Paola Minoprio].

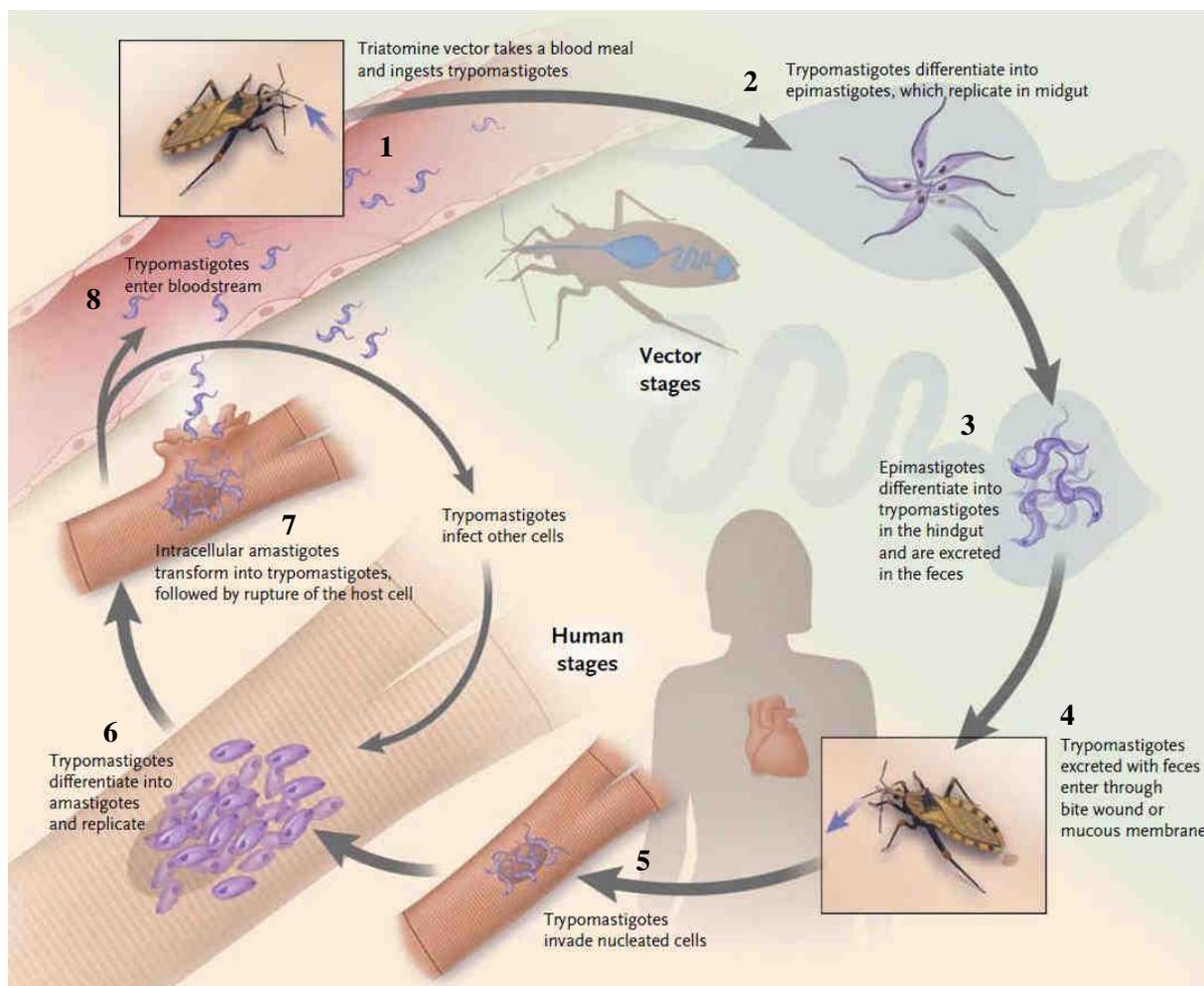


Figure 4 : Cycle de vie parasitaire de *T. cruzi*, incluant l'homme en tant qu'hôte vertébré [5]. (1) Le triatome s'infeste par des trypomastigotes circulant lors d'un repas sanguin sur son hôte vertébré infecté par *T. cruzi*. (2) Les trypomastigotes se différencient en épimastigotes, forme sous laquelle ils se multiplient au niveau de l'intestin moyen de l'insecte. (3) Les épimastigotes migrent vers l'intestin postérieur et s'y différencient en trypomastigotes métacycliques. (4) Les trypomastigotes métacycliques sont excrétés lorsque l'insecte défèque, et infectent l'hôte vertébré en passant à travers la peau lésée au point de piqûre ou directement au niveau d'une muqueuse (notamment oculaire). (5) Les trypomastigotes envahissent presque tous les types cellulaires de l'hôte vertébré. (6) Les trypomastigotes se transforment en amastigotes à l'intérieur des cellules, dans la vacuole parasitophore, et se multiplient. (7) Les amastigotes intracellulaires se transforment à leur tour en trypomastigotes, qui sont libérés à l'extérieur de la cellule après que la membrane de celle-ci se soit rompue sous l'effet du nombre de parasites intracellulaires. Les trypomastigotes libérés infectent ensuite les cellules voisines. (8) Certains trypomastigotes atteignent la circulation sanguine où ils infecteront de nouveau un triatome si ce dernier les aspire au cours d'un repas sanguin.

1.4. Importance de la diversité génétique de *Trypanosoma cruzi*

T. cruzi est caractérisé par une hétérogénéité et une plasticité biologique extraordinaires, dues à une diversité génétique importante. Les populations de *T. cruzi* sont multiclonaux, et actuellement classées en six groupes (de I à VI) correspondant chacun à un génotype bien précis. Ces différents génotypes de *T. cruzi* sont associés à des répartitions géographiques, des associations écologiques, et des cycles de transmission vectorielle qui leur sont propres, et semblent être impliqués dans les différents types de manifestations cliniques de la maladie.

Géographiquement, *T. cruzi* I prédomine dans les cycles de transmission sylvatique de toutes les régions d'endémie, mais est également transmis au sein des cycles domestiques des pays endémiques du Nord de l'Amazone. En revanche *T. cruzi* II, V, et VI sont beaucoup plus communs dans les cycles de transmission domestique des pays du cône Sud (figure 5) [6, 7], où ils semblent avoir acquis une certaine résistance aux médicaments trypanocides [8]. La distribution géographique de ces trois derniers génotypes coïncide aussi avec celle des cas de syndromes digestifs chroniques de l'infection à *T. cruzi*, et le génotype V semble davantage incriminé dans les cas de transmission materno-fœtale du parasite.

Ces divers génotypes correspondent donc à des phénotypes distincts du parasite qui traduisent une variation importante des propriétés biologiques, du comportement, et de la virulence des différentes souches, bien qu'aucun marqueur génétique expliquant ces différences n'ait encore été identifié [6].

L'étude des effets de cette diversité génétique est très complexe, mais essentielle dans le domaine de la recherche biomédicale, car elle influence non seulement la pathogénèse de la maladie et l'efficacité des médicaments trypanocides, mais également la sensibilité et la spécificité des principaux tests de diagnostic biologique utilisés, et complexifie la mise au point d'un vaccin.

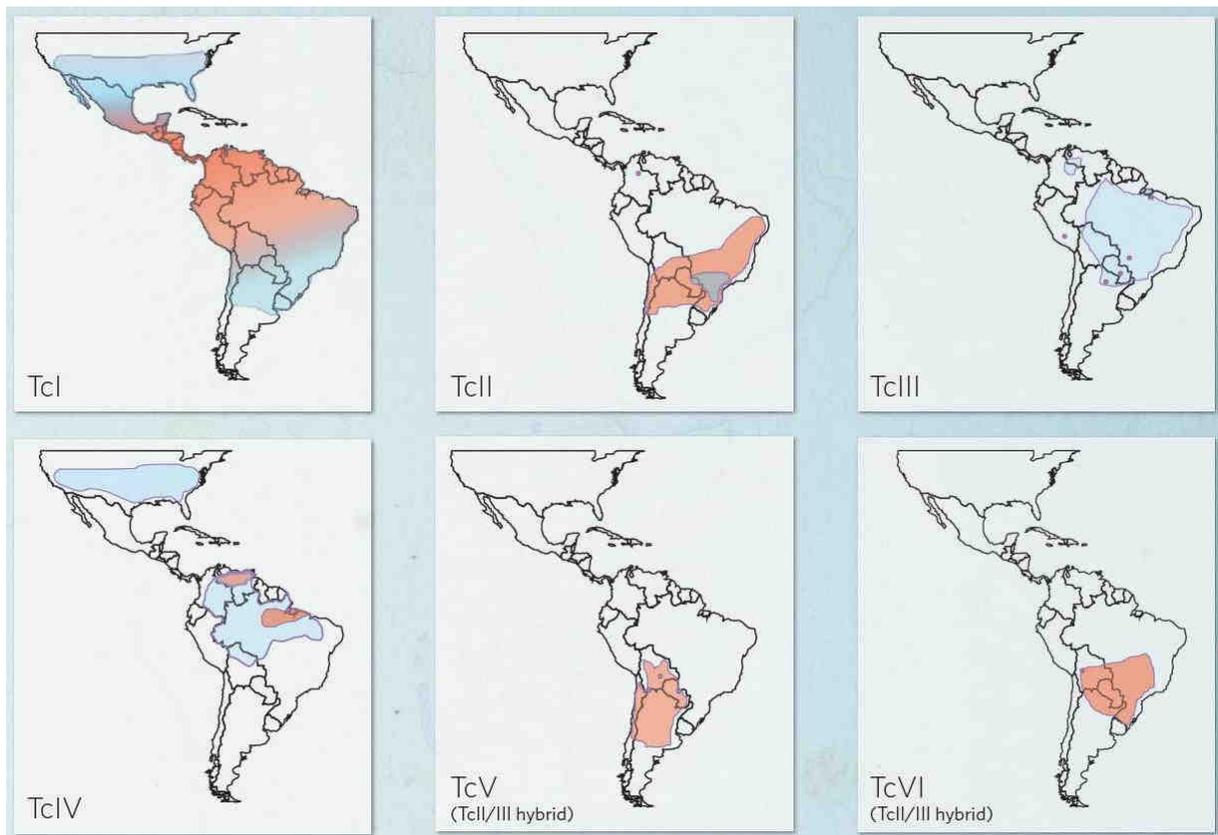


Figure 5 : Répartition géographique des différents génotypes de *T. cruzi* dans les régions d'endémie [7]. La couleur rouge est associée à une transmission domestique de *T. cruzi*, alors que la couleur bleue est associée à une transmission en milieu sauvage principalement selvatique.

1.5. Mécanismes de transmission de *Trypanosoma cruzi*

1.5.1. Transmission vectorielle

Le cycle de transmission ancestral de *T. cruzi* qui a précédé la transmission vectorielle existe toujours dans les environnements forestiers tropicaux depuis l'origine du parasite. Celui-ci s'y serait dispersé *via* les urines et les sécrétions des glandes annales des opossums, qui auraient alors contaminé indirectement d'autres espèces animales. Les triatomés qui se nourrissent du sang de vertébrés se sont introduits bien plus tard dans ce cycle suite à une longue adaptation, en s'infectant par le parasite lors de leurs repas sanguins et en déposant avec leurs déjections des formes infestantes de *T. cruzi* sur des vertébrés non infectés par le parasite.

La transmission vectorielle est aujourd'hui le principal mécanisme de diffusion de la maladie de Chagas, et fait intervenir les insectes vecteurs hématophages (les triatomés), le parasite (*T. cruzi*), et ses réservoirs (les mammifères) (figure 6), au sein de trois cycles pouvant se chevaucher : selvatique, péri-domestique, et domestique.

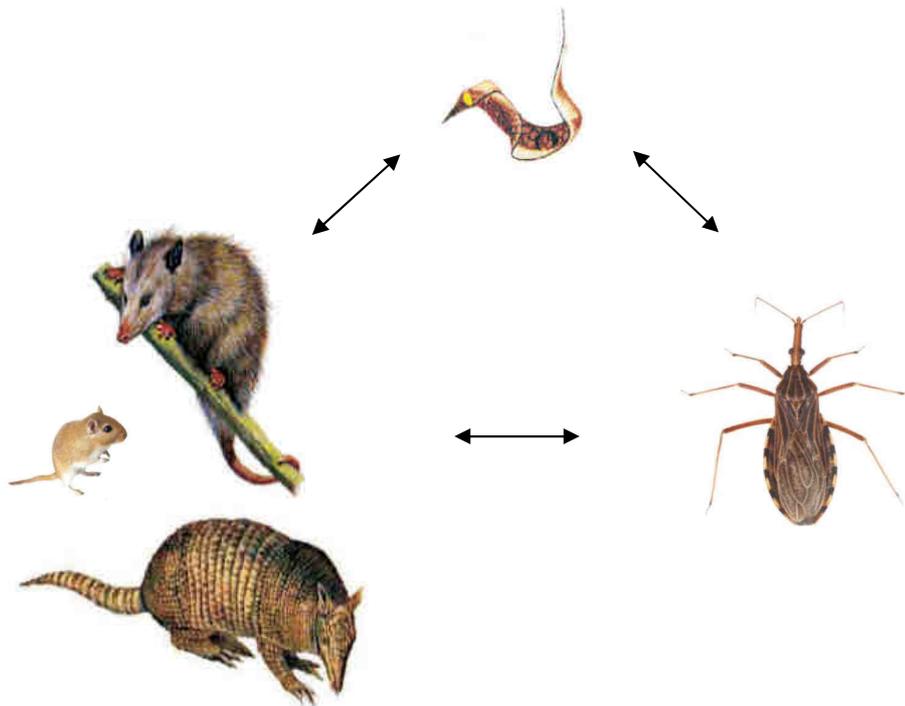


Figure 6 : Acteurs de la transmission vectorielle de *T. cruzi*. Quel que soit le cycle, la transmission vectorielle fait intervenir un réservoir d'hôtes vertébrés sauvages ou domestiques, le parasite, et les triatomés vecteurs.

1.5.1.1. Cycle selvatique

Le cycle de transmission selvatique de *T. cruzi* n'inclut que les animaux sauvages constituant son réservoir. L'homme n'est qu'un hôte accidentel. *T. cruzi* a été jusqu'à aujourd'hui retrouvé chez plus d'une centaine d'espèces de mammifères sauvages (figure 7) qui constituent aujourd'hui son immense réservoir, parmi lesquelles : les opossums, les singes, les paresseux, les tatous, les rongeurs, les chauve-souris... On suppose que tous ces animaux tolèrent mieux l'infection à *T. cruzi*, même si aucune étude de morbi-mortalité n'a été réalisée sur les hôtes vertébrés sauvages. L'incroyable plasticité biologique de *T. cruzi* lui permet théoriquement d'infecter et d'accomplir son cycle chez toutes les espèces de mammifères. Cependant, *T. cruzi* n'infeste pas les oiseaux et les reptiles (leur système du complément lyse les cellules parasitaires), mais a tout de même été retrouvé chez certains lézards et amphibiens, au sein d'un cycle excluant la présence de tout mammifère mais impliquant des triatomés.

Cette transmission selvatique persiste aujourd'hui dans les zones sauvages, avec les caractéristiques épidémiologiques d'une zoonose, sans qu'elle ne semble affecter l'insecte vecteur ou le mammifère, ce qui suggère qu'un équilibre résultant de longues périodes d'adaptation et de coévolution entre le parasite et ses différents hôtes s'est installé [9].



Figure 7 : Mammifères sauvages hôtes de *T. cruzi* [4]. (A) *Didelphis albiventris*, l'opossum à ventre blanc. (B) *Euphratus sexcinctus*, le tatou à six bandes. (C) *Leontopithecus rosalia*, le tamarin lion doré.

La transmission du parasite a lieu au sein des niches écologiques occupées par les mammifères réservoirs de *T. cruzi*. Le succès de l'établissement du cycle dépend essentiellement de la capacité des triatomés à coloniser l'environnement de vie des hôtes vertébrés, notamment leurs nids.

1.5.1.2. Cycle péri-domestique

Le cycle péri-domestique est une simple extension des acteurs du cycle selvatique, mammifères réservoirs ou triatomés, dans l'environnement de vie de l'homme. Ce cycle ne dépend pas du type d'habitation puisque quelle que soit sa qualité il se déroule au niveau de ses alentours.

Les mammifères de la faune sauvage environnante sont attirés jusqu'aux maisons à la recherche de nourriture, comme celle que les habitants conservent pour leur propre consommation ou pour alimenter leurs animaux. Les triatomés sont eux attirés par la chaleur et la lumière que dégagent les logements humains, mais aussi lorsqu'ils sont en quête de nourriture. La destruction par l'homme de l'environnement sauvage naturel perturbe complètement l'écosystème et est un catalyseur puissant de la migration d'acteurs du cycle selvatique, surtout des triatomés, vers les habitations où abondent les animaux domestiques concentrés dans des structures faciles d'accès telles que les poulaillers ou les clapiers.

Il s'établit alors un équilibre naturel où certaines espèces de triatomés établissent leurs colonies aux alentours des habitations humaines, et où s'opère une conversion des animaux domestiques en nouveau réservoir de *T. cruzi* dans cet environnement, à partir des triatomés et/ou des animaux sauvages infectés du cycle selvatique. Ce réservoir est principalement composé des chiens, des chats, des rats, des souris, des cochons d'Inde, de lapins, et dans une moindre mesure des porcins, bovins, et ovins. Bien que réfractaires à

l'infection par *T. cruzi*, les volailles tiennent malgré tout un rôle écologique important dans les cycles de transmission péri-domestique et domestique, car elles permettent au vecteur de s'alimenter et donc de se maintenir dans l'environnement de vie de l'homme.

L'implantation des habitations humaines dans des régions déboisées à proximité d'un environnement sauvage ainsi que la promiscuité existante entre les nombreux animaux domestiques et l'homme sont favorables à l'établissement d'un cycle péri-domestique de transmission vectorielle de *T. cruzi*.

1.5.1.3. Cycle domestique

Contrairement aux autres maladies vectorielles, la grande majorité des cas de transmission de la maladie de Chagas a lieu à l'intérieur des habitations humaines, où le vecteur de la maladie établit des colonies. Les matériaux naturels utilisés pour construire ces maisons rudimentaires et la précarité des populations exposées sont les facteurs essentiels expliquant l'établissement d'une transmission intradomiciliaire du parasite. Dans ce cycle, le réservoir est constitué des mêmes animaux domestiques que dans le cycle péri-domestique, mais l'homme devient en plus lui-même un réservoir de *T. cruzi*.

Malheureusement, dans beaucoup de régions d'endémie, les populations humaines n'associent pas la présence des triatomes dans leurs habitations comme un danger.

1.5.2. Transmission materno-fœtale

La transmission materno-fœtale de *T. cruzi*, ou infection congénitale, inclut la transmission transplacentaire hématogène pré-natale *in utero*, et la transmission péri-natale pendant la délivrance, de parasites vivants persistants chez le nouveau-né après sa naissance.

Le taux de transmission est défini comme étant le nombre de cas congénitaux / le nombre de femmes enceintes d'un hôpital, d'une région, ou d'un pays. Ce taux varie de 1 à 12 % selon les études et les régions, mais semble en moyenne relativement plus élevé en Bolivie avec une transmission congénitale de *T. cruzi* atteignant 6 % des femmes enceintes [10, 11]. Ces variations peuvent provenir de plusieurs facteurs tels que la souche du parasite, le statut immunitaire des femmes, ou les différences de méthodologie dans le diagnostic de ces cas congénitaux.

Ce mécanisme de transmission a également émergé dans les pays non endémiques accueillant les migrants d'Amérique latine.

1.5.3. Transmission transfusionnelle et transplantationnelle

Cette voie de transmission est la principale (avant la transmission congénitale) dans les zones urbaines des pays endémiques et dans les pays non endémiques du parasite et de son vecteur. *T. cruzi* peut persister dans tous les produits dérivés du sang, à 4°C, et ce, jusqu'à 250 jours. Le risque de développer une infection chronique à *T. cruzi* après avoir été transfusé par une unité de sang issue d'un donneur infecté est de 10 à 20 %, et dépend de plusieurs paramètres, notamment la concentration de parasites dans le sang du donneur, la fraction sanguine transfusée (le risque semble en effet être plus élevé lors de la transfusion de plaquettes), et peut-être même le génotype du parasite. [12, 13].

La transmission du parasite est également possible suite à la greffe d'une moëlle osseuse ou d'un organe provenant d'un donneur infecté [14, 15, 16]. Ce risque de transmission en dehors des régions endémiques du globe a sensiblement augmenté avec les importantes migrations de populations latino-américaines vers les pays occidentaux.

1.5.4. Transmission orale

L'ingestion du parasite sous sa forme trypomastigote peut transmettre la maladie de Chagas. Cette voie de transmission est hautement infective et provoque généralement un tableau clinique sévère associé à de forts taux de mortalité.

Longtemps méconnue et sous-estimée, la transmission orale de *T. cruzi* est d'un point de vue écologique extrêmement importante dans le maintien de son cycle selvatique, car certains hôtes vertébrés dont se nourrissent les triatomes peuvent eux-mêmes être insectivores. Ainsi, les marsupiaux, primates, rongeurs ou édentés peuvent se contaminer par le parasite en mangeant des triatomes infectés [17]. L'ingestion orale est donc même très certainement le mécanisme de transmission ancestral de *T. cruzi* aux mammifères, en consommant des plantes et des fruits souillés par les sécrétions des opossums, ou pour les prédateurs en se nourrissant d'animaux infectés.

On sait également que certaines communautés humaines, notamment en Bolivie, consomment les triatomes dans des breuvages rituels fortifiants. Cet insecte omniprésent dans l'environnement de vie de certaines populations occupe en effet une place importante dans leurs croyances. Plusieurs épidémies ont aussi eu lieu ces dernières années au Brésil, dans des régions pourtant dénuées d'infestation domiciliaire par les triatomes, à partir de jus de fruits frais (notamment l'açaï, fruit tropical récolté dans les palmiers) contaminés par les déjections des vecteurs de *T. cruzi*, mais également à partir de viande crue parasitée [18].

1.5.5. Autres mécanismes de transmission

Bien qu'anecdotiques, d'autres mécanismes présentent réellement un risque de transmission de *T. cruzi* à l'homme et méritent d'être cités, parmi lesquels : l'échange de seringues contaminées par *T. cruzi* entre toxicomanes qui permet la transmission directe du parasite par voie veineuse et concerne principalement les quartiers pauvres des métropoles sudaméricaines, ainsi que les accidents d'exposition au laboratoire dont certains chercheurs travaillant sur le parasite ont déjà été victimes.

2. Les insectes vecteurs : la sous-famille des *Triatominae*

2.1. Taxonomie, origine, et évolution de la famille des *Reduviidae*

Les réduves, punaises* de la très ancienne famille des *Reduviidae*, font partie de l'embranchement des arthropodes dans le règne animal, et appartiennent à l'ordre *Hemiptera*** [19]. L'émergence des insectes hémiptères durant le Paléozoïque, il y a 360 millions d'années, est survenue après des changements radicaux à l'échelle planétaire. L'augmentation du taux atmosphérique d'oxygène qui conduisit à une modification environnementale majeure permit notamment le développement des plantes à systèmes vasculaires, assurant ainsi l'agrandissement de la taille des végétaux grâce à la circulation de leur sève. Suite à l'apparition de cette nouvelle flore terrestre, certains insectes se sont adaptés et spécialisés dans la succion de la sève par le développement de pièces buccales spécifiques constituées d'une pompe reliée à un proboscis (figure 8.A). Celles-ci ont alors formé un nouveau mécanisme d'échange et de transmission de macromolécules et de microorganismes entre les êtres vivants [20].

Les premiers individus de la famille des *Reduviidae* appartenaient à ces insectes phytophages. À partir de ceux-ci se sont différenciées d'autres espèces de réduves, dont certaines ont acquis un caractère entomophage permanent en se nourrissant exclusivement de l'hémolymphe d'autres insectes. Les espèces hématophages de *Reduviidae* forment la sous-famille des *Triatominae*, ou triatomes. Les premières sont apparues il y a environ 100 millions d'années et dérivent très probablement des réduves entomophages. Plusieurs éléments permettent en effet de penser que l'hématophagie est une caractéristique récemment acquise sur l'échelle de l'évolution des *Reduviidae*. D'abord, il existe une grande ressemblance morphologique entre les triatomes et les réduves entomophages, notamment au niveau de leurs pièces buccales (figures 8.B et 8.C), ensuite, la piqûre de certaines espèces de triatomes reste douloureuse ce qui signifie qu'elles ne sont pas encore parfaitement adaptées à l'hématophagie sur des hôtes vertébrés, et enfin, certaines espèces peuvent encore se nourrir et accomplir leurs cycles de développement sur des invertébrés, exactement comme les réduves entomophages. Ces observations portées sur des espèces actuelles de triatomes

* Le nom bien connu de ces insectes provient du latin « *putidus nasus* » et fait allusion à l'odeur nauséabonde qu'ils dégagent. La famille des *Reduviidae* ne déroge pas à cette caractéristique.

** Les hémiptères forment un ordre caractérisé par des insectes possédant deux paires d'ailes dont la paire antérieure est durcie et cornée (élytre), des antennes longues, et des pièces buccales piqueuses avec un long rostre sans palpes maxillaires et labiaux. Les insectes de cet ordre sont hémimétaboles, ce qui signifie qu'il n'y a pas de stade de développement immobile entre la larve et l'adulte.

illustrent le processus même d'évolution vers l'hématophagie et semblent donc indiquer que certaines de ces espèces sont toujours en cours d'acquisition de ce caractère [21].

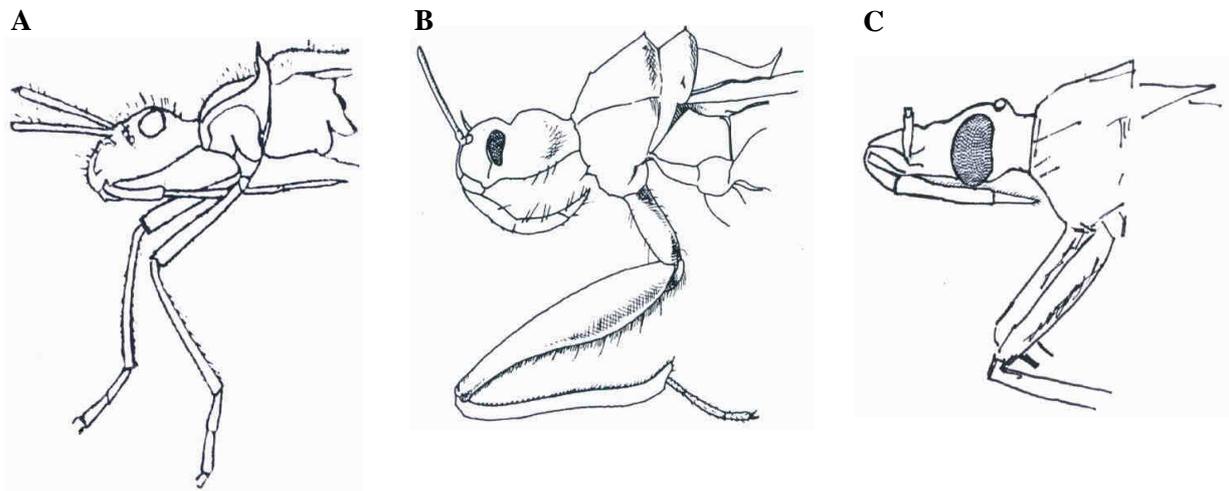


Figure 8 : Schéma général des différentes morphologies retrouvées parmi les réduves selon leur régime alimentaire [19]. La forme du rostre (ou proboscis) au niveau de la tête varie selon que l'espèce de réduve soit phytophage (A), entomophage (B), ou bien hématophage (C). Le rostre des réduves phytophages est droit, comporte 4 segments, et dépasse la paire de pattes avant lorsqu'il est au repos. Les réduves entomophages et hématophages possèdent chacune un rostre constitué de 3 segments ne dépassant pas les pattes avant. Cependant, le rostre des *Triatominae* n'est pas incurvé.

Il est important de souligner que cette classification basée sur des ressemblances morphologiques et comportementales ne reflète pas la proximité phylogénétique des espèces qui composent la sous-famille des *Triatominae* [22]. Celle-ci est en effet polyphylétique, ce qui signifie que les espèces de réduves qui la composent n'ont pas hérité le caractère hématophage qu'elles partagent d'un même ancêtre commun. En d'autres termes, l'hématophagie est un caractère acquis indépendamment par plusieurs espèces de triatomes dans un même type d'environnement, à différents moments ou dans différentes zones géographiques. La formation de cette clade par la communauté scientifique permet donc surtout de regrouper les espèces de triatomes présentant ce même caractère adaptatif issu d'une convergence évolutive, mais pas d'une hérédité génétique.

Parmi les 24 sous-familles de *Reduviidae*, seule celle des *Triatominae* possède un régime hématophage obligatoire. Les triatomes comptent 18 genres différents répartis dans 6 tribus (tableau I) [23]. Actuellement, environ 140 espèces distinctes de triatomes sont connues, mais à l'instar de nombreuses autres familles d'insectes, de nouvelles espèces continuent d'être découvertes [17]. L'immense majorité des triatomes est endémique des Amériques, néanmoins, on dénombre la présence de 13 espèces en Asie du Sud-Est, et d'une autre espèce en Afrique. On suppose, au vu de leur parenté génétique avec *Triatoma rubrofasciata* (espèce

sudaméricaine), que celles-ci sont issues de l'importation de cette espèce par les rats de la navigation maritime à partir du XVII^{ème} siècle [24]. Fort heureusement, cette espèce est rarement infectée par *T. cruzi*, et la seule espèce de triatomes retrouvée en Afrique ne s'est pas disséminée dans les régions rurales de ce continent, où les matériaux de construction des habitations sont similaires à ceux qu'affectionnent les triatomes en Amérique du Sud [17].

Trois genres de triatomes jouent un rôle majeur dans la transmission de la maladie de Chagas : le genre *Rhodnius*, le genre *Triatoma*, et le genre *Panstrongylus*.

Tableau I : Tribus et genres appartenant à la sous-famille des *Triatominae* [23].

Tribus	Genres
<i>Alberproseniini</i>	<i>Alberprosenia</i>
<i>Bolboderini</i>	<i>Belminus</i> <i>Bolbodera</i> <i>Microtriatoma</i> <i>Parabelminus</i>
<i>Cavernicolini</i>	<i>Cavernicola</i>
<i>Linshcosteini</i>	<i>Linshcosteus</i>
<i>Rhodniini</i>	<i>Psammolestes</i> <i>Rhodnius</i>
<i>Triatomini</i>	<i>Dipetalogaster</i> <i>Eratyrus</i> <i>Hermanlenticia</i> <i>Meccus</i> <i>Mepraia</i> <i>Nesotriatoma</i> <i>Panstrongylus</i> <i>Paratriatoma</i> <i>Triatoma</i>

2.2. Morphologie des *Triatominae*

La structure générale du corps des triatomines ne diffère pas significativement de celle des autres réduves. Contrairement aux nymphes, les adultes possèdent des ocelles*, des organes génitaux externes bien développés, ainsi que des ailes (figure 9.A). Les triatomines possèdent une taille variable. Les adultes ont une longueur d'en moyenne 2,4 cm qui varie fortement selon l'espèce. Ainsi, la plus grande espèce de triatome se nomme *Dipetalogaster maximus* et peut atteindre 4,4 cm de long pour une largeur abdominale de 1,5 cm, alors que la plus petite espèce, *Alberprosenia goyovargasi* ne mesure seulement que 0,5 cm de long. L'élevage en laboratoire a néanmoins montré que la quantité de nourriture disponible pour les nymphes influe sur leur taille une fois adulte.

Avec une certaine expérience, la plupart des espèces de triatomines peuvent être distinguées selon les motifs colorés qu'elles arborent. Le corps est généralement noir ou brun, parsemé de couleurs allant du jaune clair à différentes teintes de rouge, voire même de vert. Ces éléments bigarrés peuvent être présents sur n'importe quelle zone du corps de l'insecte, bien qu'ils soient préférentiellement situés sur les expansions abdominales appelées connexives, et sont très importants du point de vue de la classification systématique de ces espèces. Néanmoins, la variation inter-individuelle de la localisation de ces couleurs au sein d'une même espèce peut vite complexifier leur reconnaissance et leur classement. Les yeux restent quant à eux de couleur noire. La texture de leur cuticule (ou tégument) peut être lisse, rugueuse, granuleuse, ou tuberculée (pour la plupart), et celle-ci porte des soies variées en longueur et en nombre selon les espèces. Là encore, ces caractères, principalement observables au niveau de la tête, du prothorax, des pattes, et des antennes, vont permettre de différencier certaines espèces de triatomines.

La tête jouit d'une grande mobilité grâce à un cou la reliant au thorax. Elle est d'une forme convexe et en moyenne trois fois plus longue que la largeur des yeux. La tête est divisée en deux parties : la région *post*-oculaire et la région *ante*-oculaire. Le ratio de longueur de ces deux parties est utilisé à des fins taxonomiques. Le labre**, à la base du rostre, est triangulaire et sa forme varie légèrement selon les différents genres. Les tubercules antennifères sont situés sur les faces latérales de la tête de l'insecte, et leur position par

* Un ocelle est un œil simple situé sur le front de certains insectes, à proximité des yeux composés par lesquels la plupart des insectes peuvent observer leur environnement. Bien qu'ils puissent distinguer le clair du sombre, les images qu'ils représentent sont d'un point de vue optique très inférieures à celles perçues grâce aux yeux composés.

** Lèvre supérieure et première pièce buccale chez les insectes.

rapport au bord antérieur des yeux et de l'extrémité de la tête (figure 9.B) fournit une indication précieuse permettant de différencier les trois principaux genres de triatomes vecteurs de la maladie de Chagas (figure 9.D). Les antennes sont constituées de quatre articles séparés par de petits nodules, et dont les longueurs relatives sont également utilisées en taxonomie. Les deux premiers articles sont relativement gros par rapport aux deux derniers beaucoup plus filiformes.

Les triatomes possèdent deux paires d'ailes. Les ailes antérieures, associées aux mésothorax, sont nommées hémélytre^{*}, du fait qu'elles ne soient que partiellement coriaces à leur base. Les ailes postérieures sont des appendices du métathorax couvertes au repos par l'hémélytre, et entièrement membraneuses. L'hémélytre est divisée en trois parties distinctes : le corium, large et hautement sclérifié à la base, puis le clavus, plus étroit, corné sur sa portion basale et membraneux sur sa portion apicale, et enfin une grande surface apicale fragile constituant la membrane (figures 9 bis.A et 9 bis.B). L'inervation de ces deux paires d'ailes est uniforme chez les triatomes. En vol, l'hémélytre et les ailes postérieures sont fermement attachés entre eux par un coaptor, mécanisme de couplage des ailes observé chez la plupart des hémiptères.

Les pattes des triatomes ont une structure normalement constituée, avec les segments classiques retrouvés chez les insectes : coxa à la base, puis trochanter, fémur, tibia et tarse terminal portant des griffes. L'abdomen est de forme ovoïde, strié transversalement sur sa face ventrale, constitué par des plaques au niveau dorsal, des structures connexivales latérales, et divisé en onze segments. Les connexives sont des pièces anatomiques qui permettent aux triatomes d'augmenter le volume de leur abdomen en le dilatant pour ingérer le maximum de sang, ce qui leur donne un aspect gonflé après chaque succion (figures 9 bis.C et 11.C). Leur mécanisme varie selon les espèces de triatomes. Les segments VIII et IX appartiennent aux parties externes de l'appareil génital, tandis que les segments X et XI constituent l'anus de l'insecte. Il existe un dimorphisme sexuel chez les triatomes. Les femelles sont généralement plus larges et se distinguent également par leur extrémité abdominale pointue ou tronquée contrastant avec l'extrémité arrondie de leurs homologues mâles, dont l'appareil génital est entièrement situé au niveau ventral (figures 9 bis.D et 9 bis.E). En revanche, l'appareil génital des femelles est uniforme entre les espèces de triatomes, contrairement aux mâles, dont les structures phalliques ont une grande importance taxonomique.

* L'élytre forme deux ailes antérieures partiellement ou totalement sclérifiées, qui recouvrent au repos les ailes postérieures de certains insectes, à la façon d'un étui.

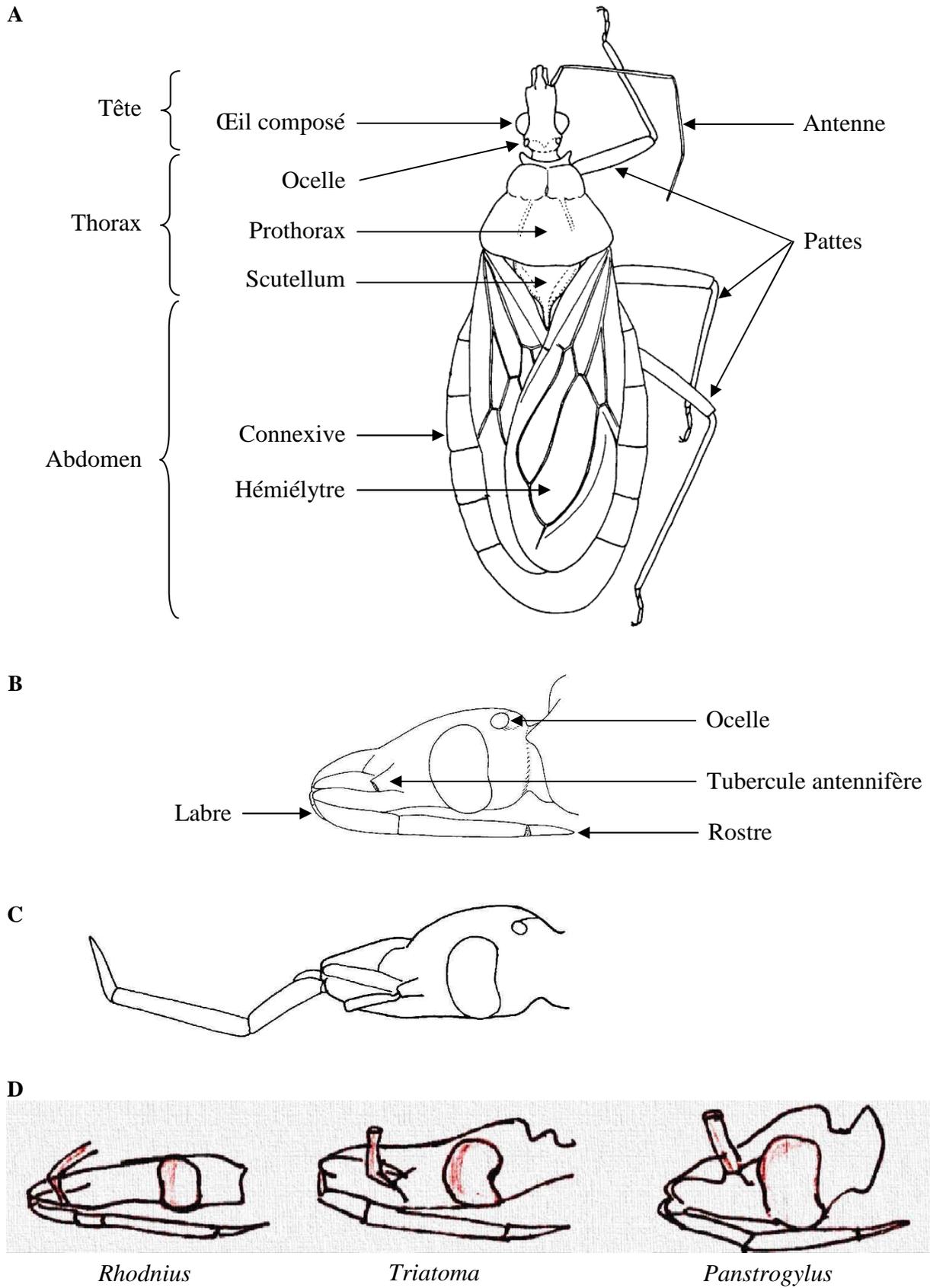


Figure 9 : Morphologie des triatomés [19]. (A) Schéma général du corps d'un triatome, vue dorsale. (B) Tête d'un triatome avec son rostre de trois segments au repos, vue latérale. (C) Tête d'un triatome avec son rostre en extension, position typique lors de la succion, vue latérale. (D) L'implantation des antennes par rapport aux yeux permet de distinguer facilement les trois principaux genres de triatomés vecteurs de la maladie de Chagas.

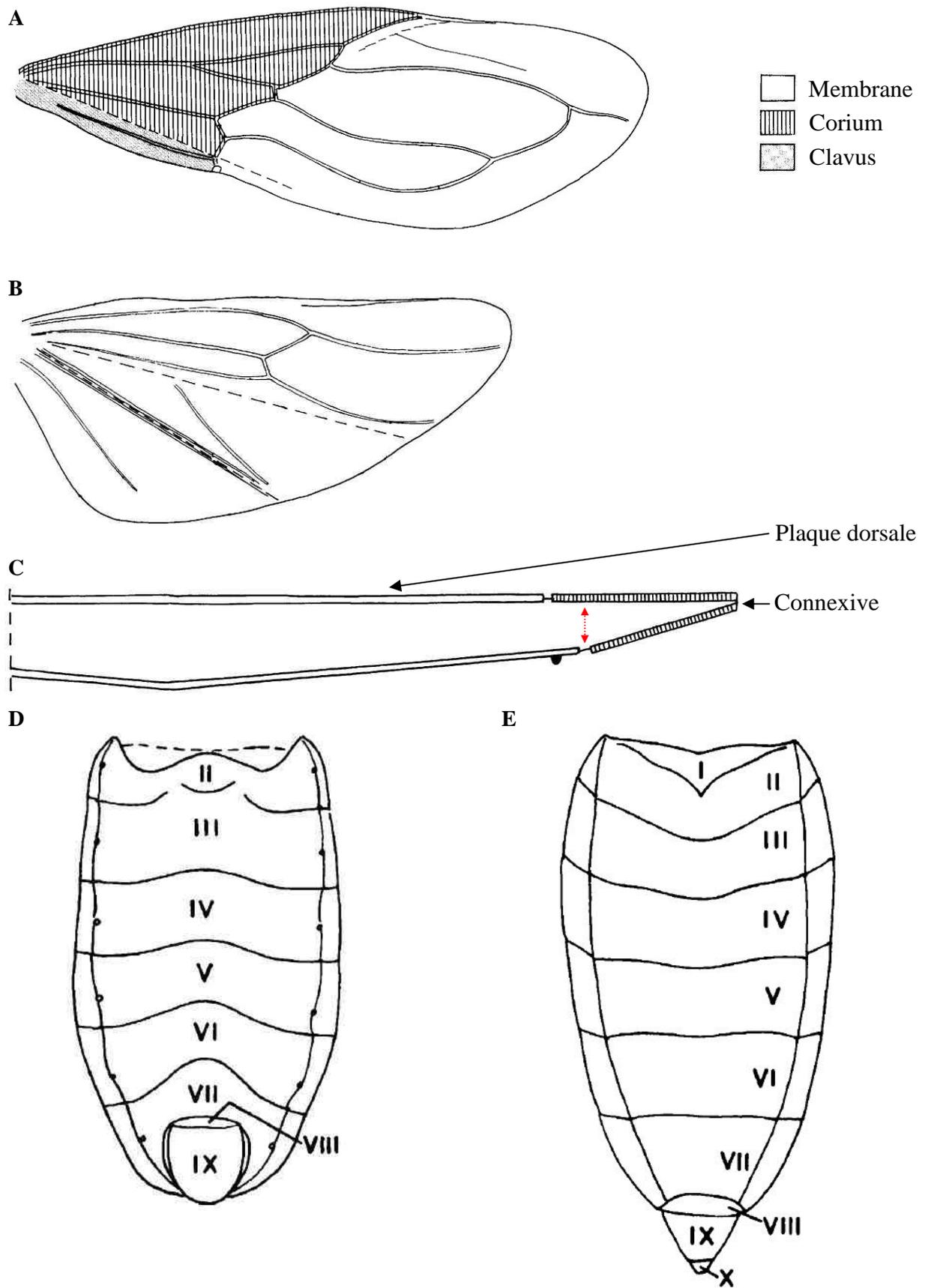


Figure 9 bis : Morphologie des triatomines (suite) [19]. (A) Hémélytre droit de triatome, vue dorsale. (B) Aile postérieure droite de triatome, vue dorsale. (C) Structure connexivale (rayée sur le schéma) des triatomines adultes du genre *Eratyrus*, *Triatoma*, et *Panstrogylus*, vue en section transversale. Par effet mécanique dû au sang absorbé, cette pièce anatomique augmente le volume de l'abdomen (flèche rouge sur le schéma). (D) Abdomen de triatome mâle, vue ventrale. (E) Abdomen de triatome femelle, vue dorsale.

2.3. Aspects biologiques et comportementaux des *Triatominae*

Les réduves de la sous-famille des *Triatominae* sont des vecteurs tout à fait atypiques dans le monde vivant car ils peuvent transmettre deux espèces parasites différentes du genre *Trypanosoma* par deux modes de transmission distincts. La première, *T. cruzi*, transmise passivement par ses déjections et à l'origine de la maladie de Chagas, et la seconde, *T. rangeli*, transmise activement par la salive du vecteur lors de la piqûre [25], qui n'est pas considérée comme pathogène pour l'homme mais est en revanche mortelle pour les triatomes. Cette espèce de trypanosome a donc un rôle écologique important dans la régulation des populations naturelles de ces insectes. Toutes les espèces de triatomes peuvent transmettre *T. cruzi* [26].

Un triatome adulte peut vivre une à deux années selon l'espèce. Une seule femelle pond approximativement 10 œufs par semaine, soit entre 500 et 1000 au cours de sa vie. Ceux-ci vont éclore au bout de 18 à 28 jours pour libérer une nymphe de premier stade. Il existe cinq stades de développement nymphéaux (figure 10) à la suite desquels l'insecte atteint le stade adulte après la mue imaginale. Ce stade final de développement est aussi appelé imago. La durée totale du cycle biologique des triatomes, temps nécessaire pour que l'œuf donne un individu adulte, varie de 150 à 300 jours selon l'espèce. Cette durée dépend également des ressources alimentaires disponibles et du climat environnant.



Figure 10 : Nymphes de *Triatoma infestans* [27]. Avant d'atteindre leur forme adulte sexuée et ailée, toutes les espèces de triatomes se développent au cours d'un cycle biologique comportant cinq stades différents de nymphes.

Les triatomes sont des insectes au régime hématophage obligatoire qui entretiennent une relation de dépendance vis-à-vis de leurs sources de nourriture, principalement les oiseaux et les mammifères, plus rarement les reptiles ou les amphibiens. Pour toutes les espèces de triatomes, les individus des cinq stades de nymphes et des deux sexes ont besoin du sang de vertébrés pour achever leurs cycles car chaque mue nécessite un repas sanguin complet. Cette dépendance à l'égard de leurs hôtes a considérablement influencé la biologie et le comportement des triatomes au cours de leur évolution, ainsi que les niches écologiques qu'ils occupent. Le principal habitat des triatomes se situe à l'intérieur ou à proximité des refuges, terriers, et nids d'animaux sauvages, tels que les marsupiaux, les édentés, les rongeurs, les fauves, les chauves-souris et les oiseaux. Dans la nature ces insectes sont donc fréquemment nichés au niveau des racines exposées des arbres, sous l'écorce des troncs d'arbre tombés, dans les arbres creux, ou bien encore à la cime des arbres, notamment au niveau des feuilles des palmiers. Les triatomes peuvent aussi être retrouvés dans un environnement rocheux, où ils se nourrissent sur de petits rongeurs ou des lézards. Certaines espèces de triatomes ont même développé une préférence pour un hôte et un écotopie bien spécifiques. Beaucoup d'espèces attirées par l'environnement de vie rural de l'homme riche en animaux domestiques se sont aussi adaptées à ce type de milieu anthropique. On les retrouve alors au niveau des corrals, écuries, enclos, clapiers, et poulaillers. Mais l'habitat le plus important du point de vue de l'épidémiologie de la maladie de Chagas est l'habitation humaine elle-même, spécialement les huttes typiques des régions rurales construites en boue séchée, en bois, et en feuilles de palmes où les triatomes trouvent chaleur, nourriture, obscurité, et abris dans les anfractuosités des murs. Les habitudes de vie des triatomes ont ainsi amené à les classer empiriquement en plusieurs catégories que sont : les triatomes selvatiques et domestiques, avec une catégorie intermédiaire dite péri-domestique correspondant à des espèces opportunistes attirées par la lumière des habitations et la concentration d'animaux domestiques, mais ne colonisant pas encore directement les maisons [19].

Les triatomes sont des insectes aux mœurs nocturnes du fait de leur photophobie, mais il existe néanmoins des espèces pour lesquelles vivre à la lumière du jour ne pose aucun problème, cette règle n'est donc pas absolue. Ils prennent préférentiellement leur repas sanguin sur un individu endormi au niveau de zones où la peau est découverte, après s'être laissés tomber sur son corps ou bien être grimpés sur lui. Ces insectes utilisent peu leurs ailes, et s'envolent quasi-exclusivement lorsqu'ils y sont contraints, ce qui est le cas lorsqu'ils n'ont plus de nourriture en quantité suffisante à leur portée [28]. Les adultes vont alors se disperser

en volant et se diriger vers de nouveaux hôtes grâce à leur capacité à détecter le dioxyde de carbone et la chaleur que ceux-ci libèrent [29], mais aussi l'acide lactique présent dans leur sueur [30]. Dans le cas des espèces domiciliées, celles-ci ne manquent en général pas de nourriture au vu de la densité d'hôtes vivant dans les habitations rurales (humains, mais aussi chiens et chats...), ils n'ont donc aucune raison de les quitter. La dispersion peut cependant être passive, d'abord par l'importation directe de triatomes présents dans les matériaux de construction naturels utilisés pour bâtir certaines habitations, comme les feuilles de palmes, mais également par le transport vers d'autres régions, à partir d'un environnement humain infesté, de mobilier ou de vêtements abritant l'insecte et ses oeufs. Il a aussi été démontré que les oiseaux sauvages et les volailles peuvent transporter à leur insu des œufs et des jeunes nymphes dans leur plumage, et ainsi les disperser lors de leurs migrations ou de leurs voyages [19].

Selon l'espèce et le stade de développement du triatome, un repas sanguin complet dure de 15 à 30 minutes. L'insecte se contamine par *T. cruzi* lors de la succion du sang d'un hôte infecté, et deviendra lui-même infectant pour ses hôtes en 10 à 30 jours. Leur piqûre est généralement indolore [31] et le triatome va déféquer sur l'hôte pendant ou après son repas sanguin afin d'éliminer ses fluides superflus et réussir à se déplacer une fois gonflé de sang (figure 11). Néanmoins, cette piqûre induit une réaction allergique locale qui stimule une vasodilatation facilitant la succion du sang, mais qui provoque aussi par la suite une démangeaison au niveau de la peau de l'hôte entraînant une inoculation des formes infectantes de *T. cruzi* à travers le site de piqûre du triatome [32]. Le temps de défécation dépend des espèces de triatomes et de l'importance du repas sanguin. Plus celui-ci sera volumineux, plus l'espèce de triatome va déféquer rapidement [33] et donc augmenter la probabilité de déposer ses excréments infectés par *T. cruzi* sur l'hôte. Une fois gorgés de sang, les triatomes peuvent résister à des périodes de jeûne prolongées, pouvant durer jusqu'à plusieurs mois. Cette capacité est importante car elle signifie qu'ils peuvent persister dans une maison temporairement inhabitée et reconstituer le nombre d'individus de la colonie une fois des habitants installés de nouveau.

Il a été observé que les nymphes de triatomes de stades précoces peuvent adopter une attitude de cleptohématophagie, en s'alimentant directement sur l'abdomen de leurs congénères plus âgés en train ou venant de prendre un repas sanguin. Ce comportement altruiste n'affecte en rien ces derniers et préserve ainsi les stades les plus jeunes, plus vulnérables aux prédateurs dans la nature. La coprophagie, absorption des excréments d'un

triatome par l'un de ses congénères, a aussi été noté, mais uniquement dans des conditions nutritionnelles défavorables. Par l'intermédiaire de ces deux comportements visant à assurer la survie du groupe, le trypanosome peut passer d'un insecte à l'autre sans que celui-ci entre en contact avec un hôte vertébré infecté. Il n'existe pas de transmission transovarienne de *T. cruzi* d'une génération d'insecte à l'autre [31]. Cependant, une fois contracté, tout comme chez ses hôtes vertébrés, le parasite demeure à vie dans l'insecte vecteur, et peut même survivre dans un triatome mort. Chez *T. infestans* par exemple, *T. cruzi* peut survivre 8 jours à 26°C et jusqu'à 60 jours à 5°C. En milieu selvatique, le pourcentage de triatomes infectés par *T. cruzi* est en moyenne de 20 %, mais en milieu domestique, ce taux peut dépasser les 75 %, du fait de la promiscuité entre les triatomes et les hôtes vertébrés infectés depuis leur plus jeune âge [19].



Figure 11 : Triatome adulte de l'espèce *Rhodnius prolixus* sur un hôte humain [Martin Dohrn, Science Photo Library]. (A et B) Avant la succion du sang de l'hôte, le triatome est plat et fin. (C) Une fois son repas sanguin terminé, le triatome est gonflé de sang et défèque sur l'hôte à proximité du point de piqûre.

Tous ces facteurs biologiques et comportementaux sont d'une grande importance du point de vue de l'épidémiologie de la trypanosomiase américaine, car ils sont à l'origine des écotopes variés occupés par les triatomes, et leur confèrent une prédisposition naturelle à l'adaptation aux environnements humains péri-domestiques et domestiques. Le comportement des triatomes leur a valu de nombreux surnoms auprès des populations vivant au contact de ces insectes, parmi lesquels : « *vinchuca*^{*} » en Argentine et en Bolivie, « *barbeiro*^{**} » au Brésil, « *pito*^{***} » en Colombie, « *chirimacha*^{****} » au Pérou, ou encore « *kissing bug*^{*****} » et « *assassine bug*^{*****} » aux États-Unis.

* Nom populaire donné à *T. infestans* parmi les populations de la vallée andine, issu du langage quechua hérité des incas, plus précisément du terme « *wihchukuy* » signifiant littéralement « *qui se laisse tomber* ».

** « *barbier* » en portugais, en référence au fait que les triatomes piquent préférentiellement au niveau du visage, zone du corps plus accessible la nuit car généralement non couverte.

*** « *siffler* » en espagnol, par rapport au son que certaines espèces émettent en volant.

**** « *qui n'aime pas le froid* » en quechua.

***** Ces dénominations, dignes d'un film à sensation hollywoodien, peuvent toutes deux se traduire par : « *punaise au baiser mortel* ».

2.4. Principales espèces vectrices de *Trypanosoma cruzi* chez l'homme

Toutes les espèces de triatomes sont potentiellement vectrices de *T. cruzi*, mais la transmission à l'homme requiert tout de même des conditions bien précises que peu d'espèces remplissent. La plupart des 140 espèces de triatomes occupent des écotopes selvatiques. Pour passer du stade de vecteur potentiel à celui de vecteur effectif de la maladie de Chagas à l'homme, une espèce de triatome doit :

- Pouvoir s'adapter à l'environnement de vie humain,
- Posséder un haut degré d'anthropophilie, ce qui veut dire qu'elle doit préférer se nourrir sur l'homme plutôt que sur ses animaux domestiques,
- Avoir un laps de temps de défécation court une fois son repas sanguin commencé,
- Une distribution géographique large [19].

Il existe seulement quelques espèces douées de telles aptitudes, et ce sont celles-ci qui ont donné à la maladie de Chagas le caractère endémique que nous lui connaissons aujourd'hui. Le vecteur par excellence de la maladie de Chagas chez l'homme est *Triatoma infestans*, suivi de *Rhodnius prolixus* et *Triatoma dimidiata*. Ces espèces peuvent former des colonies prospères, avec parfois des centaines d'individus dans une seule habitation [17]. Si les vecteurs du genre *Rhodnius* préfèrent nicher dans les toits construits en feuille de palmes, ceux du genre *Triatoma* aiment se loger dans les murs de terre séchée et les toits en paille et en tuiles. Ces espèces sont désormais étroitement associées au milieu de vie de l'homme, et possèdent un haut degré d'anthropophilie. Elles défèquent sur leur hôte dans les dix minutes suivant le début de la succion [34], ce qui augmente le risque de transmission de *T. cruzi* et fait de ces espèces d'excellentes vectrices de la trypanosomiase humaine américaine.

2.4.1. *Triatoma infestans* (figure 13.A)

La répartition géographique de *T. infestans* est certainement la plus étendue de toutes les espèces de triatomes. Bien que celle-ci ait diminué suite à la campagne d'éradication lancée par l'Initiative des pays du Cône Sud (InCoSur), elle reste néanmoins très bien implantée dans les habitations et environnements péridomiciliaires ruraux d'Argentine, de Bolivie, du Paraguay, et du Pérou (figure 12). En plus de son haut degré d'anthropophilie, cette espèce se nourrit plus vite et plus abondamment que les autres, sa colonie grandit donc plus rapidement et va déplacer les autres espèces qui pourraient vivre dans une même habitation [35, 36]. La grande capacité de *T. infestans* à exploiter les ressources sanguines à sa disposition lui a assuré une dispersion prospère sans précédent dans tous les pays du Cône

Sud américain. On considère que l'espèce *T. infestans* est originaire des hauts plateaux andins situés au niveau de l'actuelle Bolivie, où elle vivait dans les terriers des mammifères terrestres sur lesquels elle se nourrissait et entretenait un cycle de transmission de *T. cruzi*. Cette espèce de triatome se trouve être la plus ancienne à s'être adaptée à l'environnement de vie humain, et donc la première à avoir développé une anthropophilie quasi-exclusive.

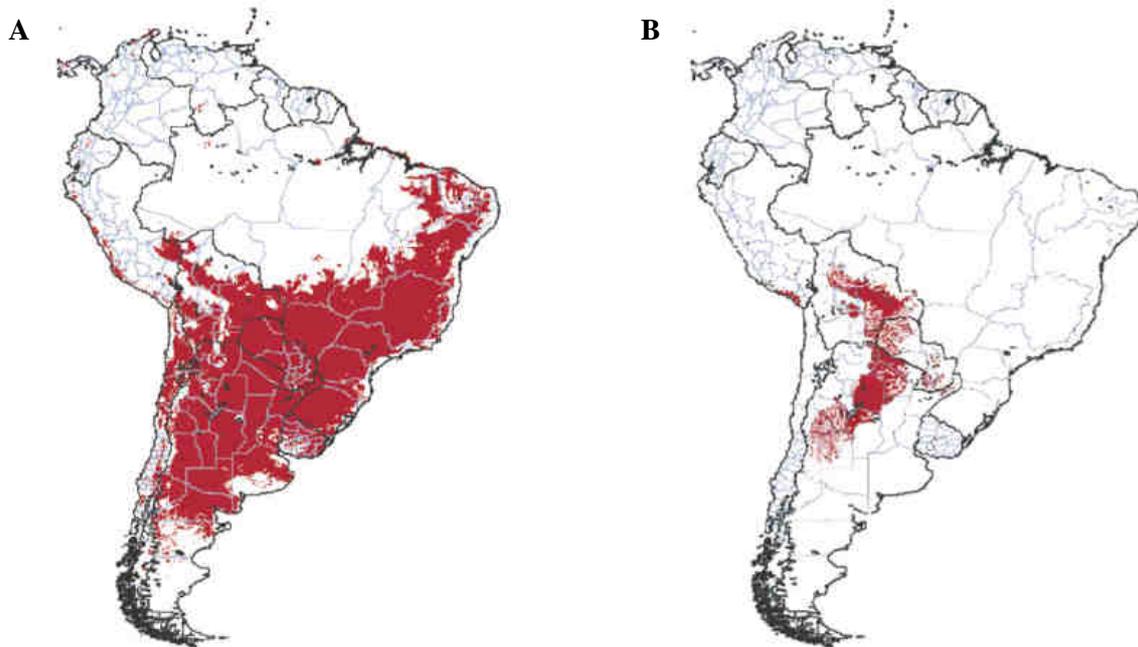


Figure 12 : Effet des campagnes d'éradication des triatomes sur la répartition géographique de *T. infestans* [36]. (A) Étendue maximale de l'aire géographique de distribution de *T. infestans*, vers la fin des années 50. (B) Estimation de l'aire géographique de distribution de *T. infestans* en 2006.

2.4.2. *Rhodnius prolixus* (figure 13.B)

Le genre *Rhodnius* comporte majoritairement des espèces arboricoles qui affectionnent particulièrement les palmiers où elles se nourrissent sur les oiseaux et les opossums. De ce fait, l'espèce *R. prolixus* s'est domiciliée en passant des palmiers aux toits des huttes construits en feuilles de palmes [19]. Elle est endémique du Nord de la forêt amazonienne, recouvrant l'Équateur, la Colombie, le Venezuela, et les Guyanes, à partir de laquelle elle s'est dispersée aux pays de l'Amérique Centrale, où elle n'est retrouvée qu'à l'état domestique. Il est très important de noter que cette espèce peut indifféremment vivre dans un écosystème selvatique ou anthropique. Les forêts des pays endémiques de cette espèce constituent donc un foyer d'infestation ou de ré-infestation perpétuel de l'habitat humain rural.

2.4.3. *Triatoma dimidiata* (figure 13.C)

D'origine centraméricaine, *T. dimidiata* est un autre vecteur important de la maladie de Chagas dans plusieurs pays d'Amérique Centrale, particulièrement le Honduras, le Guatemala, le Nicaragua, le Sud du Mexique, ainsi qu'en Colombie, en Équateur, et au Pérou, pays d'Amérique du Sud vers lesquels il s'est dispersé par la suite. À l'instar de *R. prolixus*, cette espèce peut aussi vivre dans des écotopes variés incluant des environnements selvatiques, péri-domestiques, et domestiques. Des migrations saisonnières régulières de cette espèce à partir de foyers selvatiques ont été observées dans l'état mexicain du Yucatán. Elles pourraient expliquer la ré-infestation continue des habitations d'Amérique Centrale par *T. dimidiata* et l'échec des programmes de contrôle dans cette région [37].

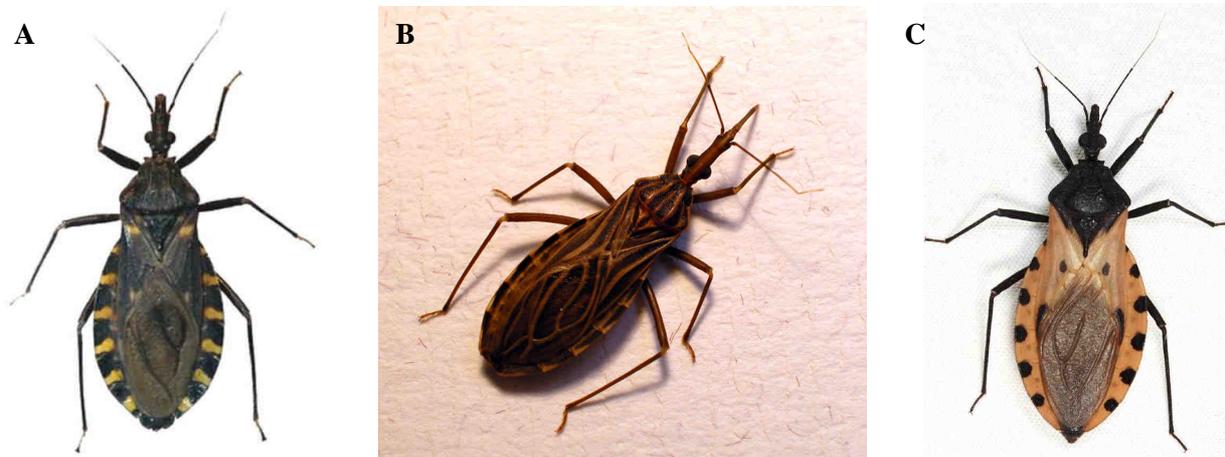


Figure 13 : Triatomines adultes des principales espèces vectrices de la maladie de Chagas. (A) *Triatoma infestans*. (B) *Rhodnius prolixus*. (C) *Triatoma dimidiata*.

2.4.4. Autres espèces vectrices

En plus des trois principaux vecteurs étendus géographiquement, il existe d'autres espèces ayant une importance épidémiologique considérable, bien que leur répartition tende à être plus localisée (figure 14). On peut notamment citer *Panstrongylus megistus*, *Triatoma sordida*, et *Triatoma brasiliensis*. Ces espèces du bassin amazonien sont en quelque sorte en voie de domiciliation de par le chevauchement des cycles de transmission sauvage et intradomestique pour lequel elles ont déjà été incriminées. Elles maintiennent des populations selvatiques importantes pouvant aisément ré-infester l'habitat humain.

D'une manière plus générale, bien que le contact des espèces selvatiques avec l'homme et ses animaux domestiques n'est que potentiel, il ne faut pas ignorer la possibilité d'une future occupation de niches péri-domestiques et domestiques par pratiquement n'importe laquelle de ces espèces. La colonisation de l'habitat humain par d'autres espèces

doit donc être anticipée, particulièrement lorsque l'homme crée de nouvelles niches écologiques en colonisant des zones auparavant sauvages, ou lors de la libération de niches écologiques suite à une désinsectisation (pas nécessairement contre les triatomes, mais aussi contre les insectes d'autres maladies vectorielles transmissibles) [19].

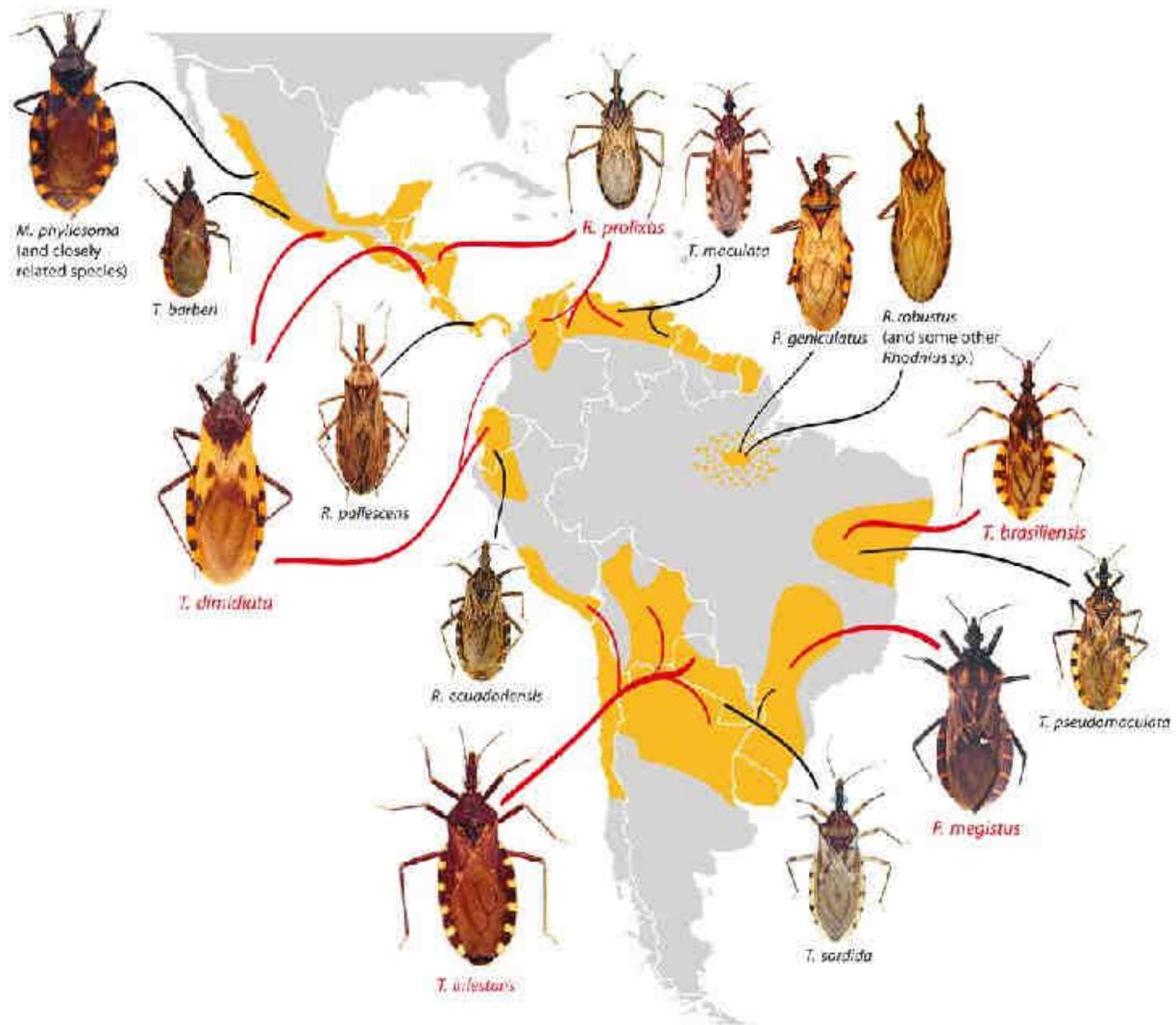


Figure 14 : Répartition actuellement connue des principaux triatomes vecteurs de la maladie de Chagas en Amérique Centrale et en Amérique du Sud [38]. Les principales espèces impliquées dans des cycles intradomiciliaires sont *R. prolixus*, *T. dimidiata*, et *T. infestans*. *P. megistus* et *T. brasiliensis* sont des vecteurs domestiques occasionnels. Les autres espèces sont davantage impliquées dans des phénomènes de ré-infestation de l'environnement péri-domiciliaire lorsqu'une niche écologique est libérée par l'éradication de colonies de triatomes domiciliés.

2.5. Lutte antivectorielle

En ce début de XXI^{ème} siècle, il a été estimé que 80 % des cas de maladie de Chagas sont toujours dus à la transmission vectorielle intradomiciliaire de *T. cruzi* par les triatomes [39]. La lutte contre le vecteur de cette parasitose est donc un enjeu majeur du contrôle à grande échelle de la trypanosomiase humaine américaine. La stratégie théoriquement suivie par les pays d'endémie combine traitement insecticide des habitations, vigilance entomologique, et amélioration de l'environnement de vie des populations exposées.

2.5.1. Phases de contrôle de la maladie de Chagas

Des chercheurs de l'OMS et de l'OPS ont établi un plan centré sur la lutte antivectorielle devant servir de ligne directrice aux gouvernements des pays endémiques afin qu'ils parviennent à un contrôle de la maladie de Chagas [36]. Ils développent cette stratégie en trois phases dont la réalisation consécutive de chacune d'elle est indispensable à la réussite du plan :

Phase 1 :

- Élimination de toutes les populations de triatomes domestiques existantes. Cette élimination peut requérir un ou deux traitements insecticides conçus pour traiter toutes les maisons des localités infestées par *T. infestans* ou *R. prolixus*, ou ciblant uniquement celles dont l'infestation par d'autres vecteurs a été confirmée.
- Organisation de réseaux de surveillance basés sur les communautés. Leurs membres doivent reporter la présence d'infestations domestiques résiduelles (ou nouvelles) à un poste local de bénévoles, qui devra le déclarer aux autorités de santé locales, qui procéderont à une confirmation entomologique et à l'obtention d'un accord écrit du propriétaire de l'habitation pour intervenir à l'aide d'insecticides.
- Amélioration et standardisation du dépistage des donneurs de sang (avec suivi clinique et conseils pour les individus infectés par *T. cruzi*).

Phase 2 :

- Maintien et soutien des réseaux de surveillance basés sur les communautés, avec des interventions sélectives menées par les autorités de santé locales.
- Développement des réseaux basés sur les communautés en tant que système de surveillance général relié aux infrastructures de santé des localités (principalement les hôpitaux).

- Examen parasitologique du sang de tous les cas fébriles (combiné à des techniques d'hémoconcentration lorsque cela est possible) pour le diagnostic des nouvelles infections à *T. cruzi* et leur traitement spécifique immédiat.
- Encouragement des équipes universitaires sur le terrain pour mener à bien des projets de recherche visant à évaluer les progrès du système de contrôle de la maladie de Chagas et à étudier la biologie des vecteurs non domiciliés dans les régions qui y sont exposées.

Phase 3 :

- Développement d'une base de données nationale pour la surveillance épidémiologique de la maladie de Chagas en utilisant des techniques de géolocalisation, avec déclaration obligatoire de tous les nouveaux cas d'infection et de toutes les populations de triatomes domestiques, péri-domestiques, et selvatiques détectées.
- Développement de petites «*forces de déploiement rapide*» constituées de professionnels hautement qualifiés capables d'intervenir en urgence pour éradiquer le vecteur dans n'importe quelle région du pays.

Si l'on se réfère à ces différentes phases et à la situation actuelle des pays endémiques, on estime que seule la phase 1 est relativement avancée dans la plupart de ces pays. L'unique pays ayant dépassé cette première phase et se dirigeant maintenant vers l'acquisition de la phase 2 est le Brésil. La phase 3 pour un contrôle total de la transmission de la maladie de Chagas n'est pas encore envisageable, pour aucun pays. Que ce soit l'investissement financier, politique, ou bien les difficultés rencontrées sur le terrain par les équipes de lutte antivectorielle, ce plan ne tient pas compte de plusieurs paramètres limitants.

2.5.2. Indicateurs entomologiques

Afin de quantifier l'infestation d'une habitation, d'un village, ou d'une zone géographique complète, plusieurs indicateurs entomologiques sont calculés (tableau II). Ces données permettent non-seulement d'évaluer la situation entomoépidémiologique sur le terrain afin de sélectionner les habitations devant être traitées, mais elles permettent également d'évaluer l'efficacité du traitement insecticide *a posteriori*, quelques mois plus tard.

Tableau II : Indicateurs entomologiques utilisés pour la planification et l'évaluation des mesures de contrôle vectoriel.

Infestation domiciliaire	$\frac{\text{Nombre d'unités domiciliaires infestées}}{\text{Nombre d'unités domiciliaires inspectées}} \times 100$
Infestation intradomiciliaire	$\frac{\text{Nombre d'unités intradomiciliaires infestées}}{\text{Nombre d'unités domiciliaires inspectées}} \times 100$
Infestation péri-domiciliaire	$\frac{\text{Nombre d'unités péri-domiciliaires infestées}}{\text{Nombre d'unités domiciliaires inspectées}} \times 100$
Dispersion	$\frac{\text{Nombre de localités infestées}}{\text{Nombre de localités inspectées}} \times 100$
Couverture de traitement	$\frac{\text{Nombre d'unités domiciliaires traitées}}{\text{Nombre d'unités domiciliaires présentes dans la zone à traiter}} \times 100$
Couverture d'évaluation	$\frac{\text{Nombre d'unités domiciliaires évaluées}}{\text{Nombre d'unités domiciliaires présentes dans la zone à évaluer}} \times 100$

2.5.3. Amélioration de l'habitat

La nature des matériaux de construction des habitations rurales sudaméricaines ainsi que l'environnement de vie riche en animaux domestiques sont propices à la colonisation domiciliaire des triatomes, et ont incontestablement joué un rôle majeur dans l'ampleur de l'endémie chagastique. L'amélioration des habitations et des conditions de vie des populations exposées est donc considérée comme la mesure la plus efficace et même indispensable à long terme pour espérer interrompre la transmission vectorielle de la maladie de Chagas [40]. L'accent est surtout mis sur le nettoyage des habitations, le remplissage régulier des fissures avec de la boue fraîche pour condamner leur accès aux triatomes, le changement des matériaux de constructions, notamment les matières végétales (bois, paille, et feuilles de palmiers), ainsi que l'aménagement de zones de vie distinctes pour les habitants et leurs animaux. Ces éléments sont les axes sur lesquels la communication médico-sociale se concentre.

Si le changement des matériaux et des méthodes de construction paraît simple en théorie, il est beaucoup plus difficile en pratique car il se heurte aux traditions et à l'identité culturelle de certaines populations, mais également à leur condition socio-économique qui

limite leur accès aux matériaux de construction qui empêcheraient la colonisation de leurs habitations par les triatomes.

2.5.4. Élimination par voie chimique

2.5.4.1. *Molécules utilisées*

Les molécules insecticides sont à la base des techniques de lutte antivectorielle par voie chimique. Celles utilisées pour éliminer les triatomes sont les mêmes que celles employées contre d'autres insectes vecteurs de maladies humaines ou contre les insectes nuisibles à l'agriculture. Leur spectre d'activité est généralement large et ils induisent tous une neurotoxicité paralysante mortelle sur l'insecte par simple contact ou ingestion.

Les substances organochlorées furent, durant les années cinquante, les premières à être employées en tant qu'insecticides, notamment le gamma-hexachlorocyclohexane (ou lindane) et le célèbre dichlorodiphényltrichloroéthane (ou DDT). Ces molécules altèrent le fonctionnement des canaux sodiques indispensables à la transmission de l'influx nerveux. Substances très stables et bioaccumulables, elles ont progressivement été remplacées par les carbamates et les organophosphates anticholinestérasiques* (malathion et fénitrothion) au cours des années soixante et soixante-dix. Ces derniers, à l'inverse des organochlorés, présentent une toxicité aiguë élevée mais une faible rémanence. Les organophosphates vont inhiber sélectivement l'acétylcholinestérase par phosphorylation de son site actif avec pour conséquences : une accumulation d'acétylcholine au niveau des terminaisons des fibres nerveuses post-ganglionnaires du système parasymphatique, des ganglions des systèmes parasymphatique et orthosymphatique, de la jonction neuromusculaire, et du système nerveux central. Leur liposolubilité importante leur permet de facilement pénétrer l'organisme des insectes, mais leur dégradation rapide dans l'environnement impose souvent la répétition des traitements pour assurer une protection durable des habitations.

Depuis les années quatre-vingt, les molécules utilisées sont les pyréthrinoïdes de synthèse, substances halogénées dérivées des fleurs de pyrèthre et de certains chrysanthèmes. Ces molécules ont permis de pallier aux phénomènes de résistance des insectes aux anciennes molécules, tout en présentant un meilleur rapport bénéfice (activité insecticide) / risque (toxicité chez l'homme) que les autres classes d'insecticides chimiques, avec une grande

* Le gaz sarin est un exemple d'organophosphoré tristement célèbre pour son utilisation comme gaz de combat. Bien qu'utilisés à des doses sublétales pour l'homme lors des traitements insecticides, ils présentent néanmoins de nombreux inconvénients liés à leurs précautions d'emploi durant la pulvérisation des habitations humaines exposées aux triatomes.

rémanence [41]. Les pyréthrinoïdes sont utilisés sous forme de poudre mouillable ou de suspension concentrée. Actuellement, les campagnes d'éradication sont basées sur l'emploi de cyano-pyréthrinoïdes (pyréthrinoïdes de 3^{ème} génération) : α -cyperméthrine, β -cyperméthrine, β -ciflutrine, deltaméthrine, et λ -cyhalothrine [42].

Idéalement, l'utilisation des insecticides doit être adaptée à la biologie et au comportement de chaque espèce de triatome, en les utilisant peu avant le début de leurs saisons de dispersion ou de reproduction intense [43].

2.5.4.2. Méthodes d'application

La facilité d'utilisation et d'application des traitements insecticides sont des facteurs importants dans la lutte antivectorielle sur le terrain. Depuis une vingtaine d'années, de nouvelles méthodes de désinsectisation ont été développées avec l'appui de l'OMS, parmi lesquelles des cartouches fumigènes en pots et des peintures incorporant des formulations permettant une libération prolongée d'insecticide.

Les formulations fumigènes se composent d'une cartouche jetable contenant un mélange fumigène solide et un flacon en plastique. Le solide fumigène contient de la β -cyperméthrine incorporée à un mélange assurant la stabilité de l'insecticide pour éviter sa dégradation chimique ou thermique durant la combustion fumigène. La chaleur produite lors de la combustion provoque la fusion du flacon plastique et la libération de dichlore et de la β -cyperméthrine sous forme de vapeurs gazeuses. Ces cartouches, plus faciles d'emploi, ont initialement été conçues pour être utilisées par les habitants et les membres des communautés dans le cadre de la phase de surveillance des plans de lutte, en vue d'assurer une élimination durable des triatomes [44]. Mais au vu de son efficacité, dans certains pays comme l'Argentine cette technique fait maintenant partie des méthodes recommandées pour traiter les habitations dès la phase initiale d'éradication du vecteur [42].

Concernant les peintures insecticides, plusieurs formulations à base de polymères organiques ont été développées et utilisées pour le contrôle vectoriel de la maladie de Chagas. Des essais sur le terrain avec une peinture sous forme d'émulsion de malathion et d'acétate de polyvinyle* ont montré l'efficacité prolongée de cette technique. Bien qu'onéreuse, cette méthode d'application d'insecticide est une option supplémentaire en cas d'échec de l'éradication par les autres techniques, car sa stabilité permet de préserver son activité

* Combiné à des solvants, l'acétate de polyvinyle est un polymère classiquement utilisé comme adhésif dans les peintures à séchage rapide.

insecticide plus longtemps que les autres formes de traitement plus conventionnelles, notamment au niveau des environnements péri-domestiques [45].

2.5.4.3. Résistances

L'usage intensif d'insecticides provoque une pression sélective très forte sur les insectes, ce qui induit l'émergence de populations résistantes. Plusieurs échecs des mesures d'éradication ont été signalés sur différentes espèces de triatomes, dans diverses régions sud-américaines, et avec différents insecticides [41, 46]. Les cas de résistance les plus préoccupants sont ceux concernant les pyréthrinoïdes, dont de nombreux ont été rapportés dans le Chaco, une zone géographique recouvrant principalement l'Argentine, la Bolivie, et la Paraguay [47, 48].

Pour l'instant, les seuls mécanismes de résistance envisagés semblent impliquer un changement de perméabilité de la cuticule des triatomes, une sur-expression de la monooxygénase (métabolisant les pyréthrinoïdes), et une désensibilisation des tissus nerveux des insectes [47, 49, 50].

L'étendue géographique de ces populations résistantes demeure méconnue, mais jusqu'à aujourd'hui, elles sont toujours présentes dans cette région sud-américaine. Néanmoins, certaines ont pu être éliminées dans une localité bolivienne grâce à l'utilisation de peintures à base d'organophosphates [51], ce qui laisse entrevoir un contrôle de ces populations si les moyens pour y parvenir sont accordés aux équipes de lutte antivectorielle.

2.5.5. Élimination par voie biologique

Jusqu'à aujourd'hui, seize agents pathogènes pour les triatomes ont été dénombrés, parmi lesquels des protozoaires (dont *T. rangeli*), des virus, et des champignons [52].

Un ascomycète, *Beauveria bassiana*, connu depuis 1835 chez le ver à soie, parasite de nombreux insectes. Il n'est pas considéré comme pathogène pour l'homme, mise à part l'éventuelle induction de phénomènes allergiques au niveau respiratoire par ses spores. Ce champignon se développe naturellement dans les sols de nombreuses régions du globe et la plupart des insectes terricoles possèdent des défenses naturelles suffisantes contre ce champignon, mais de nombreux insectes aériens, dont certains triatomes, y sont sensibles. Les spores de ce champignon vont germer sur le corps des insectes infectés, et pénétrer l'intérieur de leurs corps pour finalement les tuer. Cette maladie qu'il provoque chez les insectes est mieux connue sous le nom de « muscardine blanche ». Des populations de *T. infestans* naturellement infectées par ce champignon ont été découvertes en Argentine en

2005, et les isolats naturels de *B. bassiana* testés provoquaient en laboratoire 100 % de mortalité chez *T. infestans* [53].

En 1988, un nouveau virus retrouvé au niveau de l'appareil digestif de triatomas a été découvert. Ce *Triatoma* virus, de la famille des *Dicistroviridae*, est un virus à ARN simple brin non enveloppé retrouvé naturellement chez de nombreuses espèces de triatomas. Il se réplique dans les cellules intestinales des insectes, provoquant un retard dans leur développement, puis leur mort [54, 55].

Bien que ces agents biologiques soient hautement pathogènes pour les triatomas, ils ne sont pas encore intégrés en pratique aux méthodes des différents programmes de contrôle vectoriel. Le développement de nouvelles formulations permettant d'utiliser ces agents et d'appliquer cette approche originale reste difficile, mais pourrait être une alternative intéressante dans les zones possédant des populations de triatomas résistantes aux insecticides classiquement utilisés, afin de suppléer les méthodes d'éradications chimiques.

3. La trypanosomiase humaine américaine

3.1. Épidémiologie

Les estimations les plus récentes transmises par l'OPS font état d'environ 10 millions de personnes atteintes de la maladie de Chagas dans les Amériques, et au moins 100 millions vivant avec le risque d'être infectées par *T. cruzi*. Il est cependant important de rappeler que ces chiffres proviennent d'estimations nationales vraisemblablement en dessous de la réalité, puisque le seul moyen d'établir précisément combien de personnes sont atteintes serait de procéder à un diagnostic sérologique systématique de l'ensemble de la population, ce qui n'a jamais été réalisé.

Durant les 20 dernières années, plusieurs initiatives des pays des différentes régions d'Amérique latine ont amélioré le contrôle de la transmission vectorielle du parasite, mais ne l'ont pas totalement endiguée. Des efforts importants se sont aussi portés sur le dépistage des donneurs de sang par les établissements publics. Néanmoins, cette vigilance est insuffisante en Bolivie et au Mexique, où le contrôle des donneurs n'est pas systématique, et les banques de sang privées de nombreux pays d'endémie ne sont toujours pas contraintes d'effectuer ce dépistage. Suite au programme d'éradication vectorielle de l'InCoSur, la transmission vectorielle de la maladie par *T. infestans* a été interrompue en Uruguay en 1997, au Chili en 1999, et au Brésil en 2006, mais d'autres espèces de triatomes pouvant transmettre *T. cruzi* prospèrent dans ces régions et peuvent ré-infester les domiciles traités. D'une manière générale, d'importants foyers d'infestation domestique par les vecteurs de la maladie existent toujours en Amérique latine. La Bolivie possède le plus important taux de prévalence de l'infection humaine par *T. cruzi*, avec environ 20 % de sa population infectée par le parasite, et la transmission vectorielle a atteint les centres urbains comme Cochabamba [56]. Au total, 22 pays sont endémiques de la maladie de Chagas. Cependant, il existe plusieurs scénarios épidémiologiques différents selon les régions [57].

En Argentine, en Bolivie, au Brésil, au Chili, au Paraguay, au Pérou, et en Uruguay, il existe des cycles de transmission domestique, péri-domestique, et sauvage, avec des zones possédant des prévalences élevées d'infection humaine. Des atteintes cardiaques et digestives sont retrouvées parmi les malades chroniques de ces régions. En Colombie, au Costa Rica, en Équateur, au Guatemala, au Honduras, au Nicaragua, au Panama, et au Salvador, il existe également tous les types de cycles de transmission, mais les patients chroniques ne présentent

pas de formes digestives. Au Belize, dans les Guyanes, au Suriname, au Mexique, et aux États-Unis, la transmission vectorielle de la maladie est avant tout issue de cycles sauvages.

Les flux migratoires en provenance des pays de l'Amérique latine sont aussi un phénomène important du point de vue de l'épidémiologie de la maladie, car ils conduisent à une augmentation constante du nombre de cas chroniques de maladie de Chagas dans des pays pourtant dépourvus de transmission vectorielle de *T. cruzi* (figure 15). On estime donc aujourd'hui que plus de 300 000 individus sont infectés par ce parasite aux États-Unis, plus de 5 000 au Canada, 100 000 en Europe (dont environ 80 000 Espagne), 3 000 au Japon, et 1 500 en Australie [58]. Dans ces pays, dont la France fait partie, la contamination par le parasite, bien qu'à taux faible et stable, est due à la transmission materno-fœtale, à la transfusion de sang ou la transplantation d'organes infectés, voire à des accidents d'exposition en laboratoire ou à l'hôpital. L'émergence de la maladie de Chagas dans des pays non endémiques en fait donc un problème de santé à l'échelle mondiale qui nécessite la mise en place de systèmes de vigilance afin d'empêcher la transmission verticale de la maladie. En France, l'Établissement Français du Sang (EFS) dépiste systématiquement les donneurs de sang à risque depuis mai 2007 [59].

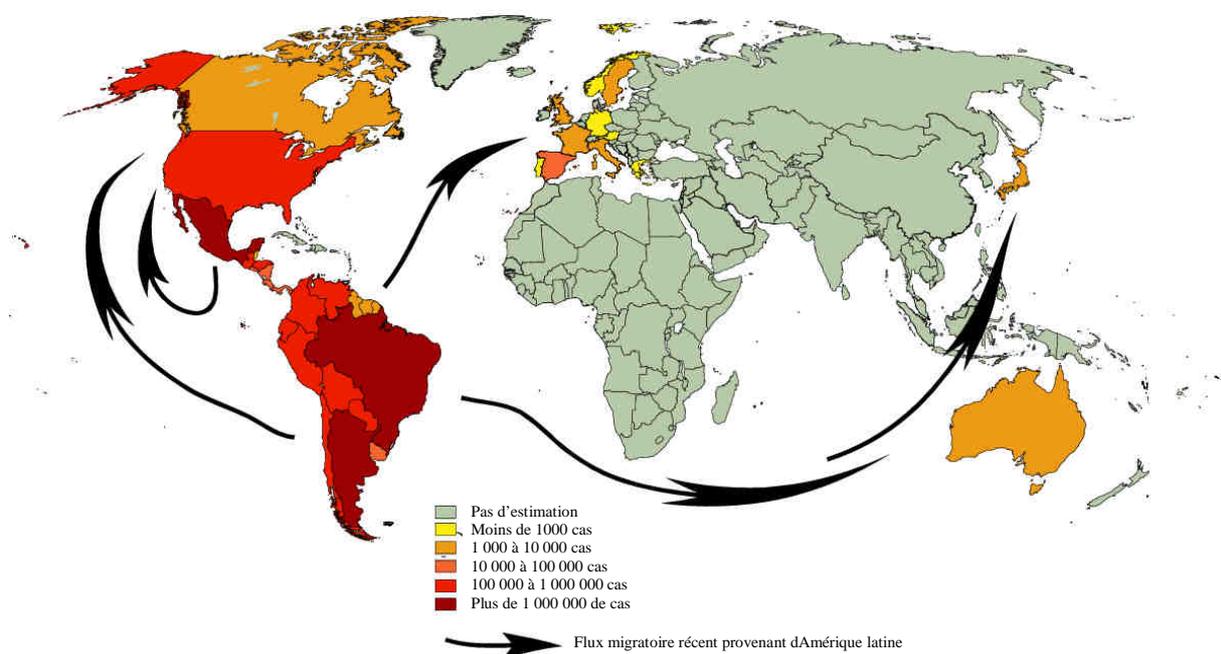


Figure 15 : La maladie de Chagas, une affection s'étendant à de nombreuses régions du globe [38]. Les flux migratoires intercontinentaux provenant d'Amérique latine constituent un véritable défi pour les pays non endémiques accueillant des malades chroniques porteurs de *T. cruzi*.

3.2. Aspects cliniques et biologiques

3.2.1. Phase aiguë

Les cas de primo-infection à *T. cruzi* sont le plus fréquemment détectés chez les enfants de moins de 10 ans et ne sont généralement pas perçus par les patients eux-mêmes ou les médecins, en raison de l'absence générale de symptômes évidents et spécifiques du stade aigu de l'infection.

Seulement 5 à 10 % des individus en phase aiguë présentent des symptômes, et ceux-ci sont généralement peu spécifiques de la maladie. Il a d'ailleurs été estimé que pour 1 cas aigu détecté, il existait 125 autres cas non diagnostiqués. La période d'incubation de *T. cruzi* dans le corps humain dure 72 heures, durant lesquelles le parasite se multiplie à l'intérieur des cellules de l'hôte. Durant cette période, le système immunitaire peut déclencher une réaction inflammatoire au site d'inoculation du parasite : au niveau cutané par un chagome se manifestant sous forme d'une lésion indurée érysipéloïde ou pseudofuronculeuse, ou au niveau conjonctival, par le signe de Romaña qui se traduit par une conjonctivite unilatérale bipalpébrale indolore parfois associée à un prurit et un larmoiement (figure 16). Ces signes sont les plus évocateurs de l'infection par *T. cruzi* mais sont présents dans à peine 5 % des cas aigus manifestant des signes cliniques. Les autres symptômes pouvant être retrouvés chez ces patients sont : une fièvre, des céphalées, des douleurs articulaires et musculaires, des troubles digestifs (diarrhées, vomissements), perte d'appétit, une somnolence voire une apathie, une lymphadénopathie, une hépatosplénomégalie, des œdèmes, ou des convulsions. La phase aiguë de l'infection par *T. cruzi* se prolonge en général pendant 4 à 8 semaines, après lesquelles la parasitémie chute et les éventuelles manifestations cliniques disparaissent.



Figure 16 : Cas aigus de maladie de Chagas chez de jeunes enfants. (A) Œdème bipalpébral droit. (B) Œdème bipalpébral gauche. [Photographies utilisées avec l'autorisation de Paola Minoprio]

Les cas les plus graves provoquent une méningite, une encéphalite, ou une myocardite aiguë mortelles. Une tachycardie et une altération du rythme cardiaque à l'électrocardiogramme (ECG) peuvent dans ce dernier cas être détectées. Le cœur des patients ayant succombé à cette infection aiguë présente généralement une augmentation de leur volume cardiaque due à une inflammation associée à une congestion. Les formes cliniques explicites concernent surtout les enfants en bas âge, et ceux-ci peuvent mourir en quelques semaines s'ils ne sont pas traités [60].

3.2.2. Phase indéterminée

Approximativement 99 % des individus infectés par *T. cruzi* vont développer une infection chronique sans avoir présenté de signes cliniques détectables de la maladie. L'ADN du parasite et des Ac anti-*T. cruzi* sont néanmoins présents dans le sang de l'hôte une fois infecté [60].

Les individus en phase indéterminée ne présentent aucun symptôme, d'où sa dénomination, car on ne peut prédire l'évolution de l'infection, si elle va rester silencieuse ou bien progresser vers une forme symptomatique, pas plus que le délai d'apparition de ses complications, pouvant survenir quelques mois à plusieurs dizaines d'années après la contamination. Ces différences soulignent l'importance de la variabilité inter-individuelle dans la réponse à l'infection contre *T. cruzi*, mais également l'influence de la souche du parasite. L'évolution de l'infection va donc dépendre de l'équilibre qui s'instaure entre le système immunitaire de l'hôte et le trypanosome. Cette phase reste néanmoins une infection chronique à *T. cruzi*. Cela signifie que le parasite est présent, qu'il se divise, se multiplie, provoque des lésions même si celles-ci sont imperceptibles (notamment de légers infiltrats inflammatoires au niveau cardiaque) [61], et pour preuve, ces patients peuvent être victimes à tout moment d'une mort subite d'origine cardiaque, sans signes annonciateurs.

Un patient en phase indéterminée se définit par plusieurs critères :

- Une sérologie IgG anti-*T. cruzi* positive,
- Une absence de symptômes des formes chroniques de la maladie de Chagas,
- Une absence de troubles du rythme cardiaque à l'ECG,
- Une absence d'anomalies du cœur, de l'œsophage, ou du colon à la radiographie par rayons X [60].

Ces patients doivent régulièrement se soumettre à des examens afin d'évaluer l'évolution de leur état, car environ un tiers des sujets ayant survécu à la phase aiguë vont développer des complications dues à la chronicité de l'infection à *T. cruzi.*, en moyenne 25 ans après avoir été infectés. Les lésions pathologiques que présentent les organes servent de base à la classification des différentes formes de la maladie de Chagas.

3.2.3. Atteintes cardiaques chroniques

La myocardite chagasique est la plus grave et la plus fréquente des formes de la trypanosomiase humaine américaine. Elle se manifeste par une cardiomégalie (figure 17), fréquemment associée à un anévrisme apical gauche, des embolies (pulmonaires, rénales, spléniques), ainsi que des troubles du rythme (tachy ou bradycardie) et de la conduction cardiaques. Devant l'hétérogénéité et la complexité des atteintes cardiaques chagasiques, plusieurs classifications notamment basées sur les capacités fonctionnelles du cœur, sa taille, et l'allure du rythme à l'ECG, proposent différents stades d'évolution permettant d'évaluer la gravité de la cardiomyopathie [8].

Parmi les patients atteints d'une forme cardiaque de la maladie de Chagas, 38,5 % seront victimes d'une mort subite (généralement après un effort ou une émotion intense), et 56 % décéderont des suites d'une insuffisance cardiaque [62]. Chez les patients chagasiques, cette dernière précède de 25 ans les autres étiologies possibles [63]. Une prise en charge thérapeutique des troubles cardiaques provoqués par *T. cruzi* est donc indispensable afin de ralentir la progression des cardiomyopathies chagasiques et de diminuer la mortalité parmi ces individus.

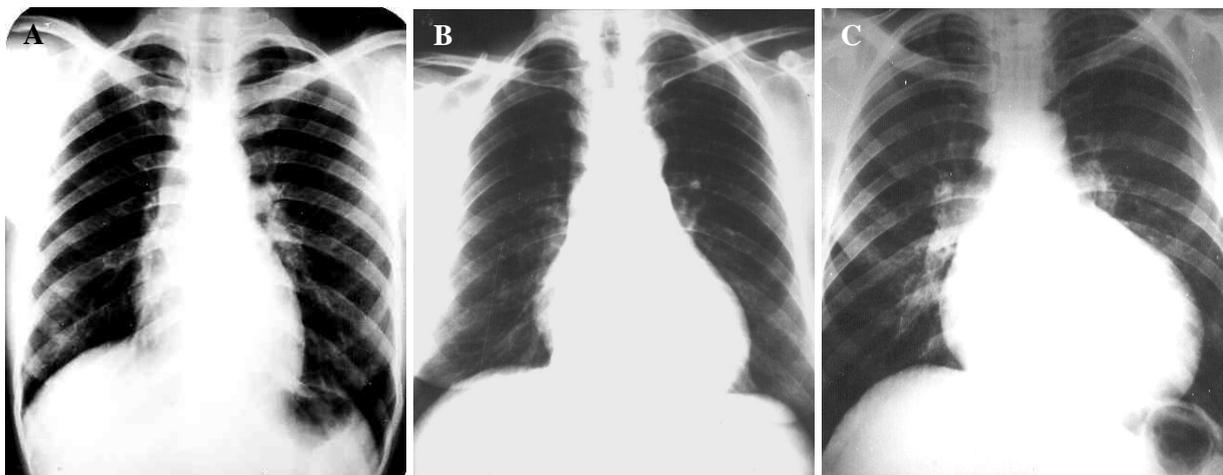


Figure 17 : Clichés radiographiques de différents stades de cardiomyopathies chagasiques. Classification de la New York Heart Association (NYHA) [Collection du Docteur Anis Rassi Jr, avec l'autorisation de Paola Minoprio]. (A) Stade II, avec une absence de cardiomégalie. (B) Stade III, avec une cardiomégalie modérée. (C) Stade IV, avec cardiomégalie sévère.

3.2.4. Formes digestives

Ces formes sont presque exclusivement retrouvées au Sud du bassin amazonien : en Argentine, en Bolivie, au Brésil, et au Chili. Cette distribution géographique semble se superposer à celle du génotype II de *T. cruzi*. Elles se manifestent chez un peu plus de 10 % des malades chroniques, par des syndromes de « méga-organes », notamment mégaoesophage et mégacolon, découlant d'altérations du système nerveux autonome (figure 18) [8].

Dans la plupart des cas, le développement d'un mégaoesophage précède les manifestations cardiaques et gastro-intestinales. L'altération de la motilité œsophagienne provoque des difficultés de déglutition, des régurgitations, des douleurs épigastriques, allant jusqu'à une dénutrition dans les cas les plus graves. Ce syndrome achalasique va évoluer par épisodes de dysphagie pouvant être suivis de plusieurs années sans symptômes [60]. Le syndrome mégaoesophagien est également associé à un risque accru de cancer de l'œsophage [64].

La constipation est un symptôme important du mégacolon chagastique. La matière fécale déshydratée et stagnante entraîne un épaississement et une dilatation du côlon sigmoïde ainsi que du rectum, favorisée par les difficultés éprouvées par les patients pour déféquer, et provoque une sensation d'inconfort accompagnée de douleurs. Cette constipation est attribuée à une dénervation altérant la fréquence de contraction des fibres musculaires des différents segments du tube digestif, et donc du péristaltisme. À un stade avancé, l'obstruction complète du rectum par le fécalome entraîne une impossibilité d'élimination des selles dont l'issue est fatale. Les complications les plus fréquentes du mégacolon sont l'obstruction et la rupture des viscères [60].

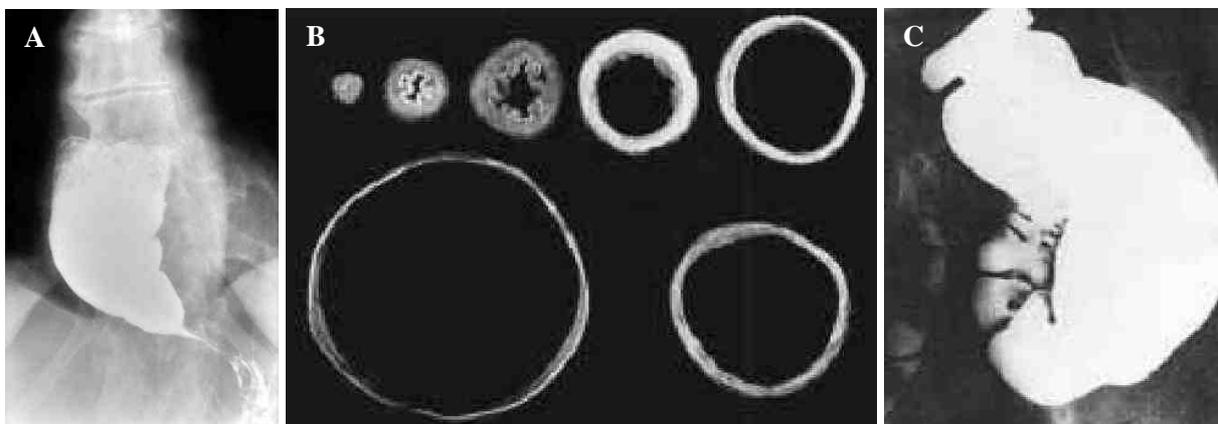


Figure 18 : Atteintes digestives chagastiques. (A) Mégaoesophage [Cliché utilisé avec l'autorisation de Paola Minoprio]. (B) Évolution progressive de l'oesophagite chagastique, visualisée par une série de coupes oesophagiennes provenant de nécropsies. Un œsophage dénervé peut atteindre un diamètre 4 fois supérieur à la normale. (C) Mégacolon chagastique [65].

3.2.5. Troubles neuroendocriniens

Les autres manifestations cliniques de la maladie de Chagas sont fréquemment associées à des lésions du système nerveux périphérique. Celles-ci peuvent créer des névrites sensitivomotrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, une altération des réflexes tendineux, posturaux, ainsi qu'une faiblesse musculaire.

Il existe également chez les patients chagasiques une augmentation de la glycolyse et une diminution des capacités oxydatives des muscles périphériques.

Les synapses cardiaques du système nerveux autonome montrent une activité réduite en catécholamines et acétylcholinestérase. Ces éléments corrélerent avec la dénervation progressive retrouvée dans la maladie de Chagas, et le fait que les nerfs sympathiques et parasymphatiques au niveau cardiaque soient sévèrement endommagés par des infiltrats inflammatoires entourant les neurones et provoquant leur cytolysse [60].

3.2.6. Formes congénitales

Les nouveaux-nés infectés par *T. cruzi* par transmission materno-fœtale durant la grossesse peuvent manifester les symptômes de la phase aiguë de la maladie de Chagas au cours du mois suivant leur naissance. Ils peuvent également présenter un faible poids corporel, une prématurité, un ictère, et une inflammation de la rate et du foie. Comme lors des primo-infections, les cas sont souvent asymptomatiques [8].

3.2.7. Formes liées à l'immunodépression

Les cas d'individus immunodéprimés infectés par *T. cruzi* sont aujourd'hui relativement bien décrits. Ils concernent principalement les sidéens, mais également les patients souffrant d'hémopathies malignes, de troubles immunitaires congénitaux, ou recevant un traitement immunosuppresseur suite à une transplantation. Un terrain immunodéprimé provoque une exacerbation de l'infection chronique, avec une augmentation de la parasitémie et de la réplication intracellulaire du parasite. Les patients greffés infectés par *T. cruzi* seront sujets à des fièvres, une myocardite aiguë, une panniculite, et des lésions cutanées. Les patients co-infectés par le VIH manifestent plutôt des atteintes cérébrales analogues aux formes de réactivation de la toxoplasmose, avec une méningo-encéphalite fébrile et des lésions du système nerveux central se traduisant par la formation de chagomes intracérébraux [8]. Le diagnostic différentiel de ces lésions cérébrales dues à *T. cruzi* est difficile dans la mesure où d'autres agents pathogènes, notamment *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma*

gondii, ou *Mycobacterium tuberculosis*, peuvent créer des masses au niveau du cerveau chez les patients sidéens.

3.3. Théories sur la pathogénèse de la trypanosomiase humaine américaine

Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer les lésions tissulaires provoquées par l'infection à *T. cruzi* chez les patients chagasiques : la théorie neurotoxique, la persistance du parasite, et l'autoimmunité [60].

La perte significative de cellules neuronales sympathiques et parasympathiques chez les patients chagasiques, même en l'absence *in situ* de *T. cruzi*, a amené certains chercheurs à formuler l'hypothèse que des neurotoxines libérées à distance par des foyers tissulaires du parasite étaient à l'origine de ces dénervations. Cette théorie n'a néanmoins jamais été démontrée chez les patients chagasiques, contrairement à la lyse des cellules neuronales par des lymphocytes cytotoxiques qui est abondamment documentée.

La rupture mécanique des cellules infectées de l'hôte sous l'effet de la division intense des amastigotes, et la libération des nouvelles cellules parasitaires stimulent fortement l'attraction des cellules immunitaires, qui vont induire une inflammation locale. Cette théorie suggère que les infiltrats de cellules inflammatoires provoqués par la persistance du parasite sont à l'origine des lésions tissulaires, et dans l'exemple du cœur, de la destruction des neurones du système nerveux autonome et des fibres cardiaques saines. Cependant, l'absence du parasite au niveau des lésions tissulaires chez la majorité des individus chagasiques minimise le rôle que tient la persistance du parasite dans la pathogénèse des complications chroniques de l'infection.

En l'état actuel de nos connaissances, l'autoimmunité est le phénomène expliquant le mieux les lésions chagasiques. Le mécanisme pathogène auto-immun dans la maladie de Chagas est basé sur l'hypothèse que les antigènes du parasite induisent l'activation de clones de cellules lymphocytaires T et B autoréactifs. Ceux-ci vont alors respectivement provoquer une cytotoxicité cellulaire et humorale dirigée contre les propres cellules de l'hôte. La mise en évidence de la cytotoxicité de lymphocytes T CD8 +, initialement activés par un contact avec *T. cruzi*, vis-à-vis de cellules cardiaques allogéniques non parasitées [60], ainsi que la découverte de mitoantigènes synthétisés par le parasite et stimulant l'activation de plusieurs clones lymphocytaires indépendants [66], appuient cette théorie. Les lésions retrouvées lors des cas chroniques de l'infection à *T. cruzi* seraient donc dues aux réponses immunopathogéniques de l'hôte.

3.4. Diagnostic

Le diagnostic de certitude de la maladie de Chagas est toujours biologique, par la mise en évidence de la présence du parasite *T. cruzi* chez le patient que l'on suspecte infecté. Bien que certaines manifestations cliniques soient fortement évocatrices, notamment le signe de Romaña ou la cardiomégalie, elles ne suffisent pas pour confirmer le diagnostic. La clinique et l'exploration par imagerie médicale vont plutôt permettre d'évaluer le stade de la maladie.

3.4.1. Diagnostic biologique direct

Durant la phase aiguë de l'infection, la parasitémie élevée permet la détection directe des trypomastigotes circulants par examination microscopique du sang à l'état frais, ou après coloration et fixation du frottis par May-Grünwald Giesma (bleu et azur de méthylène, et éosine) (figure 19). Des formes circulantes de *T. cruzi* peuvent également être retrouvées dans le LCR du patient, l'écoulement conjonctival lors de la présence du signe de Romaña, ou dans un échantillon d'une biopsie d'un chagome dilué dans du sérum physiologique.

Une fois la phase aiguë de l'infection terminée, la parasitémie devient trop faible pour une mise en évidence de *T. cruzi* par un examen microscopique direct. Il reste alors les hémocultures du parasite (rarement pratiquées), le xénodiagnostic, ou la recherche de l'ADN du parasite. Bien qu'ancienne, la méthode du xénodiagnostic est encore utilisée du fait de son efficacité et de sa réalisation facile, particulièrement dans les laboratoires spécialisés en zone d'endémie. La recherche directe de l'ADN du parasite par PCR n'est pas utilisée en routine, bien que sensible, elle n'est pas réalisable par tous les laboratoires sur le terrain, et peu standardisable dans le cas de *T. cruzi*. Elle est plutôt réservée lorsque les examens sérologiques ne permettent pas de conclure sur l'infection [8].

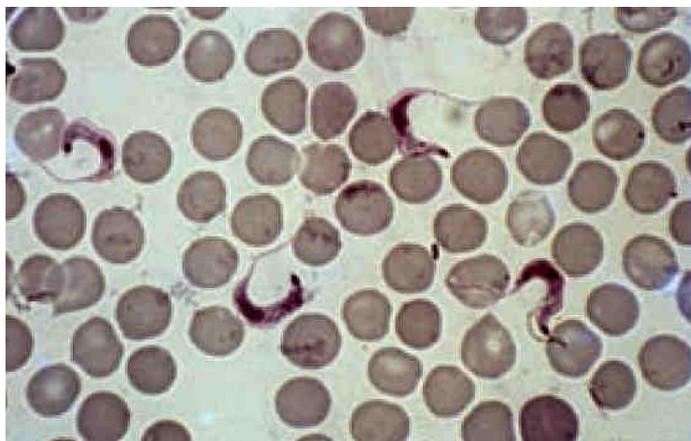


Figure 19 : Trypomastigotes de *T. cruzi* observés par microscopie électronique, après fixation et coloration par May-Grünwald Giesma.

3.4.2. Diagnostic biologique indirect

À la phase précoce de l'infection, les IgM spécifiques anti-*T. cruzi* peuvent être détectées dans le sang des patients entre les 2 et 3 premières semaines par examen sérologique. De par la faible parasitémie pendant la phase chronique, la recherche d'IgG anti-*T. cruzi* doit être effectuée par une sérologie afin de confirmer le diagnostic de la maladie de Chagas. Au moins deux méthodes différentes doivent être utilisées : ELISA, HAI, ou IFI [8].

3.4.3. Diagnostic des cas congénitaux

La méthode la plus fiable et la plus rapide pour identifier un cas congénital de maladie de Chagas est le microhématocrite, en raison de sa haute sensibilité et de la faible quantité de sang nécessaire pour ce test. Un examen microscopique du sang de cordon ou du sang périphérique du nouveau-né par cette technique est recommandé au cours du premier mois de vie de l'enfant. Si les résultats sont négatifs ou bien que le test n'a pu être réalisé précocement, les méthodes sérologiques classiques doivent alors être utilisées pour rechercher des Ig G anti-*T. cruzi*. Les sérologies ne peuvent être pratiquées qu'au minimum 6 mois après la naissance, lorsque le nourrisson ne possède plus les anticorps de sa mère [67].

3.5. Prise en charge thérapeutique

3.5.1. Traitement préventif

Il n'existe pas de chimio-prophylaxie contre la maladie de Chagas comme on peut en trouver pour le paludisme. Aucun vaccin humain ou animal n'a pu être mis au point jusqu'à ce jour. Bien que de nombreux essais soient réalisés sur différents modèles animaux, l'induction d'une réponse mémoire protectrice nécessite un antigène candidat non polymorphe, immunogène, et protecteur, ce qui est difficile à isoler chez *T. cruzi*, principalement du fait de la variabilité antigénique importante de ce parasite.

3.5.2. Traitement étiologique

L'objectif du traitement étiologique est de guérir l'infection à *T. cruzi*, c'est-à-dire d'éliminer tous les parasites du corps de l'hôte. Les deux seuls médicaments possédant une AMM spécifique pour le traitement de la maladie de Chagas ont plus de 40 ans d'existence. Il s'agit du Nifurtimox (LAMPIT[®]) commercialisé par le laboratoire Bayer en 1967, et du Benznidazole (ROCHAGAN[®], RADANIL[®]) commercialisé en 1972 par le laboratoire Roche (figure 20). Aucun autre médicament trypanocide n'a été mis sur le marché depuis.

A



B

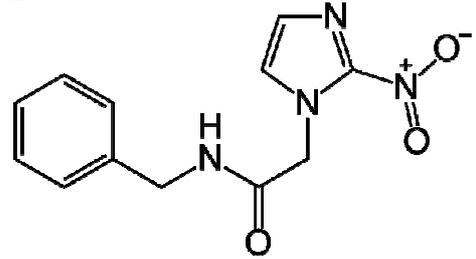


Figure 20 : Molécules trypanocides possédant actuellement l'AMM pour traiter spécifiquement les infections à *T. cruzi*. (A) Nifurtimox. (B) Benznidazole.

Le Nifurtimox et le Benznidazole sont des molécules trypanocides s'administrant par voie orale (de préférence après les repas) et reconnues pour leur efficacité dans le traitement de la phase aiguë de la maladie, avec des taux de guérison variant de 60 à 85 % chez les adultes, et de 70 à 95 % chez les adolescents et les enfants. Le Nifurtimox s'administre à raison de 8 à 10 mg / kg / jour pendant 90 jours. Il va induire la formation de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène mortelles pour le parasite. La posologie du Benznidazole est de 5 à 7 mg / kg / jour pendant 60 jours, et celui-ci va agir en inhibant la synthèse protéique et les enzymes de la chaîne respiratoire du parasite. Le traitement par ces trypanocides est fortement recommandé dans tous les cas aigus, congénitaux, et de réactivation chez l'immunodéprimé [5, 8]. La PCR permet d'identifier un échec du traitement en détectant l'ADN du parasite dans le sang, néanmoins, si le résultat est négatif, cela n'implique pas nécessairement une élimination complète du parasite dans les tissus.

Les deux molécules présentent des risques d'effets secondaires (tableau III), surtout chez les adultes. Ces traitements sont plus efficaces et mieux tolérés à mesure que les individus traités soient plus jeunes, ce qui permet d'administrer des doses un peu plus importantes chez les jeunes enfants pour augmenter les chances de succès thérapeutique. Le benznidazole est généralement mieux toléré que le nifurtimox et va donc être le traitement de première intention, mais cette règle n'est pas absolue et dépend des individus. Un dosage des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de la créatininémie, et de l'urémie doit être réalisé avant de démarrer le traitement, et répété toutes les 2 ou 3 semaines pendant toute sa durée, en même temps qu'un suivi attentif des effets secondaires. Les effets secondaires du Nifurtimox et du Benznidazole vont exclure leur utilisation pour traiter les femmes enceintes (d'autant plus qu'aucune étude embryotoxique de ces médicaments n'a été réalisée) ou les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère [8].

Tableau III : Effets secondaires des trypanocides actuels et leurs fréquences associées chez les adultes [5].

Nifurtimox	Benznidazole
Anorexie et perte de poids 50 - 75 %	Photosensibilisation 33 - 50 %
Nausées 15 - 50 %	Dermatite allergique 29 - 50 %
Vomissements 15 - 26 %	Paresthésies 0 - 30 %
Douleurs abdominales 12 - 40 %	Neuropathie périphérique 0 - 30 %
Céphalées 13 - 70 %	Anorexie et perte de poids 5 - 40 %
Vertiges, étourdissements 12 - 33 %	Nausées, vomissements, ou les deux 0 - 5 %
Irritabilité 10 - 49 %	Leucopénie < 1 %
Insomnie 10 - 54 %	Thrombocytopénie < 1 %
Myalgies 13 - 30 %	
Neuropathie périphérique 2 - 5 %	
Amnésie antérograde 6 - 14 %	
Leucopénie < 1 %	
Arrêt précoce du traitement 6 - 40 %	Arrêt précoce du traitement 7 - 13 %

L'emploi de ces molécules a longtemps été écarté pour traiter la phase chronique au vu des taux nuls de guérison, des sérologies restant positives, et de leurs effets secondaires importants. Pourtant, la communauté médicale commence à reconsidérer l'intérêt de l'utilisation des molécules trypanocides lors de l'infection chronique. Une étude de 2006 basée sur une cohorte de patients, non randomisée et sans double aveugle, ayant été traités au benznidazole pendant en moyenne 10 ans, a montré une diminution significative de la progression des atteintes cardiaques chez les sujets traités [68]. Une autre étude clinique multicentrique, cette fois-ci en double aveugle et randomisée, évaluant l'efficacité du benznidazole contre un placebo chez des patients atteints d'une cardiomyopathie chagastique est en cours. Elle porte le nom de « *Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis* » (BENEFIT) et correspond à un essai clinique de phase III qui pourrait permettre d'étendre l'AMM du benznidazole à la prévention des atteintes cardiaques de la maladie de Chagas [69]. Il n'y a en revanche à ce jour aucune étude démontrant les bénéfices du traitement trypanocide sur la progression des formes digestives de la maladie de Chagas.

Il existe un réel besoin de nouveaux traitements curatifs, car les seules options thérapeutiques restent des molécules mises sur le marché il y a plus de 40 ans, mal tolérées et difficilement maniables au vu de leurs effets indésirables, et ne permettant pas la guérison des infections chroniques à *T. cruzi*. Le séquençage complet du génome de *T. cruzi* en 2005 [70] laissait espérer l'identification de cibles thérapeutiques majeures chez ce parasite, mais ne tient pour l'instant pas ses promesses. Le développement et la recherche de nouvelles molécules trypanocides demeurent très chers et la maladie de Chagas ne suscite que trop peu l'intérêt des industries pharmaceutiques.

La « *piggyback therapy* »* est une alternative à la conception rationnelle longue et coûteuse de nouveaux médicaments. Ainsi, des antifongiques triazolés, le Posaconazole et le Ravuconazole (plus précisément une prodrug) sont en phase II des essais thérapeutiques dans le cadre du traitement de toutes les phases de la maladie de Chagas. Leur mécanisme d'action est basé sur l'inhibition de la 14 α -déméthylase, enzyme codée par le gène ERG11 et impliquée dans la biosynthèse de l'ergostérol. À l'instar de nombreux champignons, ce stérol est un constituant majeur de la membrane plasmique des espèces de la famille des *Trypanosomatidae*, où il agit comme un biorégulateur de la fluidité et de l'asymétrie de la membrane des cellules, contribuant ainsi à préserver leur intégrité. L'inhibition de la 14 α -déméthylase induit une déplétion en ergostérol qui aboutit à une altération des fonctions vitales assurées par la membrane plasmique, puis à la mort du parasite.

La littérature rapporte un cas très intéressant d'une patiente souffrant d'une infection chronique à *T. cruzi* et d'un lupus érythémateux disséminé (nécessitant un traitement immunosuppresseur). Le traitement au Benznidazole n'ayant pas permis de juguler la réactivation du parasite, un traitement au posaconazole a été instauré avec succès. Bien que plusieurs PCR négatives ne puissent prouver l'absence de parasites intracellulaires, le fait que la parasitémie chez cette patiente soit restée constamment en-dessous du seuil de détection de la RT-PCR pendant et après le traitement au Posaconazole, alors que la thérapie immunosuppressive a elle été maintenue, suggère fortement que cette patiente est peut être la première à avoir été guérie d'une infection chronique à *T. cruzi* [71]. Ce résultat prometteur laisse entrevoir un futur succès des essais cliniques du posaconazole et la délivrance de son AMM pour le traitement de la trypanosomiase humaine américaine. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que sa fabrication et sa formulation restent des procédés complexes qui font de ce

* Cette approche consiste à importer des médicaments utilisés dans un autre domaine, ici la mycologie médicale, dans l'arsenal thérapeutique contre une autre affection.

médicament un produit onéreux n'assurant pas le retour sur investissement attendu par les entreprises pharmaceutiques.

3.5.3. Traitement symptomatique

La prise en charge des complications lors de la phase chronique de la maladie est essentielle pour améliorer le confort et l'espérance de vie des malades.

Le traitement des formes cardiaques relève logiquement des spécialistes de la cardiologie et dépend du type des atteintes, qui sont très variées. La prise en charge des différentes complications va des règles hygiénodiététiques (régime hyposodé, restriction alcoolique, activité physique supervisée, suppléments vitaminés), jusqu'à la greffe de cœur, en passant par des traitements électriques (resynchronisation cardiaque) ou pharmacologiques. L'arsenal thérapeutique utilisable dans le traitement des cardiomyopathies chagasiques comprend : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, les β -bloquants, les diurétiques, et la Digoxine. L'Amiodarone est recommandée en première intention des arythmies chagasiques, d'autant plus qu'elle possède une activité trypanocide en perturbant les flux calciques membranaires des cellules parasitaires [72].

Le traitement du mégacœsophage va être palliatif et consister à aider le transit de la nourriture au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage. L'injection de toxine botulique par endoscopie est possible mais peu utilisée en raison de son efficacité limitée à plusieurs mois, tout comme la dilatation pneumatique de l'œsophage. La Nifédipine et des dérivés nitrés par voie sublinguale permettent de relaxer les fibres musculaires constituant le sphincter et peuvent temporairement permettre le passage des aliments, en attendant une intervention chirurgicale pouvant aller jusqu'à la résection. La myotomie de Heller par laparoscopie, consistant à sectionner les fibres musculaires longitudinales puis circulaires de la partie basse de l'œsophage et haute de l'estomac, est la meilleure technique pour prendre en charge un mégacœsophage [8].

Les dysfonctions précoces du côlon peuvent être compensées par un régime riche en fibres ainsi que par des laxatifs ou des lavements occasionnels. L'apparition de fécalome à mesure que le syndrome de mégacôlon progresse nécessite une vidange manuelle sous anesthésie générale. Les patients à un stade de mégacôlon avancé, ceux ayant des fécalomes fréquents, ou bien un volvulus sigmoïde doivent subir une résection chirurgicale de l'organe [8]. À ces stades avancés, l'usage de laxatifs est formellement déconseillé car ils peuvent ulcérer la muqueuse des viscères et entraîner une péritonite puis une septicémie mortelle [60].

Chapitre 2



1. Origines de la trypanosomiase humaine américaine

1.1. L'archéologie au service de la science

Il faut remonter loin dans l'histoire de l'humanité pour éclaircir les origines d'une endémie aussi étendue et restée jusqu'à nos jours si bien implantée dans toute l'Amérique latine. L'homme est un habitant relativement récent du Nouveau Monde, ayant migré sur ce continent au Pléistocène, à l'âge de glace. Il existe des restes d'individus témoignant de la présence dans les Amériques de populations humaines nomades de chasseurs-cueilleurs vieilles de 15 000 ans, et certains chercheurs estiment même qu'*Homo sapiens*, l'espèce humaine, est présente depuis environ 20 000 ans sur ce continent, bien que ces estimations soient toujours sujet à débat parmi les archéologues [73].

Des études paléoparasitologiques* permettent de déceler l'infection par *T. cruzi* chez ces populations d'hommes préhistoriques, soit en retrouvant des lésions anatomiques caractéristiques de la maladie de Chagas (notamment cardiaques et intestinales), soit en mettant directement en évidence la présence du parasite sous forme amastigote dans des coupes histologiques, et plus récemment par la recherche de son ADN grâce aux techniques de biologie moléculaire modernes [74]. Les résultats de ces études montrent que l'infection de l'homme par *T. cruzi* est aussi vieille que la présence des premiers êtres humains dans les régions endémiques des Amériques. La maladie de Chagas affectait des groupes humains préhistoriques vivant dans les grottes ou les abris rocheux, du désert de Chihuahua au niveau de la frontière actuelle entre les États-Unis et le Mexique [75], jusqu'au désert d'Atacama dans le Nord du Chili [76, 77, 78]. De nombreuses momies humaines et animales ont en effet été retrouvées dans des régions arides qui permettent la conservation des corps par dessiccation des tissus.

Les premiers hôtes humains de *T. cruzi* ne représentaient alors qu'une simple extension de tous les autres hôtes mammifères du cycle naturel zoonotique du parasite, déjà existant depuis des millions d'années. Bien qu'imparfaite, le contact entre l'homme et le parasite depuis plus d'une dizaine de milliers d'années a permis l'adaptation de ce dernier au

* La paléoparasitologie est une discipline à la frontière entre l'archéologie et la biologie. Elle consiste à rechercher des traces fossiles de parasites à partir des éléments (organiques ou inertes) retrouvés sur un site archéologique. Elle permet ainsi de retracer l'histoire d'une infection parasitaire en tenant compte du contexte historique contemporain des échantillons analysés.

nouvel hôte mammifère qu'était *H. sapiens*. L'infection par *T. cruzi* de l'homme a donc eu lieu avant la domestication de son vecteur [79].

Les plus anciens individus infectés connus appartenaient au peuple semi-nomade des Chinchorros. Des momies datant de 9 000 ans ont été retrouvées lors d'une expédition archéologique ayant mis au jour 283 corps momifiés (figures 21.A et 21.B) dans le désert d'Atacama [78], l'une des régions les plus arides du globe offrant des conditions de conservation exceptionnelles (figure 21.C). Par conséquent, cette région du Monde est aussi celle où l'on trouve les momies les plus anciennes. Cette étude incluant un grand nombre d'échantillons d'époques variées (de 7 000 avant JC à 1850 après JC), a permis de comparer la prévalence de l'infection à *T. cruzi* suivant les divers groupes culturels et les périodes historiques. Il n'y avait pas de différences significatives de cette prévalence entre les différentes populations, âges, sexes, ni entre les époques, excepté une légère augmentation aux périodes plus tardives correspondant à la chute de l'Empire Inca et à l'arrivée des conquistadors espagnols. La prévalence moyenne de la maladie de Chagas parmi ces corps momifiés était de 40,6 %. Ce taux important suggère que l'infection à *T. cruzi* dans cette région des hauts plateaux andins était très fréquente chez l'homme durant ces neuf derniers millénaires, et qu'elle résulte d'un mécanisme de transmission efficace avec un réservoir d'hôtes important et facilement accessible pour les triatomes. D'autres corps momifiés d'humains infectés datant d'époques différentes ont également été retrouvés dans d'autres régions sudaméricaines : au Pérou [80], ou encore dans la vallée de Peruaçu au niveau de la savane brésilienne, avec des restes datant d'environ 600 ans [81].

Ces résultats nous prouvent que la transmission de *T. cruzi* à l'homme a jusqu'à aujourd'hui été ininterrompue. Aidés des archéologues, les paléoparasitologues ont reconstitué un scénario solide à partir de toutes ces données, en expliquant les origines de la trypanosomiase humaine américaine en tant qu'endémie, incluant la domestication et la dispersion de son vecteur au cours des derniers millénaires.

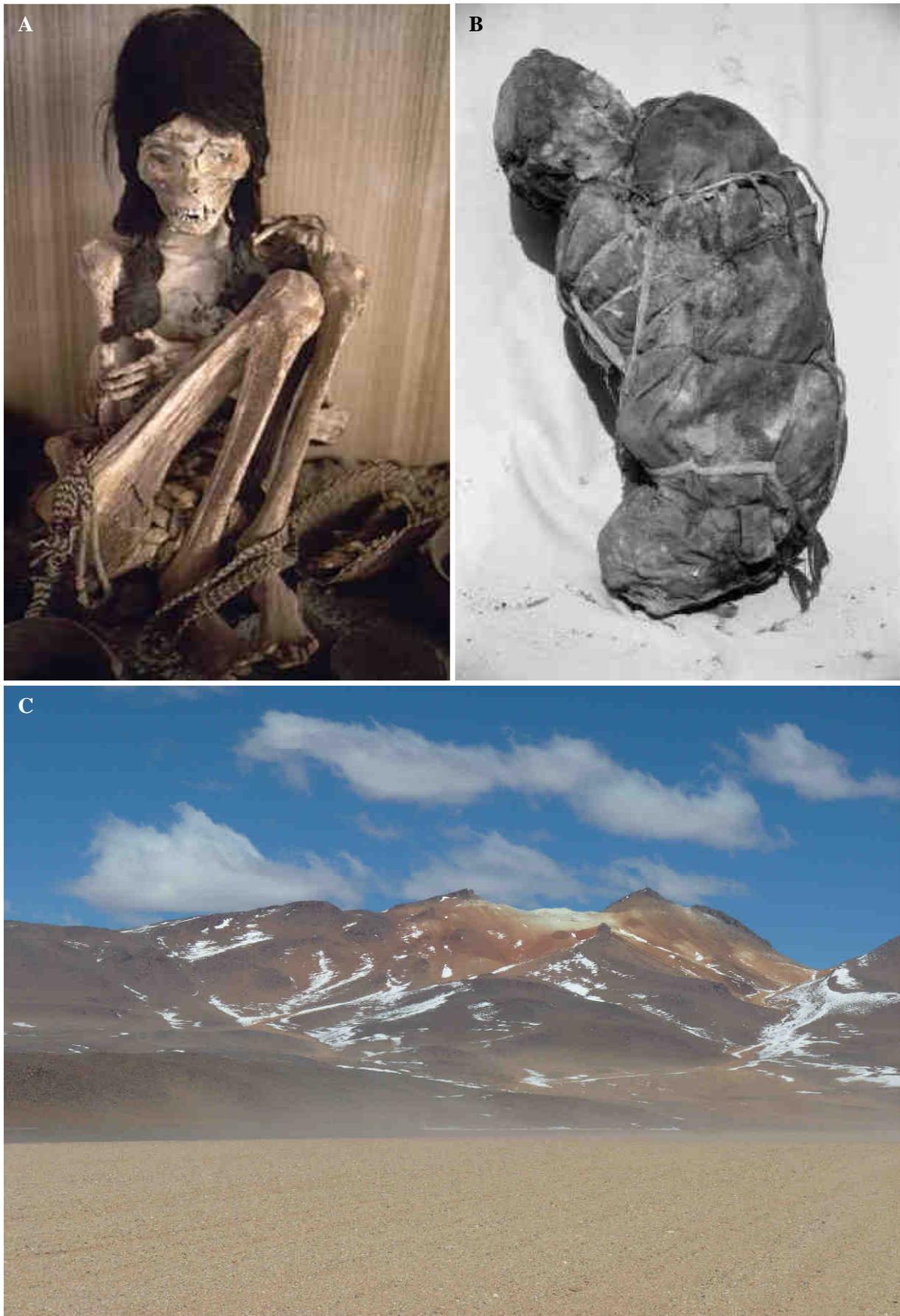


Figure 21 : Des momies millénaires dans un désert. (A) Momie Chinchorro exposée au musée chilien d'art pré-colombien. (B) Momie retrouvée dans le désert d'Atacama [77]. (C) Hauts plateaux andins arides proches du désert d'Atacama [Capelle H, Collection personnelle]. L'environnement et le climat de cette région ont permis aux archéologues de travailler sur des corps momifiés parfaitement conservés.

1.2. Une domiciliation vectorielle ancrée dans l'antiquité

Un évènement essentiel a transformé l'infection humaine à *T. cruzi* en une véritable endémie continentale : la sédentarisation de l'homme. Ce changement de mode de vie a été adopté par plusieurs peuples amérindiens il y a environ 6 000 ans [82]. Comme ailleurs sur le globe, celui-ci s'est accompagné du développement de l'agriculture, de la domestication des animaux et de leur élevage. À mesure que cette nouvelle manière de vivre des populations humaines provoquait une transformation écologique considérable de leur environnement, celles-ci étaient plus fréquemment introduites dans le cycle de transmission sauvage de la trypanosomiase américaine, et ont sans le savoir rapproché les triatomes de leurs habitations. L'émergence des premiers grands peuples pré-colombiens, avec l'écriture pictographique des Olmèques (1200 avant JC), marqua le début de l'antiquité américaine pendant laquelle s'ancra profondément ce nouveau mode de vie sur les continents méso et sudaméricains.

Les régions sous l'influence des peuples des hauts plateaux andins se sont vues occupées par des sociétés agricoles et pastorales dont l'économie reposait sur la culture par irrigation du maïs, de la pomme de terre, ou du manioc, ainsi que sur l'élevage de cochons d'Inde (*Cavia spp.*), pour la consommation de leur chair, et de troupeaux de lamas (*Lama glama*). Dans le Sud du Pérou, certaines traces de domestication des cochons d'Inde à l'intérieur même des maisons, datent d'il y a en effet un peu plus de 3 000 ans. Cette pratique culturelle a perduré au sein des cultures pré-incaïques, telles que les Chiles et les Nasca, et se retrouve encore aujourd'hui en Bolivie, au Pérou, et en Équateur. Le stockage des récoltes qui attira les rongeurs sauvages dans l'environnement de vie humain, associé à l'importante concentration d'animaux domestiqués ont ainsi logiquement attiré les insectes hématophages de la faune environnante, dont les triatomes vecteurs de *T. cruzi*, à proximité de ces habitations humaines. Les sites archéologiques de Quebrada de Humahuaca dans l'actuel Nord-Ouest de l'Argentine ont montré que les maisons constituant le noyau des communautés de ces régions étaient construites de pierres cimentées par du chaume, avec des toits constitués de terre et de branchages. Ces matériaux naturels offrant des conditions optimales de nidification pour les triatomes continuent d'être utilisés aujourd'hui dans de nombreuses régions rurales sudaméricaines. Tous ces phénomènes permirent d'établir un cycle de transmission au niveau de l'environnement domestique de l'homme, et marquèrent le début du long processus d'adaptation de ces insectes à l'habitat humain. Des restes de *T. infestans* ont ainsi été retrouvés dans des urnes scellées d'une civilisation pré-colombienne vers l'an 650 de notre ère. L'insecte était dissimulé dans des vêtements, ce qui prouve son contact très

proche avec les humains de ces anciennes communautés agricoles, et laisse penser que les habitations humaines de cette région ont commencé à être colonisées très tôt par *T. infestans* [73].

Le processus de domestication peut être considéré comme étant une spéciation* des triatomes à un type particulier de nid de vertébrés qu'incarnaient les habitations humaines primitives. Cette adaptation biologique fut graduelle, par sélection constante d'un génotype optimal au sein des populations de triatomes, où les individus devaient être capables d'utiliser les ressources sanguines disponibles de la manière la plus efficiente possible. Ce phénomène s'est traduit par une simplification génétique et une modification de la morphologie des individus des populations domiciliées. Les différences génétiques entre les populations selvatique et domestique semblent être un bon marqueur du degré d'adaptation de l'insecte [83]. La spécialisation de *T. infestans* vis-à-vis de l'espèce humaine est donc un événement très récent d'un point de vue évolutif, comme en témoigne notre vulnérabilité au parasite *T. cruzi* que celui-ci nous transmet. La domiciliation complète de ce triatome lui a assuré de nombreux avantages. Les habitations humaines lui procurent en effet une protection contre ses prédateurs naturels, sa reproduction n'est pas entravée par le manque de nourriture, peut avoir lieu tout au long de l'année, et ses colonies grandissent jusqu'à la limite permise par l'abondante nourriture que constitue le réservoir de mammifères domestiques et péri-domestiques.

Il ne faut évidemment pas considérer ce processus de domiciliation comme un événement isolé, car la domestication de triatomes eut lieu dans d'autres régions d'Amérique. Un peu plus tardivement, un mécanisme de domiciliation similaire à celui de *T. infestans* a permis à *T. dimidiata* d'infester les habitations humaines d'Amérique Centrale. Cette espèce fut involontairement domestiquée parmi les peuples mésoaméricains de la civilisation Maya (1200 avant JC à 900 après JC), les Olmèques, et les Zapotèques, organisés en cités à l'agriculture florissante. Outre les palais et les célèbres édifices cérémoniaux bâtis en pierre pour les chefs, prêtres, et dignitaires, la plupart de la population vivait dans des habitations construites de poteaux en bois avec des branchages renforcés de paille, comme dans d'autres régions sudaméricaines, avec en plus des élevages de dindons constituant leur principale source de viande [73].

* La spéciation est un processus biologique évolutif. Elle résulte de la sélection naturelle et de la dérive génétique au sein de populations d'une même espèce. Dans le cas de *T. infestans*, l'isolement écologique de certaines des populations de cette espèce par fréquentation d'un habitat différent du milieu sauvage a conduit à sa spéciation.

L'absence d'endémie chagastique chez les indiens d'Amazonie [84] a conforté la théorie des paléoparasitologues selon laquelle le mode de vie humain a été le facteur majeur de la domiciliation des vecteurs. Leurs tribus sont en effet très mobiles, comptent peu d'individus, et ceux-ci sont regroupés au sein d'une grande habitation commune ouverte sans animaux domestiques [85]. L'« anthropophilisation » des triatomés liée au mode de vie sédentaire des hommes est donc l'élément majeur qui permet l'endémisation de la maladie de Chagas, en transformant cette parasitose zoonotique en maladie humaine.

1.3. Une dispersion à travers les empires des hommes

Durant les périodes de prospérité, l'économie de plusieurs civilisations pré-colombiennes atteignit un niveau élevé, et il existe des preuves évidentes d'échanges commerciaux et humains importants et fréquents entre les différentes cultures amérindiennes, notamment au niveau de l'actuel Mexique et de la vallée andine, où des momies infectées par *T. cruzi* ont même été retrouvées aux abords d'une voie commerciale empruntée à l'époque pré-incaïque [86]. La dispersion de *T. infestans* serait en partie due au transport des biens et des denrées alimentaires aux confins de l'Empire Inca, notamment des réserves de maïs stockées dans la vallée de Cochabamba auxquelles pouvaient être associés des rongeurs et des triatomés issus de colonies domestiques. Aujourd'hui encore, la dispersion du vecteur peut s'appuyer sur les activités humaines, lors de fêtes, d'échanges et du commerce entre les populations de différents villages en zone d'endémie. D'une manière générale, les espèces domiciliées de triatomés suivent passivement les migrations de leurs hôtes humains en voyageant dans leurs biens, et colonisent par la même occasion de nouvelles régions du continent.

Le destin des Amériques changea avec l'arrivée de Christophe Colomb aux Caraïbes en 1492. Peu après, en 1519, l'espagnol Hernán Cortés (1485 - 1547) soumit l'Empire Aztèque d'Amérique Centrale au nom du Royaume catholique de Castille, puis en 1532, le conquistador Francisco Pizarro (1475-1541) soumit l'Empire Inca et fit exécuter son dernier empereur, Atahualpa. Les guerres de conquête espagnoles ont ruiné ces empires jadis prospères économiquement et provoqué l'appauvrissement de leurs populations. Il ne fait aucun doute que le bouleversement socio-culturel sans précédent provoqué par l'arrivée des européens et la chute des empires amérindiens plongea le continent et la plupart de ses peuples autochtones dans le chaos pendant de nombreuses années. Cette époque troublée vit logiquement s'intensifier les phénomènes de migrations humaines, notamment à travers les exodes des populations amérindiennes, et plus tard, par l'arrivée massive de colons européens.

Ces nombreux déplacements au-delà des frontières des anciens empires, associés à la pauvreté, ont généralisé les habitations rurales précaires et fortement contribué à l'incroyable expansion géographique des populations de *T. infestans* domiciliées vers l'actuel Paraguay, l'Uruguay, et le Sud du Brésil, et de *T. dimidiata* vers les territoires constituant aujourd'hui la Colombie et l'Équateur.

L'enjeu de l'étude de ces migrations humaines et vectorielles réside dans la compréhension des phénomènes de dispersion et de coévolution entre le parasite, l'homme, et le vecteur. Ceux-ci établissent une relation étroite allant jusqu'à pouvoir échanger leur patrimoine génétique [87] et des études moléculaires paléoparasitologiques permettraient de mieux comprendre le lien existant entre la pathogénicité de *T. cruzi* et la distribution géographique de ses différentes souches qui varient au cours du temps.

2. Les récits des explorateurs

Il est possible de retrouver des écrits faisant référence à la maladie depuis la conquête espagnole du continent sudaméricain, jusqu'aux récits des explorateurs du XIX^{ème} siècle parcourant les terres du Nouveau Monde.

À ce jour, les plus anciens textes connus évoquant les triatomes nous viennent du missionnaire espagnol Fray Fernando de Lizárraga (1539 - 1609), qui durant le XVI^{ème} siècle, participait aux missions jésuites colonisatrices et évangélisatrices en Amérique du Sud. Il décrit avec une très grande précision, en 1589, le comportement de triatomes, probablement *T. infestans*, qu'il observa dans une région de la vallée andine s'étendant de la vallée de Cochabamba, au niveau de l'actuelle Bolivie, jusqu'à Tucumán dans le Nord argentin. Bien que les triatomes soient dénommés « *cafards* » (« *cucarachas* » dans le récit original), la description ne laisse planer aucun doute quant à la véritable identité de l'insecte dont il parle :

« Il y a deux jours de marche depuis Tapacari jusqu'à la grande et profonde vallée appelée Cochabamba, qui signifie vallée bourbeuse tant celle-ci est marécageuse. Cette zone s'étend jusqu'au contrefort des collines qui sont assez grandes et enneigées. Sur ces collines on y cultive beaucoup de maïs et de blé, parfois même on y trouve des vignes, des fruits de toutes sortes ainsi que des arbres. ... La vallée est tempérée mais connaît un terrible fléau, présent de Tapacari, dans toute cette province de Los Charcas, à Taquiri, et englobe tout Tucumán jusqu'aux premiers villages chiliens. Ce fléau, ce sont des cafards appelés ici hitas, aussi gros que les médianes des navires de la mer du Nord, de la même couleur, avec des ailes, mais à la différence près que ceux-ci possèdent un dard avec lequel ils piquent, si délicatement qu'on ne sent rien, le soir après avoir éteint la lumière. Au bout de deux jours la piqûre gonfle comme une fève, accompagnée d'une forte démangeaison, qui est douloureuse, jusqu'à ce qu'une petite goutte d'eau vienne l'atténuer. Après quoi on se repose... mais la personne qui ne cicatrise pas bien voit sa plaie lui causer bien des ennuis. Ces cafards n'aiment pas la lumière, et une fois celle-ci éteinte, ils descendent le long des murs ou se laissent tomber du plafond sur le visage ou la tête de la personne qui dort. Les cafards qui descendent le long des murs piquent au niveau des jambes ; ceux qui se laissent tomber du plafond piquent la tête et le visage. Ils piquent indifféremment des personnes mélancoliques ou des personnes qui ont une mauvaise odeur corporelle, ou qui sentent des pieds, eux-mêmes dégageant une très mauvaise odeur. J'ai vu par expérience qu'ils sont très maladroits quand ils marchent car ils ont des longues pattes fines et le ventre rempli du sang qu'ils ont sucé, si bien qu'ils ne peuvent marcher » [88].

Son récit nous démontre donc bien qu'à cette époque coloniale, les triatomes infestaient toujours les habitations de la vallée andine depuis leur domiciliation quelques milliers d'années auparavant. De nombreux éléments évoquant le comportement des triatomes sont narrés dans cet écrit, notamment leur photophobie, leur manière de se laisser tomber sur leurs victimes avant de se nourrir, ainsi que leur morphologie et leur mauvaise odeur très caractéristique des punaises. Il décrit même, sans le savoir, le chagome d'inoculation pouvant apparaître suite à la contamination par *T. cruzi*, et qui se traduit par un gonflement des tissus au niveau du point de piqûre. Dans son récit descriptif, on peut également noter que les populations exposées vivaient dans un milieu rural et qu'elles avaient déjà conscience que ces insectes étaient la source de terribles maux pour elles. De manière tout à fait intéressante, la zone géographique dans laquelle Fray Fernando de Lizárraga fut confronté aux triatomes appartient à celle à partir de laquelle les chercheurs pensent que la domiciliation de *T. infestans* eut lieu, et cette zone correspond toujours aujourd'hui à une des régions du globe où la prévalence de la maladie de Chagas est la plus forte, le Grand Chaco sudaméricain. Le mode de vie, faisant partie intégrante de l'identité culturelle des populations de ces régions, a donc bien un rôle social central dans la persistance du cycle de transmission intradomiciliaire de *T. cruzi* où l'homme tient le rôle de réservoir du parasite.

Près de 250 ans plus tard, l'illustre naturaliste anglais Charles Darwin (1809 - 1882), auteur « *De l'origine des espèces au moyen de la sélection naturelle, ou la préservation des races favorisées dans la lutte pour la vie* » qui allait bientôt révolutionner la science, parcourait lui aussi les terres sudaméricaines dans le cadre de l'expédition du Beagle autour du Monde (1831 - 1836) (figure 22). Il a de toute évidence également été confronté à *T. infestans*, car il a lui aussi relaté son contact avec cet insecte. Il étudia pendant quatre mois ce triatome qui l'intriguait tant, et décrivit dans ses carnets de voyage le contexte bien particulier de l'une de leur rencontre datée du 18 mars 1835, lors de son séjour en Argentine :

« *Nous avons dormi au village de Luxan, petit endroit entouré de jardins qui constitue la région cultivée située à l'extrémité sud de la province de Mendoza, à cinq lieues au sud de la capitale. J'ai subi durant la nuit une attaque (c'est le moins que l'on puisse dire) de la benchuca^{*}, une espèce de Reduvius, la grande punaise noire des pampas. Sentir ces insectes mous, longs de deux centimètres et demi, ramper sur votre corps est vraiment répugnant. Avant de sucer, ils sont très minces, mais après succion ils deviennent ronds en se*

* Ici, le mot « benchuca » écrit par Charles Darwin est en fait une approximation phonétique du mot « vinchuca » (nom donné en Argentine à *T. infestans*), qu'il a dû entendre de la bouche des populations autochtones car la lettre « v » se prononce [b] en langage espagnol.

remplissant de sang et deviennent ainsi faciles à écraser. Celui que j'ai capturé à Iquique (car on les trouve aussi au Chili et au Pérou) était totalement vide. Une fois placé sur une table, et bien qu'entouré d'êtres humains, si on lui offrait un doigt, l'intrépide insecte sortait son suçoir, lançait une attaque, et si on le lui permettait, aspirait du sang. La blessure ne provoquait aucune douleur. C'était curieux d'observer le corps de l'insecte pendant l'acte de succion, car en moins de dix minutes il se transformait. Aussi plat qu'une pelure d'oignon, il prenait une forme globuleuse. Cet unique festin, dont la benchuca était redevable à un des officiers, l'engraissa pour quatre bons mois ; mais après la première quinzaine, elle était à nouveau fin prête pour une nouvelle succion. » [89].

Là encore, ce témoignage d'une grande précision prouve que les triatomes étaient communément retrouvés dans les habitations d'Amérique du Sud puisque Charles Darwin les observa au Pérou, au Chili, et en Argentine.

Mais l'histoire ne s'arrête pas là, car au cours de son séjour sudaméricain, Charles Darwin tomba malade en présentant une asthénie et de fortes fièvres qui se sont prolongées pendant sept semaines. Celles-ci furent attribuées au typhus, mais étrangement, aucun autre de ses compagnons d'expédition ne fut infecté. À son retour en Angleterre, Charles Darwin commença à manifester des troubles cardiaques et gastro-intestinaux dès 1841. Ses symptômes persistant, il viva de longues années reclus chez lui, souffrant chroniquement d'épisodes de tachycardie, de dysphagie, de vomissements, de flatulences, et de douleurs abdominales, parfois accompagnés de tremblements. Tous ces maux dont il souffrait, il les a lui-même consignés dans son abondante correspondance épistolaire de l'époque. Charles Darwin s'est finalement éteint en 1882, à la suite d'une insuffisance cardiaque congestive. Durant les derniers mois de sa vie, il avait accumulé plusieurs accidents cardiaques [90].

L'analyse chronologique de l'apparition de ces symptômes laisse aujourd'hui penser que les graves problèmes de santé dont il a souffert seraient dus à une infection à *T. cruzi* qu'il aurait contracté durant son périple en Argentine [91]. Son contact en pleine nuit avec les triatomes qu'il relate dans ses carnets de voyage, sa fièvre qui dura sept semaines en Amérique du Sud, les quelques années de latence sans symptômes, puis les troubles gastriques chroniques, les troubles du système nerveux autonome, et enfin son décès lié à des atteintes cardiaques semblent correspondre avec l'évolution naturelle de la trypanosomiase humaine américaine.

De nombreux scientifiques débattent toujours sur l'identité de la maladie qui emporta Charles Darwin, mais celle-ci demeure mystérieuse. Tant qu'aucune preuve tangible n'est

apportée, les théories sur la cause exacte de son décès ne restent que pure spéculation. Cependant, les techniques de biologie moléculaire modernes permettraient d'identifier l'éventuelle présence de l'ADN du parasite dans les restes de Charles Darwin qui reposent à l'abbaye de Westminster, à Londres. Si ces résultats prouvaient que Charles Darwin a vraiment été infecté par *T. cruzi*, il deviendrait alors le premier individu identifié décédé de la maladie découverte au Brésil exactement cent ans après sa naissance, en 1909, par un autre Charles qui allait lui aussi laisser son empreinte dans l'histoire...

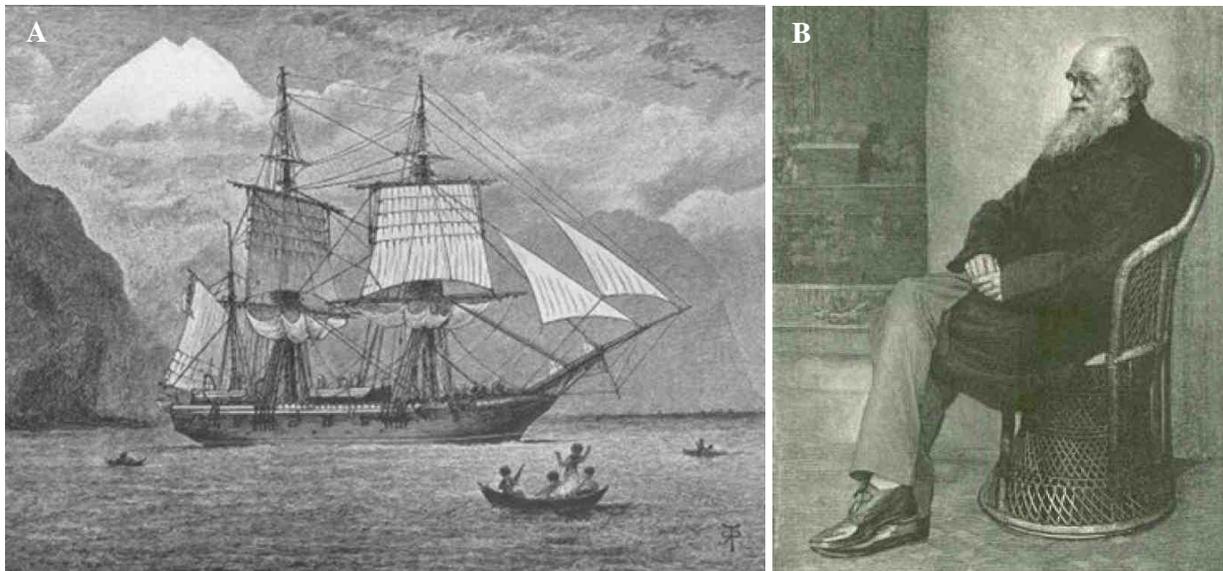


Figure 22 : Charles Darwin et l'expédition du Beagle. (A) Le HMS Beagle, navire à bord duquel Charles Darwin accomplit son voyage autour du Monde et se rendit en Amérique du Sud, continent endémique des triatomes. [89]. (B) Charles Darwin, en 1874 [92].

3. Histoire de la découverte de la maladie

L'histoire de la découverte de la trypanosomiase humaine américaine se confond avec celle du Docteur Carlos Ribeiro Justiniano Das Chagas (1879 - 1934) (figure 24.A). Ce médecin et infectiologue brésilien a en effet consacré pratiquement toute sa vie à cette affection. Aujourd'hui élevé au rang de héros national au Brésil, Carlos Chagas fut pourtant violemment critiqué par ses pairs de son vivant. Avant de narrer les étapes de sa découverte, il est intéressant de rappeler le contexte politique et scientifique de cette époque qui créa les conditions propices à la découverte de Carlos Chagas.

Le Brésil était alors une jeune république proclamée le 15 novembre 1889 après la chute de l'empereur Pedro II, et un vent de modernité soufflait sur tout le pays. En Europe, Louis Pasteur et Robert Koch marquaient la science du XIX^{ème} siècle par leurs travaux qui ouvrirent la voie aux avancées majeures de la microbiologie moderne grâce à des approches expérimentales inédites, visant à isoler et cultiver des microbes issus de prélèvements réalisés chez des sujets souffrant de maladies infectieuses, puis de démontrer le lien entre l'infection par ces microbes et l'expression des symptômes de la maladie. Leur approche a permis de découvrir par la suite la majorité des bactéries et des protozoaires pathogènes pour l'homme, dont la trypanosomiase humaine américaine. Ce courant de pensée innovant a été parfaitement intégré par les écoles de médecine de la jeune république du Brésil [93]. Oswaldo Cruz (figure 23.A), maître et directeur de thèse de Carlos Chagas, vécut à Paris durant les années 1896 - 1899 où il suivit des cours à l'Institut Pasteur et se lia d'amitié avec son premier directeur, Émile Roux. De retour au Brésil, il est nommé directeur du centre de sérothérapie fédéral de Manguinhos dans la banlieue de Rio de Janeiro, alors capitale du pays. L'influence de son séjour en France fut prépondérante dans la transformation qu'il amorça pour ce centre, fondé à l'origine uniquement pour produire le sérum et les vaccins nécessaires à la lutte contre une épidémie de peste bubonique. Son oeuvre majeure fut d'avoir importé le modèle pasteurien à l'autre bout du monde dans un pays jusque là sans grande tradition médicale ou scientifique, en profitant d'un contexte politique et économique brésilien favorable pour créer un institut combinant, à l'instar de l'institut Pasteur de Paris, des activités d'enseignement, de recherche de haut niveau et de fabrication de vaccins. Le centre de sérothérapie fédéral de Manguinhos, avec un budget renforcé suite au succès des campagnes menées contre la peste et la fièvre jaune qu'il amorça, devint dès 1909 l'Institut Oswaldo Cruz en son hommage (figure 23.B). Oswaldo Cruz était donc un organisateur hors pair qui savait s'entourer et mobiliser les énergies d'hommes de talent, dont Carlos Chagas, appartenant à la nouvelle

génération de médecins brésiliens imprégnée par ce nouveau paradigme venu d'Europe, faisait partie. C'est dans ce contexte de pensée pasteurienne qu'a été découverte la trypanosomiase humaine américaine, grâce à une démarche scientifique nouvelle adoptée par ce jeune et brillant médecin qu'était Carlos Chagas [94].

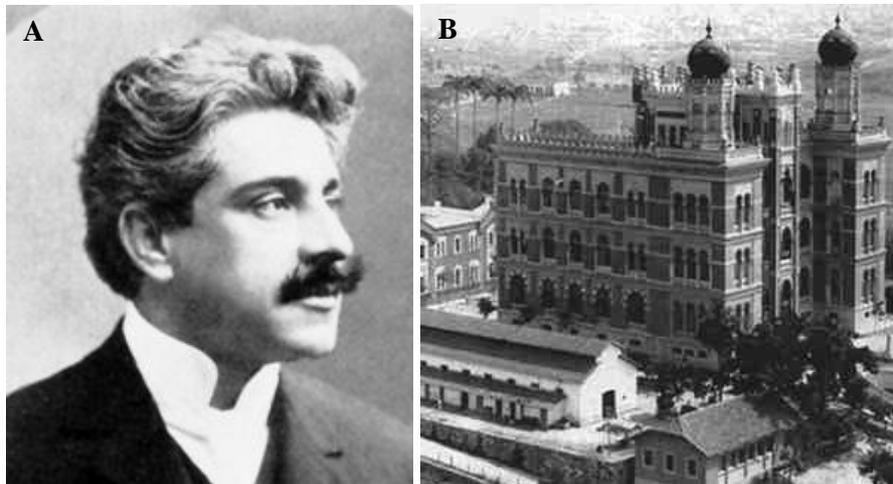


Figure 23 : Oswaldo Cruz et son Institut. (A) Oswaldo Cruz en 1904. (B) L'Institut Oswaldo Cruz à Rio de Janeiro aux environs de 1907, peu après sa construction. [Archives de l'Institut Oswaldo Cruz, avec l'autorisation de Paola Minoprio]

Diplômé en 1903 par une thèse sur le paludisme, Carlos Chagas intégra en 1906 le centre de sérothérapie fédéral de Manguinhos, et fut envoyé à Lassance en 1907 par Oswaldo Cruz pour combattre une épidémie malarique qui décimait les ouvriers affectés à la construction de la ligne de chemin de fer reliant Belo Horizonte à Priapora dans le Nord-Est de l'état brésilien de Minas Gerais. C'est au cours de cette campagne antipaludéenne que Carlos Chagas, sur la demande insistante de l'ingénieur ferroviaire supervisant le chantier [95], s'intéressa à l'existence d'un insecte hématophage, appelé « *barbeiro* » par les habitants de la région, qui pullulait dans les huttes de bois et de paille et attaquait l'homme dès la tombée de la nuit dans l'obscurité (figure 24.C). Il captura ces « *barbeiros* », les identifia comme *Conorhinus** *megistus* (aujourd'hui *Panstrongylus megistus*) (annexe 1 et figure 24.B), les disséqua, observa que leur intestin postérieur était peuplé de protozoaires « *avec des caractères morphologiques de Crithidias* » (annexe 2) et supposa qu'il s'agissait soit d'un parasite de l'insecte, soit d'un stade intermédiaire du cycle de vie d'un parasite de vertébrés. Pour explorer ces hypothèses, Carlos Chagas rechercha le parasite chez des petits singes de la même région, des marmosets (*Callitrix penicillata*), et constata que la plupart d'entre eux possédaient des trypanosomes dans leur sang. Il suspecta alors immédiatement que les

* *Conorhinus* était à l'époque la dénomination latinisée de ces punaises, en référence à leur « *nez en forme de cône* » (annexe 1).

« *barbeiros* » étaient des hôtes intermédiaires et que les formes flagellées observées dans leur intestin appartenaient au cycle de vie d'un parasite [96]. Il remit des exemplaires de l'insecte au Docteur Oswaldo Cruz, qui les fit piquer un marmoset, et rapporta que « *passés vingt ou trente jours après la piqûre, furent trouvés dans le sang périphérique de chaque singe, des trypanosomes en grand nombre* ». Pendant que son directeur menait ces expériences, Carlos Chagas retourna à Minas Gerais à partir de fin 1908 afin de déterminer quel était l'hôte définitif de ce parasite. Lors de son second voyage dans cette zone, il s'intéressa de plus près à la santé des habitants des maisons infestées par les triatomes, et remarqua une altération générale de la santé des individus au sein de ces populations, plus particulièrement des enfants qui présentaient un tableau clinique ne ressemblant à aucun autre connu jusqu'alors, avec des épisodes de fièvre, une anémie sévère, une splénomégalie, des oedèmes et une adénopathie. Il observa également que la plupart des cas régressaient spontanément mais que certains des sujets conservaient des séquelles cardiaques [93]. En janvier 1909, Carlos Chagas fut appelé pour soigner une fillette de deux ans, Berenice, qui présentait une fièvre grave, un gonflement important de la face, ainsi qu'un nombre important de ganglions lymphatiques hypertrophiés (figure 24.D). En examinant une goutte de sang de cette fillette à l'état frais, il trouva de nombreux trypanosomes, diagnostiquant ainsi le premier cas de trypanosomiase humaine américaine. Carlos Chagas appela par la suite ce microorganisme flagellé *Trypanosoma cruzi*, en hommage à son maître, Oswaldo Cruz [96].

Fait unique dans l'histoire de la médecine, alors que les cycles des autres maladies parasitaires furent jusque là décrits en plusieurs années voire décennies, Carlos Chagas avait successivement, en moins de dix mois, à l'âge de 29 ans, d'abord découvert le vecteur d'un nouvel agent pathogène, isolé l'agent pathogène lui-même, déterminé quel était son réservoir animal, et décrit la maladie humaine dont il était responsable. Ce premier cas de trypanosomiase humaine américaine à *T. cruzi* fut publié pratiquement simultanément : au Brésil [97], en France [98], et en Allemagne [99].

La renommée de Carlos Chagas fut immédiate, et moins d'un an plus tard, une commission réunissant quelques-unes des plus hautes autorités médicales brésiliennes de l'époque décida que la maladie décrite par le jeune médecin porterait désormais son nom. L'Académie nationale de médecine de Rio de Janeiro ira même jusqu'à créer pour lui un siège supplémentaire, pour avoir l'honneur de compter immédiatement ce médecin âgé d'à peine trente ans parmi ses membres.



Figure 24 : Carlos Chagas et sa découverte. (A) Carlos Ribeiro Justiniano Das Chagas, Rio de Janeiro, Brésil. (B) *Panstrogylus megistus*, l'espèce de « barbeiro » à partir de laquelle Carlos Chagas isole pour la première fois *T. cruzi*. (C) Station du chemin de fer à Lassance, au Brésil, en 1908, devant laquelle Carlos Chagas est assis à l'extrême droite, et au centre, en blanc, Cantarino Motta, l'ingénieur ferroviaire qui l'incita à s'intéresser aux triatomés. (D) Carlos Chagas et la petite Berenice, le premier cas diagnostiqué de la maladie, dans les environs de Lassance en 1909. [Archives de l'Institut Oswaldo Cruz, avec l'autorisation de Paola Minoprio]

Carlos Chagas commit néanmoins plusieurs erreurs qui allaient être exploitées par certains de ses collègues, jaloux de sa réussite, pour réfuter ses théories et mettre en doute son honnêteté. En étudiant le cycle de *T. cruzi*, dont il méconnaissait les formes amastigotes si caractéristiques, il pensait avoir identifié des formes sexuées du parasite, des formes intraérythrocytaires, une schizogonie (d'où la première dénomination du parasite, *Schizotripanum cruzi*), et soutint l'idée que le parasite était directement inoculé par la piqûre des triatomés. Mais l'erreur qui eut les conséquences les plus lourdes et les plus durables sur la crédibilité de sa découverte et sur sa probité, fut de mettre en avant le myxœdème et l'augmentation du volume de la thyroïde comme une des manifestations les plus caractéristiques de la maladie, sous le terme de thyroïdite parasitaire. Sans le savoir, il associa deux affections totalement indépendantes l'une de l'autre : d'une part le goitre endémique retrouvé dans la région de Minas Gerais, et d'autre part, la trypanosomiase humaine

américaine dont on connaît aujourd'hui la pauvreté en matière de symptomatologie spécifique et la difficulté qu'il y a à la diagnostiquer cliniquement en phase chronique. Cette erreur fut un prétexte pour certains médecins brésiliens pour discréditer leur jeune collègue suite à l'ascension fulgurante de sa notoriété et de sa carrière (Carlos Chagas était déjà devenu directeur de l'Institut Oswaldo Cruz en 1917). La violence des propos tenus à l'égard de Carlos Chagas par l'un de ses rivaux, Figueiredo de Vasconcellos, lorsqu'il l'interpelle lors d'un discours le 30 novembre 1922 à l'Académie de Médecine de Rio de Janeiro, témoigne parfaitement de l'hostilité que lui manifestaient certains de ses contemporains :

« ... vous qui avez inventé une maladie rare et inconnue dont on a beaucoup parlé mais dont on a très rarement vu les victimes, une maladie qui se cache dans les ranchos de votre province et que vous distribuez avec générosité à vos culs-terreux de compatriotes... »* [100].

D'autres personnalités apportèrent à la même époque par leurs travaux une contribution significative dans notre connaissance de ce parasite, notamment le français Émile Brumpt (1877 - 1951) (figure 25.B), un des meilleurs parasitologues de sa génération, qui s'est intéressé à ce nouveau trypanosome dès les premières publications de Carlos Chagas. Il a fait l'essentiel des découvertes concernant les détails du cycle (figure 25.D) et du mode de transmission de *T. cruzi*, en n'hésitant pas à remettre en question certaines affirmations de Carlos Chagas, mais sans jamais chercher à le discréditer. Voici les extraits de ses écrits d'une grande précision, faisant toujours autorité dans le domaine, et qui ont permis de rectifier précocément les erreurs commises par Carlos Chagas vis-à-vis du cycle cellulaire et de la transmission du parasite :

*« Carlos Chagas a décrit dans ses travaux une schizogonie pulmonaire et une évolution intraglobulaire du parasite qu'il ne nous a pas été donné de rencontrer. Vianna, de son côté, a découvert dans les organes une multiplication du trypanosome sous forme Leishmania** . C'est ce dernier mode d'évolution que j'ai toujours rencontré... J'ai trouvé les formes grêles considérées par Chagas comme des formes mâles, et des formes épaisses considérées par Chagas comme des formes femelles chez tous les animaux d'expérience et je considère la forme grêle comme une forme jeune provenant des tumeurs viscérales et les*

* Rancho est le nom donné aux habitations typiques des paysans dans les zones rurales d'Amérique latine. Leurs murs sont construits en bois et en boue séchée au soleil, et les toits recouverts de paille ou de feuilles de palmes.

** Autre genre de parasite de la famille des *Trypanosomatidae*, partageant avec *T. cruzi* la caractéristique de persister et de se multiplier chez son hôte vertébré sous la forme d'amastigotes intracellulaires.

formes épaisses comme des formes âgées dérivant des précédentes et vivant dans le sang depuis quelques jours » [101].

« J'ai fait piquer (par des triatomes) un chien de 2 mois, 4 jeunes cobayes et un Cercopithecus ruber par de nombreuses larves et nymphes parasitées dont les déjections conféraient à coup sûr la maladie à des animaux témoins. Aucun de ces animaux n'a contracté la maladie »* [102].

« Mes expériences faites sur le singe et le rat avec les déjections déposées sur la peau ont été négatives. Les déjections se dessèchent très vite et les trypanosomes meurent, il faudrait une lésion de grattage pour les inoculer. Par contre les déjections déposées sur le globe oculaire d'un Cercopithecus ruber adulte, très vigoureux, l'ont infecté et cet animal est mort en un mois aussi vite que s'il avait été inoculé dans le péritoine » [103].

Pour l'anecdote, Émile Brumpt failli s'infecter avec *T. cruzi* lors de cette expérience en recevant accidentellement dans l'œil du sang contaminé. Il dut son salut à un de ses collègues bien inspiré qui lui instilla rapidement du nitrate d'argent dans les yeux.

*« Il n'y a pas normalement de parasites dans les glandes salivaires du vecteur... La pénétration de T. cruzi se fait au travers de la muqueuse oculaire saine et au travers de la peau par lésion de grattage... Je me permets donc d'affirmer que... T. cruzi est exclusivement transmis par les déjections. Ces déjections renferment de petits trypanosomes métacycliques** qui, par leur morphologie et leur aptitude à traverser les muqueuses saines, sont totalement différents des formes sanguicoles ». [104]*

Un temps professeur au Brésil où il créa l'enseignement de parasitologie à la faculté de médecine de São Paulo en 1913, Émile Brumpt en profita pour se rendre à Lassance afin de rencontrer Carlos Chagas qui lui fit visiter son laboratoire et l'emmena en excursion dans la campagne environnante où il observa par lui-même les conditions de transmission vectorielle de la maladie. C'est suite à ses observations au Brésil qu'Émile Brumpt mis au point l'astucieuse technique du xénodiagnostic*** [105], qui a rendu d'inestimables services à l'ensemble des pays endémiques pendant un siècle, et qui continue aujourd'hui de figurer

* Petit singe d'Afrique utilisé en laboratoire pour de l'expérimentation animale.

** Phase du cycle cellulaire de certaines cellules, dans laquelle celles-ci ne se divisent pas et bloquent leur cycle jusqu'à ce qu'un stimulus lève cet état de latence et engage inexorablement la suite programmée du cycle cellulaire naturel de la cellule.

*** Méthode de diagnostic indirecte où la présence du parasite chez un malade est mise en évidence en infectant des insectes vecteurs sains, élevés en laboratoire, en les faisant se nourrir du sang du patient.

parmi les méthodes de diagnostic de la trypanosomiase humaine américaine en phase chronique, aux côtés de techniques modernes.

Carlos Chagas, continua d'explorer la maladie avec ses collaborateurs de l'Institut Oswaldo Cruz dans la région de Minas Gerais. Il étudia dès 1915 les troubles cardiaques retrouvés chez les populations exposées, en observant déjà que l'altération du rythme cardiaque était le marqueur le plus sérieux des lésions provoquées par le parasite qui persistait chez les malades [93], à la suite de quoi il déclina l'histoire naturelle de cette infection chez l'homme en deux phases : aiguë et chronique. À une époque où le concept d'auto-immunité n'était pas connu, Carlos Chagas, en avance sur son temps, posa déjà l'hypothèse que ces lésions cardiaques étaient dues à un phénomène immunitaire initié par le parasite chez l'hôte. Il mit même à contribution l'électrocardiographie, dont l'utilisation venait récemment de se démocratiser avec l'invention du galvanomètre à corde en 1906 par Einthoven, afin de décrire plus précisément les altérations de l'activité électrique du cœur [106].

Dès le début de ses recherches, Carlos Chagas avait pressenti que la trypanosomiase à *T. cruzi* constituait une endémie d'une extraordinaire importance de par l'étendue de la région touchée et son caractère pathogène. Selon lui, cette affection était le symbole d'un Brésil que les élites dirigeantes refusaient de voir ou ne connaissaient pas : un arrière-pays abandonné ainsi que des populations vouées à la pauvreté et menacées par cette trypanosomiase, qui était pour lui une maladie dont l'origine était plus sociale que biologique [93]. Nombre des détracteurs de Carlos Chagas, tel qu'Afrânio Peixoto, s'appuyait sur cette vision qu'il avait du Brésil pour rejeter ses hypothèses, en arguant qu'il attribuait une importance médicale et sociale disproportionnée à cette maladie, et qu'il effrayait les immigrants et les investisseurs étrangers par un comportement antipatriotique [107].

Malgré les vives critiques de certains de ses contemporains, le parcours de cet homme occupe, tout comme sa maladie éponyme, une place vraiment à part dans l'histoire de la médecine tropicale. Le souvenir de Carlos Chagas, ainsi que celui d'Oswaldo Cruz, fait toujours l'objet d'une grande vénération de la part des brésiliens, car il leur évoque le symbole de la reconnaissance scientifique de leur pays dans le monde entier, notamment à travers le développement de l'Institut Oswaldo Cruz qui acquit très vite une renommée internationale (figure 25.C), et amorça l'entrée du Brésil dans la modernité.

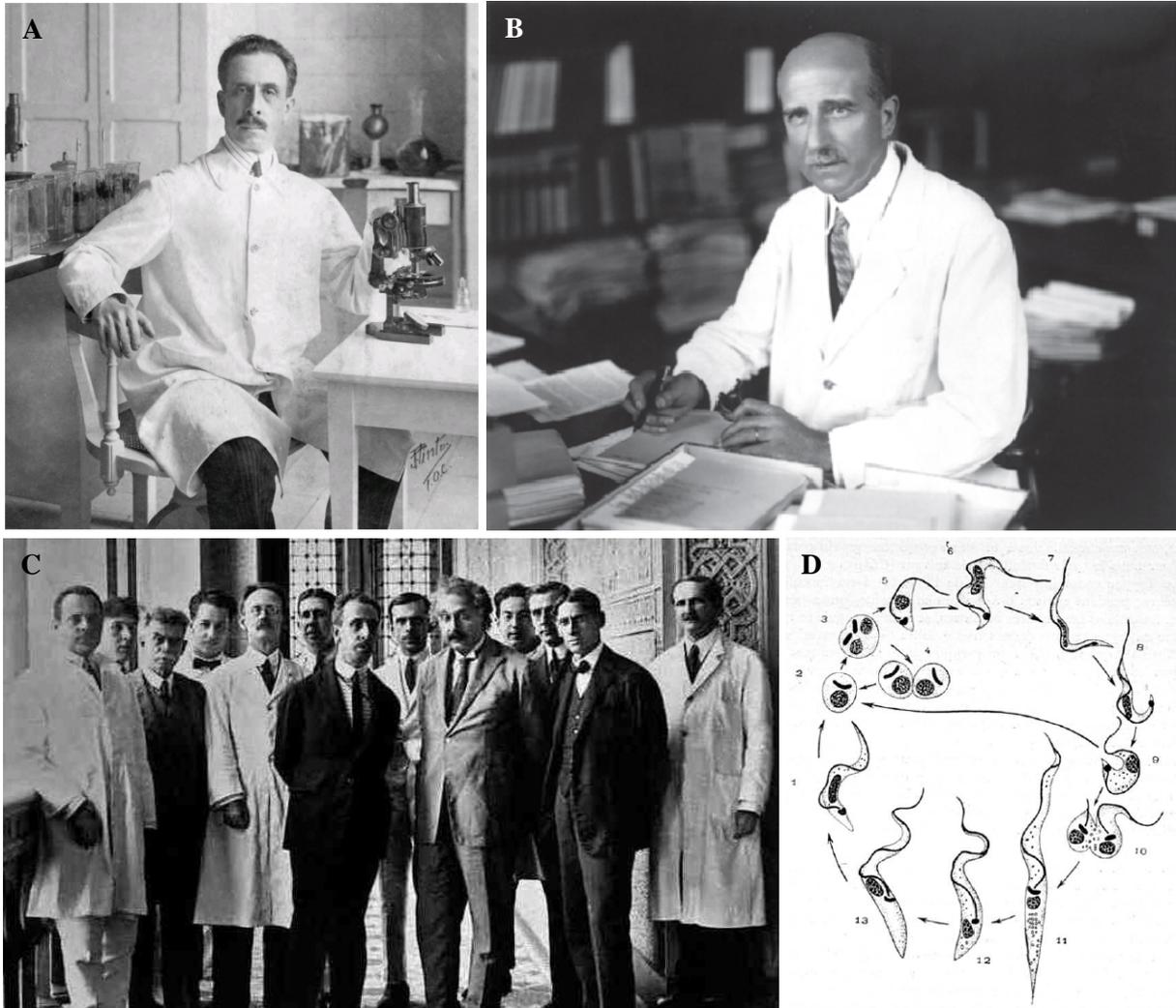


Figure 25 : Deux grands instituts d'envergure internationale. (A) Carlos Chagas dans son laboratoire à l'Institut Oswaldo Cruz, Brésil. (B) Émile Brumpt à son bureau, à l'Institut Pasteur de Paris en 1931. (C) Visite d'Albert Einstein à l'Institut Oswaldo Cruz en 1925 en compagnie de Carlos Chagas, témoin de la renommée internationale acquise par l'Institut [Archives de l'Institut Oswaldo Cruz, avec l'autorisation de Paola Minoprio]. (D) Cycle évolutif de *T. cruzi* révisé par Émile Brumpt en 1912 [101].

4. Histoire de la maladie de Chagas en Argentine

4.1. Le déni de la maladie (1911 - 1925)

En Argentine, la maladie de Chagas fut connue à partir de 1911, à travers des conférences et des démonstrations réalisées par des collaborateurs de Carlos Chagas et Oswaldo Cruz. Buenos Aires représentait à cette époque la plus importante et la plus prestigieuse autorité scientifique sudaméricaine pour tout chercheur qui désirait consacrer une découverte sur ce continent. Carlos Chagas voyagea à Buenos Aires en 1912 et présenta dans les milieux scientifiques porteños les résultats de ses études concernant la maladie. Sa visite fut dure et lui causa une profonde désillusion : il lui avait de nouveau été reproché d'avoir inclus parmi les manifestations pathologiques spécifiques de cette nouvelle trypanosomiase des troubles thyroïdiens. On minimisa sa découverte en lui opposant que la trypanosomiase était trouvée occasionnellement chez les animaux dans la nature et qu'elle ne représentait pas nécessairement une maladie [108]. Néanmoins cette même année, Maggio et Rosenbusch commencèrent à étudier le parasite en décrivant les premiers cas d'animaux infectés dans le pays [109], puis montrèrent pour la première fois en 1914 que *T. cruzi* infestait *Triatoma infestans*, l'insecte vecteur le plus communément retrouvé en Argentine et dans la vallée andine, mais conclurent qu'il y avait « *de fortes chances que la vinchuca infectée par T. cruzi en Argentine ne produise pas la maladie de Chagas chez l'homme, car le climat pourrait atténuer la virulence du trypanosome* » ! Un peu plus tard ces mêmes auteurs signalèrent l'absence de lien entre les vinchucas infectées, le goitre thyroïdien et le crétinisme endémique [110], ce qui alimenta les doutes de la communauté scientifique argentine vis-à-vis de la théorie de Carlos Chagas.

Les premiers cas d'humains infectés par *T. cruzi* en Argentine furent observés en 1924 par Mühlens, médecin allemand de l'Institut de Maladies Tropicales de Hambourg, venu pratiquer des examens sanguins sur des habitants des provinces de Tucumán et Salta afin de rechercher des parasites du genre *Plasmodium*, agent de la malaria [108]. Bien que ces quelques recherches menées sur la distribution de *T. cruzi* et de ses vecteurs apportèrent des résultats prouvant une endémicité du parasite et de son vecteur dans le pays, la dénégation de l'existence de la maladie de Chagas en Argentine dura jusqu'à ce que Salvador Mazza (1886 - 1946) consacre sa vie à la reconnaissance de cette affection [111] qu'il considérait comme l'un des « *cinq plus grand problèmes sanitaires en Argentine* », avec « *la leishmaniose, les mycoses, la brucellose, et les maladies du sang* » [112].

4.2. L'héritage de Salvador Mazza (1926 - 1946)

L'année 1926 marqua le début de l'histoire personnelle qu'entretint Salvador Mazza (1886 - 1946) (figure 26.A) avec la maladie de Chagas, ainsi qu'un tournant dans notre connaissance de cette affection de par l'immense contribution de cet homme qui relança la recherche sur la trypanosomiase en Argentine. Salvador Mazza était un médecin argentin spécialisé en bactériologie. Durant sa carrière, il fut intégré au Département National argentin d'Hygiène, Professeur de la Chaire de Bactériologie de l'Université de Buenos Aires, Chef du laboratoire Central de l'Hôpital Clinique de Buenos Aires, et travailla pour l'armée à la modification du vaccin anti-typhoïde donné aux conscrits. Au début des années vingt, Mazza voyagea de nombreuses fois en Europe et à l'Institut Pasteur de Tunis, où il se lia d'amitié avec Charles Nicolle, grand pasteurien qui lui insuffla l'idée de s'implanter au cœur de son pays, l'Argentine, afin de se consacrer à ses maladies régionales. À cette même période, Salvador Mazza rencontra également Carlos Chagas en Allemagne, et fut très impressionné par la clarté et la solidité de ses arguments sur la trypanosomiase humaine américaine, à la suite desquels, il lança de nombreuses études qui lui ont vite confirmé l'importance de cette maladie sur le sol argentin, et lui permirent en 1926 de diagnostiquer cliniquement le premier cas aigu connu en Argentine [108].

C'est ainsi qu'il fonda en 1927 la « Mission d'Études des Pathologies Régionales d'Argentine » (Mision de Estudios de Patología Regional Argentina, ou MEPRA), organisme universitaire dépendant de la Faculté de Médecine de Buenos Aires et basé en périphérie de la ville de Jujuy dans le Nord-Ouest du pays, dans un bâtiment construit spécialement à cet effet par des dons privés. Comme son nom le laissait entendre, la MEPRA avait pour fonction d'identifier les problèmes médico-sociaux des campagnes argentines et de proposer des solutions pour y remédier [108]. Le fer de lance de la MEPRA était un train-hôpital équipé d'un laboratoire de diagnostic et de recherche qui parcourait le pays jusqu'à ses confins pour mener sa mission de santé publique, jusqu'aux frontières du Chili, de la Bolivie et du Brésil [94].

Durant les années trente, à la tête de la MEPRA, Salvador Mazza impulsa de nombreux travaux pour étudier des aspects variés et méconnus de cette affection et donna un nouveau souffle à la recherche en Argentine [108]. Il détailla séquentiellement : les animaux constituant le réservoir naturel du parasite en Argentine (ce qui lui permit d'introduire les notions de réservoir intradomiciliaire et péridomiciliaire), les espèces de triatomes présentes dans le pays (ainsi que les différents écotopes dans lesquels elles évoluaient), le tableau

clinique permettant le diagnostic de la maladie en phase aiguë, l'épidémiologie de la maladie (démontrant ainsi qu'elle n'était pas confinée à des régions tropicales), les mécanismes physiopathologiques du parasite (principalement durant la phase aiguë de la maladie). Pour finir, ses investigations le menèrent en 1940 à systématiser la maladie de Chagas en trois phases anatomo-cliniques (aiguë, indéterminée, chronique), toujours utilisées de nos jours bien que certains spécialistes commencent à la modifier. Ce travail fastidieux, auquel il consacra toute sa vie, lui permit de diagnostiquer, à la fin de l'année 1949, 1305 cas suspectés cliniquement puis confirmés par examen parasitologique du sang [113].

Il fit régulièrement publier, à l'attention des communautés scientifiques et politiques, les résultats des travaux de la MEPRa en mettant l'accent sur la nécessité de mettre en place des mesures de prévention soutenues par l'état argentin. Il participa également à de nombreux congrès nationaux et étrangers afin de parler de la maladie [111] pour laquelle il était devenu certainement la référence mondiale, et en 1939, grâce à lui, la trypanosomiase américaine s'imposa comme thème principal du sixième Congrès National de Médecine en Argentine [108].

Également conscient du lien existant entre la maladie de Chagas et les conditions de vie des populations qui en étaient atteintes, Salvador Mazza établit une véritable stratégie visant à médiatiser la maladie et à diffuser des campagnes d'information auprès des populations les plus exposées au risque d'infection (figure 26.C) [111], qui n'avaient jusqu'alors jamais été impliquées dans le contrôle de l'affection qu'elles subissaient. Sa nouvelle approche fut le préambule des futures campagnes de prévention telles que nous les connaissons aujourd'hui. En effet, pour Salvador Mazza, le contrôle de l'endémie requérait avant tout une lutte contre la misère dans laquelle vivaient les populations atteintes par cette maladie ignorée et négligée, ce qui le rendit très populaire auprès des couches sociales marginalisées en Argentine.

Salvador Mazza fut victime en 1946 de la « *muerta súbita* », un infarctus du myocarde lié à une myocardite chagasiq ue chronique, alors qu'il était en déplacement à Mexico pour une journée de conférences sur la maladie de Chagas. Il avait contracté la trypanosomiase américaine depuis une quinzaine d'années, alors qu'il parcourait les campagnes du Nord argentin dans sa croisade contre cette maladie. À l'instar de Carlos Chagas au Brésil, le souvenir de Mazza jouit d'une immense popularité chez les argentins si bien que, dans son pays, la trypanosomiase américaine est désignée maladie de Chagas-Mazza

en son honneur [94], et que sa vie a fait l'objet d'un film dramatique quelque peu romancé, « *Las casas del fuego* »*, retraçant son combat contre cette maladie (figure 26.B).



Figure 26 : L'héritage de Salvador Mazza. (A) Salvador Mazza. (B) Affiche du film « *Les maisons du feu* » (sorti en salle en 1995), avec la mention « *Lorsque vous touchez la vérité, le cœur vous brûle* », en référence aux atteintes cardiaques provoquées par le parasite. (C) « *Détruisez les vinchucas... ou elles rendront malade votre cœur ! Prophylaxie contre la maladie de Chagas* ». Affiche d'information datant de 1936, reprenant les principaux acteurs impliqués dans la transmission de *T. cruzi* : le triatome vecteur, le rancho, ses habitants victimes des vinchucas (y compris les enfants en bas âge) et le parasite affectant le cœur du malade [112].

* « *Maisons de feu* », en référence à certaines habitations rurales du Nord argentin construites en terre séchée et à l'aspect orange rappelant la couleur du feu.

À son apogée, la MEPRA comportait une véritable équipe pluridisciplinaire de soins, d'enseignement, et de recherche, et présentait une intense activité comme en témoigne plus de 500 publications sur la maladie de Chagas, sans compter la leishmaniose, la brucellose, l'uncinariose, les zootoxicoses et autres infections bactériennes sévissant en Argentine. Malgré son importance, cette organisation pionnière n'a pas pu surmonter les instabilités politico-institutionnelles de l'époque, notamment suite au coup d'état militaire en 1955, et l'aventure prit fin avec sa fermeture en 1958 après un lent déclin [108].

4.3. L'œuvre de Cecilio Romaña : une nouvelle conception de la maladie de Chagas (1947 - 1955)

Entre la fin des années 40 et le milieu des années 50, la trypanosomiase américaine fut définitivement reconnue par les autorités argentines comme un problème sanitaire grave touchant l'ensemble du pays. Les profondes réformes en matière de politique de santé menées par le gouvernement de Juan Perón (élu Président en 1946) ainsi que les travaux de Cecilio Romaña (1899 - 1997) (figure 27.A.) ont mené à une redéfinition de la maladie qui prit alors une toute nouvelle dimension médicale, politique, et symbolique.

Cecilio Romaña fut le deuxième médecin argentin à avoir marqué l'histoire de la maladie de Chagas. Il suivit les enseignements de Salvador Mazza et commença à travailler avec lui à partir de 1931. Il intégra la MEPRA en 1934 et obtint une bourse d'une durée de six mois à l'Institut Oswaldo Cruz du Brésil où il travailla avec ses homologues brésiliens sur cette affection [94]. Peu après son retour en Argentine en 1935, lors d'une réunion scientifique de la MEPRA organisée à Mendoza par Salvador Mazza en hommage à Carlos Chagas décédé l'année précédente à l'âge de 56 ans, Cecilio Romaña fit une communication qui serait le préambule au changement de la vision que le monde médical et politique avaient de la maladie de Chagas. Cette communication portait sur des patients infectés par *T. cruzi* qui présentaient une conjonctivite unilatérale associée à un oedème bialpébral avec dacryocystite* et dacryoadénite** (figure 27.D), dans une région où le goitre était inconnu. Pour Cecilio Romaña, ce symptôme n'avait rien à voir avec un dysfonctionnement de la thyroïde mais signalait une contamination par *T. cruzi* via les muqueuses oculaires. Cette observation allait dans le sens des travaux d'Émile Brumpt qui plaidaient pour un mode de transmission par contamination et non par inoculation comme Carlos Chagas l'a soutenu jusqu'à sa mort. Cela impliquait également un contact très étroit entre les humains et les

* Inflammation du sac lacrymal.

** Inflammation de la glande lacrymale.

insectes infectés, ce qui laissait penser que bien d'autres cas cliniquement muets existaient dans l'entourage des malades au vu de leurs conditions de vie miséreuses, et que ces cas devaient être recherchés [114]. Les représentants de l'Institut Oswaldo Cruz à la réunion de la MEPRA, Emmanuel Dias et Evandro Chagas (le fils de Carlos Chagas), proposèrent d'appeler alors la conjonctivite décrite par Cecilio Romaña : le « *signe de Romaña* » [94]. De plus, l'absence de goitre dans la région invalidait enfin l'atteinte thyroïdienne mise en avant par Carlos Chagas comme caractéristique de la maladie, dont l'aire de répartition théorique en Amérique latine ne connaissait désormais plus de limites si on admettait l'existence de nombreuses formes inapparentes. Cette nouvelle façon de considérer la trypanosomiase américaine permit de surmonter les difficultés qu'avait rencontré Carlos Chagas plus de vingt ans auparavant pour faire reconnaître l'ampleur de l'endémie [111].

Cecilio Romaña travailla également deux ans en France où il se lia d'amitié avec Lucien Brumpt (le fils d'Émile Brumpt) et devint membre de la Société de Pathologie Exotique. Il publia même dans son bulletin des travaux effectués dans le laboratoire d'Émile Brumpt, dans lesquels il démontrait scientifiquement le lien entre pénétration du parasite par les muqueuses oculaires et formation d'œdème bialpébral, en reproduisant chez le singe son signe devenu éponyme (figure 27.C) :

« Nous signalons l'importance de ce syndrome pour le diagnostic de la maladie de Chagas et nous avons émis l'hypothèse que ce syndrome fréquent correspond à la porte d'entrée de l'infection. Pour cette interprétation, nous nous appuyons sur les premiers travaux de Brumpt relatifs à l'inoculation expérimentale du Sch cruzi par voie conjonctivale chez des animaux de laboratoire »

« ...nous avons inoculé deux singes ; un callithriche de 6 ans environ et un cynocéphale de 18 mois. Pour infecter les singes, nous avons employé des déjections fraîches de Rhodnius prolixus. Ceux-ci ont été infectés au laboratoire avec Sch cruzi (souche de l'Institut Pasteur)... Deux jours après, les deux singes présentaient une conjonctivite schizotrypanosomienne unilatérale typique... Dix jours après l'inoculation nous avons trouvé, dans le sang des deux singes, des formes longues et fines de Sch cruzi » [115].

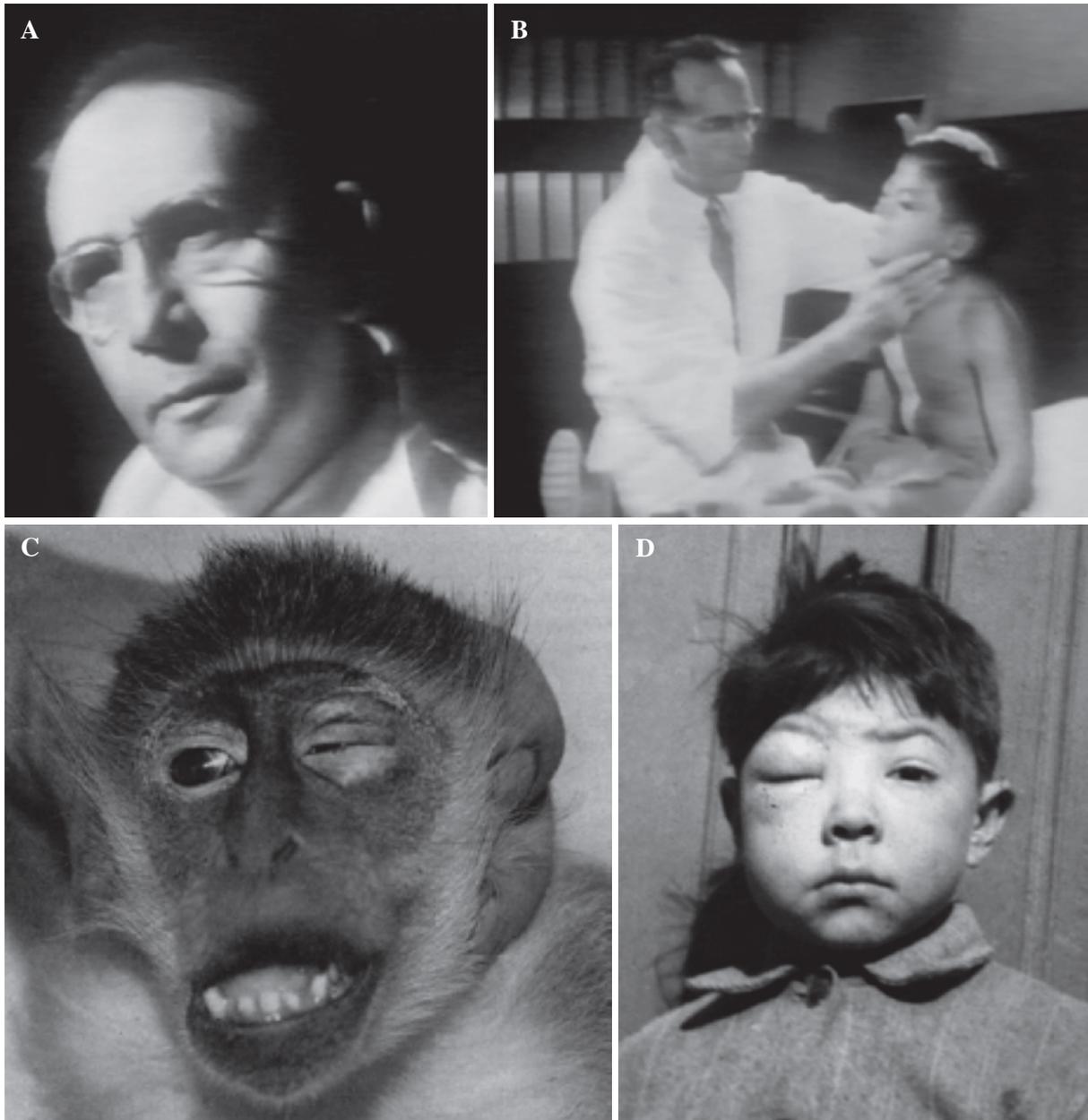


Figure 27 : Cecilio Romã et son signe éponyme [94, 115]. (A) Cecilio Romã. (B) Diagnostic facilité des cas aigus de maladie de Chagas lors de la présence du « *signe de Romã* ». (C) Reproduction d'une conjonctivite trypanosomienne gauche chez un singe Callitriche après dépôt par Cecilio Romã, dans le laboratoire d'Émile Brumpt (1938), de déjections de triatome infecté par *T. cruzi*. (D) Enfant présentant une conjonctivite unilatérale droite associée à un œdème bipalpébral : le fameux « *signe de Romã* ».

Suite à la découverte du signe de Romaña, les nouveaux cas recensés en Argentine se comptèrent par milliers en quelques années. Pour la première fois en effet, la phase aiguë de la maladie pouvait être diagnostiquée par n'importe quel médecin généraliste, plus seulement par un cercle de spécialistes de la maladie très restreint, grâce à l'examen d'un signe clinique évident et pathognomonique* (figure 27.B). Bien que ce signe soit inconstant, la maladie de Chagas s'en trouvait en quelque sorte réinventée. Elle devint même, avant la fin des années 50, la maladie emblématique de tout un continent. Les premières études statistiques en Argentine portaient à environ un million le nombre de sujets infectés** sur un peu moins de vingt millions d'habitants. Cette estimation fut obtenue par Cecilio Romaña en extrapolant les taux d'infection des habitants de quelques régions touchées aux populations vivant dans des zones également endémiques du parasite [111], et prouvait déjà l'immense étendue de la maladie sur le pays. Mais les travaux de Cecilio Romaña n'avaient pas fini de marquer l'histoire de la maladie. En effet, au lieu de se focaliser sur l'étude de la phase aiguë comme la plupart des travaux menés jusqu'alors, il mit également l'accent sur les troubles cardiaques provoqués sur le long terme par l'infection à *T. cruzi*, mettant ainsi en évidence les problèmes liés à la chronicité de celle-ci. Cette redéfinition de la maladie s'accompagna logiquement de celle du malade chagastique, qui commençait à passer du statut d'habitant infecté exclusivement rural, à celui de malade chronique en milieu urbain en raison des flux migratoires s'amorçant vers les villes à cette époque.

Avec la découverte de l'importance de sa dimension chronique et de son incroyable étendue en Argentine, qui n'était plus seulement rurale, la maladie de Chagas-Mazza fut perçue comme un véritable danger pour la santé publique du pays, et c'est en se basant sur cette nouvelle vision de cette affection que l'état argentin considéra enfin la trypanosomiase américaine comme un problème sanitaire profond d'une ampleur nationale longtemps resté silencieux.

Les réformes de cette période politique dans le domaine de la santé comprennent la création, pour la première fois en Argentine, d'un Ministère de la Santé tenu d'organiser les moyens techniques, juridiques, et scientifiques pour éliminer les agents pathogènes et éviter ainsi la contamination de l'homme, directe ou indirecte, en le protégeant des dangers de son

* Un signe pathognomonique ne se rencontre que dans une maladie bien définie. Ce signe suffit pour établir avec certitude le diagnostic de cette maladie.

** nombre en fait largement sous-estimé, car le diagnostic de certitude restait l'examen parasitologique du sang, beaucoup moins sensible que les examens sérologiques qui ne seront disponibles pour *T. cruzi* que quelques années plus tard.

environnement *via* l'élaboration de plans de lutte nationaux contre diverses maladies* [116]. Cette vision était fortement influencée par la pensée hygiéniste, et c'est dans ce contexte que fut créé en 1950 le Comité Directif de Recherche et de Prophylaxie contre la Maladie de Chagas (Comité Directivo de Investigaciones y Profilaxis de la Enfermedad de Chagas), première institution chargée officiellement de combattre la maladie et dépendant du Ministère de la Santé. La création de ce comité marqua en Argentine le début de ce que son directeur, Cécilio Romaña, appelait « *l'ère des insecticides à effet rémanent, une nouvelle conscience éveillée par la médecine préventive* » [117]. En 1952, ce comité fut converti en Service National de Prophylaxie et de Lutte contre la Maladie de Chagas (Servicio Nacional de Profilaxis y Lucha contra la Enfermedad de Chagas, ou SNPLECh) « *chargé de l'application, du respect et du suivi des programmes écrits dans ce but* » [118], toujours sous l'égide de Cecilio Romaña. C'est dans ce cadre qu'ont été développées les premières mesures d'intervention contre le vecteur de la maladie.

Cecilio Romaña étudia en effet, en même temps que les brésiliens avec lesquels il entretenait toujours d'étroites relations, l'efficacité de l'isomère gamma de l'hexachlorocyclohexane sur les triatomes [94]. Les actions de lutte contre la maladie commencèrent dans les années 50, et là encore ses travaux furent d'une importance majeure, car c'est sur ceux-ci que furent basées les premières campagnes d'éradication du vecteur de la maladie de Chagas. La toute première campagne d'éradication a été lancée en 1950 dans l'état de Minas Gerais au Brésil [107], où Carlos Chagas avait découvert la maladie, en pulvérisant des insecticides sur les habitations infestées (figure 28.A), et cette méthode est encore celle majoritairement utilisée de nos jours en Argentine (figure 28.B).

Les premières mesures prophylactiques d'éradication du vecteur menées par le SNPLECh ont été réalisées suivant les considérations techniques issues des travaux expérimentaux de Cecilio Romaña [119]. Les premières campagnes de pulvérisation d'insecticide en Argentine (l'hexachlorocyclohexane) ont été menées de façon systématique dans les provinces du Chaco, de La Rioja et de Catamarca [120], et bien qu'elles furent facilitées par l'apparition de nouveaux moyens techniques, elles n'eurent qu'un caractère expérimental et les maisons traitées furent peu nombreuses [111].

Cecilio Romaña quitta définitivement l'Argentine en 1955 suite au coup d'état de la junte militaire et s'installa en Europe, à Barcelone, où il continua ses travaux de recherche sur la maladie de Chagas-Mazza [94].

* À l'époque, principalement : le paludisme, la fièvre jaune, et la maladie de Chagas.

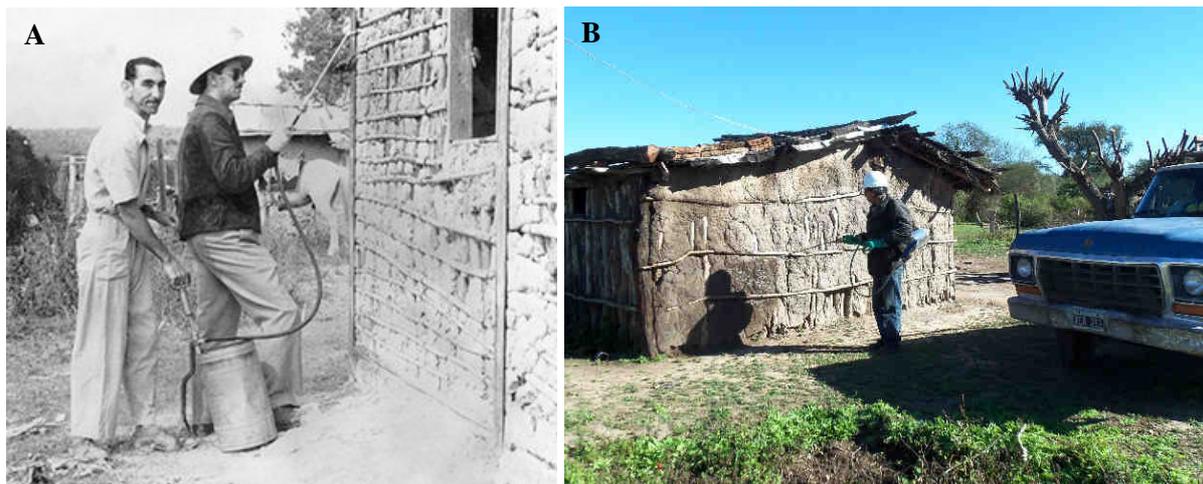


Figure 28 : Seul le type de chevaux change, pas les conditions de vie ni la méthode d'éradication du vecteur de la maladie. (A) Emmanuel Dias (à gauche sur la photo) de l'Institut Oswaldo Cruz, au début des années 50, lors de l'une des premières campagnes d'éradication des triatomes par pulvérisation de gammahexane, dans l'état de Minas Gerais, au Brésil [Archives de l'Institut Oswaldo Cruz, avec l'autorisation de Paola Minoprio]. (B) Pulvérisation de β -cyperméthrine, insecticide rémanent, en août 2011, aux alentours de Colonias Unidas dans la province du Chaco en Argentine [Collection personnelle].

4.4. L'institutionnalisation (1956 - 1971)

Le renversement de Perón en Septembre 1955 entrava la dynamique des mesures de santé adoptées au début des années 50, notamment avec un cadrage beaucoup plus fort des prérogatives du SNPLECh par l'état argentin, et un ralentissement de la recherche scientifique sur la maladie de Chagas en Argentine. Néanmoins, de nouveaux acteurs firent leur apparition avec ce nouveau contexte politique, et consolidèrent le processus d'institutionnalisation de la maladie de Chagas initié par le gouvernement précédent, en assimilant définitivement les nouvelles notions établies sur la maladie à l'époque de Romaña [111].

Parus en 1960 dans la revue de la « *Prensa Médica Argentina* », les résultats des premières enquêtes épidémiologiques du SNPLECh réalisées dans les provinces de Santiago del Estero, Córdoba, La Rioja, La Pampa, et San Juan, démontrèrent tous la relation directe entre la prévalence de la séropositivité à *T. cruzi* et le développement de cardiopathies ; au point que la maladie de Chagas fut alors avant tout considérée comme une affection cardiaque chronique d'une prévalence élevée. Un autre élément marquant dans l'histoire de la maladie en Argentine fut l'identification en 1958, à l'hôpital Gutiérrez de Buenos Aires, des deux premiers cas avérés de contamination par *T. cruzi* suite à une transfusion sanguine [108]. La maladie de Chagas n'était plus l'apanage des populations pauvres issues du milieu rural, et les phénomènes de migrations urbaines des populations s'accroissant, il se produisit à cette époque une véritable urbanisation de la maladie, où les patients traités n'étaient plus seulement issus des campagnes reculées du pays, mais des malades chroniques vivant en ville

et bien souvent dans l'incapacité de travailler du fait de l'handicap provoqué par l'insuffisance cardiaque retrouvée dans les stades avancés de la trypanosomiase américaine. De cette manière, la maladie de Chagas changea de visage, car elle ne concernait plus seulement ceux qui en souffrait, mais également la société argentine toute entière dans la mesure où le coût de la prise en charge des malades chroniques toujours plus nombreux, la contamination par des modes de transmission jusqu'alors ignorés, et la perte d'une partie de la main d'œuvre du pays faisaient payer un lourd tribut à la société argentine.

Ces nouveaux paramètres durent très vite être intégrés par les établissements de santé du pays, provoquant ainsi le besoin de créer une nouvelle institution dédiée à l'identification, la mesure et le contrôle de la transmission de la trypanosomiase américaine sur le territoire argentin. C'est ainsi que fut élaboré en 1961 le « *Programme de lutte contre la maladie de Chagas-Mazza* » (Programa de lucha contra la enfermedad de Chagas-Mazza). L'exécution de ce Programme National dépendait entièrement du Ministère de la Santé à travers son service de la Direction des maladies transmissibles et fonctionnait donc d'une manière centralisée. Le moindre détail dans la planification des actions à exécuter était élaboré au Ministère de la Santé puis retransmis au personnel des centres de santé locaux des zones endémiques. Ce programme avait pour objectif d'enrayer la transmission vectorielle présente dans les onze provinces les plus touchées, notamment en planifiant les campagnes de pulvérisation et d'éradication des triatomes dans les habitations [108].

Parallèlement, le SNPLECh avait évolué depuis 1957 vers des activités de laboratoire de recherche, avec le développement des cultures cellulaires de *T. cruzi* et l'élevage de triatomes. Il se transforma en 1962 pour devenir l'Institut National de Parasitologie « *Fatala Chabén* », en hommage au jeune Docteur Mario Fatala Chabén (figure 29.A), mort à 26 ans d'une myocardite aigue après avoir contracté la maladie de Chagas par une contamination accidentelle en laboratoire [108], et devenu malgré lui le symbole de la menace sanitaire qui pesait sur l'Argentine. Afin de répondre à l'urgence de connaître exactement le nombre d'individus contaminés sur tout le territoire, l'Institut Fatala Chaben fut chargé dès 1963 de :

- mener des travaux de recherche épidémiologique et expérimentale correspondant aux besoins du Programme National contre la maladie de Chagas, sous l'égide de la Direction nationale des maladies transmissibles du Ministère de la Santé,
- produire et distribuer des antigènes pour les diagnostics sérologiques, afin d'en uniformiser les techniques,

- adopter une série de mesures régulant les transfusions sanguines pour éviter l'apparition d'une autre forme de transmission importante de l'infection,
- former des ressources humaines en vue de constituer des laboratoires habilités au diagnostic sérologique de la maladie de Chagas sur tout le territoire.

Cet institut, qui existe toujours, est resté le centre de référence nationale de la maladie de Chagas en Argentine (figure 29.C) où sont enregistrés à des fins épidémiologiques tous les cas déclarés* de la maladie. Il a conservé les fonctions qui lui ont été attribuées à cette époque, avec le diagnostic sérologique de la maladie, notamment pour les donneurs de sang, ainsi qu'une activité de recherche fondamentale et épidémiologique.

En résumé, la stratégie du Ministère de la Santé argentin à cette période fut de créer et de s'appuyer sur deux outils complémentaires : le Programme National contre la maladie de Chagas chargé d'interrompre la transmission vectorielle, et l'Institut National Fatale Chabén dédié quasi-exclusivement au diagnostic de l'infection par *T. cruzi*. Ces nouvelles structures ont légitimé la place que devait avoir la lutte contre la maladie de Chagas dans la politique de santé du pays vis-à-vis d'autres organismes publics et de membres des différentes communautés professionnelles en Argentine.

À la différence des périodes antérieures, où les membres de la communauté scientifique, tels que Salvador Mazza ou Cecilio Romaña, orientaient eux-même la direction de travaux de recherche explorant des aspects variés de cette maladie, le développement des institutions publiques, soumises à un Ministère de la Santé omniprésent, a généré de nouvelles connaissances plutôt axées sur l'identification, la quantification, et l'interruption de la transmission de la trypanosomiase américaine, à savoir des problèmes rencontrés par les nouveaux acteurs de l'appareil institutionnel. En effet, le changement majeur par rapport aux années antérieures réside dans le fait que les hôpitaux étaient directement impliqués dans le dispositif de lutte contre la maladie de Chagas, ce qui a en partie permis de pérenniser le programme de lutte mis en place durant cette période pourtant instable* qu'a traversé le pays jusqu'au début des années 70 [111].

* De nombreux cas ne sont pas déclarés, et d'autres le sont plusieurs fois, ce qui induit un biais important dans les études statistiques menées sur la prévalence de la maladie de Chagas en Argentine.

* Suite au renversement de Perón en 1955, l'Argentine entre dans une période d'instabilité à la fois économique et politique qui va durer 18 ans, avec une succession de coups d'état, de régimes bureaucratiques et autoritaires, dont la nature a sûrement influencé la mise en place du fonctionnement très centralisé qu'a connu le Programme de Lutte contre la maladie de Chagas en Argentine à cette époque.



Figure 29: L'institutionnalisation de la maladie de Chagas. (A) Le Docteur Mario Fatała Chabén en 1962, peu avant sa mort [108]. (B) Plaque de l'Institut National de Diagnostic et de Recherche sur la Maladie de Chagas, Buenos Aires, juillet 2011. (C) Façade de l'Institut National de Diagnostic et de Recherche sur la Maladie de Chagas, où l'on peut distinguer une banderole avec les inscriptions « *L'Institut Fatała Chabén en état d'alerte se mobilise pour la défense de l'institution* », Buenos Aires, juillet 2011. [Collection personnelle]

4.5. Les premiers résultats de la lutte contre la maladie de Chagas-Mazza, et l'avènement de nouvelles thématiques de recherche (1972 - 1985)

Depuis 1972, le Programme National de Chagas couvre un total de 19 provinces endémiques [121], mais malgré son maintien, les actions de ce programme de contrôle ne furent pas mises en œuvre de manière systématique et continue, en grande partie à cause de l'irrégularité des dotations financières qui lui furent allouées et des difficultés d'organisation, d'administration, et techniques que celle-ci a entraînées [122].

Néanmoins, l'efficacité des mesures d'éradication du vecteur et de contrôle des dons de sang initiées la décennie précédente, commença à se refléter sur les taux de séropositivité à *T. cruzi* chez les jeunes hommes convoqués annuellement pour leur service militaire. Ceux-ci montrent une diminution générale du nombre d'appelés infectés, passant de 10,1 % pour la période 1965 - 1969, à 5,8 % en 1981. Cependant, il faut bien noter qu'en détaillant ces

résultats par province à ces mêmes périodes, il y eut une augmentation importante du taux de séropositivité dans les provinces du Chaco (passant de 21,7 % à 30,6 %) et de Formosa (passant de 15,3 % à 18,1 %) tout au Nord du pays, qui s'explique par des taux d'infestations toujours très élevés [121], et donc un échec de l'éradication des triatomes dans ces régions pourtant intégrées dès le début aux campagnes de lutte anti-vectorielle. Faute de moyens et de rigueur dans la mise en œuvre du Programme National, la phase dite de vigilance du plan, visant à surveiller les habitations traitées pour s'assurer qu'elles restent désinsectisées, n'a que très rarement été appliquée et certaines régions ont vu leurs habitations se réinfester rapidement par d'autres colonies de triatomes, principalement *T. infestans*.

À partir de 1979 commença à s'opérer une décentralisation du Programme National de lutte, du Ministère de la Santé de la Nation vers les Provinces, mais qui dans les faits maintint un fonctionnement vertical dans la mesure où la source financière principale ainsi que les moyens techniques pour la mise en application des programmes provinciaux proviennent de l'état argentin, et que celui-ci élabore toujours les actions à entreprendre. Ce mode de fonctionnement a persisté jusqu'à aujourd'hui.

Sur le plan de la recherche, cette période a vu une intégration toujours plus importante de la maladie de Chagas dans davantage d'institutions différentes du pays tels que les Universités, les centres de soins, les agences de réglementation des politiques de santé et des laboratoires... Les nouvelles connaissances sur la maladie allaient alors cesser d'être autant liées aux besoins du système institutionnel étatique créé dans les années 60, pour davantage se développer à partir des laboratoires de recherche universitaires. On observe ainsi le développement d'une activité scientifique autonome qui a dépassé la simple fonction d'assistance technique d'une politique de santé. L'influence de ce mouvement universitaire toucha également des instituts liés à l'état tel que l'Institut Fatale Chabén, qui intégra des groupes dirigés par des chercheurs universitaires, et fut repatisé en 1973 « *Institut National de Diagnostic et de Recherche sur la Maladie de Chagas* » (Instituto Nacional de Diagnostico e Investigación de la Enfermedad de Chagas, ou INDIECH) [108], nom toujours en vigueur aujourd'hui (figure 29.B), avec subdivision de ses activités en trois départements : diagnostic, recherche, et production. Ainsi, c'est à des fins de recherche, et plus rarement de xénodagnostic, que l'Institut a continué jusqu'à aujourd'hui l'élevage de triatomes en laboratoire (figure 30).



Figure 30 : Élevage de *T. infestans* de l'Institut National de Diagnostic et de Recherche sur la Maladie de Chagas (INDIECh), Buenos Aires, juillet 2011 [Collection personnelle]. (A) Nids artificiels constitués de feuilles pliées reconstituant les anfractuosités des murs en terre séchée. (B) Nymphes de stades I, II, et III. (C) Adultes et nymphes de stades IV et V.

À partir de 1975, dans le cadre de son programme spécial de recherche sur les maladies tropicales, le Tropical Diseases Research (TDR), l'OMS apporta une aide financière substantielle à la recherche en Argentine. Ce soutien représentant la part la plus importante du budget de la recherche sur la maladie de Chagas dans le pays, la recherche scientifique fut davantage orientée sur des sujets répondant aux recommandations et aux objectifs du TDR, à savoir le développement de nouveaux médicaments et d'un vaccin. L'avènement de la biologie moléculaire et de l'immunologie a permis d'approfondir le niveau d'exploration du vivant grâce à de nouvelles techniques, en suscitant logiquement de nouvelles questions de par l'approche et la vision de plus en plus moléculaire des maladies, notamment par rapport à la physiopathologie de la trypanosomiase humaine américaine et à la biologie de son parasite (mais aussi de son insecte vecteur), aspects jusqu'alors inconnus qui ont mené au développement de nouvelles thématiques de recherche. Ces nouvelles thématiques beaucoup

plus fondamentales furent directement liées à la nécessité de davantage connaître le métabolisme très complexe du parasite pour espérer identifier des voies métaboliques sur lesquelles il serait possible de travailler à la mise au point de médicaments plus efficaces que ceux utilisés depuis les années 60 (le Nifurtimox et le Benznidazole, qui restent malgré tout ceux prescrits aujourd'hui). Quant au développement d'un vaccin, il nécessitait de connaître d'une manière approfondie les interactions entre l'hôte et le pathogène, les mécanismes mis en place, le type de réponse immunitaire, ainsi que la part qu'occupent respectivement le parasite et les phénomènes immunitaires dans le processus pathogène de la maladie de Chagas chez les sujets infectés. Ces différents facteurs concomittants sont donc à l'origine du changement qui s'opéra dans les milieux de recherche argentins à cette époque [111].

4.6. Une maladie non éradiquée et un essoufflement des mesures de contrôle (1986 - 2000)

Alors que les décennies antérieures ont vu la trypanosomiase américaine prendre une place de plus en plus importante dans la conscience collective et dans les politiques de santé publique conduites par l'état argentin, un profond désintérêt pour cette affection s'est progressivement installé à partir du milieu des années 80. Ce détachement des autorités publiques s'est vite traduit par une diminution des ressources engagées par l'état argentin dans le contrôle de la transmission et la prise en charge spécifique des malades dans les centres hospitaliers [111].

Il y eut effectivement un affaiblissement des structures institutionnelles dédiées à la maladie de Chagas, en particulier le Plan National de lutte, qui vit une diminution spectaculaire de ses activités de pulvérisation. En effet, sur 960 000 habitations à risque recensées dans tout le pays par les antennes provinciales du programme de contrôle, 300 000 ont été traitées en 1991, seulement 20 000 en 1999, et plus que 6000 en 2000 [121] lorsque le pays se retrouvait au beau milieu d'une violente crise économique* ... Ces tâches se sont de plus en plus vues assurées par des initiatives internationales comme l'Initiative du Cône Sud (Iniciativa del Cono Sur, ou InCoSur) de l'OPS lancée en 1991. Si l'on constate une diminution globale importante du taux d'habitations infestées entre 1964 et 1992, il n'y a en revanche guère d'évolution entre les années 1992 et 2000, avec même une augmentation du taux d'infestation dans la province de Formosa dans le Nord du pays (figure 31).

* L'Argentine a essuyé quatre années de récession économique qui ont conduit à un recul de 66 % du PIB entre 1998 et 2002.

L'année 1991 marque aussi le développement d'une nouvelle stratégie participative visant à incorporer au cœur des dispositifs de lutte contre le vecteur de la maladie des membres des communautés des régions à risque, bien souvent des agents municipaux ou des chefs de village, et ayant suivi une « *formation de promoteurs de la santé* » (capacitación de promotores sanitarios) [121]. C'est en s'appuyant sur ces agents locaux bénévoles et connus dans leurs communautés que l'état argentin comptait assurer la phase de vigilance vectorielle du plan de lutte, qui consiste à rechercher et capturer les triatomes des habitations des zones à risque, prévenir la réinfestation par d'autres colonies de triatomes, et désinsectiser les habitations infestées. Ces agents se voient également confier la tâche de retransmettre leurs données entomologiques aux programmes provinciaux sous forme de taux d'infestation [42]. Cette nouvelle stratégie de l'état argentin, qui ne peut ou ne souhaite pas engager davantage de ressources dans le Programme National de lutte, accentue la décentralisation de celui-ci à travers une horizontalisation de son mode de fonctionnement, en se reposant sur les antennes provinciales du Programme National qui n'ont pas pour autant plus de moyens humains et financiers à leur disposition.

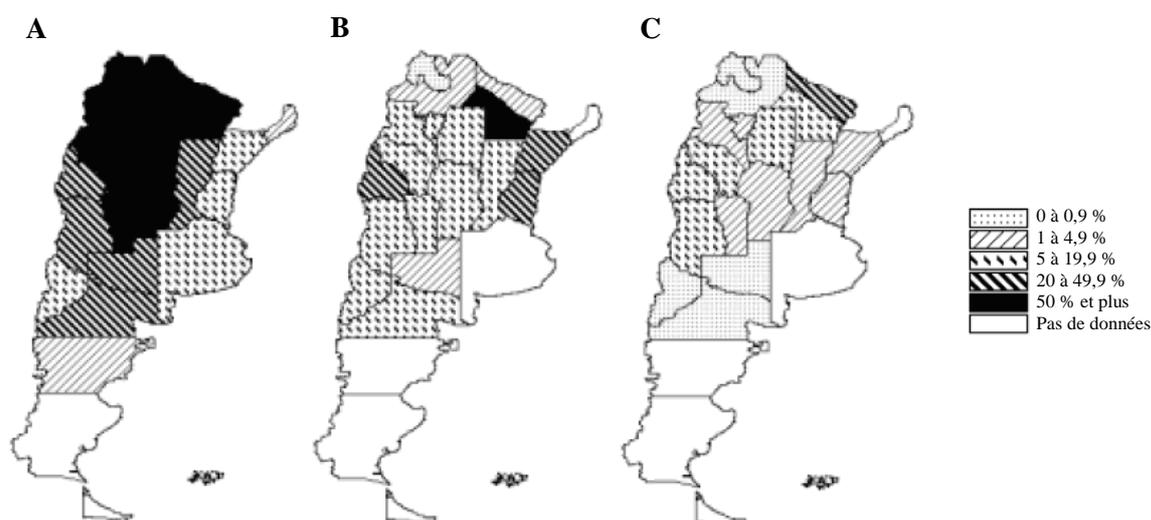


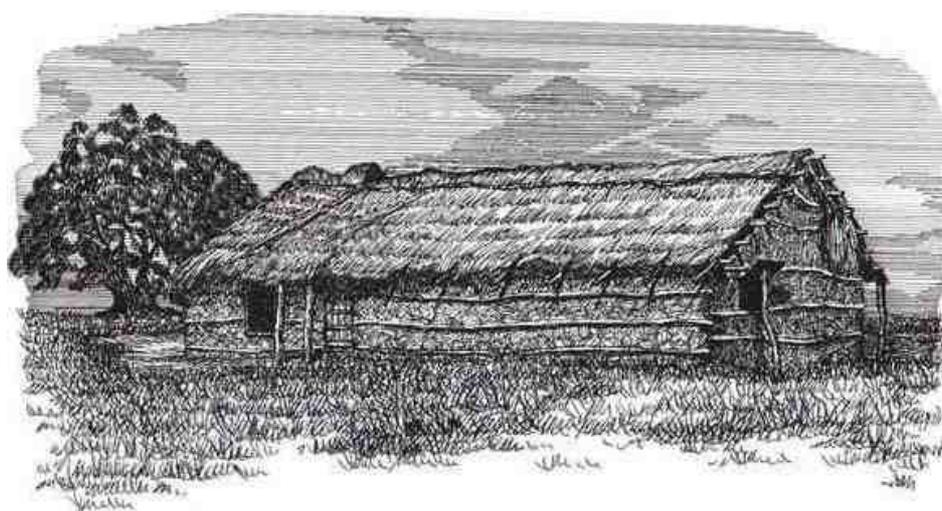
Figure 31 : Évolution du taux d'infestation intradomiciliaire par *T. infestans* dans les différentes provinces d'Argentine en (A) 1964, (B) 1992, (C) et 2000 [123].

D'autre part, il y a également eu durant cette fin du XX^{ème} siècle une diminution du nombre de travaux statistiques officiels portant sur le nombre de malades, pourtant nécessaires à l'étude de l'évolution de l'incidence et de la prévalence de la maladie dans le pays. Ces chiffres provenant des analyses faites sur les jeunes hommes commençant leur service militaire obligatoire, ces études statistiques se sont même totalement interrompues en 1992 lorsque la conscription a été suspendue. Depuis lors, il n'existe pas de données fiables et

actualisées reflétant l'incidence et la prévalence de l'infection sur le territoire argentin et donc aucune connaissance de l'évolution du nombre de malades chagasiques parmi la population totale n'est possible.

À l'aube du XXI^{ème} siècle, les restrictions budgétaires suite à la crise argentine associées à un désintérêt croissant des laboratoires pharmaceutiques privés dans le développement de nouveaux médicaments contre la maladie de Chagas ont complètement détourné les laboratoires argentins d'un objectif de recherche thérapeutique concret, faute d'investissements dans leurs activités. *T. cruzi* a alors davantage été utilisé et considéré par la communauté scientifique comme un modèle d'étude dans les domaines de la biologie moléculaire et cellulaire. Ce désintérêt pour le parasite a également entravé la coopération sur le plan de la recherche biomédicale avec la cardiologie, discipline pourtant intimement liée à cette affection, surtout en phase chronique. Un retard certain a été pris depuis cette période concernant la prise en charge spécifique des affections cardiaques chagasiques. Celles-ci présentent des particularités à cette époque ignorées par les cardiologues argentins qui les traitent depuis comme des cardiopathies générales, avec des traitements non spécifiques ignorant même la présence du parasite, tels que les anti-arythmiques. Ce n'est que très récemment, et non sans controverse, que certains cardiologues argentins remettent en cause la terminologie de phase dite « indéterminée » de la maladie, en lui préférant le terme de phase « chronique asymptomatique » qui rappelle que la personne infectée par *T. cruzi*, même si elle ne présente pas encore de manifestations cliniques, est bien malade et qu'elle nécessite une prise en charge avant l'apparition des symptômes liés à la persistance et à la multiplication du parasite au niveau cardiaque [63]. À ce titre, la notion de traitement spécifique des cardiopathies chagasiques a refait surface, notamment avec des études cliniques démontrant qu'un traitement par trypanocides en phase chronique asymptomatique pouvait retarder, limiter, voire empêcher la maladie de progresser vers une forme chronique symptomatique.

Chapitre 3



1. Cadre de mon expérience en Argentine

Dans le cadre de mes fonctions d'externe en pharmacie du CHU de Nantes, j'ai effectué mon dernier stage hospitalier dans le service de médecine interne de l'hôpital Parmenio Piñero, dirigé par la Doctora Margarita Gaset, et appartenant au réseau des hôpitaux publics de Buenos Aires, capitale de l'Argentine. J'ai pu participer aux consultations externes des patients chagasiques assurées par le Docteur Hugo Galasso. Cet hôpital est également intégré au réseau porteño de surveillance de la maladie de Chagas : le « *Red de Chagas* ». À ce titre, l'hôpital doit déclarer et transmettre tout nouveau cas de la maladie à l'INDIECh Fatala Chabén, le centre national de référence de la maladie de Chagas (annexe 3).

Cette expérience hospitalière a été le point de départ d'un périple qui m'a permis de rencontrer et de m'entretenir avec diverses personnalités impliquées à différents niveaux dans le Programme National de lutte contre la maladie de Chagas, de visiter à plusieurs reprises l'INDIECh Fatala Chabén, de participer à un Congrès International sur cette affection à San Salvador de Jujuy, et aussi de prendre part à une mission d'éradication du vecteur au cœur d'une zone de transmission vectorielle, dans la Province du Chaco.

2. La maladie de Chagas en Argentine en ce début de XXI^{ème} siècle

2.1. Situation épidémiologique

2.1.1. Prévalence et Incidence

La crise socioéconomique qu'a traversé l'Argentine de 1998 à 2002, la faible priorité politique donnée à la maladie par les gouvernements provinciaux et nationaux, les changements permanents dans la gestion des programmes au niveau local, et la détérioration progressive des systèmes de santé locaux ont provoqué une recrudescence de l'endémie chagastique en Argentine. Cette absence de soutien aux activités de contrôle du vecteur à la fin du XX^{ème} siècle s'est logiquement traduite par une augmentation du nombre de cas aigus détectés dans le pays à partir de l'année 2000 [27].

Selon l'INDIECh Fatala Chabén, les personnes infectées par *T. cruzi* en Argentine représentent 4,1 % de la population, soit environ 1,6 millions d'individus. Cependant, lors

d'un entretien que j'ai eu le 16 août 2011 avec Cynthia Spillman*, Coordinatrice du Programme National de lutte contre la maladie de Chagas, celle-ci m'a indiqué que la dernière estimation du taux d'individus infectés par *T. cruzi* extrapolée à la population totale remonte à 2001. Cela signifie que depuis cette période de recrudescence, aucune étude n'a véritablement pu être menée pour approximer le nombre de personnes souffrant de la maladie de Chagas sur la population argentine totale. Ces chiffres restent pourtant ceux utilisés par l'OPS et l'OMS. Il faut de plus insister sur le fait que ces données restent des estimations puisqu'il n'existe plus de chiffres actualisés permettant d'avoir une connaissance précise sur l'épidémie actuelle depuis 1992.

Lors de ma visite à l'INDIECh Fatale Chabén, Ana Maria de Rissío, chef du Département de Diagnostic de l'Institut, m'a apporté au cours d'une longue discussion plusieurs éléments essentiels à la compréhension des problèmes rencontrés en Argentine pour étudier l'épidémiologie de la maladie. Actuellement, les estimations se basent sur les taux de séropositivité à *T. cruzi* des femmes enceintes et des donneurs de sang. À partir des données collectées par l'INDIECh en 2010, celles-ci font état d'environ 6 % de femmes enceintes infectés par *T. cruzi*, et 3 % des donneurs de sang également atteints. Ces chiffres sont ensuite extrapolés à la population totale du pays.

Seulement ces deux sous-populations ne sont pas représentatives de toute la population argentine et d'autres facteurs sont sources d'erreurs dans les estimations qui résultent de l'exploitation statistique de ces résultats. D'abord, tous les établissements ne participent pas au Programme Fédéral car le dépistage de la maladie n'est pas obligatoire, ensuite, pour ceux qui y participent, la déclaration à l'INDIECh des cas de trypanosomiase américaine n'est pas obligatoire et Ana Maria de Rissío m'a précisé que les hôpitaux et banques de sang privés ne communiquent presque jamais les cas de maladie Chagas qu'ils ont diagnostiqués, pour préserver l'image de leur établissement face à cette maladie encore associée à la pauvreté.

Au niveau des provinces aux frontières avec la Bolivie, de nombreuses femmes enceintes d'origine bolivienne viennent uniquement pour le suivi de leur grossesse et pour accoucher dans les hôpitaux publics argentins qui leur offrent gratuitement de meilleurs soins que dans les hôpitaux boliviens payants. Ce phénomène induit également un biais dans les chiffres obtenus car aucun registre permettant d'identifier et de suivre les patients n'est tenu

* Titre exact en espagnol : *Coordinadora del Programa Nacional de Chagas. Ministerio de Salud de La Nación Argentina.*

dans ces hôpitaux provinciaux. En Argentine, trois sérologies sont préconisées à trois reprises dans le suivi d'une grossesse par la recherche : d'Ac anti-*Trypanosoma cruzi* pour la maladie de Chagas, d'Ac anti-*Toxoplasma gondii* pour la toxoplasmose, et d'Ac anti-*Treponema pallidum* pour la syphilis. Ainsi, une femme enceinte bolivienne infectée par *T. cruzi* sur le territoire argentin peut être signalée comme trois nouveaux cas de femmes argentines atteintes de la maladie de Chagas !

Grâce au réseau hospitalier de surveillance de la maladie de Chagas à Buenos Aires, il est possible de connaître l'origine des individus chagasiques *via* les fiches de déclaration nominatives (annexe 3). Il a été noté que 23 % des femmes enceintes dans les hôpitaux publics de la capitale argentine sont boliviennes, et que 78,7 % d'entre elles sont séropositives à *T. cruzi* [124]. Ces chiffres mettent en évidence un phénomène très important d'un point de vue épidémiologique, qui est l'attraction qu'exerce la métropole de Buenos Aires sur des habitants de pays limitrophes plus pauvres, notamment la Bolivie et le Paraguay (représentant lui 10 % des femmes enceintes des hôpitaux publics de Buenos Aires), venus chercher un travail. À l'instar des années 60, il y a une nouvelle vague d'arrivée de malades chagasiques avec des populations migrantes de pays dont la prévalence de l'infection à *T. cruzi* est très importante, augmentant ainsi considérablement le risque de transmission non vectorielle de cette trypanosomiase.

Selon Ana Maria de Rissío, ce phénomène à Buenos Aires est d'autant plus inquiétant que les autorités n'en parlent pas, s'en désintéressent, que la population n'en a pas conscience, et que donc à l'heure actuelle personne ne s'en préoccupe. D'après mon expérience personnelle lors de mon externat, j'ai effectivement observé que la maladie de Chagas était méconnue et avant tout considérée par le personnel hospitalier comme une maladie concernant exclusivement les migrants venus d'autres pays plus pauvres que l'Argentine. En fait, Buenos Aires compte une communauté bolivienne de plus en plus importante depuis la crise économique (le recensement de 2010 estime à environ 350 000 le nombre de boliviens vivant dans la capitale argentine) [125] et est même appelée « *la seconde ville de Bolivie* ». La plupart de ces boliviens vivent dans les « *villas miserias*^{*} » des quartiers les plus pauvres de Buenos Aires, comme le quartier Flores, où se trouve justement l'hôpital Parmenio Piñero, reconnu dans la métropole comme le lieu de recrutement de la main d'œuvre bolivienne illégale pour la confection textile [126]. Ainsi, la capitale argentine est

* Nom donné aux bidonvilles de Buenos Aires.

devenue le théâtre d'un choc culturel et ethnique entre les porteños* et les populations issues de l'émigration des hautes terres andines boliviennes, principalement les quechuas et les aymaras appelés « *cabecitas negras*** », créant des troubles sociaux et un environnement xénophobe important autour de ces populations. La loi argentine de 2003 sur les migrations [127] reconnaît le droit des individus à migrer et garantit l'accès à l'éducation, à la santé et à l'assistance sociale pour tous les ressortissants étrangers (y compris ceux en situation irrégulière), ce qui a renforcé le phénomène d'immigration, et exacerbé les sentiments communautaristes à Buenos Aires.

J'ai ainsi réalisé que traiter les questions sur la maladie de Chagas à Buenos Aires est complexe car cette affection se retrouve prisonnière d'un contexte de tensions sociales très fortes liées à une immigration du travail importante. Cette situation provoque un rejet de la maladie en même temps que des populations migrantes accusées de saturer le marché du travail et d'amener avec elles des infections qui n'existaient plus sur le sol argentin. Ce contexte influence de manière non négligeable la perception de la maladie de Chagas qu'ont les sphères hospitalières, scientifiques, et politiques de la métropole.

Par rapport au contrôle de la transmission transfusionnelle, les taux de séropositivité provenant des donneurs de sang ne sont pas plus représentatifs de la population argentine, car ils ignorent largement les habitants des zones reculées des provinces à haut risque de transmission vectorielle, où il n'y a pas de banques de sang. Les résultats obtenus tendent donc plutôt à minimiser la prévalence de la maladie de Chagas en Argentine.

Concernant l'incidence de la maladie, les seules données permettant de l'estimer sont les nouveaux cas aigus déclarés. Cependant, seulement 10 % de ces cas sont symptomatiques et donc détectables, et parmi ceux-là, tous ne sont pas forcément notifiés... En effet, en plus de ne pas être obligatoire, la déclaration de cas de maladie de Chagas n'est pas inscrite dans les habitudes de la communauté médicale en Argentine. Au final, la quasi-totalité des nouveaux cas de transmission de *T. cruzi* dans le pays n'est pas connue des autorités.

Tous ces éléments entourant les chiffres pour estimer la prévalence et l'incidence de la maladie de Chagas en Argentine sont autant de biais qui font qu'il est impossible aujourd'hui d'avoir une estimation fiable du nombre d'individus infectés sur ce territoire. De plus, aux difficultés de réalisation d'études statistiques viennent s'ajouter des difficultés

* Habitants natifs de Buenos Aires.

** « *Petites têtes noires* », surnom péjoratif donné par les argentins aux populations indiennes de la vallée andine, par rapport à leur petite taille et à leur teint mat caractéristique de la vie en haute altitude.

d'interprétation des résultats, car les cas d'importation par les migrants ne peuvent être imputés à une insuffisance des mesures antivectorielles ou de contrôle de la transmission congénitale et transfusionnelle. L'instauration en Argentine d'une déclaration obligatoire et systématique des cas de trypanosomiase américaine par tous les établissements de santé, qu'ils soient publics ou privés, identifiant précisément la nationalité et le lieu de résidence, permettrait dans un premier temps d'avoir une meilleure visibilité sur la situation afin de mieux distinguer l'origine des malades et d'ainsi vraiment adapter le plan de lutte, lors de son actualisation, à la réalité à laquelle est confrontée le pays.

2.1.2. Zones à risque de transmission

En fonction de différents indicateurs, les provinces d'Argentine sont classées en plusieurs groupes par le Ministère de la Santé selon le risque de transmission vectorielle de la maladie (tableau IV et figure 32).

Tableau IV : Critères de classification des zones à risque de transmission vectorielle [27].

Indicateurs	Risque de transmission vectorielle		
	Bas	Moyen	Haut
Infestation domiciliaire	< 1 %	1 à 5 %	> 5 %
Infection naturelle	0 %	0,1 à 5 %	> 5 %
Prévalence sérologique	< 1 %	1 à 2,5 %	> 2,5 %
Taux d'habitation à risque	< 20%		> 20%
Cas aigus vectoriels	Aucun depuis 2 ans ou plus	0 ou 1 durant les 2 dernières années	> 1 durant les 2 dernières années
Vigilance entomologique	100 %	< 100%	

Sont classées comme zones à haut risque de transmission vectorielle les provinces du Chaco, de Formosa, Santiago del Estero, La Rioja, Salta, Mendoza, et San Juan. Puis viennent les provinces à risque de transmission vectorielle moyen : Córdoba, Tucumán, San Luis, Catamarca, Santa Fe, Corrientes, et Misiones. Et enfin les provinces considérées comme ayant un faible risque de transmission vectorielle que sont Jujuy, Neuquén, Río Negro, La Pampa, et Entre Ríos. Les provinces de Buenos Aires, Chubut, Santa Cruz, et de la Tierra del Fuego (Terre de Feu) sont considérées comme exemptes de risque de transmission vectorielle. Le risque de transmission majeur dans ces régions est alors devenu congénital ou transfusionnel.

On peut noter que la province de Jujuy, dans le Nord-Ouest argentin, possède un risque bas de transmission vectorielle alors qu'elle est enclavée dans une région à haut risque (figure 32). Aucun cas aigu d'origine vectorielle n'y a été signalé depuis maintenant trois ans dans cette province, ce qui lui confère un label « *sans transmission vectorielle* ». Le cas de cette province est particulièrement intéressant car elle est située à la frontière avec la Bolivie, dans une zone géographique à cheval sur les crêtes andines et présentant une grande variété de reliefs et d'altitudes qui sont autant de facteurs favorisant de nombreuses différences écologiques concentrées sur un petit territoire. Lors du Congrès International sur la maladie de Chagas auquel j'ai pu assister dans la capitale de cette province, à San Salvador de Jujuy, le directeur de son Programme Provincial de lutte, le Docteur Carlos Ripoll, nous a évoqué quelle a été son approche pour y interrompre la transmission vectorielle.

Ce chef de Programme a intégré toutes les particularités des différentes localités dans sa stratégie de lutte afin d'adapter au mieux les méthodes de contrôle mises en œuvre aux différentes conditions éco-épidémiologiques des zones à traiter, ainsi qu'aux différentes coutumes et croyances des populations concernées. Un important travail a donc également dû être mené pour informer et impliquer toutes les populations dans sa stratégie, par une approche psychosociologique*. Obtenir l'adhésion politique du gouvernement de cette province afin qu'il accorde des moyens financiers substantiels à ce plan adapté a également été pour Carlos Ripoll un élément déterminant pour parvenir à interrompre la transmission vectorielle. Celui-ci a même pu compter sur des contingents provinciaux de l'armée pour intensifier les cycles de pulvérisation d'insecticides qui ont ainsi été doublés. Néanmoins, la vigilance doit être constante et maintenue pour éviter toute résurgence de la transmission vectorielle de la trypanosomiase humaine américaine dans la province. Cette vigilance est d'autant plus difficile que de nombreuses célébrations et fêtes traditionnelles entre les populations vivant de part et d'autre de la frontière argentino-bolivienne sont l'occasion d'échanger et de commercer des produits artisanaux cachant parfois des œufs, des nymphes, ou des adultes de *T. infestans* provenant de Bolivie. Cet exemple montre bien qu'à tout moment *T. infestans* peut être réintroduit dans la province de Jujuy, ce qui justifie le maintien d'une vigilance constante et active.

* La psychosociologie intègre la psychologie et la culture propres aux individus d'une société. Cette approche permet de prendre en compte les représentations et les comportements individuels ou collectifs, pour favoriser la participation et l'autonomie des personnes d'une communauté dans le traitement des problèmes qui la concernent.

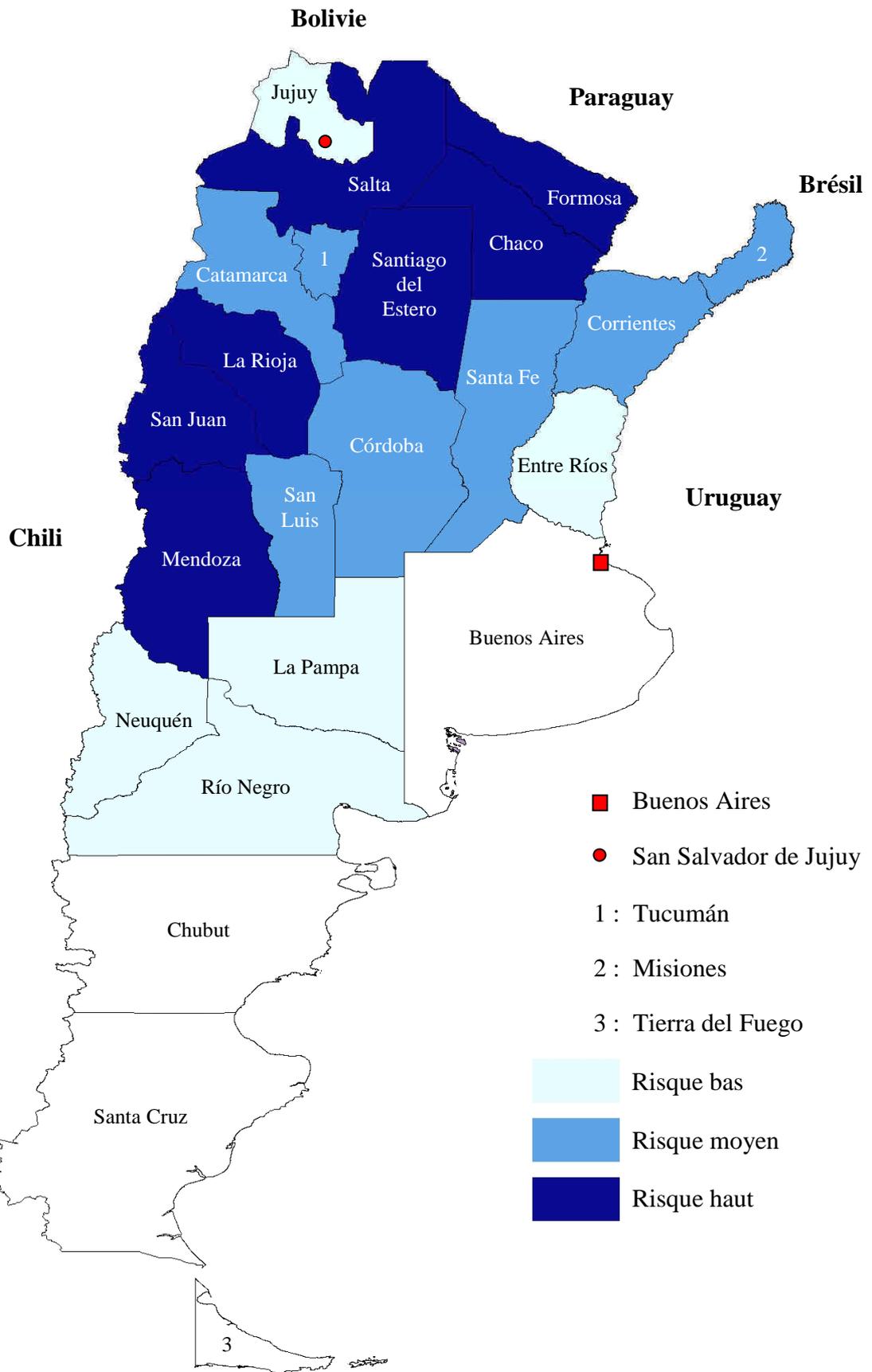


Figure 32 : Classification des provinces argentines selon le risque de transmission vectorielle de *T. cruzi*.

2.2. Programme Fédéral de Chagas : objectifs et résultats

Depuis 2006, le Ministère de la Santé a transformé le Programme National de Chagas en « *Programme Fédéral de Chagas* », marquant un pas de plus vers une décentralisation du programme. De plus, en 2009, le Programme Fédéral fut intégré à la Direction Nationale des maladies transmissibles par Vecteurs créée cette même année, et qui intègre également les programmes de lutte contre le paludisme et la dengue* [27]. Réunir sous une même enseigne les différents plans de lutte contre les maladies vectorielles a de ce fait également provoqué le regroupement de leurs budgets. Seulement, ceux-ci ne se sont pas cumulés mais doivent désormais être partagés. Ainsi, d'après plusieurs des responsables que j'ai rencontrés à l'INDIECh Fatala Chabén, le budget alloué à la lutte contre la maladie de Chagas est passé d'environ quatorze millions de pesos** par an dans les années 90 à huit millions aujourd'hui, mais sert en plus à la mise en œuvre des plans de lutte contre la dengue et le paludisme. Ces coupes budgétaires conjuguées à une décentralisation vers les provinces entravent le fonctionnement du Programme Fédéral de Chagas, ne permettent pas la mise en œuvre totale du plan de lutte et limitent les avancées de la recherche dans les institutions argentines, comme en témoigne la banderole installée sur la façade de l'Institut Fatala Chabén en juillet 2011 (figure 29.C).

Les objectifs suivis par le plan de lutte actuel sont ceux révisés et établis en 2010. Ceux-ci se proposent toujours d'interrompre la transmission de la maladie de Chagas sous ses principales formes (vectorielle, transfusionnelle, et congénitale), ainsi que de réduire sa morbidité et son impact socioéconomique. Ces objectifs n'ont guère évolué depuis le premier Programme National de lutte contre la maladie de Chagas qui commença en 1961, preuve que la transmission vectorielle de la trypanosomiase américaine n'est aujourd'hui pas éradiquée en Argentine.

Le Programme Fédéral soutient les programmes provinciaux dans l'exécution de leurs activités de prévention contre la maladie de Chagas dans les écoles, les communes, et les centres de santé, en fournissant du matériel pédagogique et d'information adapté au travail avec les populations. Les produits consommables (insecticides et médicaments) nécessaires à la mise en œuvre du plan de lutte peuvent aussi être fournis par les réserves du Programme Fédéral, cependant, celui-ci se borne à livrer uniquement les produits d'une liste bien établie.

* Le virus de la dengue est transmis par des moustiques femelles de l'espèce *Aedes aegypti*, et peut provoquer dans les cas les plus graves une fièvre hémorragique mortelle en une semaine.

** 1 peso argentin vaut environ 0,18 euro au taux de change actuel.

Un programme provincial nécessitant un autre type d'insecticide ou sous une autre forme, notamment des pots fumigènes, doit se les procurer par ses propres ressources.

Le plan de lutte se décline autour de cinq axes, détaillant les différents moyens pour parvenir à ses objectifs [27] :

1 - Stratégie combinée de lutte antivectorielle :

- Attaque chimique avec insecticide,
- Vigilance entomologique (incluant la surveillance de la résistance aux insecticides),
- Amélioration des conditions de vie.

2 - Contrôle de la transmission non vectorielle :

- Dépistage des femmes enceintes et des nouveaux-nés jusqu'à un an,
- Contrôle des donneurs de sang,
- Contrôle des donneurs d'organes.

3 - Diagnostic précoce et traitement approprié :

- Des cas aigus vectoriels et congénitaux,
- Des enfants infectés de moins de 15 ans,
- Prise en charge thérapeutique des patients chagasiques en phases indéterminée et chronique symptomatique.

4 - Évaluation et supervision du programme :

- Par des équipes multidisciplinaires pour l'évaluation intégrale des actions menées sur le terrain,
- Par la mise en œuvre d'un système d'audit, contrôlant les informations et la distribution des consommables.

5 - Habilitation technique et communication sociale :

- Sur la désinsectisation, l'évaluation entomologique, et la reconnaissance de triatomés,
- Pour le diagnostic et le traitement des individus infectés par *T. cruzi*,
- Pour l'évaluation et la supervision des programmes,
- Pour la gestion des bases de données et le géoréférencement,
- Pour l'autoconstruction des habitations,
- Pour l'animation d'ateliers à destination de la communauté.

Il n'y a pas d'innovation majeure dans ce plan 2011 - 2016 par rapport aux anciens, et les indicateurs de vigilance et de contrôle montrent qu'aucun de ces objectifs, pourtant considérés comme réalistes par le Ministère de la Santé, n'a encore été atteint. La transmission vectorielle reste en Argentine la principale voie de contamination par *T. cruzi*. Face à cet échec, le Programme Fédéral entend optimiser les activités de contrôle vectoriel, avec une vigilance permanente et active, et celles de contrôle non vectoriel, incluant le diagnostic et le traitement approprié des personnes infectées. Pour ce faire, le plan du Programme Fédéral de lutte prévoit de renforcer la stratégie de décentralisation opérationnelle vers les instances administratives et les services de santé provinciaux [128], en se reposant très largement sur les agents bénévoles de la communauté considérés comme de véritables « *ponts* » entre les institutions et les populations touchées par la maladie. À cet effet, les prérogatives de ces agents se sont encore élargies. Ils ne sont plus uniquement chargés de la surveillance entomologique, mais ils doivent aussi détecter de potentiels cas aigus pour les signaler, identifier les femmes enceintes et les enfants de moins de 15 ans pour les inciter à demander un contrôle sérologique, et assurer des activités éducatives pour la communauté dans le cadre du volet de prévention du plan de lutte national [27].

Mais la qualité de la stratégie mise en place n'est pas un gage de succès de ce plan... Paradoxalement, le véritable défi de l'Argentine est de lutter contre ce que l'on peut appeler « *la punition du succès* », qui se traduit par une réduction des ressources allouées par les gouvernements provinciaux ou nationaux suite aux progrès et aux succès de son propre plan de lutte. La faiblesse de l'horizontalisation du programme réside dans le fait que celui-ci devient dépendant de la priorité que lui accorde le gouvernement de chaque province, ce qui explique en partie que depuis que ce Programme Fédéral a été mis en place, son efficacité a été très hétérogène entre les différentes provinces. Si l'on se réfère aux phases nécessaires au contrôle de l'endémie chagastique [36], l'Argentine en est toujours à la première phase, car elle n'a pas endigué la transmission vectorielle du fait de la couverture insuffisante des habitations à risque (tableau V et figure 33). Il est donc impératif pour ce pays de rétablir la priorité politique du contrôle de la maladie de Chagas dans toutes les provinces endémiques du pays, afin que les autorités mettent à disposition des programmes provinciaux les moyens techniques, financiers et humains nécessaires à la mise en œuvre du plan de lutte et au maintien d'une vigilance sur les zones à risque. En ce sens, la décentralisation du programme a jusqu'ici été un échec car ces ressources indispensables ne l'ont pas accompagnée.

C'est dans ce contexte que les responsables nationaux du Programme Fédéral ont pris l'initiative de fixer, pour inaugurer le plan de lutte 2011 - 2016, une date de commémoration annuelle de la maladie de Chagas correspondant à une période où il est habituellement observé une augmentation de la densité des populations de triatomes, et par conséquent une plus grande probabilité que des personnes soient infectées. Par ce « *Jour National pour une Argentine sans Chagas* », qui aura désormais lieu chaque dernier vendredi du mois d'août, ces responsables espèrent ancrer symboliquement ce problème sanitaire national dans l'agenda public, et ainsi sensibiliser toutes les couches de la société argentine à cette affection en brisant le silence qui l'entoure. Cette commémoration s'accompagne d'une campagne de sensibilisation se concentrant en particulier sur la promotion de l'engagement de tous les acteurs des communautés touchées, sur les activités de prévention, liées à la propreté et le rangement de l'environnement de vie, à la surveillance des vecteurs, et à la détection précoce du parasite chez les femmes enceintes, les nouveaux-nés de mères infectées et les enfants de moins de 15 ans (figures 34 et 35).

Tableau V : Nombre d'habitations à risque recensées et traitées par des insecticides en 2010 dans les différentes provinces argentines.

Province	Habitations à risque	Habitations à risque traitées	Couverture %
Catamarca	81 972	81 972	100,00 %
Chaco	53 840	8 977	16,67 %
Córdoba	12 046	5 133	42,61 %
Corrientes	13 100	1 515	11,56 %
Entre Ríos	2 017	2 017	100,00 %
Formosa	15 518	246	1,59 %
Jujuy	84 034	84 034	100,00 %
La Pampa	12 570	12 570	100,00 %
La Rioja	18 248	270	1,48 %
Misiones	2 957	712	24,08 %
Mendoza	25 269	2 427	9,60 %
Neuquén	31 814	31 814	100,00 %
Río Negro	27 989	27 989	100,00 %
Salta	50 391	50 391	100,00 %
San Juan	13 763	2 328	16,91 %
San Luis	29 676	5 522	18,61 %
Santa Fe	25 178	3 940	15,65 %
Santiago del Estero	61 041	0	0,00 %
Tucumán	22 342	17 316	77,50 %
Total	583 765	339 173	58,10 %

La couverture antivectorielle des habitations à risque est insuffisante, notamment pour les provinces d'endémie à haut risque de transmission vectorielle (Chaco, Formosa, La Rioja, Mendoza, San Juan, Santiago del Estero) qui se trouvent être les plus pauvres du pays, et où les programmes provinciaux n'ont pas les ressources suffisantes en hommes et en matériel pour assurer leurs missions d'éradication et de surveillance.

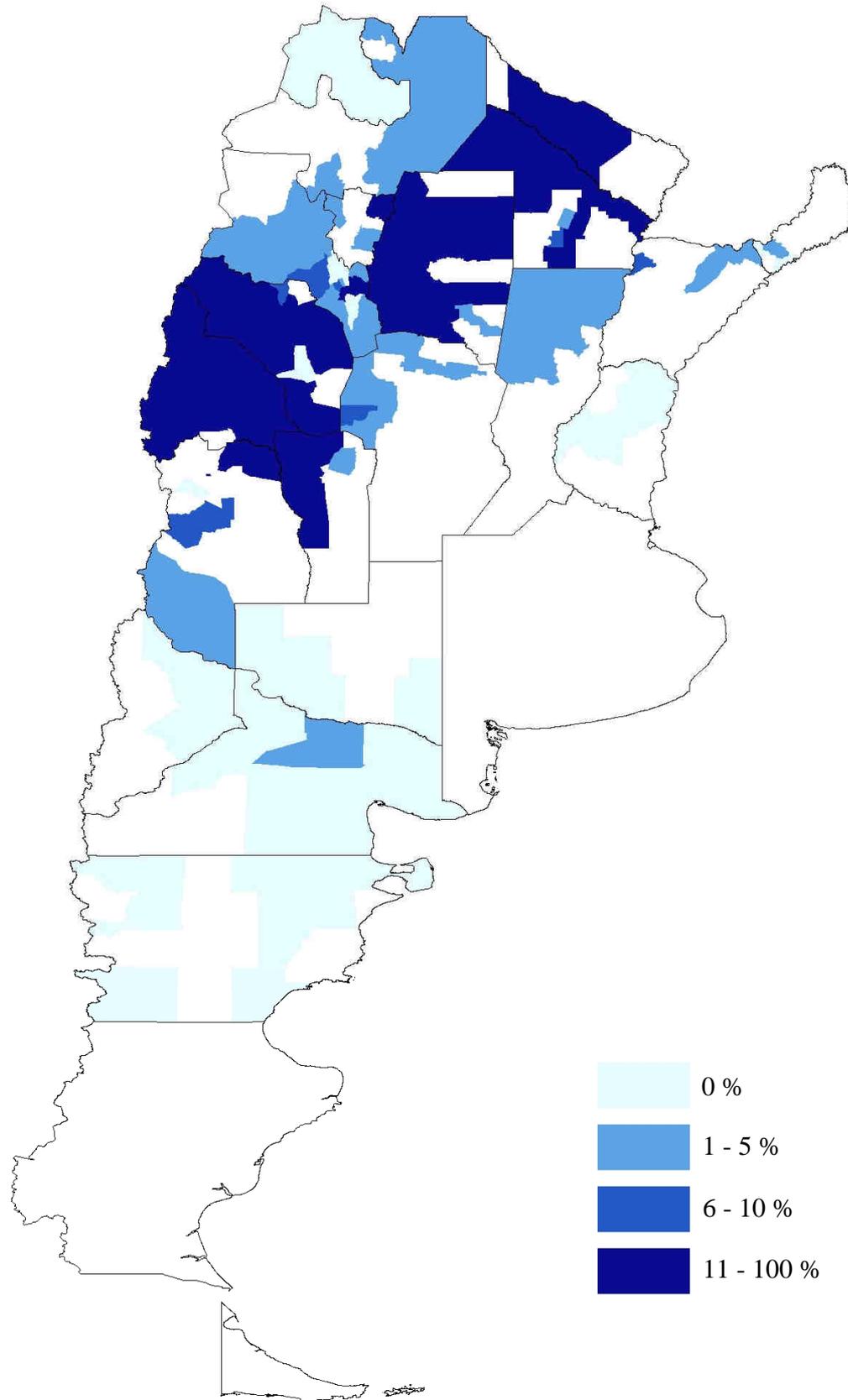


Figure 33 : Taux d'infestation par les triatomés des habitations à risque en Argentine, d'après les données de géolocalisation transmises par les programmes provinciaux. Les zones en blanc sont dues à une absence de données. En raison du manque de surveillance entomologique soutenue et de la réinfestation des maisons traitées, les taux d'infestation ont progressé dans certaines régions provoquant ainsi une augmentation du nombre de cas aigus de maladie de Chagas par transmission vectorielle de *T. cruzi*.



Si estás embarazada, o si tenés un familiar con Chagas, vivís o viviste en zonas de vinchucas, exigí el análisis de Chagas.

Recordá que mantener limpia y ordenada la casa y sus alrededores, evita la presencia de vinchucas.

Es gratuito y se realiza en centros de salud y hospitales públicos.



26 de agosto de 2011, Día Nacional:

Por una Argentina Sin Chagas

Más información: **0800-222-1002**



Figure 34 : Affiche de commémoration du « Jour National pour une Argentine sans Chagas » [129]. L'iconographie de l'affiche reprend les différents acteurs du plan de lutte, de gauche à droite : un agent des programmes de lutte provinciaux « un vinchuquero » en tenue de travail officielle qui pose une main rassurante sur une mère portant son enfant et déclarant « Si tu es enceinte, ou que tu as un parent avec le Chagas, que tu vis ou a vécu dans des zones à vinchucas, demande une analyse pour le Chagas », un médecin précisant que « c'est gratuit et ça se fait dans les centres de santé et les hôpitaux publics », et un homme plus âgé, agent bénévole de la communauté, rappelant « que maintenir une maison et ses alentours propres et ordonnés évite la présence de vinchucas ».

Podés tener Chagas y no saberlo. Por eso:

Si viviste o vivís en zonas donde hay vinchucas

Si tu madre u otro familiar tienen Chagas

Consultá al centro de salud u hospital más cercano

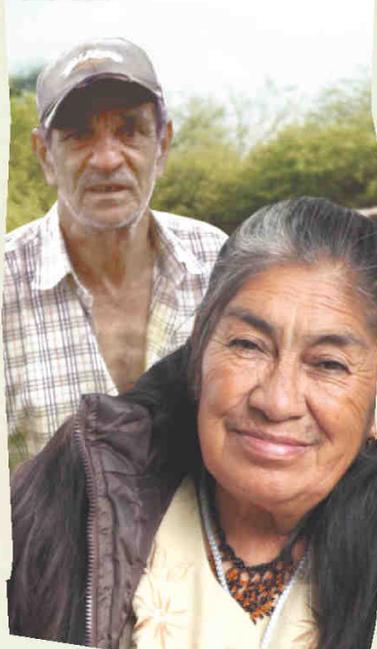


imagen ampliada de la vinchuca

El Chagas se puede Curar

El diagnóstico y el tratamiento son *gratuitos* en los centros salud y hospitales de todo el país.

Más información al teléfono:

(011)-4379-9193

visite nuestra página web:

www.msal.gov.ar



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Figure 35 : Affiche de sensibilisation pour le dépistage de la maladie de Chagas en Argentine [129]. « Tu peux avoir le Chagas et ne pas le savoir. Donc : si tu as vécu ou si tu vis dans une région où il y a des vinchucas, ou si ta mère ou un autre membre de ta famille ont le Chagas, consulte au centre de santé ou à l'hôpital le plus proche. Le Chagas peut être guéri. Le diagnostic et le traitement sont gratuits dans les centres de santé et les hôpitaux de tout le pays. »

3. Expérience dans la Province du Chaco, zone de transmission vectorielle

Afin de mieux comprendre quelles étaient les difficultés rencontrées par les Programmes Provinciaux dans le contrôle de la maladie de Chagas sur le terrain, j'ai souhaité partir à la rencontre des agents et des populations vivant dans les zones à risque de transmission vectorielle. C'est après m'être entretenu à Buenos Aires avec le Docteur Hectór Freilij, coordinateur du Programme Fédéral contre la maladie de Chagas en Argentine, que celui-ci a contacté Jorge Nasir, le directeur du Programme Provincial de prévention et de contrôle de la maladie de Chagas du Chaco, afin que je puisse y travailler. Cette expérience m'a permis de m'immerger dans le quotidien d'un Programme Provincial de lutte contre la maladie de Chagas en zone de transmission, et d'observer par moi-même le déroulement des actions de lutte antivectorielle.

3.1. Présentation de la province du Chaco

3.1.1. Situation géographique, écofloristique, et ethnique

La province du Chaco est située au Nord de l'Argentine au sein de l'une des principales régions géographiques d'Amérique du Sud appelée « *el Gran Chaco* »* (le Grand Chaco), une vaste pénéplaine entre la cordillère des Andes et l'Amazonie brésilienne, s'étendant de l'Est de la Bolivie au Nord de l'Argentine en passant par l'Ouest du Paraguay (figure 36.A). Située au centre du grand Chaco sudaméricain, cette province présente un relief plat associé à un climat semi-aride où la température peut dépasser les 45°C l'été, dans un environnement subtropical avec une végétation typique riche en « *quebrachos* » variés (principalement *Schinopsis spp.* et *Aspidosperma spp.*) et en palmiers yatay (*Butia yatay*) (figure 36.C).

À l'Est de la province s'étend la « *llanura chaqueña* », la plaine chaqueñenne qui forme une savane constituée de prairies broussailleuses parsemées de forêts en bosquets bordant les rivières, et où la capitale provinciale Resistencia, située à l'extrême Est de la province, incarne le milieu le plus urbanisé du Chaco. L'Ouest plus aride est couvert par « *el Impenetrable* » (l'Impénétrable), une région boisée très dense de six millions d'hectares, difficile d'accès (figure 36.B), et abritant un grand nombre de populations autochtones vivant dans des ranchos infestés par des colonies de triatomes. Cette région compte l'une des plus

* « *Chaco* » provient du mot quechua « *chaku* » signifiant « *terrain de chasse* ». La chasse a longtemps été la principale ressource pour les nations amérindiennes vivant dans cette plaine, et aujourd'hui encore, cette région restée sauvage demeure riche en gibier et est l'une des plus propices en Amérique du Sud pour observer de grands prédateurs comme le puma ou le jaguar.

grandes communautés indigènes d'Argentine, notamment avec les peuples wichís, tobas, et mocovíes.

Comme l'indique la charrue au centre de son drapeau (figure 36.D), l'économie de cette province repose principalement sur le secteur agricole avec la culture intensive du coton, du soja, et l'exploitation forestière des « *quebrachos* » dont le bois riche en tanins est très apprécié en ébénisterie.

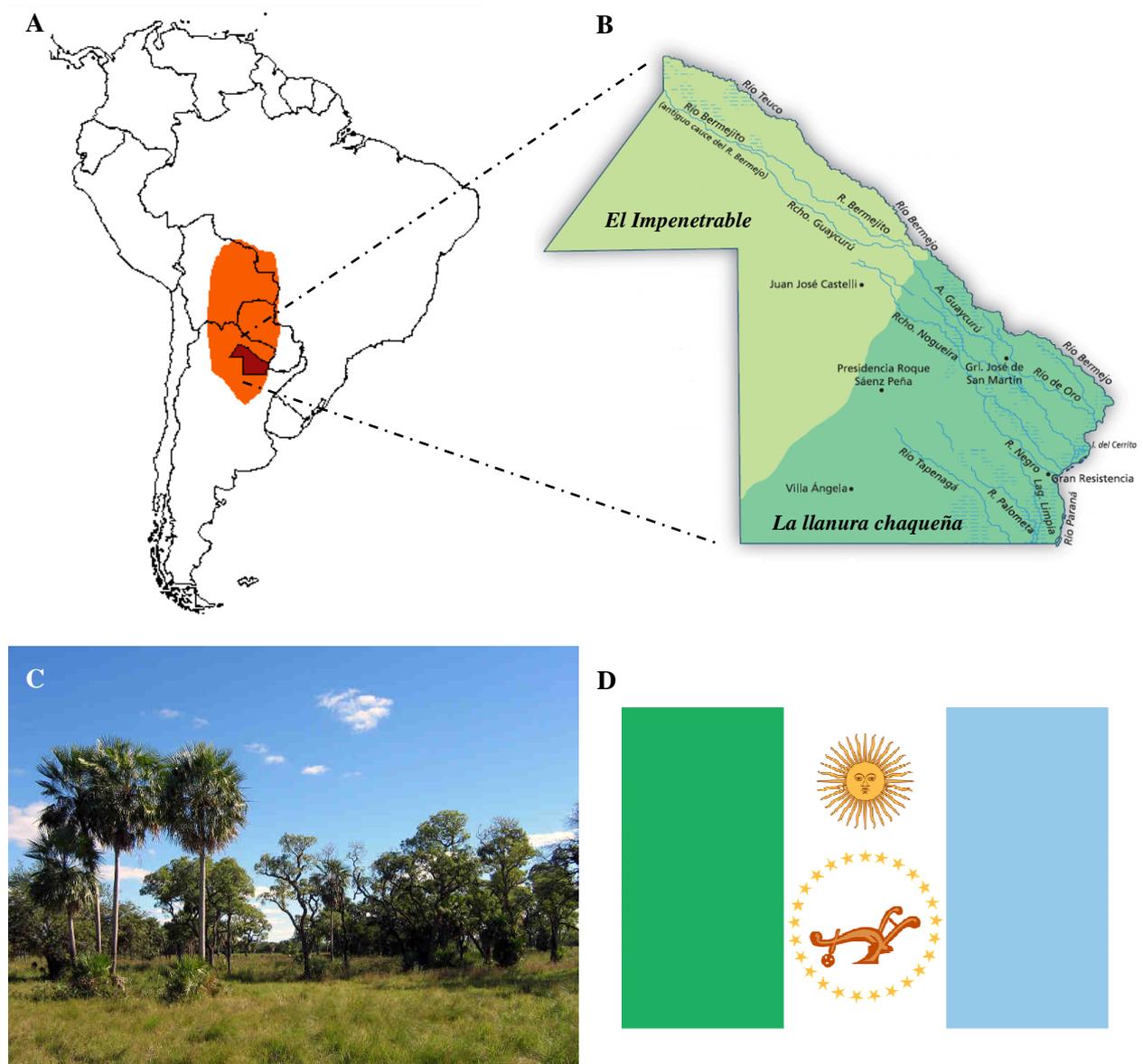


Figure 36 : Le Grand Chaco sudaméricain et le Chaco argentin. (A) Situation géographique du Grand Chaco (en orange) et localisation de la province argentine du Chaco (en rouge). (B) Carte géographique de la province du Chaco. (C) Flore caractéristique de la savane chaqueña, constituée principalement de palmiers yatay (à gauche sur la photographie) et de quebrachos (à droite). (D) Drapeau de la province argentine du Chaco.

3.1.2. Situation épidémiologique

La province du Chaco, l'une des plus pauvres d'Argentine, est placée dans le troisième groupe de la classification utilisée par le Ministère de la Santé, c'est-à-dire le groupe des provinces au risque de transmission de la maladie de Chagas le plus élevé. Il y a déjà plus de 60 ans, cette province représentait déjà la proportion la plus importante du nombre de cas de trypanosomiase américaine diagnostiqués en Argentine par Mazza et ses collaborateurs de la MEPRA, soit 27,4 % des cas qu'ils avaient recensés jusqu'à 1949 [113] !

Aujourd'hui, les données épidémiologiques proviennent exclusivement des établissements publics de la province [130]. Ceux-ci rapportent que le nombre de cas aigus d'origine vectorielle déclarés de 2004 à 2009 s'est élevé à 351. Ce nombre est considérable, d'autant plus qu'il convient de rappeler que la grande majorité des cas aigus ne sont pas comptabilisés, faute de pouvoir être diagnostiqués en l'absence de symptômes, ou faute d'être déclarés par les médecins. On remarque également que leur nombre augmente à mesure que l'on s'éloigne du Sud-Est de la province plus urbanisé et que l'on s'approche de la région plus sauvage de « *l'Impénétrable* » au Nord-Ouest (figure 37).

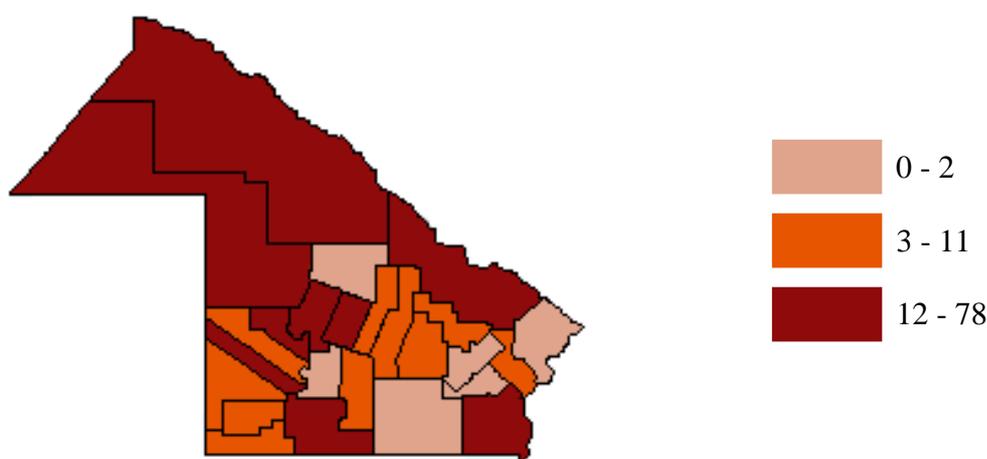


Figure 37 : Cas aigus de maladie de Chagas d'origine vectorielle notifiés entre les années 2004 et 2009 dans la province argentine du Chaco. Carte élaborée à partir des données du Programme Provincial de Chagas du Chaco.

Toujours de 2004 à 2009, sur un échantillon de 146 073 femmes enceintes, le taux de femmes atteintes par la trypanosomiase américaine variait de 12 à 15 %, avec une séroprévalence d'en moyenne 14 % sur ces 6 années de surveillance. En conséquence, 276 cas de maladie de Chagas congénitaux furent détectés durant cette même période, portant à 1,4 % le taux de transmission de *T. cruzi* des mères infectées à leurs nouveaux-nés.

Faute de pouvoir couvrir tous les établissements éducatifs, le diagnostic chez les enfants de moins de 15 ans se fait dans des écoles sélectionnées en priorité du fait du nombre plus important d'élèves issus de familles vivant dans des conditions précaires. Durant la période 2004 - 2009, la séroprévalence de *T. cruzi* a été estimée à 8 % chez ces enfants.

Ainsi, à partir de toutes ces données, sur la période 2004 - 2009 le programme provincial a fini par estimer à 14 % la séroprévalence de la maladie de Chagas sur la population totale de la province. Néanmoins, ce taux n'est pas uniformément réparti dans la population. En effet, une étude du Programme Provincial menée en 2010 démontre que le taux de séroprévalence est beaucoup plus élevé parmi les habitants vivant dans des conditions précaires. Par exemple, dans la communauté rurale de Los Arenales à proximité de « *l'Impénétrable* », sur les 141 individus qui la constituent, 51 étaient séropositifs à *T. cruzi* et donc en phase chronique, portant à 36 % la prévalence de la maladie dans cette population [130], un taux comparable aux 40 % retrouvés parmi les populations d'indiens Chinchorros qui peuplaient les côtes andines il y a déjà 9 000 ans [78] !

Ces résultats sur la prévalence de la maladie de Chagas dans le Chaco sont éloquentes. Ils mettent en évidence que la transmission vectorielle n'est pas interrompue et prouvent que l'endémie chagastique est conséquente dans cette province d'Argentine. Ils suggèrent également qu'il existe au sein même de cette province des situations épidémiologiques très hétérogènes, surtout si l'on se réfère aux populations vivant dans des environnements caractéristiques, avec un risque quotidien de transmission vectorielle par les triatomes. Ces forts taux de prévalence sont intimement liés à un environnement particulièrement favorable au maintien du vecteur de la maladie dans les zones rurales et donc à la transmission du parasite, constituant ainsi un obstacle majeur au contrôle de la maladie de Chagas dans la province argentine du Chaco.

3.2. Le Programme de lutte provincial du Chaco

Les premières activités de lutte contre la maladie de Chagas dans cette province commencèrent en octobre 1960 par des mesures d'éradication des vecteurs de maladies infectieuses, dans le cadre d'une campagne nationale antipaludéenne. C'est en 1969 que fut transférée la responsabilité de ces activités à la province même, par la création du « *Programme Provincial de lutte contre le Mal de Chagas* ». Aujourd'hui, le « *Programme Provincial de Prévention et de Contrôle de la Maladie de Chagas* » est la dénomination officielle de l'institution de la province du Chaco référente du Programme Fédéral de Chagas,

seule habilitée au niveau de cette province à mener les actions entrant dans le cadre du plan de lutte national.

3.2.1. Organisation et ressources

Le siège du « *Programme Provincial de Prévention et de Contrôle de la Maladie de Chagas* » du Chaco est basé à Resistencia dans un établissement réhabilité, servant autrefois de lieu de prostitution, et mis à disposition par le gouvernement de la province. Les installations sont vétustes et l'édifice est, de l'aveu même de ses occupants, globalement en mauvais état (figure 38).

Le programme est organisé selon un schéma de fonctionnement vertical et centralisé autour du Chef du programme, le Docteur Jorge Nasir. Il dénombre : un statisticien, un médecin, un vétérinaire, trois agents administratifs, une cuisinière, et neuf agents chargés d'effectuer les actions de contrôle vectoriel sur le terrain.

D'un point de vue technique, le programme dispose de cinq camionnettes : une Ford 350 de 1977, deux Ford 100 de 1985, une Ford 100 de 1989, et une Ranger acquise récemment en 2010. L'équipement destiné à la désinsectisation est composé de vingt cinq pulvérisateurs en plastique d'une capacité de 5 litres, et de cinq pulvérisateurs en acier inoxydable de 8 litres.

Pour le traitement des données et ses communications, le programme provincial du Chaco est doté d'un support informatique de quatre ordinateurs connectés à internet, d'un système GPS, d'une imprimante, et d'un téléphone fixe.



Figure 38 : Locaux du « *Programme Provincial de Prévention et de Contrôle de la Maladie de Chagas* » du Chaco, à Resistencia. (A) Cour donnant accès aux différentes salles de consultation et de travail du programme provincial. (B) Locaux techniques du programme provincial, où s'effectuent l'entretien des véhicules et des pulvérisateurs d'insecticides. [Collection personnelle]

3.2.2. Activités

Les services assurés par ce programme provincial peuvent se subdiviser en trois activités : le contrôle vectoriel, la prise en charge médicale, et la prévention.

Le contrôle vectoriel se décline en deux étapes : la phase d'attaque et la phase de vigilance. La phase d'attaque consiste à éliminer les triatomés par une première pulvérisation d'insecticide (figure 39) qui doit être répétée 6 mois plus tard, pour ensuite commencer immédiatement la phase de vigilance par une évaluation entomologique continue et d'éventuelles pulvérisations avant même la notification de la présence de triatomés dans les habitations précédemment traitées. Les actions sur le terrain sont menées par des « *brigades* » composées chacune de trois agents du programme provincial se déplaçant en camionnette. La phase de vigilance est quant à elle censée reposer sur la participation de la communauté et est donc directement liée aux activités de prévention et d'éducation réalisées auprès des individus exposés.



Figure 39 : Pulvérisation de β -cyperméthrine, insecticide rémanent, en août 2011, aux alentours de Colonias Unidas dans la province du Chaco en Argentine [Collection personnelle].

La prise en charge médicale inclut le diagnostic et l'attitude thérapeutique à adopter en fonction du stade de la maladie et de l'âge des patients, selon les recommandations du Programme Fédéral. Lorsque cela est possible, celles-ci préconisent l'instauration d'un traitement curatif trypanocide (Benznidazole ou Nifurtimox), le contrôle de ses effets indésirables et le suivi à long terme du patient pour certifier sa guérison. Lorsque le patient ne peut bénéficier d'un traitement curatif, il doit faire l'objet d'un contrôle régulier afin de noter l'apparition de manifestations viscérales, et lorsque celles-ci sont détectées, une prise en charge de leurs complications (particulièrement cardiaques) doit être instaurée [131]. On peut noter que ces recommandations ne tiennent pas encore compte des récentes études plaidant également pour l'utilisation des trypanocides en phase chronique [63]. Le diagnostic de la maladie de Chagas et sa prise en charge thérapeutique sont des activités décentralisées réalisées dans chacun des hôpitaux de la province possédant un laboratoire habilité à son diagnostic. Néanmoins, le programme provincial tente de centraliser les déclarations de cas, les demandes de médicaments pour les patients chagasiques, et leurs fiches de suivi (annexes 4 et 5). Les procédures de diagnostic de laboratoire sont standardisées au niveau national. Le traitement et le suivi des patients sont également décentralisés mais non normalisés au niveau provincial, ce qui implique que tous les professionnels de santé n'ont pas les mêmes critères de prise en charge des patients. Ce phénomène apparaît sur les demandes de médicaments trypanocides durant l'année 2010, qui se trouvent être largement inférieures aux déclarations de cas aigus ! Le programme provincial n'a par ailleurs aucune idée du degré de connaissances des médecins et des biologistes concernant le diagnostic et la prise en charge de la maladie, qui pourraient sûrement être améliorés, mais cela nécessiterait une évaluation de ces pratiques sous forme d'audits pour lesquels le programme provincial ne possède pas les moyens humains suffisants en nombre et en qualification.

Enfin, les mesures de prévention résident dans la mise en place d'activités éducatives axées sur le vecteur de la maladie (comment éviter sa présence dans les foyers, comment participer à la phase de vigilance), ainsi que sur des supports de communication médico-sociale destinés à promouvoir le dépistage chez les femmes enceintes et l'existence du traitement curatif trypanocide pour les jeunes malades. Malheureusement ces activités de prévention ne sont à ce jour pas planifiées par le programme provincial du Chaco faute de moyens humains, pas plus que la diffusion d'affiches ou l'émission de spots radiotélévisés, faute de moyens financiers. Seules quelques missions de prévention ponctuelles ont été programmées, notamment lors des campagnes de diagnostic dans les écoles des zones à risque,

où des fascicules et un film expliquant comment éviter la contamination par voie vectorielle sont commentés aux enfants par une équipe psycho-médicale. Néanmoins, la distribution des fascicules et l'exécution des exercices pédagogiques qu'ils proposent restent à l'initiative des municipalités, des écoles, et des communautés.

3.3. Participation aux activités d'éradication du vecteur

Le directeur du programme provincial du Chaco, Jorge Nasir, m'a autorisé à participer à la phase d'attaque d'une mission de contrôle vectoriel aux alentours de Colonias Unidas, une petite ville de la campagne chaqueñenne. Je suis ainsi parti avec une brigade de trois agents de santé à bord d'une camionnette Ford 100 modèle 1977. Ce déplacement était également l'occasion de ravitailler en RADANIL[®] l'hôpital de campagne de cette localité. C'est dans ce petit hôpital, d'une capacité d'accueil d'à peine vingt lits, que nous fûmes hébergés durant la première semaine d'août pendant laquelle nous avons effectué cette mission d'éradication du vecteur (figure 40).



Figure 40 : Départ pour la mission d'éradication des triatomes aux alentours de Colonias Unidas [Collection personnelle]. (A) Voyage en camionnette Ford 100 modèle 1977 du programme provincial du Chaco. (B) Boîtes de RADANIL[®] destinées à l'hôpital. (C) Façade de l'hôpital Rivadavia. (D) Arrière de l'hôpital Rivadavia.

3.3.1. Description de la zone d'intervention

Le bourg de Colonias Unidas est situé à 100 kilomètres au Nord-Est de Resistencia dans une zone entourée de forêts galeries* à proximité de plusieurs affluents du Río Negro**, et classée comme zone à risque élevé de transmission vectorielle de *T. cruzi*. Les habitations que nous devions contrôler étaient localisées au Sud de Colonias Unidas en lisière de la forêt ou bien dans des clairières enclavées dans les bois (figure 41). Ces habitations ne constituaient pas un village, mais des familles de fermiers installées dans des ranchos dispersés et évoluant à plusieurs centaines de mètres les unes des autres.

Ces populations autochtones des zones reculées ne sont pas propriétaires des terrains sur lesquels elles vivent, mais leur présence est tolérée par le gouvernement provincial pour lequel ces terrains ne présentent jusqu'à aujourd'hui aucun intérêt économique.

L'identité de ces populations s'exprime avant tout dans leurs traditions ancestrales profondément ancrées dans leur mode de vie et issues d'un assemblage de cultures remontant à la rencontre des peuples indigènes, dépositaires de l'héritage culturel de l'empire inca, et des premiers colons espagnols. Ainsi, une famille est constituée sur un modèle patrilocal***, avec en moyenne trois ou quatre jeunes enfants par famille, et des grands-parents paternels vivant généralement dans de plus petites habitations à proximité des couples plus jeunes (figure 42). Ces familles vivent principalement d'une agriculture de subsistance et de l'élevage de leurs animaux avec lesquels ils entretiennent une relation de promiscuité. Leur mode de vie singulier crée un environnement tout à fait caractéristique perdurant depuis des millénaires et propice à l'établissement de colonies de triatomes.

3.3.2. Description de l'environnement intradomiciliaire

Les habitants construisent eux-mêmes leurs maisons par des méthodes ancestrales que leurs parents leur ont enseignées auparavant. Leurs habitations sont petites, et basses de plafond. Elles possèdent très peu d'ouvertures afin de conserver la fraîcheur dans un climat généralement sec et d'une chaleur étouffante l'été (figures 43.A et 43.B). Ces habitations sont avant tout une protection contre l'environnement extérieur, intempéries, vent, et surtout soleil. Elles sont constituées d'une seule pièce à vivre où toute la famille dort, et j'ai pu observer jusqu'à dix individus vivant dans une maison d'une surface d'environ seulement huit mètres carrés.

* Forêts denses constituant de longues bandes de part et d'autre des cours d'eau dans les savanes.

** Rivière Noire.

*** Dans une société patrilocale, l'épouse rejoint la famille de l'époux pour vivre avec elle.



Figure 41 : Localisation géographique de Colonias Unidas et de la zone d'intervention antivectorielle. (A) Situation géographique de Colonias Unidas dans la province du Chaco. (B) Le bourg de Colonias Unidas. (C) Zone d'intervention au Sud de Colonias Unidas, située dans une région boisée. Cartes élaborées à partir des données satellitaires du logiciel Google Earth.

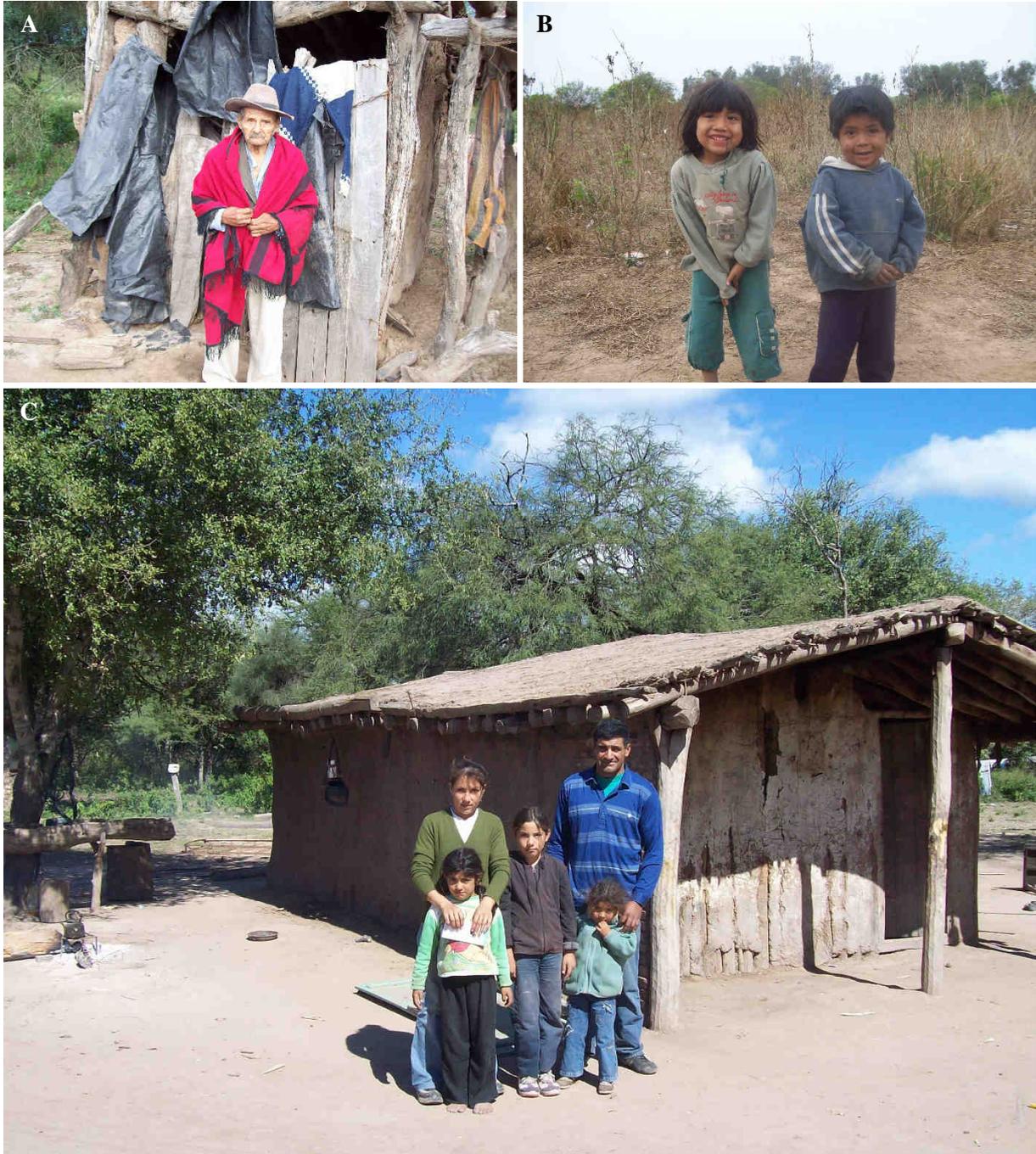


Figure 42 : Population vivant dans les ranchos aux alentours de Colonias Unidas [Collection personnelle]. (A) Vieillard posant devant son habitation. (B) Enfants en bas âge. (C) Famille posant devant sa maison.

Les ranchos sont le plus souvent construits à partir d'une armature en bois sur laquelle s'ajoute de la boue qui va sécher et constituer le mur de l'habitation en se solidifiant. De la paille est parfois ajoutée à cette boue pour lui donner davantage de consistance et mieux isoler les murs. Bien que quelques maisons en brique commencent à apparaître, l'immense majorité des habitations reste bâtie avec les ressources naturelles dont disposent les habitants sur le site même de construction. Les toits peuvent être confectionnés par différents matériaux. Comme pour les murs, une armature en bois plus resserrée peut servir de support à de la boue pour former un toit en terre séchée. Fréquemment, quand la famille a pu s'en procurer, des tôles en métal sont disposées directement par-dessus l'armature en bois avec de la paille (figure 44.A). Les habitations possédant un toit intégralement en paille étaient plus rares (figure 44.C).

L'intérieur de ces habitations est en règle générale très désordonné avec une accumulation d'objets en tout genre, empilés dans des cartons, à même le sol, ou suspendus sous le toit (figure 45.C). Les animaux entrent et sortent à leur guise et parfois dorment avec les familles. Dans certaines maisons, j'ai même pu observer des poules pondre et couvrir leurs œufs sous les lits des habitants (figures 45.C et 45.D). La nature de l'espace intradomiciliaire se confond donc avec celle de l'environnement péridomestique. Cette promiscuité entre l'homme et les animaux domestiques contribue inévitablement à l'envahissement des habitations par un portage des triatomes par les animaux ou en les attirant de par la concentration de chaleur et de nourriture dans une même pièce.

Cet environnement intradomiciliaire est propice à l'infestation par les triatomes, qui y trouvent nourriture pour prospérer, refuge et site de nidification dans les anfractuosités des murs ou bien dans la paille des toits pour fonder une colonie. La présence de triatomes dans les habitations est facilement identifiable quand leur abondance est importante, mais elle peut passer inaperçue quand il y en a peu. Leurs déjections sèches, de couleurs variant du blanc au noir en passant par le brun jaunâtre, trahissent leur présence en tâchant les murs selon une forme caractéristique, comme si quelques gouttes d'encre avaient coulé à leur surface (figure 43.C et 44.B). La difficulté de certifier l'infestation réside dans le fait que ces déjections peuvent persister durant des décennies sur les murs, et que par conséquent, elles ne signifient pas toujours que l'habitation est infestée de triatomes au moment où elles sont observées [42]. Lors de cette mission d'éradication, nous avons observé des traces d'infestation passée ou actuelle au niveau intradomiciliaire, mais sans réussir à dénicher les triatomes à l'intérieur des

ranchos, sauf pour une habitation où un triatome adulte et une nymphe ont été retrouvés lors de la fouille d'un carton de vêtements (figures 45.A et 45.B).



Figure 43 : Les ranchos, des conditions idéales de nidification pour les triatomés [Collection personnelle]. (A et B) Ranchos en bois et boue séchée, avec des toits en tôles de métal. (C) Murs tâchés par des excréments de triatomés à l'intérieur de l'habitation, et fissures permettant au vecteur de se cacher et d'établir une colonie intradomiciliaire.



Figure 44 : Ranchos avec des toits constitués de paille [Collection personnelle]. (A) Toit d'un rancho partiellement constitué de paille sous la tôle en métal. (B) Tâches de déjections de triatomés remontant vers un toit en paille. (C) Rancho avec un toit entièrement en paille.



Figure 45 : Environnement intradomiciliaire typique des ranchos [Collection personnelle]. (A) Nymphe de *T. infestans* retrouvée sur un pantalon en jean. (B) *T. infestans* adulte retrouvé lors d'une fouille d'un carton de vêtements. (C) Intérieur désordonné d'un rancho avec de nombreux objets suspendus, dont de la viande. (D et E) Œufs de poule pondus sous un lit. (F) Agrandissement de la photographie du mur, où l'on peut noter la présence de déjections au dessus du lit abritant les œufs de poule.

3.3.3. Description de l'environnement péri-domiciliaire

À l'image de l'espace intradomiciliaire, l'environnement péri-domiciliaire de ces populations est très désordonné et pollué en plus par leurs détritiques qui sont jetés à même le sol, balayés en périphérie, et enterrés quelques dizaines de mètres plus loin lorsqu'ils s'accumulent trop, souillant par la même occasion les sols.

De nombreux animaux domestiques vivent aux côtés des habitants des ranchos. Chaque famille possède en moyenne quatre ou cinq chiens, quelques chats, des volailles (principalement des canards, des coqs, et des poules) pour leur viande ou leurs œufs, et certaines détiennent en plus des porcs, des chèvres, voire quelques vaches, un âne ou un cheval (figures 46.B, 46.C, et 46.D). Du fait de la grande proximité avec la faune et la flore sauvages, d'autres animaux venant de la forêt tels que des rongeurs, des opossums ou des tatous côtoient et pénètrent régulièrement l'environnement domestique de ces populations. Les habitants des ranchos construisent également de nombreuses structures péri-domiciliaires. Là encore, ces constructions font intégralement partie de leur mode de vie ancestral et de leur culture. Pour leurs animaux, les familles bâtissent des poulaillers, des « *nideros*^{*} », des enclos, et des corrals autour de leurs habitations (figure 47). D'autres structures sont dédiées aux besoins quotidiens des habitants, tels que des abris pour cuisiner (figure 46.A), des entrepôts de nourriture (figure 46.F), des fours à pain, des latrines (figure 46.E), et même un autel pour se recueillir.

Les corrals jouent un rôle important dans la dispersion des vecteurs au sein de l'environnement domestique car ils peuvent abriter une population dense de triatomes, mais ne restent pas longtemps suffisants pour nourrir ces colonies qui vont alors migrer vers l'habitation humaine ou les poulaillers et les « *nideros* » [132]. Bien qu'aucune espèce d'oiseau ne puisse être contaminée par *T. cruzi*, le fait de construire des poulaillers à proximité des maisons offre une source de repas sanguin importante permettant la croissance des colonies de triatomes. Une étude récente menée dans les zones rurales du Chaco argentin a démontré que l'importance de l'infestation de l'environnement domestique par les triatomes était directement proportionnelle au nombre de structures péri-domiciliaires, passant de 5 % sur les sites n'en possédant pas, à 35 % sur les sites en comptant quatre [133]. Le nombre important d'animaux et de structures bâties avec des matériaux identiques à ceux des habitations, que les triatomes affectionnent particulièrement, forment un facteur de risque majeur de la transmission vectorielle dans ce type d'environnement en permettant aux

* Petites niches surélevées où les poules viennent pondre leurs œufs.

insectes vecteurs de s’y réfugier, de s’y nourrir, d’échapper aux effets de la désinsectisation et ainsi de recoloniser directement les habitations humaines adjacentes.



Figure 46 : Environnement péri-domestique typique des ranchos [Collection personnelle]. (A) Espace pour cuisiner. (B) Canards, chien, et cochon sont des animaux domestiques vivant parmi les familles des ranchos. (C) Dindons en plein air. (D) Chèvres dans un enclos à proximité de la forêt et des habitations. (E) Latrines et sol jonché de débris en plastique. (F) Entrepôt d’objets et de nourriture en lisière de forêt.



Figure 47 : Structures péri-domestiques des ranchos dédiées aux animaux [Collection personnelle]. (A et B) Corrals abritant des porcs, construits avec des troncs d'arbre et des branches provenant de la forêt à proximité des habitations. (C) Poules perchées dans un poulailler. (D) « Nidero » doublé d'un corral à sa base. (E) *T. infestans* adultes sur le toit du « nidero », où l'on peut également noter les tâches dues à leurs déjections qui nous ont signalé leur présence.

3.3.4. Détail des différentes étapes de la mission antivectorielle

Avant de planifier sa mission d'éradication, le programme provincial doit être informé par un agent de la communauté de l'existence d'habitations à risque dans une région, ou mieux, de la présence avérée de triatomes dans l'environnement des populations exposées. Ceux-ci sont invités à le faire dans une note qui leur est remise annuellement (annexe 6). Un agent va servir de référent pour cette zone et accompagner la brigade d'intervention tout au long de sa mission afin de les présenter aux chefs de famille et de les guider vers les habitations à traiter. Une fois la zone retenue dans son agenda, le programme provincial prévient l'hôpital le plus proche pour les informer de leur venue. En plus de les héberger, celui-ci doit s'assurer qu'un biologiste sera disponible à la date d'intervention pour analyser les éventuels triatomes capturés.

En arrivant aux habitations de chaque famille, le leader de la brigade doit d'abord expliquer au chef de famille le déroulement de l'intervention afin d'obtenir son accord. Une fois celui-ci obtenu, la brigade peut alors commencer son travail. En premier lieu, les agents doivent effectuer un relevé entomologique avant le traitement par insecticide, qui consiste à rechercher minutieusement dans toutes les habitations et l'environnement péri-domestique des traces de triatomes. Pour la recherche dans le domicile, ils examinent à l'aide d'une lampe torche l'intérieur de l'habitation en commençant à gauche à partir de l'entrée, et poursuivent dans le sens des aiguilles d'une montre. L'attention se porte sur les murs fissurés et crevassés, mais également sur la literie (les triatomes affectionnent les sommiers tressés en bois), le plafond, les boîtes, les sacs, le linge, les vêtements, et même les berceaux. Lorsque des déjections sont identifiées, ils utilisent une bombe insecticide en aérosol au niveau des fissures adjacentes pour tenter de dénicher les triatomes en les irritant (figure 48.A). Nous n'avons pas réussi à en faire sortir dans les habitations où les murs étaient marqués par leurs déjections. Néanmoins, en arrachant des bouts de mur d'une de ces habitations, nous avons pu observer des œufs à l'intérieur de celui-ci (figures 48.B et 48.C), ce qui signifie que les cloisons de l'habitation ont bien été le siège d'une nidification des triatomes. La face extérieure des murs est aussi examinée. Comme pour l'inspection intradomiciliaire, la recherche entomologique péri-domiciliaire s'effectue à partir du côté gauche dans le sens des aiguilles d'une montre. Toutes les annexes et les structures domestiques sont scrupuleusement examinées, en particulier celles où les animaux dorment. C'est ainsi que nous avons découvert des colonies de *T. infestans* péri-domiciliaires dans un poulailler (figures 49, 50, et 51) et des « *nideros* » (figure 47.C).

Les insectes sont capturés avec des pinces entomologiques et des gants jetables en les saisissant par le thorax ou les pattes, pour éviter de presser leur abdomen rempli de sang potentiellement contaminé par *T. cruzi*. Ils sont ensuite enfermés dans des sacs en polyéthylène ou des bocaux, mais sans mélanger les colonies issues de différents lieux de collecte. À l'intérieur de chacun des récipients un papier absorbant est glissé avec des indications permettant d'identifier parfaitement la colonie à sa fiche correspondante remplie durant sa saisie, et renseignant précisément le lieu, la date, et les conditions de capture (annexe 7). Les triatomés capturés sont stockés hors de portée des enfants, dans un container en polystyrène à l'intérieur de la camionnette en attendant d'être analysés.



Figure 48 : Mur à l'intérieur d'une habitation présentant de nombreux signes de la présence de triatomés [Collection personnelle]. (A) Pulvérisation d'insecticide avec une bombe aérosol au niveau d'une crevasse du mur pour faire sortir les triatomés. (B et C) Œufs d'une colonie de triatomés retrouvés dans la paroi du mur de l'habitation. Ceux-ci indiquent qu'il y a bien eu nidification du vecteur dans ce rancho.



Figure 49 : Environnement péridomestique typique infesté par des triatomines [Collection personnelle]. (A) Poulailier d'un rancho, avec de nombreux éléments en bois permettant aux triatomines de se réfugier. (B) Âtre séparé du poulailier par un muret (en arrière plan). Là encore on peut observer un environnement désordonné avec de nombreux éléments en bois ainsi que la présence d'animaux domestiques favorables à l'établissement d'une colonie de triatomines péridomestique. (C) Muret en brique séparant le poulailier et l'âtre, où l'on peut noter de nombreuses traces de déjections de volailles, mais aussi de triatomines... (D) *T. infestans* adultes éclairés à la lampe torche sur un mur du poulailier.



Figure 50 : Colonie péri-domestique de *T. infestans* [Collection personnelle]. (A) Colonie péri-domestique de *T. infestans* découverte après avoir soulevé une brique du muret séparant le poulailler et l'âtre. L'aspect gonflé des insectes nous indique que ceux-ci ont récemment pris un copieux repas sanguin. (B) Traces laissées par les déjections des triatomés, et qui nous ont mené jusqu'au nid situé entre les briques. L'absence de ciment entre les briques crée des interstices permettant aux triatomés de s'y réfugier et de fonder un nid.



Figure 51 : Autres individus de la colonie de *T. infestans* péridomestique retrouvée dans le muret du poulailler [Collection personnelle]. La présence de nymphes des cinq différents stades en plus des adultes confirme que nous avons affaire à une colonie bien établie, avec la naissance de nouveaux individus qui viennent renforcer la densité de cette population de *T. infestans* dans cet environnement.

Pendant les fouilles, le leader de la brigade interroge les habitants pour savoir s'ils ont vu des triatomes à l'aide d'un montage entomologique, ou s'ils sont tout simplement atteints de la maladie de Chagas. Lors de l'interrogatoire de l'homme de 55 ans qui vivait dans la maison où des œufs ont été retrouvés, celui-ci nous a déclaré qu'on lui avait diagnostiqué « *le Chagas* » l'année dernière. Cet homme souffrait d'une phase chronique avancée de la maladie avec une insuffisance cardiaque sévère, ce qui nous indique que très probablement la colonie de triatomes était infectée par *T. cruzi* et qu'il a été contaminé par transmission vectorielle il y a au moins 15 ou 20 ans. Un autre témoignage saisissant était celui d'un des enfants vivant dans une des maisons où les poules couvaient sous les lits. À la vue des insectes du montage entomologique, l'un d'eux a reconnu l'insecte et déclaré l'avoir déjà vu sur ses frères et sœurs lorsqu'il se réveillait la nuit. Le dialogue avec les populations est donc essentiel pour les agents afin de décrire au mieux la situation des populations d'une zone de transmission au chef du programme provincial.

Après l'inspection entomologique, les habitants doivent aider la brigade à sortir absolument toutes les affaires et les meubles de leurs habitations avant que le traitement insecticide ne commence (figure 54.A). Seuls des adultes majeurs de plus de 18 ans qui ont suivi une formation technique normalisée peuvent traiter les habitations et leur environnement. Les agents chargés de pulvériser l'insecticide sont censés porter un matériel de protection personnel incluant lunettes de protection, gants, masque, casque ou casquette et des vêtements appropriés dédiés uniquement à cet usage. Néanmoins, la plupart d'entre eux ne suivait pas ces consignes. L'insecticide utilisé était la β -cyperméthrine sous forme d'une solution mère devant être diluée dans quatre litres d'eau pour une dose avant pulvérisation (figure 55). L'eau était puisée sur place (figure 53.A), ce qui pouvait parfois prendre du temps lorsqu'aucun puits n'était disponible. Il fallait alors chercher l'eau dans les rivières (figure 53.B) ! Un traitement chimique d'attaque est mis en œuvre lorsqu'au moins une habitation a un taux d'infestation domiciliaire supérieur à 5 %. Dans ce cas, toutes les habitations de la localité et leurs annexes péri-domiciliaires sont traitées. Lorsque les taux d'infestation domiciliaire sont inférieurs à 5 %, un traitement sélectif est mis en place en désinsectisant uniquement les habitations dans un rayon de 500 mètres autour de celles infestées. Lors de l'intervention que nous avons effectuée, la brigade n'a pas fait de distinction et a préféré traiter toutes les habitations et leurs environnements péri-domestiques, sans calculer aucun indice entomologique.

Des indications très précises sont données quant à la procédure et à la technique de pulvérisation [42]. Elle commence toujours par les habitations ou structures péri-domiciliaires du fond jusqu'à l'entrée du terrain occupé par la famille. À l'intérieur des maisons, la pulvérisation s'opère en commençant de gauche à droite et du fond vers l'entrée pour que l'agent respire le moins possible l'insecticide. Celui-ci doit tenir la pointe du pulvérisateur perpendiculairement à 45 cm du mur et du toit afin de produire un jet recouvrant une largeur de 75 cm sur la surface à traiter et ainsi recouvrir uniformément toute sa superficie. Chaque jet doit recouvrir de 5 cm le précédent sur la surface traitée (figure 52). Une fois l'intérieur de la maison pulvérisé, l'extérieur est traité de la même façon (figure 55.D). Toutes les structures péri-domiciliaires sont pulvérisées selon la même technique, puis les meubles et les vêtements sont eux aussi intégralement désinsectisés à l'extérieur de l'habitation, en veillant à rester dos au vent (figure 54.B). Les habitants peuvent rentrer dans leur maison au bout d'une heure après le traitement et sont informés qu'ils doivent secouer et vérifier tous leurs objets avant de les ramener à l'intérieur de la maison, pour éviter d'introduire de nouveau des triatomes. Ce travail d'inspection et de traitement antivectoriel est ainsi long et fastidieux. Une brigade ne peut donc traiter qu'en moyenne cinq domiciles par jour (en incluant leur environnement péri-domestique).

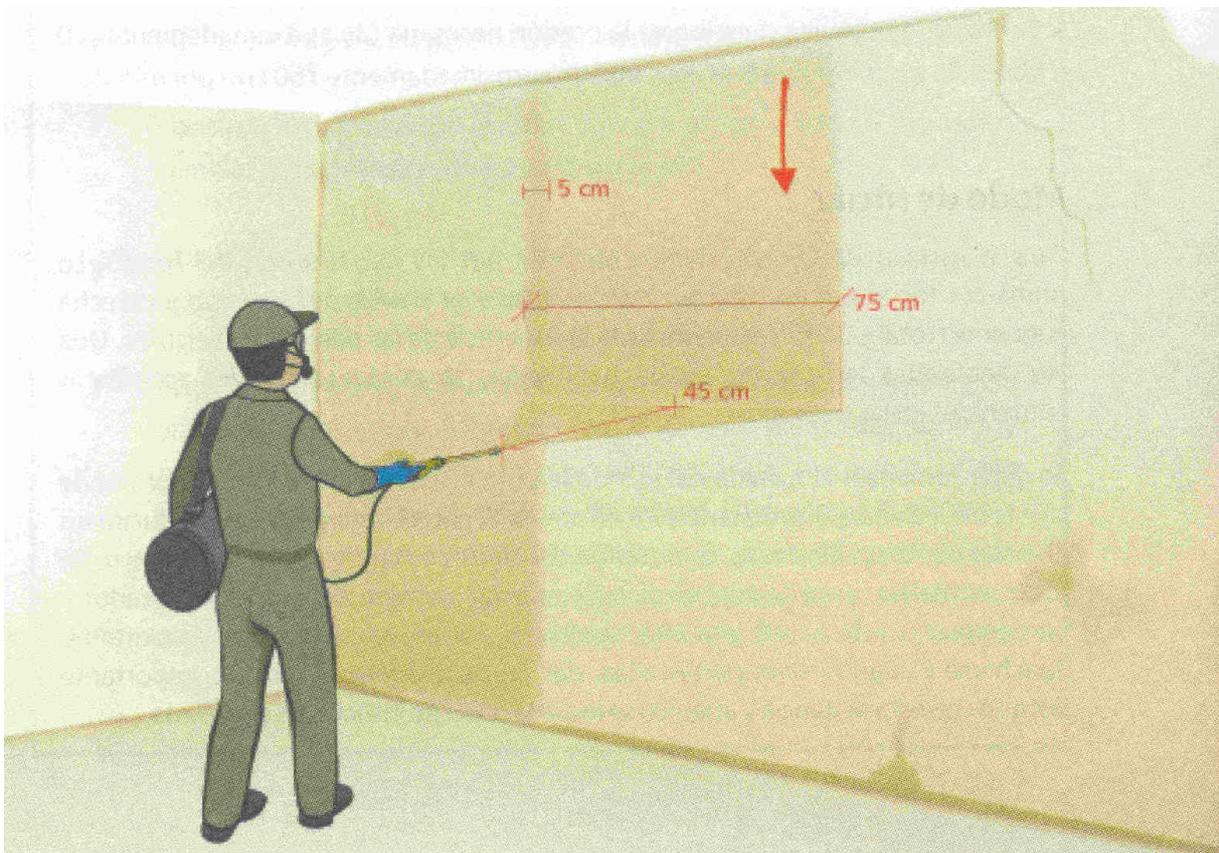


Figure 52 : Technique de pulvérisation recommandée par le guide de contrôle vectoriel de la maladie de Chagas, édité par le Programme Fédéral de Chagas [42].

Pendant que les autres agents s'occupent de la pulvérisation, le leader de la brigade procède à la géolocalisation du site par marquage GPS (figure 56.C) pour retransmettre ses coordonnées à un logiciel du Programme Provincial qui va les intégrer à une cartographie des domiciles traités dans la zone. Il va également inscrire dans un registre la maison traitée, en indiquant notamment le nom du chef de famille, le nombre d'enfants, si le domicile était infesté, et la date de la pulvérisation d'insecticide (annexe 8). Chacune des habitations se voit alors attribuer un numéro peint au-dessus de sa porte d'entrée (figures 56.A et 56.B) et reporté dans le registre pour son suivi lors des futures visites du Programme Provincial. En théorie, l'effet insecticide dure trois mois, et une brigade du Programme Provincial doit revenir six mois après cette intervention pour contrôler le taux d'infestation. Mais le leader de cette brigade me confie que généralement l'espace péri-domiciliaire se réinfeste avant, et que le domicile suit peu après. Ils préconisent donc aux habitants d'acheter des bombes d'insecticides en aérosol en attendant leur retour, mais je n'ai vu aucun habitant en posséder, et il est possible qu'ils n'aient pas les moyens d'en acheter.

De retour à l'hôpital, les triatomes capturés sont confiés à la biologiste pour qu'elle fasse leur analyse parasitologique au laboratoire. L'insecte est alors mis sur le dos dans une boîte de pétri en verre, et pendant qu'il est maintenu par une pince au niveau du thorax, on lui appuie sur l'abdomen afin d'éjecter ses excréments pour ensuite y rechercher le parasite (figure 57.C). Les fécès sont ensuite diluées dans de l'eau physiologique, puis examinées à l'état frais entre lame et lamelle au microscope optique de phase inverse. Aucun parasite n'a été détecté dans les excréments de cet individu. Étonnamment, les biologistes n'ont examiné qu'un seul insecte par colonie, ce qui est insuffisant pour établir un taux d'infestation des triatomes par le parasite.



Figure 53 : L'eau nécessaire à la pulvérisation est puisée sur place [Collection personnelle]. (A) Habitant des ranchos puisant de l'eau dans le puits qu'il a lui-même construit. (B) Lorsqu'aucun puits n'est disponible, les habitants amènent les « *vinchuqueros* » à une rivière. L'eau est puisée loin de la berge afin de ne pas encrasser le pulvérisateur mécanique avec de l'eau contenant des particules de terre.



Figure 54 : Inspection et désinsectisation des affaires appartenant aux familles [Collection personnelle]. (A) Les ranchos sont vidés des objets et des vêtements que les familles y entreposent pour être fouillés et inspectés à l'extérieur. (B) Vêtements désinsectisés par un agent du Programme Provincial après y avoir détecté la présence de *T. infestans*.



Figure 55 : Préparation de la solution d'insecticide et pulvérisation [Collection personnelle]. (A) Flacon contenant une solution concentrée de β -cyperméthrine. (B) Pulvérisateur avec un réservoir en acier inoxydable. (C) Dilution de la solution de β -cyperméthrine avec de l'eau puisée dans un puits à plusieurs centaines de mètres. (D) Pulvérisation de la face externe des murs d'une des rares habitations construite en brique, mais où une colonie de *T. infestans* avait néanmoins été découverte dans l'environnement péri-domestique.



Figure 56 : Numérotation et géolocalisation des habitations traitées [Collection personnelle]. (A et B) Un numéro d'identification est attribué à chaque habitation du secteur. (C) Le leader de la brigade effectue la géolocalisation des habitations traitées par marquage GPS.



Figure 57 : Capture et analyse des triatomines [Collection personnelle]. (A) *T. infestans* enfermés dans un sac en polyéthylène après leur capture. (B) *T. infestans* enfermés dans une bouteille en plastique. (C) Éjection des excréments d'un *T. infestans* adulte femelle par pression mécanique sur son abdomen, afin d'y rechercher *T. cruzi* dans le laboratoire de l'hôpital de Colonias Unidas.

3.4. Obstacles au contrôle de la transmission vectorielle dans la province argentine du Chaco

Lors de cette intervention antivectorielle, le leader de la brigade m'a confié que malgré le traitement des habitations, les équipes d'intervention constataient que les « *vinchucas* » finissaient par revenir, d'abord dans l'environnement péri-domestique, puis dans les maisons. Ce phénomène commence à être décrit dans cette région du Grand Chaco et mon expérience sur le terrain fut l'occasion d'observer des facteurs environnementaux et anthropiques permettant d'expliquer la réinfestation des zones traitées et l'échec de l'interruption de la transmission vectorielle.

3.4.1. Obstacles liés à l'environnement naturel et au comportement des triatomes

Le premier obstacle environnemental est le climat semi-aride qui règne dans cette région. Les pyréthrinoïdes de synthèse sont conçus et formulés pour conserver un effet insecticide durant trois mois. Seulement, l'exposition prolongée au soleil et aux fortes températures provoque une dégradation par photolyse des pyréthrinoïdes pulvérisés et diminue donc rapidement la durée de leur activité insecticide. L'alcalinité des sols dans certaines régions peut également désactiver les pyréthrinoïdes dans la mesure où de nombreuses constructions traitées sont bâties en boue séchée. L'environnement poussiéreux ajoute à cela une mauvaise fixation des insecticides sur les structures péri-domestiques, qui sont en plus généralement construites en bois, matériau peu propice à la rémanence des pyréthrinoïdes [134]. La chaleur de l'atmosphère ambiante va également favoriser le développement de populations de *T. infestans* comptant de nombreux individus. Or, plus les insectes sont nombreux avant le traitement insecticide, plus la probabilité que des nymphes de stade avancé ou éclosant à partir des œufs émergent une fois les effets insecticides résiduels rapidement estompés, initiant alors une nouvelle génération de triatomes. De plus, les nymphes de stade avancé sont moins sensibles aux pyréthrinoïdes que les autres stades et peuvent survivre un an dans des conditions de jeûne prolongé [135]. Ces phénomènes vont donc augmenter la probabilité de survie des colonies péri-domestiques de triatomes, même après traitement insecticide.

L'environnement sauvage dans lequel les habitants se sont installés et ont construit leurs ranchos joue également un rôle prépondérant dans la réinfestation des zones traitées. Il a très récemment été démontré que dans les forêts de la province du Chaco, il existe au moins deux cycles indépendants de transmission selvatique de *T. cruzi*. L'un de ces cycles intègre l'opossum à ventre blanc (*Didelphis albiventris*), marsupial arboricole dont 36 % des

individus étaient infectés par une souche de *T. cruzi* de génotype I, et l'autre cycle concerne le tatou à neuf bandes, mammifère terrestre dont 67 % des individus étaient parasités par une souche de *T. cruzi* de génotype III [136]. Du fait de la proximité entre ce milieu sauvage et l'espace de vie des familles des ranchos, ces animaux sylvestres réservoirs du parasite, notamment les opossums attirés par la nourriture stockée, pénètrent facilement l'environnement péri-domestique de ces populations humaines. En effet, dans une autre étude également menée dans des zones rurales habitées de la province du Chaco, 37,8 % des mammifères piégés dans l'environnement péri-domestique de ranchos en lisière de forêt étaient des opossums à oreilles blanches, et là encore 35,7 % d'entre eux étaient infectés par *T. cruzi* [137]. Ces mêmes travaux ont montré que quatre ans après un traitement de cet environnement péri-domestique par pyréthri-noïdes, la prévalence de l'infection à *T. cruzi* chez les chiens domestiques pourtant nés après la pulvérisation d'insecticides atteignait 11,5 %, ce qui signifie que la transmission du parasite n'a jamais été interrompue après la désinsectisation, ou qu'elle s'est rétablie par la suite à partir de foyers selvatiques de triatomés.

Jusqu'à aujourd'hui, les principales espèces sauvages de triatomés identifiées dans la région chaque-nne semi-aride sont *T. sordida* (figure 58.C) [136, 138, 139], *T. guasayana* (figure 58.D) [137, 139], *T. garciabesi* (figure 58.E) [140]. *T. sordida* est connu pour évoluer dans une biocénose* arboricole, il a notamment été montré dans cette région que la quasi-totalité des palmiers yatay hébergent cette espèce de triatomés, au niveau des nids d'oiseaux, d'opossums, ou de rongeurs, et que 38,5 % de ces insectes étaient infectés par *T. cruzi* [138]. Ces espèces de triatomés selvatiques ne constitueraient pas un problème pour l'homme si la proximité entre leurs habitats respectifs n'était pas si grande. Seulement, *T. sordida*, *T. guasayana*, et *T. garciabesi* ont fréquemment été retrouvées dans l'environnement péri-domestique des habitations rurales à proximité des forêts, principalement au niveau des poulaillers et des « *nideros* » [137, 140, 141]. Lors de ma participation à cette mission d'intervention, un adulte d'une espèce de triatome non domestique a été retrouvé dans un « *nidero* » (figure 58.F). L'insecte n'a pas été rapporté au laboratoire par l'équipe et l'espèce n'a donc pas pu être identifiée, mais il m'a semblé qu'elle s'apparentait à *T. garciabesi*, espèce selvatique. Néanmoins, sa présence nous montre bien que la zone traitée lors de cette mission se situe dans un environnement sauvage permettant l'infestation par d'autres triatomés que *T. infestans*, seule espèce domiciliée de la région.

* Une biocénose est l'ensemble des êtres vivants (flore, faune, fonge, microorganismes) coexistant dans un biotope.

De son côté, *T. infestans* fut longtemps considérée comme une espèce vivant exclusivement dans un milieu domestique, incapable de survivre dans un environnement sauvage au vu de sa spéciation, exceptée une « *forme noire* » bien particulière de cette espèce existant seulement dans les Andes boliviennes [142]. C'est ce que l'on pensait jusqu'à ces dernières années, mais des populations selvatiques de *T. infestans* ont été découvertes dans plusieurs autres zones du Grand Chaco, en Argentine [143] (figure 58.B), et très récemment au Paraguay [139]. Des études génétiques ont démontré que les populations argentines noires de *T. infestans* ne sont pas apparentées aux populations de *T. infestans* noires boliviennes, mais qu'elles sont issues de populations domestiques du Chaco argentin qui se sont réadaptées au milieu sauvage en recolonisant un environnement selvatique, mais sans pour autant perdre leur capacité d'infestation domestique [144]. D'autres populations sauvages de *T. infestans* ont été découvertes depuis dans la province du Chaco, avec des caractères chromatiques identiques aux populations domestiques [145], ce qui nous indique que ce phénomène de réadaptation au milieu sauvage est ubiquiste. Il devient maintenant certain que les zones rurales du Chaco semi-aride abritent des populations sauvages de *T. infestans* et que celles-ci constituent de dangereux foyers de ré-infestation pour les habitations traitées, expliquant ainsi la persistance de cette espèce dans l'environnement péri-domestique. Ses capacités de ré-infestation ont en effet été longtemps négligées, au même titre que ses aptitudes à voler, minimisées à une distance d'environ 200 mètres [146]. Des études plus récentes ont révélé que selon la saison, les *T. infestans* adultes peuvent en fait parcourir 500 à 2000 mètres en volant, et que d'une manière générale, toutes les espèces selvatiques de triatomes ont la capacité de se disperser de cette façon et d'ainsi ré-infester activement des zones traitées par le passé [140].

À l'instar des autres espèces de triatomes selvatiques, ces populations de *T. infestans* sauvages établissent souvent leurs colonies au niveau des nids d'oiseaux situés dans les branchages des arbres, mais également à l'intérieur des troncs creux des « *quebrachos* » [139] (figure 59.D). Lors de notre intervention au Sud de Colonias Unidas, l'un des poulaillers infestés par une colonie de *T. infestans* était justement situé en-dessous d'arbres possédant plusieurs nids (figure 59.A). Le père de famille m'a indiqué que ces nids étaient déjà présents avant la construction de son poulailler. Il n'est donc pas impossible que celui-ci ait été infesté par des individus issus d'une colonie sauvage de *T. infestans* vivant dans ces nids. L'environnement naturel avoisinant les habitations de la zone traitée comportait de nombreux nids et des oiseaux typiques de la faune sauvage chaqueñenne (figure 59.B et 59.C). Dès lors, il

devient évident que dans cette région, un cycle de transmission péri-domestique, puis domestique, peut rapidement se mettre en place par la dispersion de colonies de triatomés sauvages évoluant au sein de cycles selvatiques, mais pouvant facilement s'introduire et prospérer au sein d'un écotope péri-domestique propice à la ré-infestation.

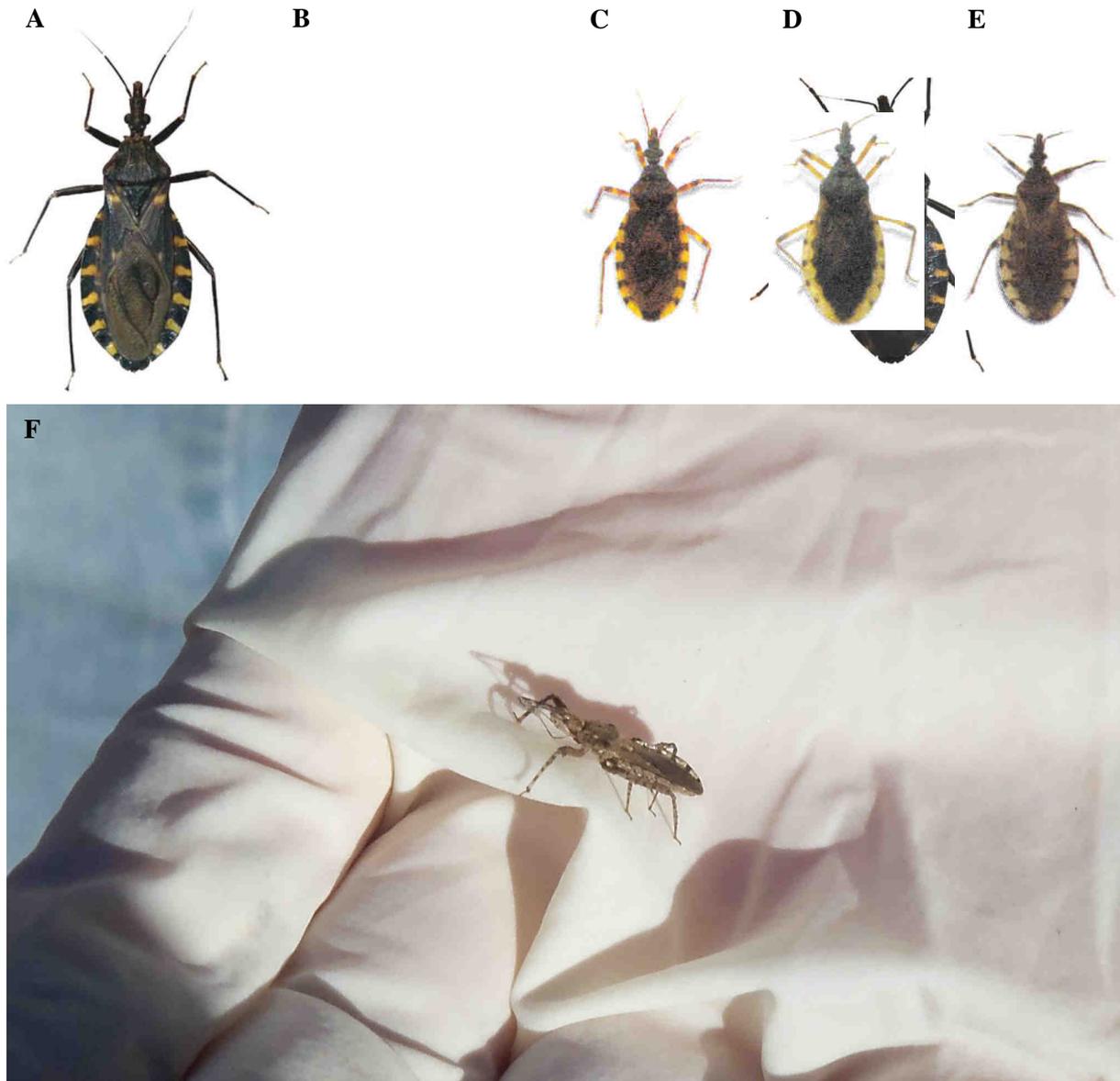


Figure 58 : Espèces de triatomés endémiques de la province argentine du Chaco (proportions des tailles respectées). (A) *T. infestans* adulte d'une colonie péri-domestique. (B) « Fome noire » de *T. infestans* adulte d'une colonie selvatique [143]. (C) *T. sordida*. (D) *T. guasayana*. (E) *T. garciabesi* [42]. (F) Adulte d'une espèce de triatomé selvatique retrouvé dans un « nidero » installé à proximité de la forêt [Collection personnelle].



Figure 59 : La proximité avec la faune et la flore sauvages favorise la ré-infestation de l'environnement péri-domiciliaire des familles vivant dans les ranchos. (A) Nids d'oiseaux au-dessus d'un poulailler infesté par une colonie péri-domiciliaire de *T. infestans*. (B) Nid d'oiseau dans un arbre mort, à proximité des habitations. (C) Perroquet sauvage du genre *Amazona* observé à proximité des habitations [Collection personnelle]. (D) Nid d'un perroquet de l'espèce *Amazona aestiva* à l'intérieur du tronc creux d'un « quebracho ». L'inspection de l'intérieur du tronc a révélé la présence d'un *T. infestans* adulte issu d'une population selvatique, appâté par une souris vivante apportée par les chercheurs [143].

Sachant qu'il est impossible d'éliminer les triatomes de la faune sauvage, l'existence de foyers selvatiques de vecteurs infectés par *T. cruzi*, associée à une activité insecticide diminuée dans ce climat semi-aride, reste donc un obstacle majeur au succès des mesures d'éradication vectorielle dans la province argentine du Chaco. Malgré le fait que le traitement aux pyréthrinoïdes soit la méthode de référence du Programme Fédéral et qu'elle soit censée être la plus efficace, la ré-infestation péri-domestique précoce et persistante après pulvérisation qu'a évoqué l'agent du Programme Provincial suggère que les facteurs environnementaux précédemment détaillés ne sont pas intégrés dans la planification des mesures d'élimination des triatomes. La stratégie et la méthode d'éradication vectorielle actuellement utilisées en Argentine doivent donc être révisées car elles ne parviennent pas à éliminer toutes les populations de *T. infestans* péri-domestiques des régions rurales semi-arides. L'utilisation de peintures à libération prolongée d'organophosphates est une alternative valable, car en conditions semi-arides, celles-ci ont démontré que même un an après leur application, elles provoquent encore près de 100 % de mortalité parmi les triatomes entrant à leur contact [147]. Malheureusement, le Programme Fédéral n'a pas intégré cette technique dans son référentiel de recommandations, et ne fournit donc pas le matériel nécessaire à la mise en œuvre de cette méthode de désinsectisation.

3.4.2. Obstacles liés aux populations exposées et à leur mode de vie

Le maintien de la transmission vectorielle de la maladie de Chagas est avant tout dû à la pauvreté et aux conditions de vie précaires des populations exposées. Leurs habitations typiques construites en milieu rural avec de la terre et du bois, l'accumulation désordonnée d'objets, et l'importante concentration d'animaux domestiques dans leur environnement quotidien sont autant d'aspects profondément ancrés dans leur mode de vie traditionnel que de facteurs propices à l'instauration d'un cycle de transmission domestique de *T. cruzi*, en offrant aux triatomes des conditions optimales de développement. Bien que certaines familles commencent à bâtir leurs maisons en brique, l'accès à ces matériaux plus chers reste difficile, et ne change pas pour autant leur manière de vivre séculaire. L'absence d'amélioration de leur condition sociale et de leur mode de vie entrave donc les mesures de contrôle du vecteur entreprises par le Programme Provincial.

Il est aussi important de noter que pour ces familles les notions de maladie et de danger ne sont pas les mêmes que celles des populations urbanisées. En effet, les habitants des ranchos doivent quotidiennement faire face à des nécessités vitales, notamment s'assurer un approvisionnement suffisant en eau et en nourriture. Le fait de ne pas avoir accès à une eau

courante potable contraint ces populations à consommer des eaux non assainies issues des rivières ou de puits naturels, ce qui les expose à de nombreux agents pathogènes. Avec des conditions de vie difficiles et une espérance de vie plus réduite, l'échelle du temps pour ces familles est différente de celle des populations ayant accès aux soins, à l'eau, et à la nourriture au sein d'une société permettant à chaque individu de se projeter loin dans son propre avenir. Avec des manifestations cliniques sur le long terme n'intervenant pas chez tous les porteurs du parasite, la maladie de Chagas n'est ainsi pas perçue comme un problème prioritaire par ces habitants au vu des nombreux autres défis auxquels ils doivent faire face chaque jour pour survivre. L'aspect dramatique de cette affection est que sa gravité est banalisée par les populations elles-mêmes affectées. Beaucoup de ces habitants ne ressentent donc pas les infestations de triatomes péridomestiques comme un danger pour leurs animaux ou eux-mêmes. De plus, *T. infestans* est un triatome qui n'est pas agressif et préfère rester caché en journée. La plupart des habitants ne se préoccupe pas de cet insecte qui est pour eux familier de leur environnement.

L'accueil réservé aux agents du Programme Provincial était variable. Si certaines familles coopéraient avec enthousiasme, d'autres acceptaient à contre-cœur le traitement de leur domicile, et certains chefs de famille refusaient même que les agents viennent inspecter et désinsectiser leur habitation. Pour justifier ce refus, certains déclaraient qu'il n'y avait pas de « *vinchucas* » chez eux, d'autres que leur maison avait déjà été traitée auparavant, ou encore qu'il n'y avait pas de « *Chagas* » par ici. Le traitement insecticide des habitations n'est pas obligatoire en Argentine, les agents ne pouvaient donc pas forcer ces habitants à les laisser traiter leurs maisons. Ces cas posent un sérieux problème lors des mesures d'éradication vectorielle, car ces habitations peuvent servir de foyers de dispersion de colonies domestiques de triatomes vers les autres habitations traitées de la zone, réduisant à néant les efforts fournis par le Programme Provincial. La conception de la maladie qu'ont ces populations est donc un élément clef de leur adhésion aux mesures d'éradication du vecteur et de vigilance *post-traitement*.

Aucun des habitants que j'ai rencontré ne connaissait ou ne possédait le fascicule éducatif leur étant pourtant destiné (annexe 9). Ce fascicule est un guide édité par le Programme Provincial permettant d'aborder la maladie de Chagas avec ces communautés rurales, en leur expliquant ce que provoque cette infection, comment elle se transmet, mais surtout quelles sont les actions quotidiennes à mettre en œuvre afin de prévenir sa transmission (annexes 9 et 10). D'autre part, bien que scolarisés gratuitement, j'ai observé que

les enfants des ranchos restaient chez eux toute la journée alors que la mission d'intervention n'avait pas lieu pendant leurs vacances scolaires (figures 60.A et 60.B). Certains parents m'ont expliqué que l'école était trop loin et qu'ils ne pouvaient donc pas les y amener tous les jours. Celle-ci est en effet située dans le bourg de Colonias Unidas à une douzaine de kilomètres des ranchos les plus éloignés. Cette distance ne peut être parcourue plusieurs fois par jour quand on sait que leur moyen de locomotion le plus rapide reste une charrette tirée par une mule ou un cheval. L'école est pourtant le meilleur moyen de transmettre aux enfants des notions élémentaires visant à prévenir la transmission de la maladie, notamment à travers des activités ludiques proposées aux instituteurs par un autre guide également distribué par le Programme Provincial (annexe 11). En théorie, le plan de lutte national compte sur l'éducation des enfants pour contribuer au changement de comportement de leurs parents. Ceux-ci vont en effet habituellement transmettre les connaissances assimilées en classe à leur environnement familial, et ainsi optimiser le contrôle vectoriel en faisant adopter aux familles les recommandations permettant de limiter le risque d'infestation des habitations par les triatomes. Mais en pratique, compte tenu de la distance qui sépare ces populations de Colonias Unidas, ces familles ne fréquentent pas suffisamment d'établissements publics tels que l'hôpital ou l'école pour être sensibilisées par le peu d'information médico-sociale dont elles pourraient bénéficier. Ce facteur limitant entretient leur méconnaissance de la maladie et le maintien de certaines de leurs habitudes de vie favorables à l'infestation de leur domicile.

3.4.3. Obstacles liés aux aspects humains, techniques, financiers, et stratégiques du Programme Provincial

Lors de mon expérience sur le terrain, l'aspect qui m'est apparu le plus évident au niveau de la restriction des activités antivectorielles était l'insuffisance des moyens humains du Programme Provincial du Chaco. Celui-ci ne dispose en effet que de neuf agents permanents habilités à inspecter et pulvériser les habitations, soit seulement trois brigades. Le travail d'inspection des domiciles et d'élimination du vecteur étant long et difficile, dans un milieu rural où seuls des chemins de terre accidentés permettent aux camionnettes d'atteindre les différentes familles dispersées, une brigade ne peut traiter que cinq habitations par jour. Seulement, les habitations à risque sont plus de 50 000, sachant qu'il faut en plus revenir les traiter six mois après la première pulvérisation pour couvrir complètement chaque habitation avant d'initier la phase de vigilance, même en travaillant 365 jours par an, leur nombre est largement insuffisant... Ceci explique que jusqu'à l'année 2010, seulement 8 977 habitations sur les 53 840 à risque ont pu être traitées dans la province du Chaco (tableau V). Les agents

du Programme Provincial du Chaco m'ont également expliqué que les ressources humaines qualifiées pour les opérations de lutte diminuent en nombre et en capacité de travail à mesure que leur âge avance. En effet, ces agents provinciaux ont tous plus de 50 ans et il devient urgent qu'une nouvelle génération prenne le relais. Bien que quelques jeunes se manifestent dans les localités pour les aider ponctuellement en tant qu'agents bénévoles pour leur communauté, aucun n'a visiblement l'envie d'en faire son métier, les salaires ne sont pas attractifs et le travail harassant. Il est aussi important de souligner que le partage du budget du Programme Fédéral de Chagas avec les Programmes de lutte contre la Dengue et le Paludisme depuis les années 2000 implique aussi le partage des ressources humaines provinciales sur le terrain. Les agents provinciaux doivent donc également assurer les mesures de contrôle des vecteurs de ces maladies. La monoculture du soja dans cette province fragilise en effet la biodiversité de son écosystème* et favorise le développement d'*Aedes aegypti*, le vecteur de la dengue. Ainsi, durant l'été dans le Chaco, la pulvérisation des foyers d'*Aedes aegypti* monopolise la majeure partie des ressources du Programme Provincial et paralyse ses actions de contrôle des triatomes, alors que ceux-ci voient également une augmentation importante de leurs populations à cette même période. Au final, les capacités de travail du Programme Provincial sont complètement dépassées par l'ampleur des tâches qui lui incombent.

Un autre aspect limitant lié au personnel du Programme Provincial concerne les défaillances de ses propres agents. J'ai effectivement noté à plusieurs reprises que ceux-ci n'effectuaient pas toujours leurs opérations conformément aux directives du plan de lutte. Aucun indice d'infestation n'a été calculé lors de l'intervention, pas plus que le pourcentage d'infection par *T. cruzi* des insectes capturés dans la mesure où le parasite n'était recherché que dans un seul triatome par colonie. Il est alors impossible de mesurer l'efficacité du traitement insecticide ou de quantifier une éventuelle ré-infestation *post*-pulvérisation. De leur côté, les deux biologistes de l'hôpital à Colonias Unidas jugeaient que l'analyse des déjections d'un seul individu par colonie suffisait pour savoir si celle-ci était infectée. Ces défaillances sont pour la plupart involontaires et dues à une méconnaissance du vecteur de la maladie ou des consignes du Programme Fédéral. Le leader de la brigade pensait par exemple, lors de la découverte de la colonie de *T. infestans* du poulailler situé sous des arbres possédant des nids d'oiseaux, que les « *vinchucas* » ne pouvaient pas venir de ces nids car elles ne volaient pas... Quant au triatome d'une espèce selvatique retrouvé, il n'a pas été rapporté au

* Les monocultures imposent bien souvent la déforestation et le défrichage des terres, ce qui engendre une augmentation de la chaleur qui allonge la durée du climat estival. Cette pratique agricole favorise donc la transmission du virus de la dengue en prolongeant le cycle de vie d'*Aedes aegypti*.

laboratoire pour l'identifier, ni même signalé au siège du Programme à Resistencia, alors que les agents sont tenus de déclarer la présence d'espèces autres que *T. infestans* pour assurer une veille éco-épidémiologique de tous les vecteurs de la maladie dans la province. Ces éléments font écho au fait que le Programme Provincial ne procède à aucune évaluation régulière des pratiques ou des connaissances des acteurs qui interviennent à différents niveaux du plan de lutte contre la maladie de Chagas dans le Chaco. L'absence d'actualisation des connaissances relatives aux disciplines propres à chaque acteur engendre donc une hétérogénéité des opérations menées, et parfois même une non conformité affectant l'efficacité du plan de lutte.

À ces problèmes liés aux insuffisances des moyens humains viennent s'ajouter des difficultés d'ordre logistique. Le Programme Provincial occupe des installations vétustes et n'est pas doté d'un équipement suffisamment performant, notamment en ce qui concerne les moyens de transport mis à disposition de ses agents. La majorité des véhicules sont des modèles datant des années 70 ou 80 qui présentent des problèmes techniques limitant leur utilisation. Par conséquent, lors de notre mission d'éradication, la vitesse d'intervention de la brigade était ralentie par des pannes fréquentes de la camionnette (figures 60.C et 60.D), mais aussi des difficultés d'approvisionnement en carburant. De leur côté, les agents bénévoles appartenant aux communautés et censés suppléer les brigades provinciales ne disposent pas du matériel nécessaire pour effectuer leur rôle de surveillance et d'élimination du vecteur lors de l'absence de ces dernières. Ils sont donc entièrement dépendants du Programme Provincial, que ce soit au niveau de ses véhicules pour se déplacer jusqu'aux habitations, ou bien des pulvérisateurs pour les traiter.

Les moyens humains et techniques limités du Programme Provincial s'expliquent par la faible priorité politique qu'accorde le gouvernement de la province du Chaco à la maladie de Chagas. Cette situation entraîne une absence de soutien matériel et financier restreignant la mise en œuvre du plan de lutte et l'atteinte de ses objectifs, ce qui se reflète par le taux de séroprévalence à *T. cruzi* deux fois plus élevé que la moyenne nationale dans cette province. Ce manque de ressources pour planifier suffisamment d'activités d'éradication, de dépistage, ou de prévention, ne permet pas d'assurer un contrôle durable de l'endémie chagasique dans la province du Chaco. De plus, le manque de communication et de coordination entre gouvernement et programme provinciaux a parfois amené ce premier à dépenser inutilement de l'argent en prenant des initiatives hasardeuses. Par exemple, la construction d'une maison en ciment a été payée par le gouvernement provincial à certaines familles des ranchos autour de Colonias Unidas. Un agent bénévole de cette localité m'a expliqué que cette idée datait

d'une période où le gouvernement provincial avait décidé d'investir dans l'amélioration des conditions de vie des populations exposées préconisée dans le plan de lutte fédéral. Seulement, ces grandes maisons avec de larges ouvertures et sans climatisation ne sont pas adaptées à la vie dans un climat semi-aride. Cette mesure inadaptée à la réalité du terrain fut un échec. C'est ainsi que l'on peut observer des scènes insolites avec une maison cimentée utilisée comme entrepôt de nourriture et entourée par des ranchos en terre où dorment les membres de la famille (figures 60.E et 60.F), témoignant de l'inutilité de cette mesure et du profond attachement de ces populations à leur mode de vie. L'argent investi pour construire cette maison inhabitée aurait permis d'équiper le Programme Provincial avec des véhicules plus récents, ou de fournir pulvérisateurs et insecticides aux agents bénévoles des communautés exposées au risque de ré-infestation par les triatomes. Ainsi, je me suis aperçu qu'en réalité la décentralisation du Programme Fédéral voulue par le Ministère de la Santé n'était pas effective dans toutes les provinces, et dépendait dans une très large mesure de la volonté politique des gouvernements en place dans chacune d'elles, ainsi que de leur niveau de coopération avec le Programme Provincial.

D'autres éléments de stratégie dans la lutte contre la maladie de Chagas présentent des défaillances liées à une inadéquation entre la réalité sur le terrain et les actions menées. En effet, la seule méthode de traitement soutenue par le Programme Fédéral est la pulvérisation d'insecticide. Des techniques de traitement antivectoriel plus rapides, telles que les pots fumigènes, ne sont pas utilisées alors qu'elles permettraient aux agents des brigades du Chaco de traiter plus d'habitations dans une province où il convient de rappeler que la couverture antivectorielle est à peine de 17 % (tableau V). Cette technique de traitement permettrait ainsi de compenser le manque de personnel du Programme Provincial par sa rapidité d'exécution, tout en conférant une meilleure autonomie des agents bénévoles des communautés dans leurs missions. Lors de l'intervention à laquelle j'ai assisté, les agents de la brigade se sont exclusivement consacrés aux activités liées à l'éradication du vecteur, du fait du temps d'exécution qu'elles imposent. Ce type d'intervention est l'une des rares occasions pour le Programme Provincial d'avoir un contact direct avec les personnes vivant quotidiennement avec le risque de transmission vectorielle. Il n'y avait pourtant pas d'échanges d'ordre éducatif et préventif entre les agents provinciaux et ces habitants. Au vu de l'accès limité, voire inexistant, de ces familles à la communication médico-sociale et de l'importance de celle-ci dans l'adhésion des populations aux mesures d'éradication, cette mission présentait l'opportunité de distribuer au moins des guides de prévention à chaque famille et d'expliquer

les mesures simples à entreprendre pour diminuer le risque de voir leur domicile ré-infesté par des triatomes. Les agents bénévoles des localités sont chargés de préparer des activités éducatives pour la communauté dans le cadre du volet de prévention du plan de lutte national, mais dans les faits, ils n'y sont pas formés et ne parviennent pas à cotoyer les familles des ranchos. Inutile de préciser que la détection de cas aigus, l'identification des femmes enceintes et la déclaration des enfants de moins de 15 ans que leur demande le plan de lutte sont tout aussi irréalisables dans ces conditions. La vigilance doit aussi être assurée par les communautés elles-mêmes, *via* leurs agents bénévoles, mais cela implique un transfert des responsabilités des institutions gouvernementales vers les municipalités et les chefs dans les communautés. Cette stratégie nécessite un accompagnement et une supervision régulière de ces agents bénévoles par un personnel suffisamment nombreux et qualifié, exactement ce qui manque au Programme Provincial du Chaco. En conséquence, les avancées de la phase de vigilance dans la province sont nulles, en raison du manque d'activités destinées à assurer la participation de la population et à expliquer comment notifier efficacement les ré-infestations. La stratégie déployée ne tient pas compte de toutes ces difficultés rencontrées dans la lutte antivectorielle.



Figure 60 : Certaines difficultés rencontrées sur le terrain sont un obstacle à la mise en œuvre du plan de lutte [Collection personnelle]. (A et B) Les enfants ne vont pas en classe du fait de la distance importante qui les sépare de leur école. Ceci les prive des activités de prévention et d'information sur la maladie de Chagas qui leurs sont destinées. (C) Panne de la camionnette le matin avant de partir traiter les ranchos. (D) Autre panne en pleine journée pendant l'intervention. (E et F) Ranchos installés autour d'une maison en ciment construite par le gouvernement provincial.

Conclusion

Aborder la maladie de Chagas est une tâche complexe, non seulement sur le plan biologique, mais aussi du point de vue de ses aspects humains, politiques, ou culturels. En Argentine, sa complexité réside également dans l'hétérogénéité de la situation de cette affection entre les différentes provinces, et nécessite donc de distinguer plusieurs scénarios se déroulant au sein de ce même pays.

Il existe d'abord un contraste saisissant entre la situation épidémiologique de la capitale, Buenos Aires, et celle des zones rurales éloignées. Dans la première, les nouveaux cas de trypanosomiase humaine à *T. cruzi* sont en grande majorité des migrants issus de régions de forte endémicité, notamment la Bolivie. Ce phénomène emprisonne la maladie de Chagas dans un contexte défavorable de tensions sociales très fortes où le rejet des individus malades en fonction de leurs origines devient le prétexte au déni d'une réalité dérangeante. Cette réalité, est que la transmission vectorielle de cette maladie n'est pas interrompue dans les provinces rurales éloignées de la capitale, et qu'elle concerne des populations vivant dans des conditions précaires, loin des préoccupations et des centres de décisions politiques porteños.

La variation des caractéristiques écologiques (environnement, flore, climat...) entre les provinces est aussi un facteur déterminant influant l'épidémiologie de l'infection et le succès des mesures de contrôle des triatomes. Les provinces argentines où la transmission vectorielle est la plus importante sont géographiquement superposables à la région semi-aride et sauvage du Grand Chaco, où les triatomes continuent de prospérer dans l'environnement domestique des populations marginalisées. De plus, les effets conjugués de nombreux facteurs naturels entravent l'efficacité des méthodes d'éradication actuellement utilisées, et expliquent la difficulté d'éliminer les populations domestiques de *T. infestans*. La couverture insecticide par pulvérisation est une procédure qui n'est plus suffisante dans cette région semi-aride, et doit être révisée. Les paramètres éco-épidémiologiques doivent donc être intégrés par les Programmes Provinciaux afin de développer des techniques spécifiques adaptées à l'environnement dans lequel elles seront mises en œuvre. Sans cette approche rationnelle et pragmatique, il est impossible de garantir l'efficacité sur le long terme des insecticides. De telles techniques, comme les peintures à libération prolongée, existent déjà, mais ne sont pas subventionnées par le Programme Fédéral dont le siège, à Buenos Aires, est loin de la réalité de ces contraintes environnementales.

Enfin, les contextes politiques varient eux aussi énormément entre les différentes provinces argentines. L'exemple de la province de Jujuy, située dans la région du berceau de la domiciliation de *T. infestans* et historiquement reconnue par le passé pour ces taux importants d'infestation et de transmission vectorielle intradomiciliaire, montre que l'engagement et la volonté du gouvernement provincial est un pré-requis indispensable au succès du plan de lutte contre la maladie de Chagas à l'échelle locale. Par opposition, le Programme Provincial du Chaco n'est pas soutenu par le gouvernement de sa province. Les moyens financiers, techniques, et humains qui lui sont attribués sont insuffisants pour lui permettre d'accomplir pleinement ses activités. Tant qu'un engagement total de tous les gouvernements provinciaux à soutenir les activités de leurs programmes ne verra pas le jour, l'interruption de la transmission vectorielle ne sera jamais atteinte dans ces provinces d'endémie. Le renforcement de la décentralisation du Programme Fédéral, traduisant le désengagement financier toujours plus important de l'état argentin dans la lutte contre cette affection, est donc inutile s'il n'est pas accompagné d'investissements dans les centres provinciaux qui ont besoin de renouveler leurs agents et leur matériel vieillissant. Le contrôle de la maladie de Chagas dépend donc essentiellement de l'avenir économique et de la priorité politique qui lui est accordée dans les régions d'endémie.

Il est certain que la précarité est le terreau dans lequel cette affection est enracinée. Comme dans d'autres pays d'Amérique latine, l'accès au diagnostic et au traitement des millions de personnes infectées par *T. cruzi* est également un enjeu majeur de la lutte contre cette trypanosomiase humaine. En attendant, la maladie de Chagas demeure un symbole de profondes inégalités en Argentine.

Bien qu'il soit difficile de saisir toutes les subtilités des différentes situations épidémiologiques lorsque l'on est étranger à un pays, seules les expériences sur le terrain permettent d'appréhender au mieux les aspects culturels et politiques qui entourent les maladies négligées.

Plus de cent ans se sont écoulés depuis la découverte de la trypanosomiase humaine américaine. La science, la médecine, et la technologie n'ont jamais progressé aussi vite que ces dernières décennies, mais pourtant, ces avancées ont continué d'être accompagnées par la pauvreté, le manque d'éducation, et l'inégalité devant l'accès aux services de santé. La maladie ne sera en effet pas uniquement contrôlée par la mise en œuvre isolée de mesures médicalement ou technologiquement avancées. Celles-ci doivent absolument être

accompagnées par le développement socio-économique des populations touchées par cette affection, trop souvent oubliées.

Pour conclure cette thèse, je pense qu'il est approprié d'évoquer les mots que Carlos Chagas prononça il y a maintenant près d'un siècle :

« Il y a une finalité tragique dans l'étude de la trypanosomiase. Chaque travail, chaque étude met le doigt sur une population sous-alimentée qui vit dans de piètres conditions ; soulignant par là un problème avant tout économique et social ; ce qui provoque un profond désarroi chez les gouvernants, reflétant ainsi leur incapacité à résoudre un si gros problème ».

Ce jugement est encore vrai pour la situation d'aujourd'hui, et résume à lui seul la condition de la maladie de Chagas dans l'Argentine du début du XXI^{ème} siècle.

Bibliographie

- [1] **Simpson AG et al.** The evolution and diversity of kinetoplastid flagellates. *Trends in Parasitology*. 2006 April;22(4):168-174.
- [2] **Tyler KM et al.** American trypanosomiasis. The life cycle of *Trypanosoma cruzi*. *World class parasites*. 2003;7:1-11.
- [3] **De Souza W et al.** American trypanosomiasis, Chagas disease - One hundred years of research. Part 4, Chapter 16: Ultrastructure of *Trypanosoma cruzi* and its interaction with host cells. *Elsevier - Edited by Jenny Telleria and Michel Tibayrenc*. First edition 2010:393-432.
- [4] **De Lana M et al.** American trypanosomiasis, Chagas disease - One hundred years of research. Part 4, Chapter 14: Biology of *Trypanosoma cruzi* and biological diversity. *Elsevier - Edited by Jenny Telleria and Michel Tibayrenc*. First edition 2010:339-363.
- [5] **Bern C.** Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *The New England Journal of Medicine*. 2011 June;364(26):2527-2534.
- [6] **Clayton J.** The promise of *T. cruzi* genomics. *Nature*. 2010 June;465(7301):S16-17.
- [7] **Llewellyn MS and Miles MA.** Who, how, what and where? *Nature*. 2010 June;465(7301):S8-9.
- [8] **Rassi AJ et al.** Chagas disease. *Lancet*. 2010 April 17;375(9723):1388-1402.
- [9] **Guhl F et al.** Chagas disease and human migration. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2000;95(4):553-555.
- [10] **Carlier Y and Torrico F.** Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003 December;36(6):767-771.
- [11] **Torrico F et al.** Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004 February;70(2):201-209.
- [12] **Schmunis GA.** Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1999;94(1):93-101.
- [13] **Bern C et al.** Chagas disease and the US blood supply. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008 October;21(5):476-482.
- [14] **Villalba R et al.** Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: case report. *Clinical Infectious Diseases*. 1992 February;14(2):594-595.
- [15] **Riarte A et al.** Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clinical Infectious Diseases*. 1999 September;29(3):561-567.

- [16] **Martin-Davilla P et al.** Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008 January;21(1):60-96.
- [17] **Miles MA et al.** American trypanosomiasis. The ecotopes and evolution of *Trypanosoma cruzi* and triatomine bugs. *World class parasites*. 2003;7:137-145.
- [18] **Pereira KS et al.** Chagas' disease as a foodborne illness. *Journal of Food Protection*. 2009 February;72(2):441-446.
- [19] **Lent H and Wygodzinsky P.** Revision of the *Triatominae* (Hemiptera, Reduviidae) and their significance as vectors of Chagas' disease. *Bulletin of the American Museum of Natural History, New York*. 1979;163(3).
- [20] **Teixeira ARL et al.** Evolution and pathology in Chagas disease - A review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2006;101(5):463-491.
- [21] **Schofield CJ.** *Trypanosoma cruzi* - The vector-parasite paradox. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2000 August;95(4):535-544.
- [22] **Garcia BA and Powell JR.** Phylogeny of species of *Triatoma* (Hemiptera, Reduviidae) based on mitochondrial DNA sequences. *Journal of Medical Entomology*. 1998 May;35(3):232-238.
- [23] **Galvão C et al.** A checklist of the current valid species of the subfamily *Triatominae* Jeannel, 1919 (Hemiptera, Reduviidae) and their geographical distribution, with nomenclatural and taxonomic notes. *Zootaxa*. 2003;202:1-36.
- [24] **Schofield CJ.** Biosystematics and evolution of the *Triatominae*. *Cadernos de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2000;16(2):89-92.
- [25] **Gaunt M and Miles M.** The ecotopes and evolution of triatomine bugs (*Triatominae*) and their associated trypanosomes. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2000 August;95(4):557-565.
- [26] **Garcia ES and Azambuja P.** Development and interactions of *Trypanosoma cruzi* within the insect vector. *Parasitology Today*. 1991 September;7(9):240-244.
- [27] **Ministerio de Salud - Presidencia de la Nación Argentina.** Curso sobre Enfermedades Vectoriales para Agentes Comunitarios en Ambiente y Salud. Módulo V: Chagas. 2010.
- [28] **Lehane MJ et al.** The role of temperature and nutritional status in flight initiation by *Triatoma infestans*. *Acta Tropica*. 1992;52(1):27-38.
- [29] **Milne MA et al.** Attraction of *Triatoma dimidiata* and *Rhodnius prolixus* (Hemiptera: Reduviidae) to combinations of host cues tested at two distances. *Journal of Medical Entomology*. 2009 Sep;46(5):1062-1073.

- [30] **Guerenstein PG and Lazzari CR.** Host-seeking: how triatomines acquire and make use of information to find blood. *Acta Tropica*. 2009;110(2/3):148-158.
- [31] **Berenger JM et Pages F.** Les *Triatominae* : une domestication qui se généralise. *Médecine Tropicale*. 2007;67(3):217-222.
- [32] **Hecht MM et al.** *Triatoma infestans* chooses to feed upon immune prey. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006 Nov;75(5):893-900.
- [33] **Trumper EV and Gorla DE.** Density-dependent timing of defaecation by *Triatoma infestans*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1991 December;85(6):800-802.
- [34] **Zeledón R et al.** Observations on the feeding and defecation patterns of three triatomine species (*Hemiptera: Reduviidae*). *Acta Tropica*. 1977;34:65-77.
- [35] **Pereira MH et al.** Competitive displacement in *Triatominae*: the *Triatoma infestans* success. *Trends in Parasitology*. 2006 Nov;22(11):516-520.
- [36] **Schofield CJ et al.** The future of Chagas disease control. *Trends in Parasitology*. 2006;22(12):583-588.
- [37] **Ramirez-Sierra MJ et al.** Patterns of house infestation dynamics by non-domiciliated *Triatoma dimidiata* reveal a spatial gradient of infestation in rural villages and potential insect manipulation by *Trypanosoma cruzi*. *Tropical Medicine & International Health*. 2010 January;15(1):77-86.
- [38] **Patterson JS and Guhl F.** American trypanosomiasis, Chagas disease - One hundred years of research. Part 1, Chapter 5: Geographical distribution of Chagas disease. *Elsevier - Edited by Jenny Telleria and Michel Tibayrenc*. First edition 2010:83-114.
- [39] **Yamagata Y and Nakagawa J.** Control of Chagas disease. *Advances in Parasitology*. 2006;61:129-165.
- [40] **Rabinovich JE et al.** Ecological patterns of blood-feeding by kissing-bugs (*Hemiptera: Reduviidae: Triatominae*). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011 June;106(4):479-494.
- [41] **Zerba EN.** Susceptibility and resistance to insecticides of Chagas disease vectors. *Medicina, Buenos Aires*. 1999;59(2):41-46.
- [42] **Ministerio de Salud - Presidencia de la Nación Argentina.** Guía para el control vectorial de la enfermedad de Chagas, Programa Nacional de Chagas.
- [43] **Barbu C et al.** Optimization of control strategies for non-domiciliated *Triatoma dimidiata*, Chagas disease vector in the Yucatán peninsula, Mexico. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2009 April;3(4):e416.

- [44] **Zerba EN.** Fumigant canisters and other novel insecticide delivery system for public health. *Public Health Magazine (Bayer)*. 1995;12:62-71.
- [45] **Oliveira Filho AM.** Development of insecticides formulations and determination of dosages and application schedules to fit specific situations. *Revista Argentina de Microbiología*. 1988;20(1):39-48
- [46] **Vassena CV et al.** Insecticide resistance in Brazilian *Triatoma infestans* and Venezuela *Rhodnius prolixus*. *Medical and Veterinary Entomology*. 2000;14(1):51-55.
- [47] **Piccolo MI et al.** High resistance to pyrethroid insecticides associated with ineffective field treatments in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) from northern Argentina. *Journal of Medical Entomology*. 2005 42(4):637-642.
- [48] **Germano MD et al.** New findings of insecticide resistance in *Triatoma infestans* (Heteroptera: Reduviidae) from the Gran Chaco. *Journal of Medical Entomology*. 2010 November;47(6):1077-81.
- [49] **Santo Orihuela PL et al.** Relative contribution of monooxygenase and esterase to pyrethroid resistance in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) from Argentina and Bolivia. *Journal of Medical Entomology*. 2008 March;45(2):298-306.
- [50] **Gorla DE et al.** American trypanosomiasis, Chagas disease - One hundred years of research. Part 2, Chapter 10: Control strategies against *Triatominae*. Insecticide resistance. Elsevier - Edited by Jenny Telleria and Michel Tibayrenc. First edition 2010:241-242.
- [51] **Dias JCP e Jemmio A.** Sobre uma pintura inseticida para o controle de *Triatoma infestans*, na Bolívia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:79-81.
- [52] **Marti GA et al.** Prevalence and distribution of parasites and pathogens of *Triatominae* from Argentina, with emphasis on *Triatoma infestans* and *Triatoma* virus TrV. *Journal of Invertebrate Pathology*. 2009 November;102(3):233-237.
- [53] **Marti GA et al.** Isolation of *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. (Deuteromycotina: Hyphomycetes) from the Chagas disease vector, *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in Argentina. *Mycopathologia*. 2005 April;159(3):389-391.
- [54] **Muscio OA et al.** Characterization of *Triatoma* virus, a picorna-like virus isolated from the triatomine bug *Triatoma infestans*. *The Journal of General Virology*. 1988 November;69(11):2929-2934.
- [55] **Susevich ML et al.** New *Triatoma* virus hosts in wild habitats of Argentina. *Journal of Invertebrate Pathology*. 2012 July;110(3):405-407.
- [56] **Organización Panamericana de la Salud.** Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. 2006.

- [57] **Coura JR and Viñas PA.** Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature*. 2010 June;465(7301):S6-7.
- [58] **Schmunis GA and Yadon ZE.** Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Tropica*. 2010 July-August;115(1-2):14-21.
- [59] **Assal A et al.** Dépistage de la maladie de Chagas chez les donneurs de sang. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 2009;102:291-294.
- [60] **Teixeira ARL et al.** Pathogenesis of Chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011 July;24(3):592-630.
- [61] **Mady C et al.** Hemodynamic study of the intermediate form of Chagas' disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1982;38:271-275.
- [62] **Prata A.** Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infectious Diseases*. 2001;1(2):92-100.
- [63] **Jornadas internacionales de la enfermedad de Chagas.** San Salvador de Jujuy, Argentina, los 5 y 6 de Agosto 2011.
- [64] **Brandalise NA et al.** Carcinoma associated with Chagas' megaesophagus. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 1985;12(6):196-199.
- [65] **Carrada-Bravo T.** *Trypanosoma cruzi*: Historia natural y diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Revista Mexicana de Patología Clínica*. 2004;51(4):205-219.
- [66] **Reina-San-Martín B et al.** A B-cell mitogen from a pathogenic trypanosome is a eukaryotic proline racemase. *Nature Medicine*. 2000 August;6(8):890-897.
- [67] **Freilij H and Altchek J.** Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clinical Infectious Diseases*. 1995 September;21(3):551-555.
- [68] **Viotti R et al.** Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2006 May 16;144(10):724-734.
- [69] **Marin-Neto JA et al.** Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *American Heart Journal*. 2008 July;156(1):37-43.
- [70] **El-Sayed NM et al.** The genome sequence of *Trypanosoma cruzi*, etiologic agent of Chagas disease. *Science*. 2005 July 15;309(5733):409-415.
- [71] **Pinazo MJ et al.** Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;82(4):583-587.

- [72] **Benaim G et al.** Amiodarone has intrinsic anti-*Trypanosoma cruzi* activity and acts synergistically with posaconazole. *Journal of Medicine Chemistry*. 2006 February 9;49(3):892-899.
- [73] **Guhl F and Aufderheide AC.** American trypanosomiasis, Chagas disease - One hundred years of research. Part 1, Chapter 2: Chagas disease in pre-Colombian civilisations. *Elsevier - Edited by Jenny Telleria and Michel Tibayrenc*. First edition 2010:25-44.
- [74] **Araújo A and Ferreira LF.** Paleoparasitology and the antiquity of human host-parasite relationships. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2000;95(1):89-93.
- [75] **Reinhard K et al.** A case of megacolon in Rio Grande Valley as a possible case of Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2003;98(1):165-172.
- [76] **Rothhammer F et al.** Origen y desarrollo de la Tripanosomiasis en el área centro-sur andina. *Revista Chungará*. 1984;12:155-160.
- [77] **Guhl F et al.** *Trypanosoma cruzi* DNA in human mummies. *Lancet*. 1997 May 10;349(9062):1370.
- [78] **Aufderheide AC et al.** A 9 000-year record of Chagas' disease. *PNAS*. 2004;101(7):2034-2039.
- [79] **Araújo A et al.** Paleoparasitology of Chagas disease - A review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2009;104(1):9-16.
- [80] **Fornaciari G et al.** Chagas' disease in Peruvian Inca mummy. *Lancet*. 1992 January 11;339(8785):128-129.
- [81] **Fernandes A et al.** Pre-Columbian Chagas disease in Brazil: *Trypanosoma cruzi* I in the archeological remains of a human in Peruaçu valley, Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2008 August;103(5):514-516.
- [82] **Ferreira LF et al.** Chagas disease in Prehistory. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2011 September;83(3):1041-1044.
- [83] **Schofield CJ et al.** The Process of domestication in *Triatominae*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 1999;94(1):375-378.
- [84] **Coimbra CEA.** Human settlements, demographic pattern, and epidemiology in lowland Amazonia: The case of Chagas's disease. *American Anthropologist*. 1988 October;90(1):82-97.
- [85] **Briceño-León R.** La enfermedad de Chagas y la globalización de la Amazonia. *Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro*. 2007;23(1):33-40.
- [86] **Ferreira LF et al.** Paleoparasitology of Chagas disease revealed by infected tissues from Chilean mummies. *Acta Tropica*. 2000 February 25;75(1):79-84.

- [87] **Gilbert C et al.** A role for host-parasite interactions in the horizontal transfer of transposons across phyla. *Nature*. 2010 April 29;464(7293):1347-1350.
- [88] **De Lizárraga FR.** Descripción colonial (libro primero). 1589. Capítulo XCII : Del tambo de Caracollo y camino por los valles hasta La Plata.
- [89] **Darwin CR.** Journal of researches into the natural history and geology of the countries visited during the voyage of H.M.S. Beagle around the world, under the Command of Captain Fitz Roy. *R N 2nd edition. John Murray, London*. 1845. Chapter XVIII, page 351.
- [90] **Bernstein RE.** Darwin's illness : Chagas' disease resurgens. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1984;77(7):608-609.
- [91] **Adler S.** Darwin's illness. *Nature*. 1959 October 10;184:1102-1104.
- [92] **Darwin F.** The life and letters of Charles Darwin, including an autobiographical chapter. Volume 2. *London: John Murray, Albermale street*. 1887.
- [93] **Moncayo Á.** Carlos Chagas: Biographical sketch. *Acta tropica*. 2010;115:1-4.
- [94] **Chippaux A and Pays JF.** Histoire de la SPE. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 2008;101(3):157-211.
- [95] **Carneiro M.** Historia da Doença de Chagas. *Curitiba*. 1963.
- [96] **Chagas C.** Coletânea de Trabalhos Científicos. *Editora Universidade de Brasilia*. 1981.
- [97] **Chagas C.** Nova especie morbida do homem, produzida por un tripanosoma, nota previa. *Revista Brasil Medico*. 1909;16:227.
- [98] **Chagas C.** Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*. 1909;6:304-307.
- [99] **Chagas C.** Neue Trypanosomen: Vorläufige Mitteilun. *Archiv für Schiffs-und Tropenhygiene*. 1909;13:120-122.
- [100] **Peixoto A.** Posse do Sr Figueiredo de Vasconcellos. *Boletim da Academia Medicina, Rio de Janeiro*. 1922;720-725.
- [101] **Brumpt É.** Le *Trypanosoma cruzi* évolue chez *Conorhinus megistus*, *Cimex lectularius*, *Cimex Boueti* et *Ornithodoros moubata*. Cycle évolutif de ce parasite. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 1912;5(6):360-367.
- [102] **Brumpt É.** Immunité partielle dans les infections à *Trypanosoma cruzi*, transmission de ce trypanosome par *Cymex rotundatus*. Rôle régulateur des hôtes intermédiaires. Passage à travers la peau. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 1913;6(3):172-177.
- [103] **Brumpt É.** Pénétration de *Schizotrypanum cruzi* à travers la muqueuse oculaire saine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 1912;5(9):723-724.

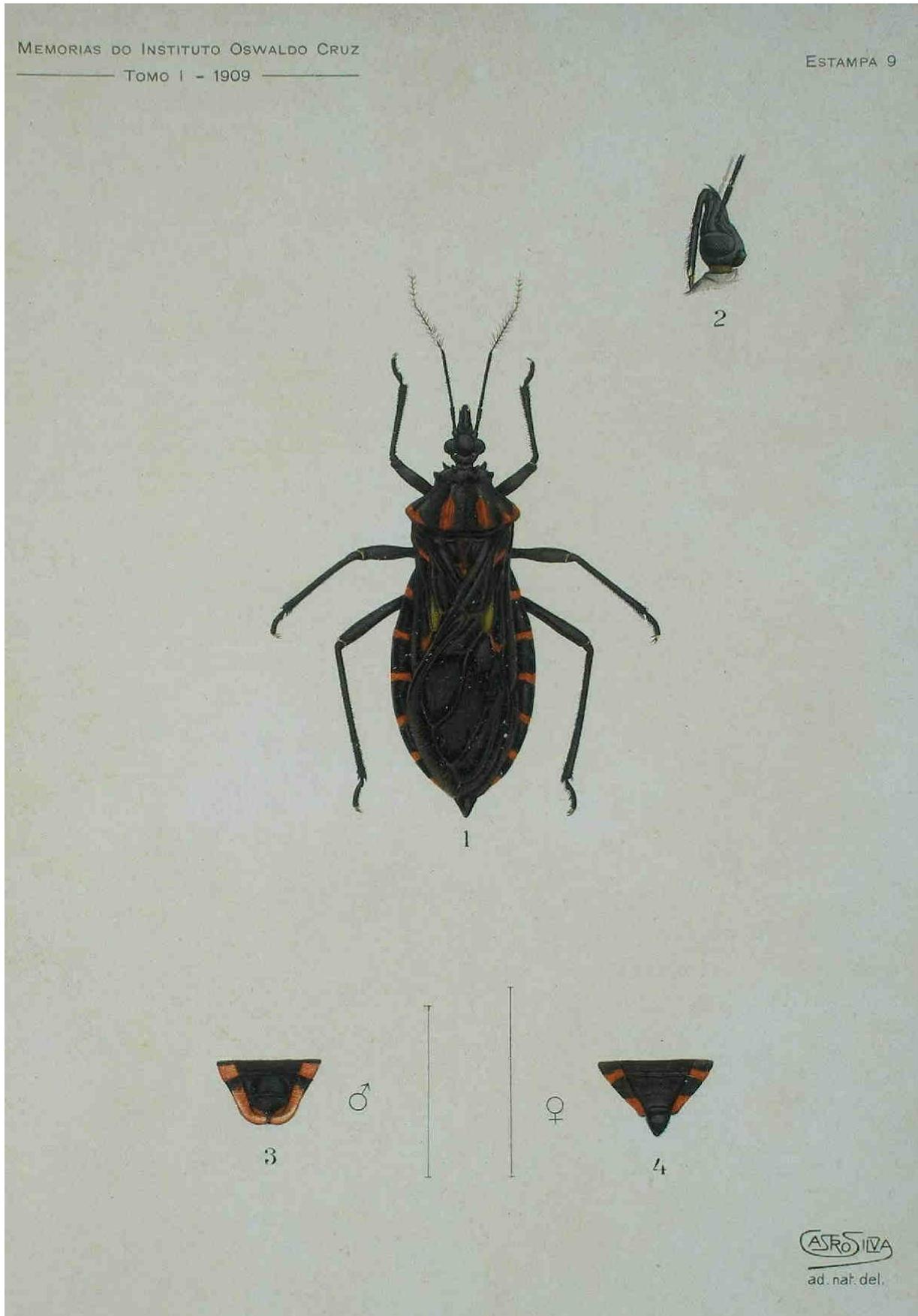
- [104] **Brumpt É.** Évolution de *Trypanosoma lewisi, duttoni, nobiasi, blanchardi*, chez les puces et les punaises. Transmission par les déjections. Comparaison avec *Trypanosoma cruzi*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 1913;6(3):167-171.
- [105] **Brumpt É.** Le Xénodiagnostic. Application au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier à la trypanosomose de Chagas. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 1914;7(10):706-710.
- [106] **López P.** La vida y obra de Carlos Chagas a cien años de la descripción de la enfermedad de Chagas-Mazza. *Archivos de Cardiología de México*. 2009;79(4):237-239.
- [107] **Kropf SP.** Carlos Chagas: science, health, and national debate in Brazil. *The Lancet*. May 2011;377:1740-1742.
- [108] **Conforti R. et al.** Instituto Nacional de Chagas « Dr. Mario Fatala Chaben ». Nuestra Memoria Histórica 1962 - 1995. *Editorial Atlantida - Escobar Pcia. de Buenos Aires*. 1995 Nov.
- [109] **Rosenbusch F y Maggio C.** « *Schizotrypanum cruzi* » en la República Argentina. *Archivos de Higiene*, Buenos Aires. 1912;5:123-125.
- [110] **Kraus R et al.** Bocio, cretinismo y enfermedad de Chagas: segunda comunicación. *La Prensa Médica Argentina*, Buenos Aires. 1916;3(17):177-180.
- [111] **Zabala JP.** Historia de la enfermedad de Chagas en Argentina : evolución conceptual, institucional y política. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, Rio de Janeiro. Julio 2009;16(1):57-74.
- [112] **Sánchez NI, Pérgola F, Di Vietro MT.** Salvador y el archivo « perdido » de la Mepra. Argentina, 1926 - 1946. *El Guión Ediciones*. 2010.
- [113] **Mazza S.** Chagas disease in the Argentine Republic. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1949;47(1-2):289-302.
- [114] **Romaña C.** Acerca de un síntoma inicial de valor para el diagnóstico de la forma aguda de la enfermedad de Chagas. La conjuntivitis esquizotripanósica unilateral (hipótesis sobre la puerta de entrada conjuntival de la enfermedad) *Mision de Estudios de Patologia Regional Argentina (MEPRA)*, 1935;22:16-25.
- [115] **Romaña C.** Reproduction chez le singe de la conjonctivite schizotrypanosomienne unilatérale. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1939;32:391-394.
- [116] **Carrillo R.** Conferencia sobre el Progreso de la medicina sanitaria en la República Argentina, pronunciada el 21 de febrero de 1951. *Contribuciones al conocimiento sanitario : obras completas II*. Buenos Aires. 1974.

- [117] **Romaña C.** Panorama continental de la enfermedad de Chagas. *Congresso Brasileiro de Higiene*. 1951.
- [118] **Ministerio de Salud - Presidencia de la Nación Argentina.** Salud Publica Argentina. Decreto 2177, 8 julio 1952.
- [119] **Romaña C y Abalos JW.** Accion del "Gammexane" sobre los triatomideos. "Control" domiciliario. *Annales del Instituto de Medicina Regional*, Tucumán. 1948;2(2):95-106.
- [120] **Silveira AC.** Situação do controle da transmissão vetorial da doença de Chagas nas Américas. *Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro*. 2000;16(2):35-42.
- [121] **Segura EL.** El control de la Enfermedad de Chagas en los países del cono Sur de América. Capitulo 2: El control de la enfermedad de Chagas en la Republica argentina. *Organización Panamericana de la Salud*. 2002:45-107.
- [122] **Kreimer P et Zabala JP.** « Quelle connaissance et pour qui ? » Problèmes sociaux, production et usage social de connaissances scientifiques sur la maladie de Chagas en Argentine. *Revue d'anthropologie des connaissances*. 2008;2(3):413-439.
- [123] **Segura EL et al.** Long-terms effects of a nationwide control program on the seropositivity for *Trypanosoma cruzi* infection in young men from Argentina. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2000;62(3):353-362.
- [124] **Données du département d'épidémiologie de l'INDIECh Fatala Chabén,** avec l'autorisation de Ana Maria de Rissío.
- [125] **OCDE.** Perspectives économiques de l'Amérique latine 2010. *Centre de développement de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques*. 2009:225-228.
- [126] **Cortes G.** Les Boliviens à Buenos Aires : présence dans la ville, repères de la ville. *Revue Européenne des Migrations Internationales*. 2001;3(17):119-146.
- [127] **Ministerio del Interior - Presidencia de la Nación Argentina.** Dirección Nacional de Migraciones. Ley de migraciones N° 25.871.
- [128] **Spillman C.** IX Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias de la Sociedad Argentina de Protozoología. Mesa redonda III: Eco-epidemiología y control. Estrategias para el control de la transmisión vectorial implementadas en el plan nacional de Chagas 2010 - 2016. Noviembre 2011.
- [129] **Ministerio de Salud - Presidencia de la Nación Argentina.** Recursos de comunicación. Materiales gráficos, producciones del Programa Nacional de Chagas.
- [130] **Données du Programme Provincial de Prévention et de Contrôle de la Maladie de Chagas du Chaco,** avec l'autorisation de Jorge Nasir.

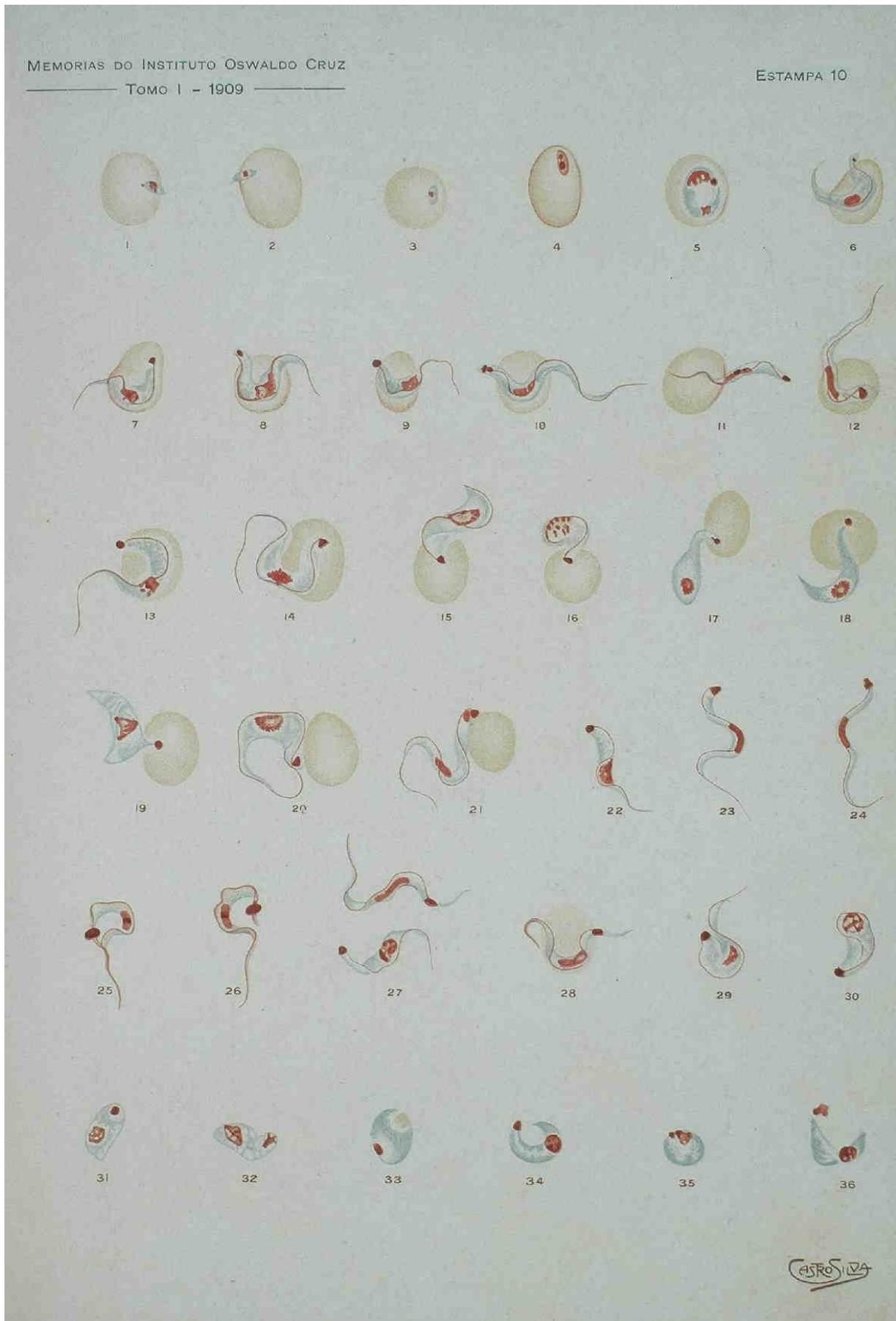
- [131] **Ministerio de Salud - Presidencia de la Nación Argentina**. Síntesis de la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad de Chagas, Programa Nacional de Chagas.
- [132] **Ceballos LA et al**. Feeding rates, nutritional status and flight dispersal potential of peridomestic populations of *Triatoma infestans* in rural northwestern Argentina. *Acta Tropica*. 2005;95(2):149-159.
- [133] **Gurevitz JM et al**. Factors affecting infestation by *Triatoma infestans* in a rural area of the humid Chaco in Argentina: a multi-model inference approach. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2011 October;5(10):1-13.
- [134] **Gürtler RE et al**. Effectiveness of residual spraying of peridomestic ecotopes with deltamethrin and permethrin on *Triatoma infestans* in rural western Argentina: a district-wide randomized trial. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82:196-205.
- [135] **Canale DM y Carcavallo RU**. Factores biológicos y ecológicos en la Enfermedad de Chagas. *Buenos Aires: Servicio Nacional de Chagas*. 1985:237-250.
- [136] **Alvarado-Otegui JA et al**. The sylvatic transmission cycle of *Trypanosoma cruzi* in a rural area in the humid Chaco of Argentina. *Acta Tropica*. 2012 October;124(1):79-86.
- [137] **Diosque P et al**. Chagas disease in rural areas of Chaco province, Argentina : epidemiological survey in humans, reservoirs, and vectors. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004;71(5):590-593.
- [138] **Bar ME and Wisnivesky-Colli C**. *Triatoma sordida* in Palms of Northeastern Argentina. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2001 October;96(7):895-899.
- [139] **Rolón M et al**. First report of colonies of sylvatic *Triatoma infestans* in the paraguayan Chaco, using a trained dog. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2011 May;5(5):e1026.
- [140] **Vazquez-Prokopec GM et al**. Seasonal variations in active dispersal of natural populations of *Triatoma infestans* in rural north-western Argentina. *Medical and Veterinary Entomology*. 2006;20(3):273-279.
- [141] **Cecere MC et al**. *Trypanosoma cruzi* infection in *Triatoma infestans* and other triatomines: long-term effects of a control program in rural northwestern Argentina. *Pan American Journal of Public Health*. 1999;5(6):392-399.
- [142] **Petherick A**. Chagas disease in the Chaco. *Nature*. 2010 June;465(7301):S18-20.
- [143] **Ceballos LA et al**. First finding of melanic sylvatic *Triatoma infestans* colonies in the Argentine Chaco. *Journal of Medical Entomology*. 2009;45(5):1195-1202.

- [144] **Piccinali RV et al.** Genetic variability, phylogenetic relationships and gene flow in *Triatoma infestans* dark morphs from the Argentinean Chaco. *Infection, Genetics and Evolution*. 2011 July;11(5):895-903.
- [145] **Ceballos LA et al.** Hidden sylvatic foci of the main vector of Chagas disease *Triatoma infestans*: threats to the vector elimination campaign? *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2011;5(10):e1365.
- [146] **Schweiggmann N et al.** Dispersal flight by *Triatoma infestans* in an arid area of Argentina. *Medical and Veterinary Entomology*. 1988;2(4):401-404.
- [147] **Amelotti I et al.** Experimental evaluation of insecticidal paints against *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae), under natural climatic conditions. *Parasites & Vectors*. 2009;2:30.
- [148] **Chagas C.** Nova trypanozomíaze humana. Estudos sobre a morfología e ciclo evolutivo do *Schizotripanum cruzi* n. gen. n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1909;1(2):159-218.

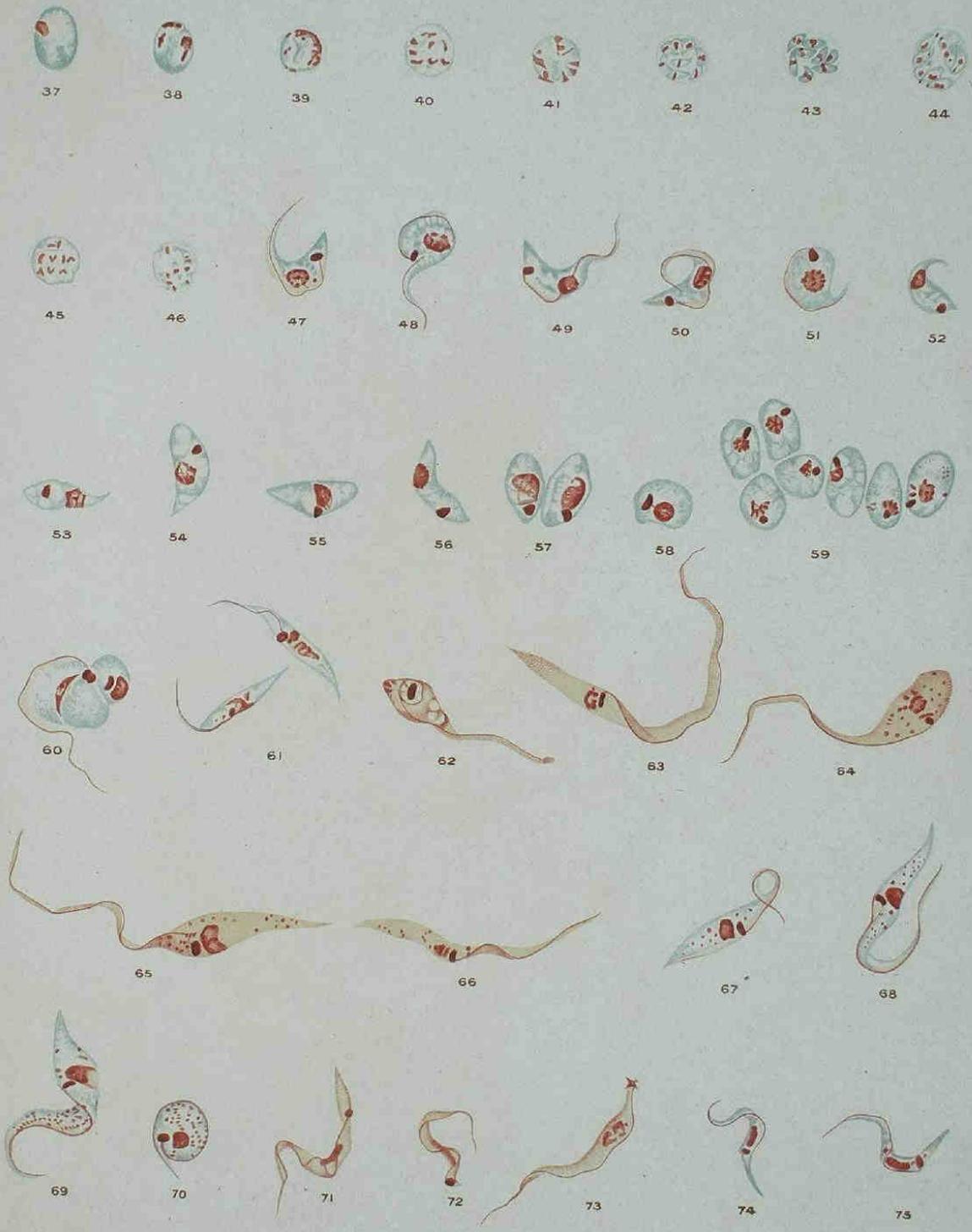
Annexes



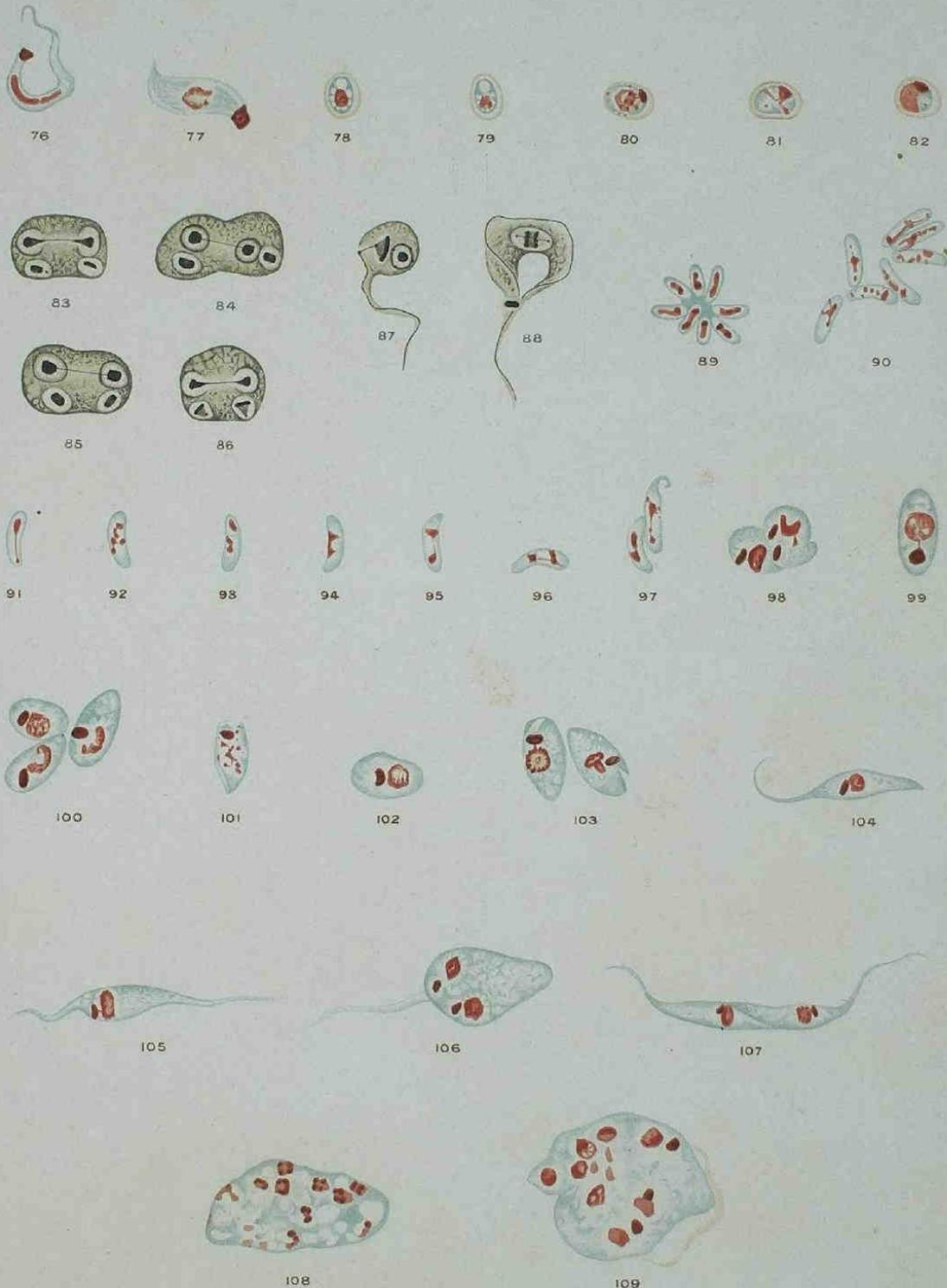
Annexe 1 : *Conorhinus megistus* (aujourd'hui *Panstrogylus megistus*). Planche réalisée par Carlos Chagas et parue en 1909 dans la revue *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* [148].



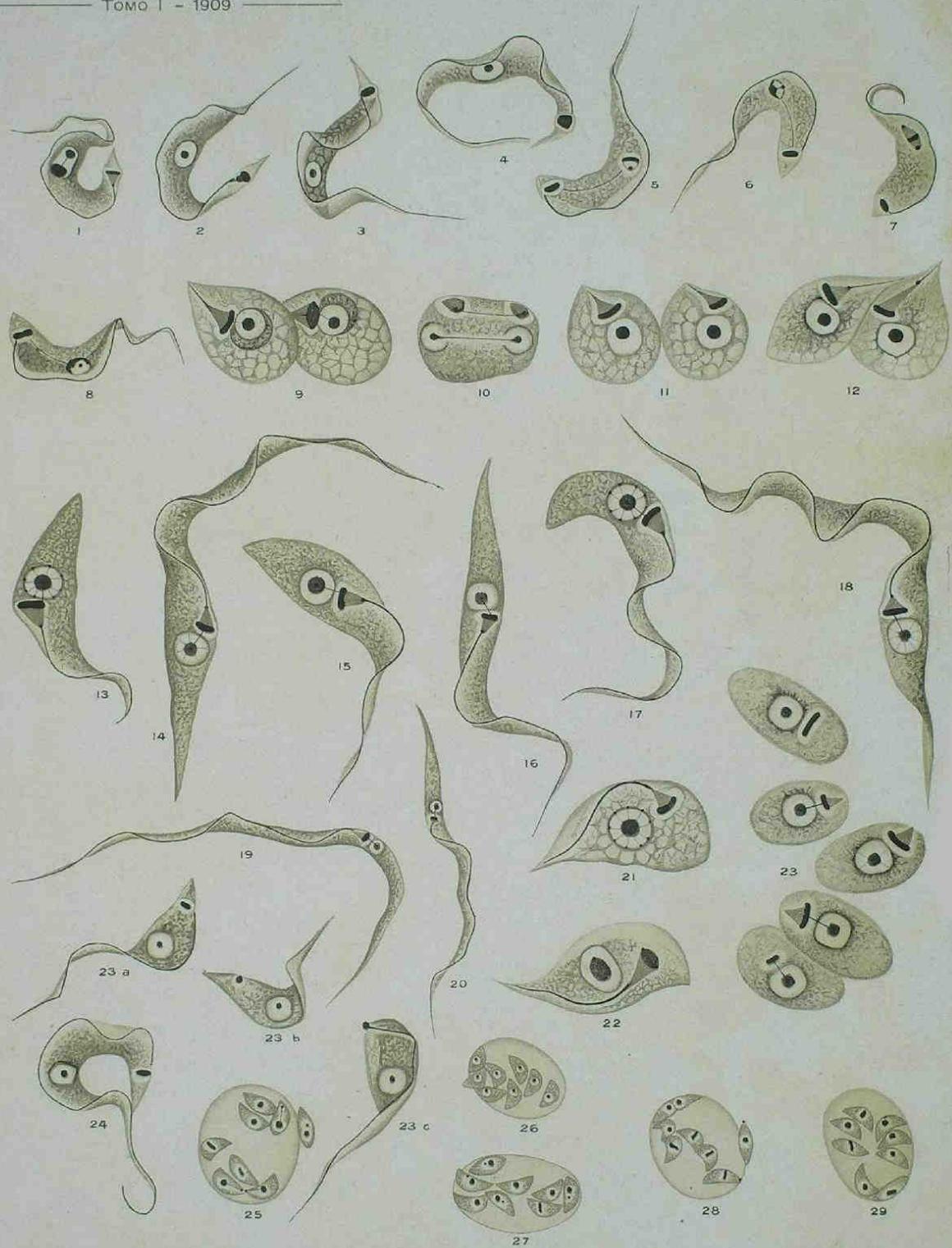
Annexe 2 : Différentes morphologies de *Schizotripanum cruzi*. Planche réalisée par Carlos Chagas et parue en 1909 dans la revue *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* [148].



CASTRO SILVA



CASTRO SILVA



CASRO SILVA
ad. nat. del.



Red de Chagas de los Hospitales de la G.C.B.A.
Programa de control de la Enfermedad de Chagas
Ficha Epidemiológica

1. Identificación del Caso N° de Registro:
 Apellido y Nombre:
 Edad: Sexo:
 Domicilio Actual:
 Ciudad: Provincia o Estado: TE:
 Nivel de Estudios: Analfabeto Primario Secundario Terciario
 Trabajador: Desocupado - Activo - Jubilado - Ama de Casa
 Ocupación:
 Cobertura Médica:

2. Antecedentes Personales
 Lugar de Nacimiento:
 Año de nacimiento: Reside en zona endémica:
 Transfusiones: Donante sangre: Hijos c/Chagas: Madre c/Chagas:
 Tipo de Vivienda: Conoce la vinchuca:

3. Datos Clínicos
 Motivo consulta: Fecha consulta:
 Paciente: Ambulatorio - Internado
 Servicio que detecta Chagas:
 Diagnóstico previo Chagas: Antigüedad Diagnóstica:

4. Laboratorio

SEROLOGÍA	FECHA	RESULTADOS
Aglutinación Directa		
Hemoaglutinación Indirecta		
Inmunofluorescencia Indirecta		
ELISA		
PARASITOLOGÍA		
Xenodiagnóstico		
Microhematocrito		
Gota gruesa (STROUT)		

5- Enfermedades Asociadas:
 Diabetes Mellitus: HTA: DLP: Hiperuricemia: TBQ:
 Alcoholismo: Sida: Adicciones:
 Patología Tiroidea:

6- Si tiene Patología Cardíaca:
Electrocardiograma:
 Normal: BRD: BRI: BAV: 1° Grado: 2° Grado: Completo:
 FA: Extrasístoles Auriculares: TSV:
 Extrasístoles Ventricular: TV: MS:
 Otros:
 Marcapasos Definitivos Cardiodesfibriladores

Hallazgos Radiológicos:
 Normal: Patológica:
 Prueba Ergométrica graduada:
 Ecocardiograma: Aneurisma de punta DS DD HV FE
 Cámara Gamma:
 Holter:
 Estudios Electrofisiológicos:
 Diagnóstico Final Cardiológico:

7- Patología Digestiva: Trastornos Funcionales: Megavisceras
 Estudios Realizados:

8- Patología Neurológica:
 Sensitiva Motora Autonómica
 Diagnóstico Final:

9- Tratamiento
 a) De la Patología que presenta:
 b) Tratamiento con Beznidazol o Nifurtimox:
 Dosis:
 Efectos Secundarios:
 Controles Posteriores:

10- Diagnóstico Final: Chagas Congénito Transfuncional Vectorial
 Agudo Indeterminado Crónico con Patología
 Centro Investigador: País:
 Médico Coordinador:

Annexe 3 : Fiche de déclaration de nouveau cas de maladie de Chagas diagnostiqué dans un établissement appartenant au réseau hospitalier public de Buenos Aires.

Hoja 1
Solicitud de tratamiento y notificación de pacientes con
Enfermedad de Chagas

POR FAVOR LLENAR LOS DATOS DEL FORMULARIO PORQUE TODOS LOS CAMPOS SON
USADOS PARA VISITAR AL PACIENTE EN CASO DE NECESIDAD

Nombre y Apellido del paciente:.....
Sexo M F Fecha de nacimiento:/...../..... DNI.....
Dirección (postal o referencia para su ubicación):.....
Localidad o Paraje:.....

Nombre y Apellido del padre o madre (en caso de menores de edad).....
Teléfono (propio, de un vecino o familiar):.....

Diagnóstico de Sospecha

- Chagas Agudo por transmisión vectorial
- Chagas Congénito
- Chagas Crónico sin manifestaciones viscerales
- Chagas Crónico con manifestaciones viscerales: especificar cual.....
- Chagas Crónico por Transfusión sanguínea
- Otro: especifique cual

Anamnesis y examen físico al inicio del tratamiento:

- | | | |
|------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Disnea | <input type="checkbox"/> Palpitaciones | <input type="checkbox"/> Edemas de MI |
| <input type="checkbox"/> Yugulares distendidas | <input type="checkbox"/> R3 | <input type="checkbox"/> Pulso irregular |

Otros de interés

Firma y sello del Médico

Correo electrónico del médico tratante:.....

Teléfono de contacto del médico tratante:.....

(Se solicita esta información para enviarle información que le sea pertinente al caso del paciente como informes de visitas a domicilio, evolución, recaptación del paciente en caso de pérdida del seguimiento (actividades que lleva a cabo el Programa de Chagas junto a la región sanitaria) o para solicitarle ampliar la información en caso de dudas.

ENVIAR AL PROGRAMA DE CHAGAS ESTE FORMULARIO PARA SU PROCESAMIENTO
AL INICIO DEL TRATAMIENTO

Hoja 2
Seguimiento y monitoreo de Efectos adversos

Nombre y Apellido del paciente:.....DNI.....
Teléfono (propio, de un vecino o familiar):.....

Informe de la RX de tórax:.....
Informe del ECG:.....

Laboratorio	Fecha:	Fecha:	Fecha:	Fecha:
Hemoglobina (g/L)				
Recuento de leucocitos (dl)				
% de Neutrófilos				
Urea				
Creatinina				
GOT				
GPT				
FAL				
Bilirrubina Total				
Billirubina directa				

Fecha de inicio Del tratamiento:...../...../.....Droga utilizada: Nifurtimox Benznidazol

En la siguiente sección marque con una X el Efecto adverso (EA), la fecha aproximada de su inicio y el tiempo de duración del EA

- | | |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Exantema | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Prurito | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Cefalea: | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Epigastralgia | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Cólicos | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Diarrea | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Náuseas | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Vómitos | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Anorexia | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Astenia | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Irritabilidad | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Temblor | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Parestesias | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Mareo | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Distensión abdominal | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |
| <input type="checkbox"/> Otros | Fecha de inicio (aproximada)/...../..... Duración..... |

Fin del Tratamiento

Días de tratamiento:.....días

Suspendido por EA Abandono o pérdida del seguimiento Completo

Comentarios, dificultades surgidas, sugerencias para el Programa de Chagas u observaciones:

.....
.....
.....
.....

ENVIAR AL PROGRAMA DE CHAGAS ESTE FORMULARIO PARA SU PROCESAMIENTO
AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO

Annexe 5 : Fiche de suivi des patients chagasiques à retransmettre au Programme Provincial. du Chaco.

Guía de trabajo para agentes sanitarios para la Vigilancia de la presencia de vinchucas
Programa de Chagas de la Provincia del Chaco

Estimado agente sanitario:

El Programa de Chagas de la Provincia del Chaco se pone en contacto con Usted para pedirle ayuda en el control de la Enfermedad de Chagas.

Es muy importante que se informe a nuestro Programa la presencia de vinchucas en las viviendas que Usted visita para que se puedan organizar las fumigaciones que corresponden hacer con el propósito de que las personas a las cuales Usted controla no se enfermen de Chagas.

Usted nos puede ayudar de la siguiente manera:

1) En cada visita a las viviendas de su área a cargo por favor pregunte si hay vinchucas y si las personas manifiestan afirmativamente pídale que le junte las vinchucas

Las vinchucas se deben juntar de la siguiente manera:

Se las captura con un guante descartable o bolsita de plástico y se las coloca en un frasco con tapa perforada con pequeños orificios para que puedan respirar. Ponga en el frasco los datos de la vivienda (nombre y apellido del jefe de la familia y Paraje) y envíelas al servicio de referencia para que sean trasladadas al Programa de Chagas. Esas vinchucas tienen que ser analizadas para saber si están infectadas por el *Tripanosoma cruzi*

2) Una vez cada 6 meses busque Usted vinchucas en todas las casas de su paraje y registre si tienen o no vinchucas en su planilla de ronda sanitaria. Cualquier insecto que se parezca a una vinchuca llévelo para su análisis al Hospital, Puesto Sanitario A más cercano o al Personal del Programa de Chagas de la localidad mas cercana.

Para buscar las vinchucas preste atención especialmente en los dormitorios, en las grietas de las paredes, atrás de los almanagues, cuadros o adornos que estén en las paredes, también las puede encontrar en la cama, en ropa amontonada, o en cajas que estén en la vivienda. Afuera de la casa revise bien el lugar donde descansan los animales (gallinero o corrales)

Gracias por su ayuda, un Chaco sin Chagas es posible.
Un abrazo.

Annexe 6: Lettre annuelle adressée à chaque agent bénévole des différentes localités du Chaco par le Programme Provincial.

FICHA DE CAPTURA

Provincia:.....Departamento:.....Nº recipiente.....

Localidad:.....Vivienda Nª.....Lat.....Long.....

Jefe de Familia:.....Fecha Captura.....

Lugar de captura:

Domicilio: Dormitorio Galería Cocina Otros (*).....

Peridomicilio: Corral de (**)..... Gallinero Arbol c/ gallinas

Cocina: Otros (*) : (*).....

Distancia del foco a los dormitorios:..... Fauna asociada(***).....

Material de Construcción:

Captura con repelente sin repelente Fecha de remisión:.....

Apellido y nombre del evaluador:.....

Marcar con una X la opción que corresponda y especificar "otros".

(*) Especificar ecotopo.

(**) Aclarar a que animal corresponde.

(***) Fauna asociada: otros animales además del que corresponde al ecotopo

MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL DE LA NACION ARGENTINA

Programa Federal de Chagas Instituto Nacional de Chagas "Dr. Mario Ferrel Chabari"
CONTROL DE LA VINCHUCA

TIPO DE EFECTOR(1) CHA-MUN-APS-COM
AGENTE NOMBRE:
LOCALIDAD:
MUNICIPIO:
DEPARTAMENTO:
CICLOS(1) 1er 2do 3er

ZONA U
R
VIGILANCIA ** SI - NO

FECHA DEL INFORME:
NRO TOTAL DE VIVIENDAS A SU CARGO:
FECHA DE ULTIMA VIVIENDA POSITIVA:
FECHA DE ULTIMO TRATAMIENTO:
NRO DE HABITANTES:

(1) Habitar con Chagas lo que corresponde

NRO DE HAB	NRO DE INHOS INHOS	VIVIENDA	NRO VIAVELLIDO Y MUJERES	MET DE DETE		INFORMACION DE POSITIVIDAD		TRATAMIENTO CON INSECTICIDA				DOCUMENTO NRO		
				EVAL	NOTIFIC.	FECHA D POSITIV.	VINCULOS	SI	NO	FECHA	TPO		CANTIDAD	POTES F
05	5-11			HH										
TOTAL														

**EN VIGILANCIA: Aquella con uso de Biosensor. Realizada por el poblador que observa e informa el resultado de la revisión mensual del sensor detector de vinchucas
ID: Interior del domicilio PD: Peridomicilio
Intradomicilio: Interior de la vivienda, dormitorio o lugar donde duermen las personas.-
Peridomicilio: Estructura y extensión que rodea el lugar donde duermen las personas.-
FECHA DE ULTIMO TRATAMIENTO: Debe informar la fecha del último tratamiento de ataque que se hizo en la localidad.-
FECHA DE LA ULTIMA POSITIVIDAD: Debe informar la fecha de la última positividad en la localidad
ENTREGAR ESTA PLANILLA BIEN COMPLETA AL SUPERVISOR

CONFECCIONADA POR EFECTOR
CHAGAS 6

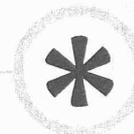
Annexe 8 : Registre des habitations traitées par les brigades des Programmes Provinciaux.

GUIA

**DE NOCIONES GENERALES PARA
ABORDAR LA PROBLEMÁTICA DE
CHAGAS CON LA COMUNIDAD**



Annexe 9 : Guide d'information et de prévention sur la maladie de Chagas destiné aux habitants des communautés exposées au risque de transmission vectorielle.



**Ministro de Salud
de la Provincia del Chaco
Dr. Francisco Baquero**

**Subsecretaria de Prevención
y Promoción de la Salud
Dra. Maria Esther Mutinelli**

**Dirección de Epidemiología
Dr. Mario Daniel Echevarria**

**Programa CHAGA
Sr. Jorge Nasir**

CAP		PAG.
1	CHAGAS ¿ENFERMEDAD O PROBLEMA?	4
2	¿QUÉ ES EL CHAGAS?	5
3	TRANSMISIÓN DEL CHAGAS	9
4	FASES DEL CHAGAS	10
5	DETECCIÓN	11
6	TRATAMIENTO	13
7	TENER CHAGAS...	14
8	PREVENCIÓN MEDIDAS COTIDIANAS	15
9	PREVENCIÓN CONTROL QUÍMICO DE LA VIVIENDA	17
10	ACCIONES CONJUNTAS	19

Se permite la reproducción total o parcial de este material citando la fuente

8

PREVENCIÓN: MEDIDAS COTIDIANAS

Es importante saber que se pueden llevar a cabo acciones cotidianas para que haya menos vinchucas y disminuir así el riesgo de contraer el Chagas. Además son medidas que tienen efectos positivos para la salud en general.

¿Qué podemos hacer para que haya menos vinchucas?



Mantener lo más limpio posible la casa y sus alrededores.



Ventilar las camas y los catres.



Limpiar detrás de muebles y objetos colgados de las paredes.



Mover y revisar las cosas amontonadas lo más frecuentemente posible.



Evitar que los animales duerman dentro de la casa.

Si los perros, gatos o gallinas duermen dentro de la casa, las chinches y sus crías tienen más alimento (sangre) disponible y se pueden reproducir más. En cambio, con menos alimento a su alcance, las vinchucas no pueden desarrollar grandes poblaciones en las viviendas.

Las palomas también transportan vinchucas. Evitemos que ellas estén cerca de la casa.

Tapar las grietas y los agujeros de las paredes y techos.



- ✓ Construirlos corrales con alambre o palo a pique; si no es posible, cambiar la enramada al menos una vez al año.
- ✓ Poner los gallineros y corrales lo más lejos posible de la vivienda, para que no entren en la casa las vinchucas y crías que estén instaladas en los gallineros y corrales.

Es bueno tener en cuenta que evitar la presencia de vinchucas en las casas, no sólo produce beneficios para el cuidado de la propia salud y la de la familia sino también es un modo de colaborar con el cuidado de la salud de los vecinos.

Es fundamental revisar detrás de los cuadros, afiches, almanaques para descartar la presencia de estos insectos. También es necesario inspeccionar las paredes y rincones en busca de rastros (manchas de materia fecal, huevos y pelechos), ya que éstos nos dan una clara señal de que hay vinchucas en la vivienda.



Con estas medidas se reduce la cantidad de lugares en los que se pueden refugiar las vinchucas y sus crías. Por más que lleguen de otro lado, si las chinches no tienen dónde esconderse, no se van a instalar en la casa.

Si el techo es de paja, hay que revisarlo.

Si es posible, cambiarlo una vez al año.



SI ENCUENTRA VINCHUCAS O RASTROS INFORME A

9 PREVENCIÓN: CONTROL QUÍMICO DE LA VIVIENDA

¿Cómo se curan las viviendas?

Una de las principales medidas de control de las chinches que transmiten el Chagas es el llamado "control químico" de las viviendas afectadas.

Esta medida consiste en el uso de distintos insecticidas (a través de máquinas rociadoras o potes fumígenos) para eliminar las vinchucas de las viviendas y alrededores (corrales, gallineros, depósitos).

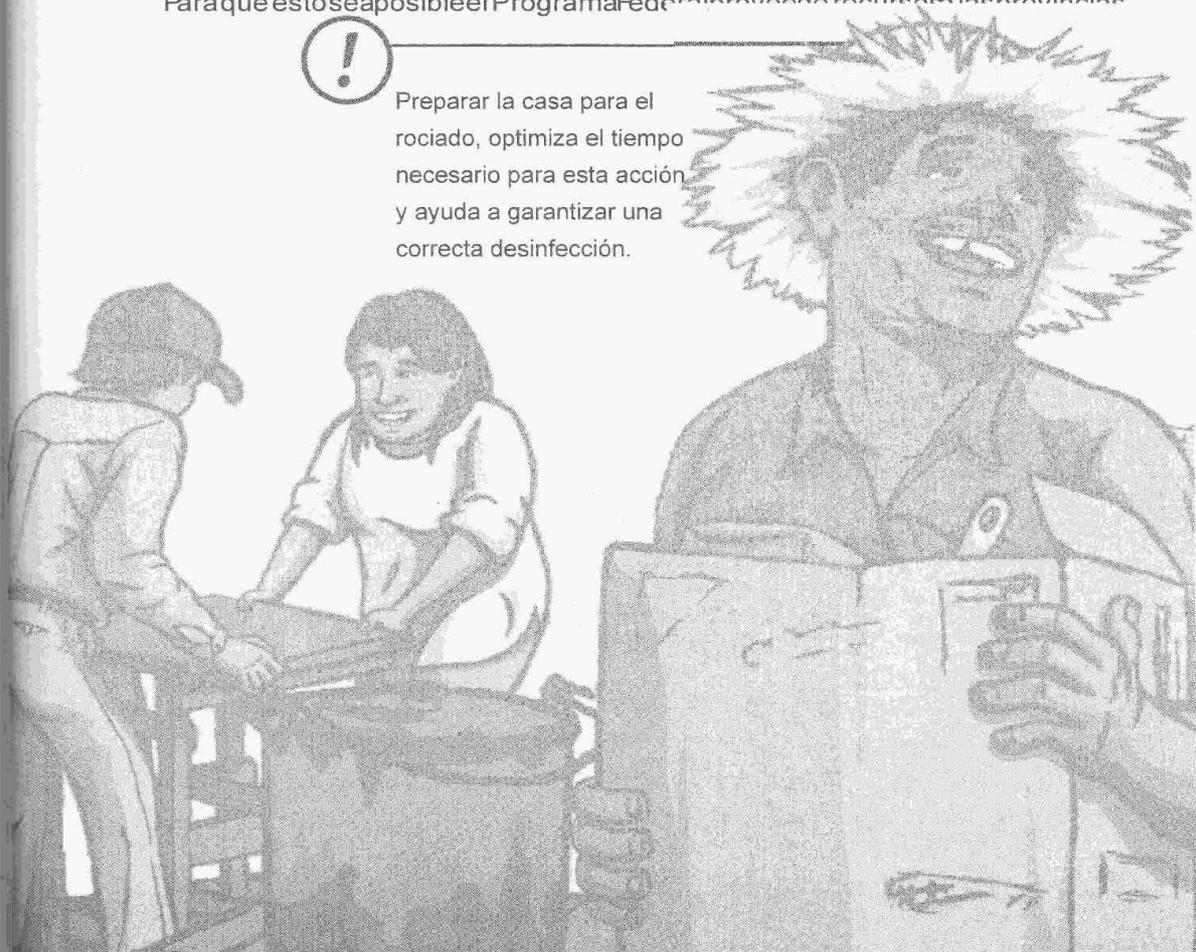
¿Quién debe aplicar el insecticida para tratar las casas?

En cada provincia existe un Programa Provincial de Control del Chagas. Estos programas deben garantizar la distribución de: INSECTICIDAS para combatir a las vinchucas, insumos necesarios para realizar los ANÁLISIS de Chagas y MEDICAMENTOS específicos para Chagas.

Para que esto sea posible el Programa Federal provee de recursos a las provincias.



Preparar la casa para el rociado, optimiza el tiempo necesario para esta acción y ayuda a garantizar una correcta desinfección.





¿Cómo se prepara la vivienda para el rociado con insecticidas?

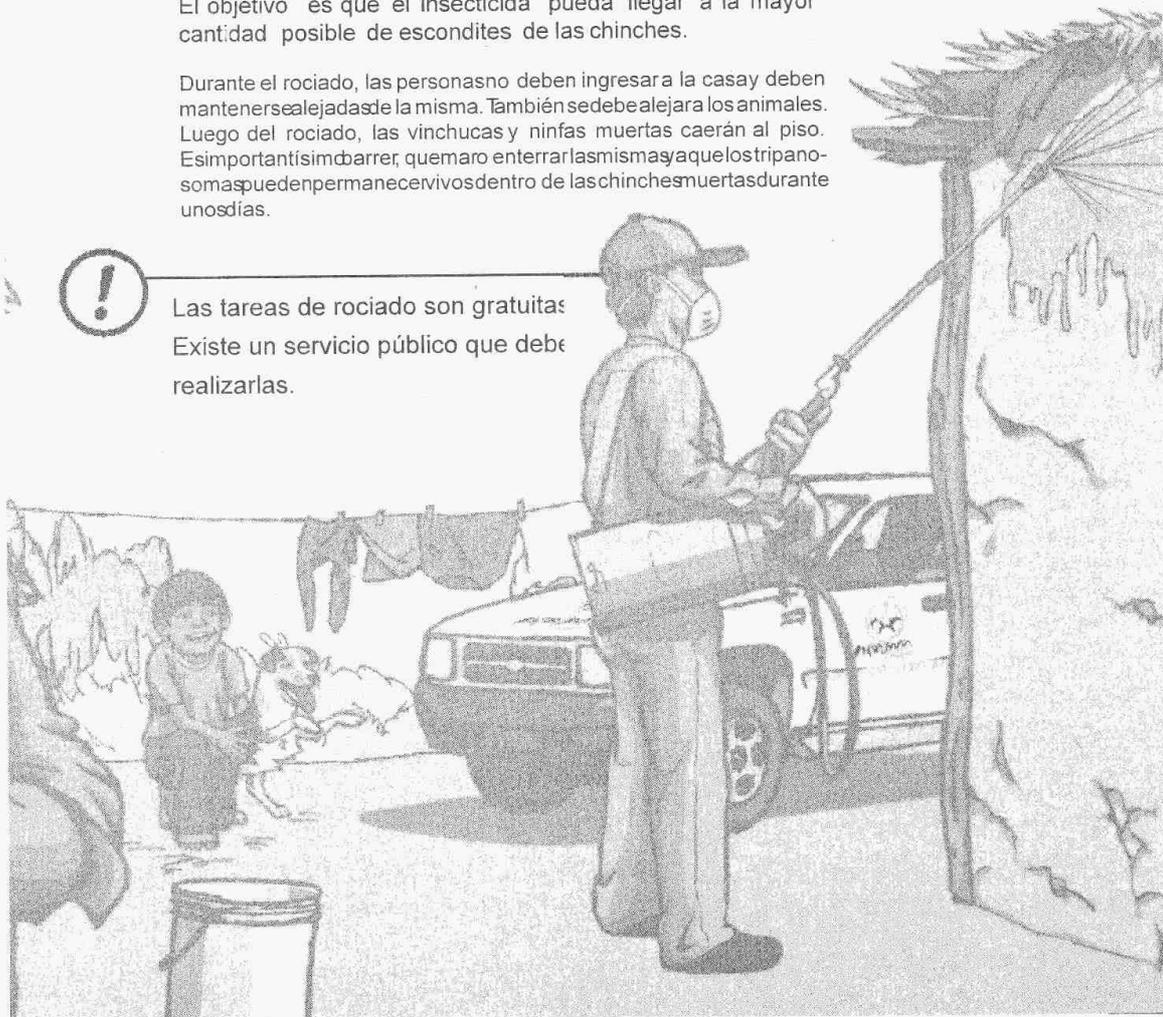
- ✓ Sacar alimentos y elementos de cocina de la vivienda (no deben entrar en contacto con el insecticida).
- ✓ Descolgar cuadros, adornos y todo lo que esté colocado en las paredes, tratando de que las mismas queden libres para facilitar el rociado.
- ✓ Vaciar cajas, alacenas y armarios.
- ✓ Ventilar la ropa.

El objetivo es que el insecticida pueda llegar a la mayor cantidad posible de escondites de las chinches.

Durante el rociado, las personas no deben ingresar a la casa y deben mantenerse alejadas de la misma. También se debe alejar a los animales. Luego del rociado, las vinchucas y ninfas muertas caerán al piso. Es importantísimo barrer, quemar o enterrar las mismas y a los tripanosomas pueden permanecer vivos dentro de las chinches muertas durante unos días.



Las tareas de rociado son gratuitas. Existe un servicio público que debe realizarlas.



10

ACCIONES CONJUNTAS

Uno de los principales desafíos para lograr avances en el control del Chagas es involucrar en las acciones a las propias comunidades afectadas, generando también espacios de escucha para conocer qué piensan y qué tienen para decir al respecto los habitantes de las regiones endémicas, rescatando los saberes locales o populares, para que la prevención pueda tener un sustento sólido.



¿Qué acciones están en manos de la comunidad?

- ✓ Revisar frecuentemente las viviendas y sus alrededores para detectar la presencia de vinchucas. Es importante recordar que las vinchucas dejan manchas de materia fecal en las paredes, que son claramente identificables.
- ✓ Frente a la presencia de chinches o rastros (huevos, pelechos o materia fecal), solicitar el rociado.
- ✓ En caso de presentarse síntomas, concurrir rápidamente al centro de salud más cercano.
- ✓ Llevar al médico al niño que presente fiebre, hinchazón en un ojo, diarrea o resfrío.

Es importante contactar a los programas de control de Chagas para realizar consultas sobre el tema y hacer los reclamos necesarios para que cumplan su función.



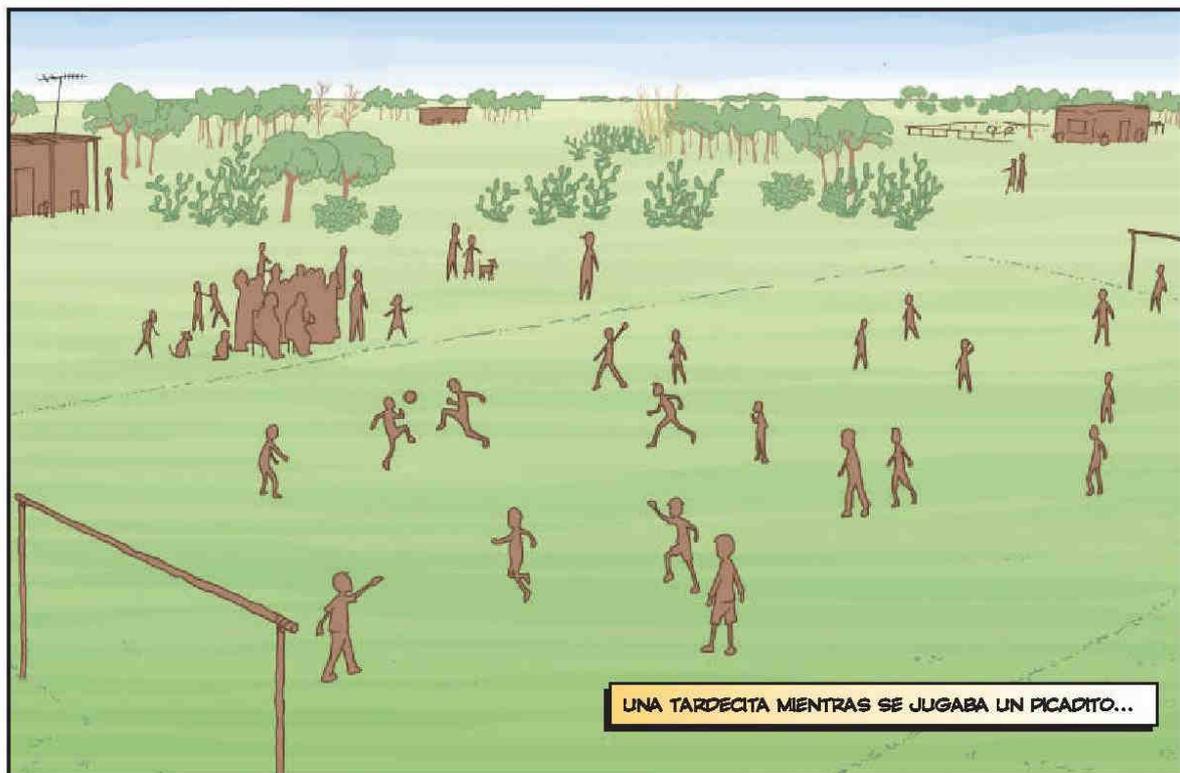
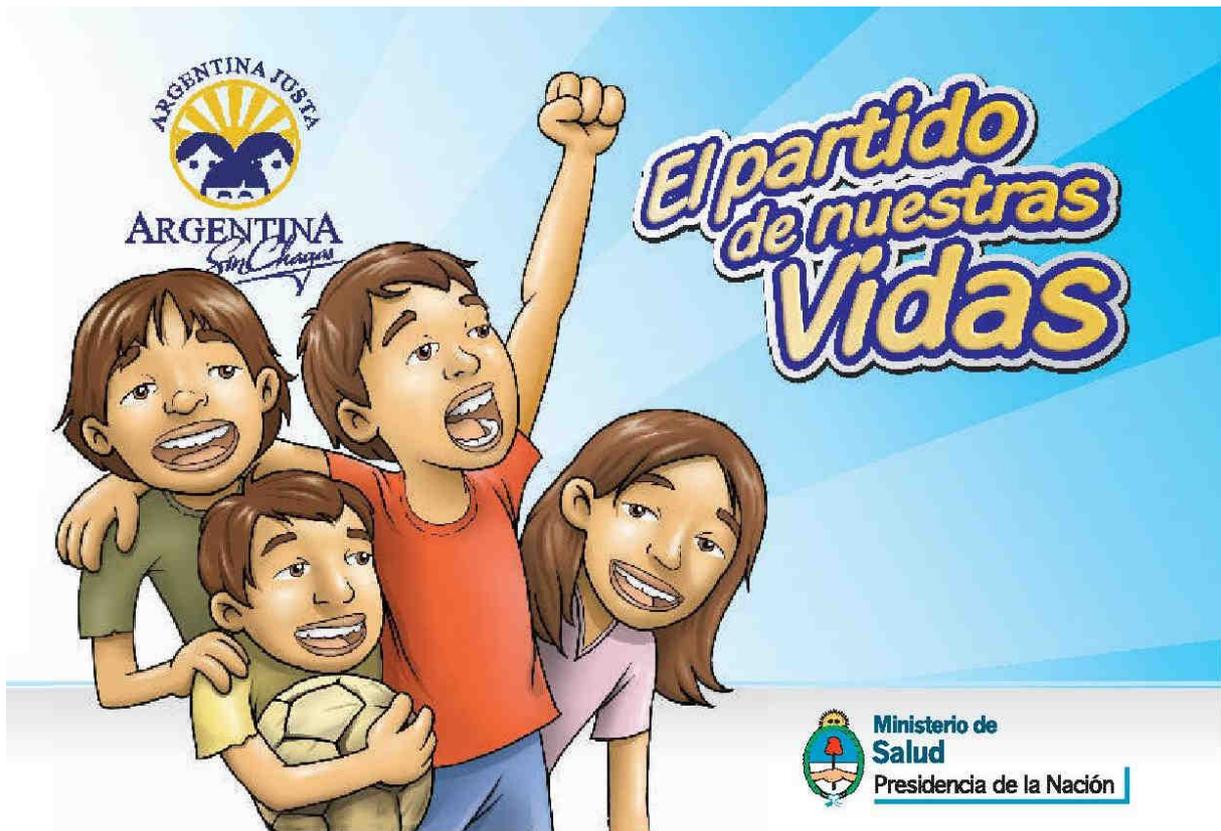
La prevención eficaz de la transmisión del Chagas depende del desarrollo conjunto de acciones cotidianas por parte de la comunidad y del correcto cumplimiento de acciones oficiales por parte del Estado.

PROGRAMA PROVINCIAL DE CHAGAS

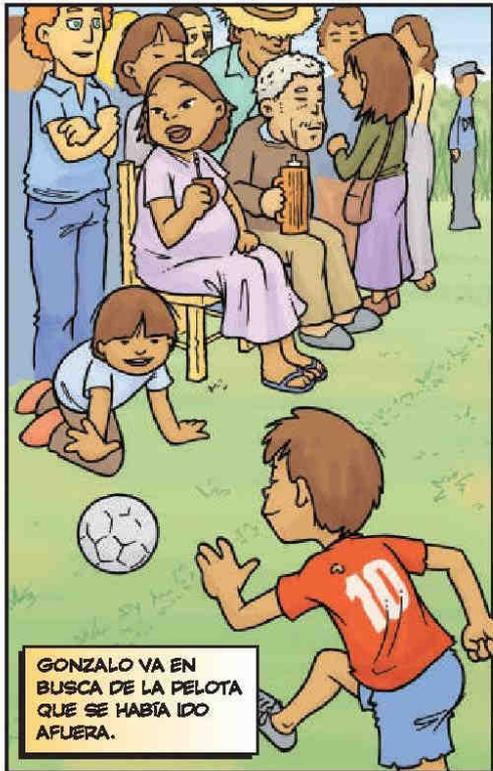
Espacio para completar con los datos de su provincia

PROGRAMA FEDERAL DE CHAGAS

Espacio para completar con los datos de Nación



Annexe 10 : Bande dessinée destinée aux enfants et aux adolescents des communautés exposées au risque de transmission vectorielle.



GONZALO VA EN BUSCA DE LA PELOTA QUE SE HABÍA IDO AFUERA.



ONORIO, ME DIJERON QUE RAMÓN SE FUE A PROBAR A UN CLUB DE LA CIUDAD.

Y LO ACEPTARON NOMÁS!

BUENÍSIMO!



SÍ, PERO EN EL ANÁLISIS DE SANGRE QUE LE HICIERON LE ENCONTRARON CHAGAS.

¿QUE... NO PUEDE JUGAR MÁS A LA PELOTA?

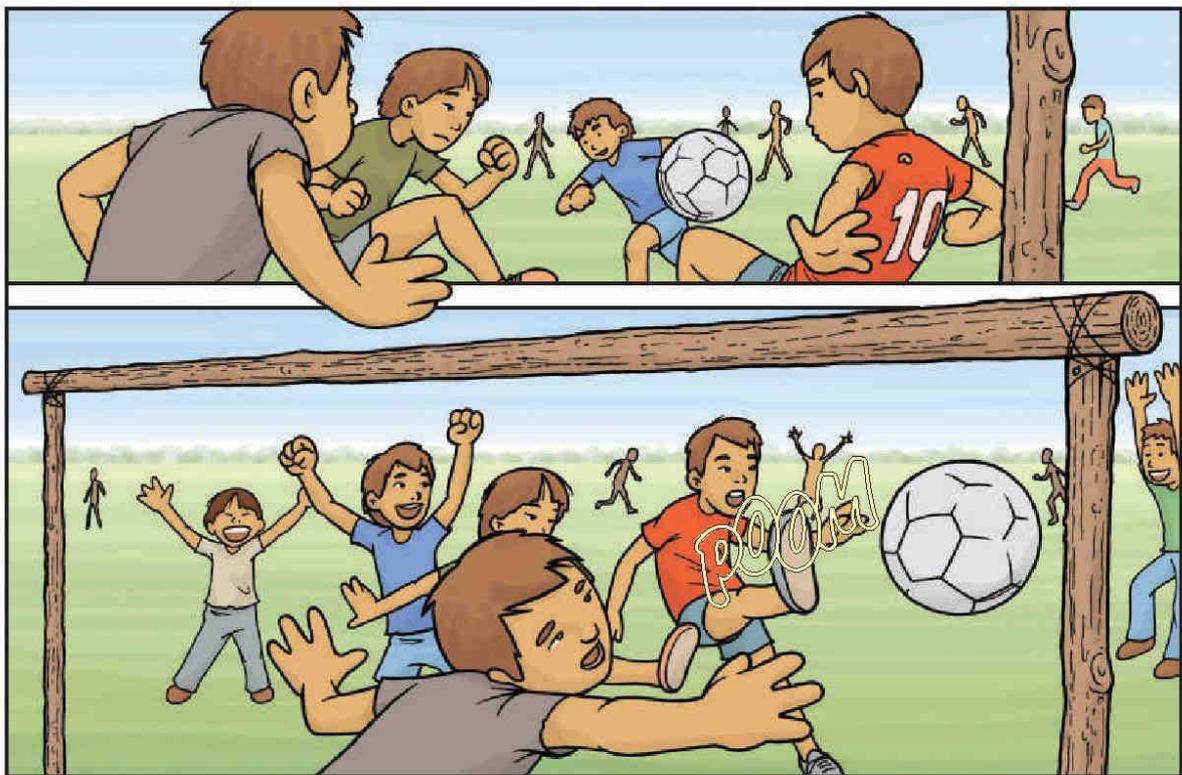
CLARO QUE PUEDE, RAMÓN VA A JUGAR EL REGIONAL.

Y VA A JUGAR UN PARTIDO MÁS GRANDE TODAVÍA GANÁNDOLE AL CHAGAS.













Sugerencias
para
Trabajar
en el
Aula

Enfermedad de Chagas

Crocco, L.
De Longui, A.
Catalá, S.



Annexe 11 : Guide destiné aux instituteurs afin qu'ils mettent en place à l'école des activités ludiques d'information et de prévention sur la maladie de Chagas.

Vu, le Président du jury,

Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,

Patrice LE PAPE

Vu, le Directeur de l'UFR,

Alain PINEAU

Nom - Prénom : LÉCUYER Romain.
Titre de la thèse : La maladie de Chagas en Argentine : une expérience en zone de transmission.

Résumé de la thèse :

La maladie de Chagas est une infection due au protozoaire *Trypanosoma cruzi* dont souffrent environ 10 millions de personnes dans le monde. Cette affection tristement emblématique du continent latinoaméricain est sans nul doute l'archétype des maladies négligées. Il existe une centaine d'espèces de triatomés, insectes hématophages vecteurs du parasite, parmi lesquelles certaines se sont adaptées à l'habitat humain primitif suite à un long processus de spéciation ayant commencé il y a plusieurs milliers d'années, et expliquant l'étendue géographique immense de cette endémie liée à la précarité. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif efficace pour ces millions de malades, ni de vaccin pour les populations exposées au vecteur de cette parasitose. La seule méthode de prophylaxie existante est l'éradication des triatomés par des campagnes insecticides afin d'endiguer la transmission vectorielle de la maladie. La principale espèce de triatome vectrice de *Trypanosoma cruzi* en Argentine est *Triatoma infestans*, et les premières mesures d'éradication de ce vecteur datent déjà des années 50. À l'aube du XXI^{ème} siècle, la transmission vectorielle n'est toujours pas interrompue dans certaines régions d'Argentine. Dans ce pays fédéral, les divers contextes provinciaux créent différents scénarios épidémiologiques qui complexifient davantage l'élaboration d'une stratégie nationale adaptée à ces situations variées. L'externat en pharmacie que j'ai effectué à Buenos Aires de juin à août 2011 m'a donné l'opportunité de rencontrer des personnalités impliquées à différents niveaux dans la lutte contre la maladie de Chagas, et marqua le début d'un voyage qui me permit d'appréhender les phénomènes sociaux, culturels, politiques, et environnementaux expliquant la persistance de la transmission vectorielle de *Trypanosoma cruzi* et l'échec du plan national pour contrôler cette maladie.

148 références bibliographiques.

Mots clefs :

Maladie de Chagas	Argentine	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>Triatoma infestans</i>	Transmission vectorielle	Épidémiologie

Jury : Président : Monsieur le Professeur Alain PINEAU
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Patrice LE PAPE
Membres : Madame Nidia ALVAREZ - RUEDA, Maître de Conférence
Monsieur Laurent BRUTUS, Docteur en Médecine

Adresse de l'auteur : 17, rue de l'adjutant Chotard
56000 VANNES.