SUR LE MÉCANISME DE LA TRANSMISSION DE LA MALADIE DE CHAGAS

Par F. A. CARDOSO

Depuis que Carlos Chagas, en 1909, a décrit la maladie qui, à juste titre, porte son nom, celle-ci a été étudiée sous tous ses aspects. Malgré la quantité de contributions expérimentales, plusieurs questions cliniques et épidémiologiques n'ont pas encore été résolues d'une façon satisfaisante. Parmi celles-ci se trouve l'important problème du mécanisme de la transmission naturelle de la maladie, de l'insecte vecteur à l'homme.

Jusqu'à présent, deux hypothèses ont été proposées pour expliquer le mode de contamination de l'homme : celle de Chagas, suivant laquelle la transmission se ferait par la piqûre de l'insecte et celle de Brumpt, qui admet, comme voie de pénétration, les muqueuses, les égratignures ou même la peau intacte.

La littérature publiée sur ce sujet renferme des expériences qui viennent à l'appui de l'une ou de l'autre des deux hypothèses.

1. TENTATIVES DE TRANSMISSION PAR PIQÛRE

A. Expériences avec résultat positif. — La première inoculation de la maladie à un animal de laboratoire a été faite par Oswaldo Cruz (1) qui a réussi la transmission à un singe de l'espèce *Callithrix penicillata* en le faisant piquer par des *Triatoma megista* infectés avec le flagellé qui avait été observé pour la première fois, peu de temps auparavant, par C. Chagas.

Chagas (1909), en employant des larves infectées de *Triatoma megista* provenant du laboratoire, a obtenu, dans deux séries d'expériences, la transmission de la maladie aux cobayes, par piqûre.

Magarinos Torres (1913, 1915), dans 18 essais de transmission par piqûre aux chats, « ouistitis » et cobayes, a obtenu 3 résultats positifs. Deux chats et un cobaye, qui avaient été piqués par

(1) Cité par Chagas (1909, p. 160).

des larves, des nymphes et des adultes de *Triatoma megista* infectés, ont contracté la maladie.

Mühlens, Dios, Petrocchi et Zuccarini (1925) ont obtenu des résultats positifs de transmission par piqûre au cobaye et à la souris ; selon ces auteurs, la contamination par des déjections a été impossible.

Clark et Dunn (1932) ont réussi à infecter 7 cobayes en nourrissant sur eux des *Triatoma geniculata* infectés ; ils n'ont pas pu cependant déterminer si les infections avaient été causées par les piqûres ou par les déjections.

De toutes ces expériences, seules celles de Magarinos Torres restent à l'abri de la critique ; en effet, l'auteur a pris des précautions, selon lui suffisantes, pour éviter toute possibilité que des déjections de triatomes, émises pendant la piqûre ou peu après, tombent sur la peau ou les muqueuses de l'animal et viennent ainsi fausser les résultats des expériences.

B. Expériences avec résultat négatif. — De nombreux auteurs ont échoué dans les tentatives de transmission de la maladie par piqûre.

Brumpt et da Silva (1912) n'ont pas pu obtenir la transmission par la piqûre, au chien et au cobaye. Brumpt (1912) n'a pas pu transmettre la maladie au *Cercopithecus ruber*, par la piqûre de *Triatoma megista* infectés.

Niño (1929) n'a pas pu obtenir l'infection du cobaye par la piqûre de *Triatoma infestans* infectés.

Dias (1932, 1934) n'a pas réussi à transmettre le virus en faisant piquer 14 cobayes par 104 *Triatoma megista* infectés.

De même, Kofoid et Donat (1933, 1933) ont obtenu toujours des résultats négatifs.

E. Chagas (1935) n'a pas réussi à transmettre la maladie à un volontaire, en le faisant piquer par des *Triatoma megista* infectés.

2. EXPÉRIENCES DE TRANSMISSION

EN PARTANT DES DÉJECTIONS DE TRIATOMES INFECTIONNÉS

Brumpt, à la suite d'observations expérimentales, a émis l'hypothèse que la transmission de la maladie se faisait par les déjections des triatomes infectés et non par les piqûres. Cette opinion a été admise ensuite par de nombreux expérimentateurs.

La contamination par les déjections infectées a été obtenue expérimentalement à travers les muqueuses et la peau intacte.

A. Par les muqueuses. — Brumpt (1912) a obtenu l'infection d'un *Cercopithecus ruber* en déposant les déjections de triatomes infectés sur le globe oculaire.

Nattan-Larrier (1921) a pu transmettre l'infection aux souris à travers les muqueuses vulvo-vaginales et les voies digestives supérieures et échoua quant aux muqueuses conjonctivale et rectale. Cet auteur a travaillé, non pas avec des déjections de triatome, mais avec du sang riche en *Trypanosoma cruzi*.

Niño (1929) a transmis la maladie au cobaye par la muqueuse conjonctivale au moyen des déjections.

Dias (1933, 1934) a réussi à inoculer de même, avec des déjections, 3 cobayes par la muqueuse oculaire et une souris par la muqueuse digestive, sans avoir eu d'expériences négatives.

Kofoïd et Donat (1933) ont obtenu la contamination du *Rattus norvegicus* par la pénétration du virus des déjections à travers les muqueuses intactes.

E. Chagas (1935), en déposant des déjections de triatomes infectés sur la conjonctive oculaire, a réussi à transmettre la maladie à un volontaire.

B. Par la peau intacte. — Brumpt (1912) a obtenu un résultat négatif en essayant de transmettre la maladie au singe et au rat, à travers la peau saine, mais il a réussi plus tard à infecter par cette voie une souris sur 11, qui étaient maintenues dans une atmosphère humide, pendant 3 heures, pour éviter la dessiccation des déjections (1913).

Mayer et da Rocha-Lima (1) n'ont pas obtenu le passage du virus à travers la peau intacte. De même, Nattan-Larrier (1921), en travaillant avec des formes sanguicoles de *Trypanosoma cruzi*.

Kofoïd a obtenu l'inoculation à travers la peau de l'oreille.

Dias (1932, 1934) a obtenu l'infection à travers la peau intacte de 4 cobayes et de 5 souris avec 2 résultats négatifs sur le cobaye et un sur la souris, sans avoir cherché à empêcher la dessiccation des déjections.

E. Chagas (1935) n'a pas pu infecter un individu en déposant des déjections infectées sur la peau saine.

Les travaux cités constituent la contribution expérimentale sur le sujet ; les conclusions ne sont pas concordantes. De là le fait que certains auteurs adoptent une opinion éclectique, en reconnaissant pourtant que l'un des deux mécanismes est le plus fréquent

(1) Cités par Dias (1934).

et le plus important. Parmi ces auteurs, nous citerons Wenyon (1926), Reichenow (1928), Chagas, Villela e Rocha-Lima (1929) (2).

Nous avons répété ces expériences en nous plaçant dans d'aussi bonnes conditions que possible.

Dans toutes les expériences, nous avons utilisé la souris ; comme on le sait, c'est un animal assez sensible au *Trypanosoma cruzi*, malgré le fait que la maladie se présente en général chez lui d'une façon bénigne.

Le virus que nous avons employé, assez actif, est un virus d'origine brésilienne, conservé au laboratoire du Prof. E. Brumpt. Dans des expériences préliminaires, nous avons établi que la période d'incubation pour la souris allait d'un minimum de six jours au maximum de 18 jours.

Nos triatomes appartenaient à l'espèce *Triatoma infestans*, probablement la plus répandue en Amérique du Sud. Les insectes, nymphes et adultes, étaient nés au laboratoire et non infectés. Nous les avons infectés le 10 février en leur faisant piquer des souris très infectées.

EXPÉRIENCES

1^{re} série. Tentatives de transmission à travers les muqueuses intactes. — Nous avons utilisé des déjections fraîches de *Triatoma infestans* infectés, présentant en moyenne 8 trypanosomes métacycliques par champ (objectif 4 $\times$ oculaire 9).

SOURIS	VOIE	DATE	RÉSULTAT
Témoin	Intra-péritonéale	12-III	Positif le 22-III
1	Muqueuse oculaire	» »	— 22-III
2	—	» »	— 23-III
3	—	» »	— 23-III
4	—	» »	— 26-III
5	Muqueuse vaginale	» »	— 23-III
6	—	» »	Négatif jusqu'au 12-IV
7	Muqueuse buccale	» »	Positif le 22-III
8	—	» »	— 24-III
9	Muqueuse rectale	» »	— 25-III
10	—	» »	Négatif jusqu'au 12-IV

(2) Cité par Hoare (1934).

2^e série. Tentatives de transmission à travers la peau intacte.

— Nous déposons une goutte de déjections de triatomés qui contenaient à peu près 5 trypanosomes par champ (oculaire 9 × objectif 4) sur la peau de l'abdomen de la souris, immobilisée sur le dos, sans chercher à empêcher la dessiccation des déjections.

SOURIS	VOIE	DATE	RÉSULTAT
Témoin	Intra-péritonéale	24-III	Positif le 4-IV
1	Peau intacte	» »	Négatif jusqu'au 24-IV
2	—	» »	—
3	—	» »	—
4	—	» »	—
5	—	» »	—
6	—	» »	—
7	—	» »	—
8	—	» »	—
9	—	» »	—
10	—	» »	—

3^e série. Tentatives de transmission à travers la peau scarifiée. — La technique suivie a été la même, avec la seule différence que nous scarifions légèrement la peau avec une aiguille à l'endroit où la déjection a été déposée.

SOURIS	VOIE	DATE	RÉSULTAT
Témoin	Intra-péritonéale	24-III	Positif le 3-IV
1	Peau scarifiée	» »	— 5-IV
2	—	» »	— 5-IV
3	—	» »	— 6-IV
4	—	» »	— 6-IV
5	—	» »	— 6-IV
6	—	» »	— 7-IV
7	—	» »	— 7-IV
8	—	» »	— 7-IV
9	—	» »	— 7-IV
10	—	» »	— 7-IV

4^e série. Tentatives de transmission par piqûre. — Nous avons employé des nymphes et des adultes de *Triatoma infestans* provenant du laboratoire et infectés un mois auparavant par piqûre sur des souris malades. Nous nous sommes assuré que tous avaient été

TABLEAU A

SOURIS	DATE	RÉSULTAT
Témoin (inoc. intrapérit.) ...	12 - III	Positif le 23-III — 25-III Négatif jusqu'au 12-IV
1.....	» »	—
2.....	» »	—
3.....	» »	—
4.....	» »	—
5.....	» »	—
6.....	» »	—
7.....	» »	—
8.....	» »	—
9.....	» »	—
10.....	» »	—

TABLEAU B

Nous avons répété l'expérience avec les mêmes triatomes.

SOURIS	DATE	RÉSULTAT
Témoin (inoc. intrapérit.) ...	14 - IV	Positif le 28-IV Négatif jusqu'au 14-V
1.....	» »	—
2.....	» »	—
3.....	» »	—
4.....	» »	—
5.....	» »	—
6.....	» »	—
7.....	» »	—
8.....	» »	—
9.....	» »	—
10.....	» »	—

infectés. L'examen des déjections a montré de nombreuses formes métacycliques.

Nous avons voulu écarter complètement la possibilité de contamination des souris par les déjections des triatomes ; cette cause d'erreur a été, jusqu'à présent, la plus fréquemment attribuée aux expérimentateurs qui nous ont précédé. Nous avons donc employé le dispositif suivant qui nous a été proposé par le Prof. Brumpt.

La souris était immobilisée sur le dos sur une planchette. La planchette était placée sur deux supports, retournée de façon que la souris ait l'abdomen en-dessous. On plaçait ensuite verticalement le tube qui contenait le triatome de façon que son ouverture soit bouchée par l'abdomen de la souris. Le tube, de petit diamètre pour ne pas permettre au triatome de se retourner, contenait un rectangle de carton pour lui servir de point d'appui pendant qu'il piquait. Les déjections émises pendant ou après la piqure tombaient sur le carton ou dans le fond du tube et d'aucune façon ne pouvaient venir en contact avec la peau de l'animal.

5^e série. Dissection des triatomes. — Nous avons disséqué les 10 triatomes qui ont servi aux expériences précédentes.

Dans leurs glandes salivaires, isolées et écrasées entre lame et lamelle, nous n'avons pu déceler au microscope la présence d'aucune forme évolutive de trypanosomes. Par contre, les selles de l'ampoule rectale de tous nos insectes contenaient d'abondantes formes métacycliques.

Chaque estomac, isolé et broyé, a été inoculé à une souris. Aucune de ces souris n'a été infectée, tandis que, dans le sang du témoin inoculé avec des selles, on a eu des trypanosomes au treizième jour de l'inoculation.

Discussion. — Dans nos expériences, nous avons réussi à transmettre le *Trypanosoma cruzi* à la souris, dans un pourcentage élevé de cas (8 sur 10), en déposant des déjections infectées sur les muqueuses intactes, tandis que nous avons toujours échoué dans la transmission par la peau intacte. Nous avons obtenu 10 résultats positifs sur 10 dans les tentatives de transmission à travers la peau scarifiée.

Dans les tentatives de transmission par piqure, nous avons eu un résultat positif sur 20. Nous voulons attirer l'attention sur la rareté de ce mécanisme, puisque sur 10 triatomes, tous infectés, un seul a réussi à transmettre le virus par piqure. Cette transmission n'a pas été vérifiée par une deuxième série d'expériences

où nous avons employé les mêmes triatomes qui avaient servi précédemment.

La dissection des triatomes nous a montré qu'il n'y avait pas de trypanosomes dans leurs glandes salivaires. D'autre part, l'inoculation des estomacs isolés a été négative. Cette inoculation n'ayant pas été faite au moment même de la première série d'expériences dans laquelle nous avons observé un résultat positif, nous ne pouvons pas éloigner l'hypothèse suivante : ce résultat positif aurait pu être la conséquence de la régurgitation, lors de la succion, par le triatome, de formes infectantes de *Trypanosoma cruzi* survivant dans l'estomac de l'insecte depuis le dernier repas infectant. C'est l'explication proposée par Dias et qui nous paraît assez plausible.

En transposant les résultats de nos expériences au cas de la transmission naturelle de la maladie à l'homme, nous devons tenir compte de la rareté de la transmission par piqûre, comparée à la facilité et à la fréquence de la transmission à travers les muqueuses et la peau scarifiée.

Bien que les deux mécanismes soient possibles, à notre avis, nous devons considérer la transmission par piqûre comme exceptionnelle et la transmission par les muqueuses ou la peau scarifiée comme de beaucoup la plus fréquente.

D'autres faits épidémiologiques et cliniques, de même que la biologie de l'insecte vecteur viennent à l'appui de cette hypothèse. Nous ne les discutons pas ici pour ne pas sortir du terrain expérimental sur lequel nous nous sommes placé.

RÉSUMÉ

1° La transmission par les muqueuses intactes et par la peau scarifiée est possible et réussit dans un grand pourcentage : 8 sur 10 dans le premier cas et 10 sur 10 dans le second.

2° Nous n'avons pas réussi dans 10 tentatives de transmission par la peau intacte.

3° La transmission par piqûre est possible bien que très rare (1 sur 20).

BIBLIOGRAPHIE

- BRUMPT (E.). — Pénétration du *Schizotrypanum cruzi* à travers la muqueuse oculaire saine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, V, 1912, p. 724-725.
- Immunité partielle dans les infections à *Trypanosoma cruzi*. Transmission de ce trypanosome par *Cimex rotundatus*. Rôle régulateur des hôtes intermédiaires. Passage à travers la peau. *Bull. Soc. Path. Exot.*, VI, 1913, p. 173-177.

- Maladie de C. Chagas au Brésil. Mode de transmission, origine. Conditions qui déterminent sa répartition actuelle. *Bull. Acad. de Médecine*, LXXXI, 1919, p. 251-253.
- BRUMPT (E.) et PIRAJÁ DA SILVA. — Existence du *Schizotrypanum cruzi* Chagas 1909 à Bahia (Matta de São João), Biologie du *Conorhinus megistus*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, V, 1912, p. 22-26.
- CHAGAS (C.). — Nova Tripanozomiase humana. *Mem. Inst. Osw. Cruz.*, I, 1909, p. 159-218.
- CHAGAS (E.). — L'infection expérimentale chez l'homme par le *Schizotrypanum cruzi*. *C.R. Soc. Biol.*, CXVIII, 1935, p. 290-292.
- Infection expérimentale par le *Schizotrypanum cruzi* chez l'homme. *C.R. Soc. Biol.*, CXVIII, 1935, p. 718.
- CLARK (H. C.) et DUNN (L. H.). — Experimental studies on Chagas disease in Panama. *Amer. J. of trop. Med.*, XII, 1932, p. 49-77.
- DIAS (E.). — Expériences sur la transmission du *Trypanosoma cruzi* de l'insecte au vertébré. *C.R. Soc. Biol.*, CXI, 1932, p. 490-492.
- Estudos sobre o *Schizotrypanum cruzi*. *Mem. Inst. O. Cruz.*, XXVIII, 1934, p. 1-110.
- HOARE (C. A.). — The transmission of Chagas disease. A critical review. *Trop. Dis. Bull.*, XXXI, 1934, p. 757-762.
- KOFOID (C. A.). — American trypanosomiasis. The northward extension of brazilian trypanosomiasis or Chagas disease among mammals in California. 5th *Pacific Science Congress*, 1933, p. 3075-3078.
- KOFOID (C. A.) et DONAT (F.). — The experimental transfer of *Trypanosoma cruzi* from naturally infected *Triatoma protracta* to mammals in California. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXVI, 1933, p. 257.
- South American trypanosomiasis of the human type. Occurrence in mammals in the United States. *California and Western Medicine*, XXXVIII, 1933.
- Experimental infection with *Trypanosoma cruzi* from intestine of Cone-nose bug *Triatoma protracta*. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, XXX, 1933, p. 489-491.
- MAGARINOS TORRES. — Molestia de Carlos Chagas. Transmissão do *Trypanosoma cruzi* pela picada do *Triatoma megista* (Nota preliminar). *Brasil medico*, XXVII, 1913, p. 321.
- Alguns fatos que interessam á epidemiologia da molestia de Chagas. *Mem. Inst. O. Cruz.*, VII, 1915, p. 120-138.
- MÜHLENS (P.), DIOS (R.), PETROCCHI (J.) et ZUCCARINI (J.). — Trypanosomiasis humana. *Rev. Inst. Bact. Buenos-Aires*, IV, 1925, p. 290-323.
- NATTAN-LARRIER (L.). — Infections à trypanosomes et voies de pénétration des virus. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XIV, 1921, p. 537.
- Niño (F.). — *Contribucion al estudio de la enfermedad de Chagas o trypanosomiasis americana en la Republica Argentina*. Buenos-Aires, Imprenta de la Universidad, 1929.

Institut de parasitologie de la Faculté de médecine de Paris
(Directeur : Prof. E. Brumpt).