

L'intérêt de la Triplette IgM dans le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale

Mohammed Meftah

▶ **To cite this version:**

Mohammed Meftah. L'intérêt de la Triplette IgM dans le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02095573

HAL Id: dumas-02095573

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02095573

Submitted on 10 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

L'intérêt de la Triplette IgM dans le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 27 Novembre 2018

Par Monsieur Mohammed MEFTAH

Né le 29 juin 1982 à Oran (ALGERIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard	**Président**
Monsieur le Professeur RANQUE Stéphane	**Assesseur**
Madame le Docteur (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie	**Directeur**
Madame le Docteur GARCIA Patricia	**Assesseur**
Madame le Docteur (MCU-PH) AHERFI Sarah	**Assesseur**

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

L'intérêt de la Triplette IgM dans le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 27 Novembre 2018

Par Monsieur Mohammed MEFTAH

Né le 29 juin 1982 à Oran (ALGERIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard	**Président**
Monsieur le Professeur RANQUE Stéphane	**Assesseur**
Madame le Docteur (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie	**Directeur**
Madame le Docteur GARCIA Patricia	**Assesseur**
Madame le Docteur (MCU-PH) AHERFI Sarah	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Etudes : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Véronique VITTON
* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :
* Communication : Laetitia DELOUIS
* Examens : Caroline MOUTTET
* Logistique : Joëlle FRAVEGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy

CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger
FIECHI Marius

MM FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs — DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs — MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs — O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs — P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs — C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président — F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs — A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs — H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur — W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs — S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs — E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs — D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs — P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs — M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur — T. MARRIE (Canada)
Sir — G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur — M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur — L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur — A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur — S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
DESSI Patrick
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain Surnombre
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRILLO Jean-Marie Surnombre
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
MATONTI Frédéric
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE *A TEMPS PARTIEL*

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VALLI Marc
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury,

***A Monsieur le Professeur Pierre Edouard FOURNIER**,*

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et de juger mon travail. Pour avoir dispensé les quelques cours enrichissants auxquels j'ai assisté pendant mes semestres en Microbiologie. Soyez assuré de ma plus profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Stéphane RANQUE,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse et de juger mon travail. Merci pour ta formation éclairée en mycologie lors de mon passage en parasitologie et ton encadrement bienveillant.

***A Madame le Docteur Coralie L'OLLIVIER**,*

Merci infiniment de m'avoir proposé ce travail avec toi, Je n'aurai pas assez de place sur ces quelques lignes pour t'exprimer ma plus profonde reconnaissance pour ton soutien permanent durant toute l'année passée à l'IHU, tu m'as suivi avec obstination et toujours aidé avec la pertinence et la rigueur qui te caractérisent, tu as su me motiver et me remonter le moral dans les périodes difficiles, et tout ça avec le sourire. Par la rédaction de cette thèse, j'ai beaucoup appris sur la toxoplasmose et je t'en suis très reconnaissant.

A Madame le Docteur Patricia GARCIA,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Et de m'apporter un jugement éclairé, fruit de votre expérience en pediatrie.Veuillez croire en mes remerciements les plus sincères.

***A Madame le Docteur Sarah AHERFI*.**

Nous nous sommes connu au début de l'internat lors de mon passage aux rickettsies, tu as su me rassurer et me motiver. Tu as accepté de faire partie de ce jury, de juger mon travail et je t'en suis reconnaissant. Merci pour ta gentillesse et tes qualités, aussi bien humaines que professionnelles.

Mes remerciements et ma profonde considération à mes maitres de la discipline de Microbiologie, Monsieur le professeur Didier RAOULT et Monsieur le Professeur Michel DRANCOURT.

Je tiens à remercier : le Professeur Philippe COLSON, Docteur Christine ZANDOTTI, Docteur Leatitia NINOVE, Docteur Carole CASSAGNE, mes chefs de microbiologie : Docteur Frederique GOURRIET, Docteur Gregory DUBOURG et Docteur Jean Paul CASALTA. Merci pour votre encadrement et votre formation pendant ces années d'internat passées à l'IHU.

Je dédie cette thèse,

A mon père Mustapha, ta présence me manquera à jamais, tu m'as inculqué le sens du travail, du mérite et de l'effort. A jamais ton décès a changé ma vie, Tu m'as tant donné et tant appris. Puisse cette thèse t'apporter le couronnement des sacrifices consentis, tu vivras toujours dans mon cœur.

A maman Fadda, tu as toujours été là pour moi, Tu as tout sacrifié pour tes enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Merci pour ton soutien indéfectible toutes ces années loin de toi, pour tes encouragements incessants. Tu m'as permis d'entreprendre mes études et ma formation en France au prix de beaucoup de sacrifices et je t'en suis reconnaissant. C'est grâce à toi si j'en suis arrivé là.

A ma tante Nadjette, t'étais si fier de moi que je lisais ça dans chaque regard, t'étais une tante et une grande sœur.., je ne t'oublierai jamais.

A mes sœurs Farah et Fadoua, merci pour votre soutien, votre amour et votre présence à mes côtés.

Je remercie tous les membres de ma famille ; tante Ammaria, Mima zaza, tonton didene, tonton Djamel, tata aicha, tante yamna, oncles, cousins, cousines, celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces dernières années pour achever ma formation,
A la mémoire de mes grands-parents, Papi, Djedou Mohamed et fatna, qui m'aimaient tant. Reposez en paix.

A Zoheir et Mehdi, mes amis d'enfance, d'Oran. On a vécu beaucoup des bons moments ensemble, vous êtes mes exemples. Merci de faire partie de ma vie.

A mes amis lillois, tous ceux sans qui ces années sur les bancs de la fac n'auraient pas été aussi enrichissantes : Miloud, David, Azzeddine, Hichem, Zakaria, habib et Mouadh et tous ceux avec qui j'ai partagé ces années d'externat.

A Bassam(Chirstian), pour tous ces moments qu'on a partagés ensemble depuis qu'on s'est connu un certain mois de novembre 2014. Merci pour ton amitié, ta présence chaleureuse, ton soutien moral que tu m'as apporté.

A Edouard et Omar, Merci pour vos amitiés, pour ces moments qu'on a partagé ensemble. Vos conseils et votre aide si précieuse.

A mes ami(e)s Marseillais, Axelle, Juliette, Foued, Mounir, mes cointernes et futurs confrères : Fatih, Tarek, Mehdi, Florence, Jordan, Chloé, Pauline, Julie, Celia et Noémie, toute la team de la validation : Jean Jacques, Simon, Robin et Thomas.

Des remerciements particuliers à Chaima ZAGHOU, pour le temps que tu m'as consacré à ressortir tous les serums et ton aide précieuse sur les western-blots au détriment des fois de ton travail sur la paillasse de toxo. Merci pour ta bonne humeur, ton sourire et tes encouragements. Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans ton aide.

Je tiens remercier tous les techniciens de l'IHU des différents services (Bactério, viro et parasitologie) ainsi toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la concrétisation de ce travail de thèse.

Sommaire

LISTES DES FIGURES 3
LISTE DES TABLEAUX 4
LISTE DES ABREVIATIONS 5
INTRODUCTION : TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE 6
PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITES SUR LA TOXOPLASMOSE HUMAINE 8
1.1 Historique 9
1.2 Agent pathogène : Toxoplasma gondii 10
1.2.1 Taxonomie 10
1.2.2 Morphologie 10
1.2.3 Le cycle du parasite 13
1.2.4 Les principaux génotypes de *Toxoplasma gondii* 16
1.2.5 Le pouvoir pathogène du Toxoplasma gondii et virulence 17
1.3 Mécanismes immunitaires de la toxoplasmose 18
1.3.2 Particularités de la réponse immunitaire de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé 19
1.3.3 Particularités de la réponse immunitaire chez la femme enceinte 19
1.4 Aspects cliniques de la toxoplasmose 20
1.4.1 Toxoplasmose acquise de l'immunocompétent 20
1.4.2 Toxoplasmose chez un patient à risque immunodéprimé 21
1.4.3 Toxoplasmose chez la femme enceinte non immunisée 24
DEUXIEME PARTIE : TOXOPLASMOSE CONGENITALE 25
2.1 Définition de la toxoplasmose congénitale 26
2.2 Contamination 27
2.2.1 Précoce : Premier semestre 27
2.2.2 Intermédiaire : Deuxième semestre : 27
2.2.3 Tardive : Troisième trimestre 28
2.2.4 Les formes cliniques de la toxoplasmose congénitale 29
2.3 Epidémiologie de la toxoplasmose congénitale 30
2.3.1 Les données du CNR Toxoplasmose en France 30
2.3.2 Incidence de la toxoplasmose congénitale 32

2.4 Programme de dépistage et de diagnostic de la toxoplasmose congénitale en France: 34
2.4.1 Outils de diagnostic de la toxoplasmose congénitale 35
2.4.2 La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion 35
2.4.3 Suivi sérologique mensuel chez la femme non immunisée 38
2.4.4 En cas de séroconversion 38
2.5 Le diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale 39
2.5.1 Le diagnostic prénatal 39
2.5.2 Le diagnostic néonatal 42
2.6 Place du Western Blot comparé dans le diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale : 44

TROISIEME PARTIE : EVALUATION DE L'INTERET DE LA TRIPLETTE D'IgM DANS LE DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE PRENATALE 47

3.1 Objectif de cette étude 48
3.2 Matériels et méthodes 48
3.2.1 Description de la population 48
3.2.2 Méthode 53
3.3 Résultats 54
3.3.1 Evaluation de la triplette IgM maternelle dans le diagnostic néonatal de la toxoplasmose congénitale maternelle 54
3.3.2 Évaluation de la triplette IgM maternelle dans le diagnostic prénatal (DPN) de la toxoplasmose congénitale 57
3.4 Discussion 62
3.5 Conclusion 69

ANNEXE 70

BIBLIOGRAPHIE 76

LISTES DES FIGURES

Figure 1 - Ctenodactylus gondii 9
Figure 2 - Frottis de moelle osseuse : Toxoplasma gondii, tachyzoïtes, 6–8 µm colorés en MGG (× 1 000) d'après ANOFEL..... 11
Figure 3 - Kyste de T. gondii, contenant plusieurs centaines de bradyzoïtes, dans le cerveau d'une souris infestée à partir d'une souche d'origine humaine [6] 12
Figure 4 - Selles de chat : oocystes de Toxoplasma gondii sporulés (x400) d'après ANOFEL.. 13
Figure 5 - Cycle évolutif de Toxoplasma gondii (Dubey et al.,1998) 15
Figure 6 - Répartition des différents génotypes en France en 2016 (Ajzenberg et al.,2016).. 17
Figure 7 - Image d'IRM de toxoplasmose cérébrale d'après (Derouin et Al.. 2005) 22
Figure 8 - Image au F.O d'une choriorétinite chez un patient VIH (Derouin et Al.. 2005) 23
Figure 9 - Risque d'infection fœtale en fonction de la date de gestation au moment de la séroconversion maternelle (Kieffer et al., 2013)..... 28
Figure 10 - Risque de lésions cérébrales (ligne pleine) et oculaires (ligne en pointillés) en fonction de la date de gestation au moment de la séroconversion maternelle (Kieffer et al., 2013)..... 28
Figure 11- Fréquence des formes symptomatiques chez les nouveaux nés atteints de TC entre 2007-2016 [53] 30
Figure 12 - Nombre de cas de toxoplasmose recensée par le CNR de 2007-2016 [53] 31
Figure 13 - Nombre de cas de toxoplasmose congénitale recensée par le CNR en 2016..... 33
Figure 14 - Nombre de cas de toxoplasmose congénitale recensée par le CNR en 2016 [53] 33
Figure 15 - Représentation schématique de la cinétique des anticorps au cours de l'infection Toxoplasmique 37
Figure 16 - Conduite à tenir devant une séroconversion chez une femme enceinte immunocompétente –[58] 39
Figure 17 -Diagnostic prénatal avec suspicion d'une toxoplasmose congénitale [68]..... 42
Figure 18- Toxoplasmose congénitale en WB comparés lors d'un diagnostic post natal..... 45
Figure 19 - Population étudiée 144 enfants nés d'une mère ayant reconverties au cours de la grossesse 51
Figure 20 - Groupe C : une mère ayant reconverties au cours des grossesses étudiées dans un second temps 52
Figure 21 - Exemple de deux profils immunologiques comparés à J-0 de deux enfants contaminés : en haut : lecture conventionnelle du western blot IgM ; en bas : lecture conventionnelle du western blot IgM et en prenant en compte de la triplette IgM maternelle..... 56
Figure 22 - Algorithme décisionnel en incluant la triplette dans le DPN de la TC..... 61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1- Caractéristiques des mères ayant contracté une infection toxoplasmose au cours de la grossesse..... 50

Tableau 2- Paramètres (Sensibilité, spécificité) du Western Blot (WB) en lecture conventionnelle et en prenant en compte la triplette IgM maternelle..... 55

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

Afssa :Agence française de sécurité sanitaire des aliments

BHE : Barrière hémato-encéphalique.

DN : Diagnostic néonatal

DPN : Diagnostic prénatal (ou anténatal)

Ig : Immunoglobuline

IL: Interleukine

INF : Interféron

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISAGA :Immuno Sorbent Agglutination

LA : Liquide amniotique

LBA : Liquide broncho alvéolaire

LCR : Liquide Céphalo-rachidien

NFS : Numération Formule Sanguine

Nné : Nouveau-né

NO : monoxyde azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PCR : Polymerase Chain Reaction

PIC : Profil immunologique comparé

SA : Semaine d'aménorrhée

Se : Sensibilité

SNC : Système nerveux central

Sp : Spécificité

SRS : SAG-related sequence

TC : Toxoplasmose congénitale

TNFα : Tumor necrosis factor alpha

UI : Unité Internationale

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION : TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE

La toxoplasmose est une anthropozoonose cosmopolite et ubiquitaire, dont l'agent pathogène, *Toxoplasma gondii* est un protozoaire qui appartient au phylum des Apicomplexa.

C'est une infection habituellement sans gravité pour l'adulte immunocompétent ; elle peut revêtir un aspect grave chez l'immunodéprimé avec un retentissement clinique sévère et chez la femme enceinte non immunisée qui contracte le parasite pendant la grossesse.

Le risque de contamination fœtale est globalement de 30% mais il varie avec la date de l'infection maternelle ; en effet, il croit régulièrement du début à la fin de grossesse.

L'infection *in utero* peut alors être responsable de complications cérébrales (calcifications intracrâniennes, hydrocéphalie), oculaires (choriorétinite, atrophie optique) et viscérales (atteintes fœtales, ictère). La gravité de cette infection fœtale est essentiellement liée à la date de survenue de l'infection par rapport à l'âge gestationnel.

On estime que la toxoplasmose congénitale concerne aujourd'hui environ 200 à 300 enfants par an en France. Le système de prévention français, s'appuie sur des dispositions légales révisées (décret 92-114 du 14 février 1992) qui imposent une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes non immunisées vis-à-vis de *Toxoplasma gondii* jusqu'au terme de leur grossesse, associée aux conseils hygiéno-diététiques. Si une séroconversion toxoplasmique au cours de la grossesse est objectivée, le diagnostic biologique d'infection fœtale n'est possible qu'après la 18ème semaine d'aménorrhée (SA), au moment où l'on peut ponctionner du liquide amniotique (LA), pour y rechercher l'ADN du toxoplasme. Si le diagnostic prénatal est positif, le traitement maternel ainsi que son suivi échographique est adapté.

L'amniocentèse n'est pas sans risque pour la mère, avec un risque de fausse couche estimé à 0,1%. Pour cette raison il peut être refusé par cette dernière. De plus après 32 SA, la ponction de liquide amniotique est un geste plus difficile à réaliser et certains gynécologues obstétriciens préfèrent s'abstenir de DPN. Pourtant son objectif est d'établir le diagnostic de toxoplasmose congénitale, suffisamment tôt chez le fœtus et ainsi réduire la gravité de la maladie.

L'objectif de ce présent travail est de montrer l'intérêt de 3 bandes spécifiques mis en évidence par Immunoblot IgM, dite « triplette IgM », dans le diagnostic précoce et prédictif d'une toxoplasmose congénitale en période prénatale.

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITES SUR LA TOXOPLASMOSE HUMAINE

1.1 Historique

Le parasite est découvert en 1908 chez le Ctenodactylus gondii (Figure 1) à l'institut Pasteur de Tunis par deux médecins français, Charles Nicolle et Louis Herbert, en 1909. Ils isolent un protiste sous sa forme tachyzoïte dans les tissus du rongeur. Nicolle et Manceaux exposent ainsi le genre Toxoplasma et *Toxoplasma gondii* devient l'espèce type du genre. Par la suite ce protiste sera isolé chez de nombreuses autres espèces animales et, à chaque fois, une nouvelle espèce est proposée et nommée selon l'espèce hôte chez qui elle a été découverte.

Toxoplasma gondii a été retrouvé, en 1923, par Josef Jankù dans des kystes rétiniens d'un enfant hydrocéphale. En 1939, Sabin apporte la preuve que ces différentes espèces ne sont en fait qu'une seule, Toxoplasma gondii mais constituée de plusieurs souches différentes. De plus, cette même année, Wolf et Cohen publient les premières observations sur la pathogénicité du toxoplasme, face à un cas d'encéphalite chez un enfant et reconnue comme une maladie congénitale.

Les premières études épidémio-immunologiques commencèrent en 1948 avec le test de lyse (« Dye Test ») de Sabin et Feldman [1]. La mise au point de l'immunofluorescence indirecte en 1957 par Goldman et Kelen a simplifié la quantification des anticorps spécifiques. Le rôle de la consommation de viande dans la transmission humaine a été confirmé en 1965 par Desmonts, et en 1970, Hutchison et Frenckel prouvaient l'importance épidémiologique du chat et la reproduction sexuée de *T. gondii* donnant ainsi la description du cycle évolutif complet de *T. gondii* (Frenkel *et al.,* 1973).



Figure 1 - Ctenodactylus gondii

1.2 Agent pathogène : Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii, est un protozoaire à développement intracellulaire obligatoire appartenant au Phylum des Apicomplexa, dans l'ordre des Coccidies. Il est responsable de la toxoplasmose qui est une anthropozoonose cosmopolite. *T. gondii* est capable de parasiter toutes les cellules nucléées de l'organisme.

1.2.1 Taxonomie

Toxoplasma gondii est un protiste parasite intracellulaire obligatoire dont la position systématique ci-dessous a été précisée par Levine et al en 1980 [2] :

- Embranchement : Protozoa (Goldfuss, 1918)
- Phylum : Apicomplexa (Levine, 1970)
- Classe : Sporozoea (Leuckart, 1879)
- Sous-classe : Coccidia (Leuckart, 1879)
- Ordre : Eucoccidiida (Léger et Duboscq, 1910)
- Sous-ordre : Eimeriina (Léger, 1911)
- Famille : Sarcocystidae (Poche, 1913)
- Sous-famille : Toxoplasmatinae (Biocca, 1957)
- Genre : Toxoplasma (Nicolle et Manceau, 1908)
- Espèce : gondii Comme cité précédemment, le genre Toxoplasma ne contiendrait qu'une seule espèce.

1.2.2 Morphologie

Au cours de son cycle biologique, *Toxoplasma gondii* se présente sous 3 formes évolutives infestantes [3.4] (Annexe1 et 2) :

- le tachyzoïte ou trophozoïte,
- le bradyzoïte,
- le sporozoïte

1.2.2.1 Formes parasitaires du cycle asexué (hôte intermédiaire) :

1.2.2.1.1 Le tachyzoïte

La première forme végétative, le tachyzoïte, autrefois appelé « trophozoïte » est la forme asexuée à multiplication rapide, mesurant 6 à 8 micromètres de long et 2 à 4 micromètres de large, qui a une forme de croissant avec une extrémité antérieure effilée et l'extrémité postérieure arrondie. Il s'agit de la seule forme capable de passer la barrière placentaire ainsi que la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Le parasite est délimité par une pellicule tri-membranaire, constituée par une membrane plasmique doublée intérieurement par un complexe membranaire. La paroi de la partie médiane du parasite est interrompue par un micropore. Le complexe apical est une structure caractéristique des Apicomplexa qui joue un rôle dans la pénétration du parasite à l'intérieur de la cellule hôte. Il renferme des organelles à activité sécrétoire (rhoptries, micronèmes, granules denses), ainsi que le conoïde qui est un élément participant à la mobilité du parasite et à sa pénétration active dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Dans la cellule hôte, le tachyzoïte est contenu dans une vacuole parasitophore au sein de laquelle il se multiplie par un processus asexué : l'endodyogénie. Ce phénomène conduit à la mort cellulaire et à l'invasion d'autres cellules par les tachyzoïtes libérés qui se disséminent par voie lymphatico-sanguine dans tout l'organisme. Le tachyzoïte est une forme très fragile et détruit par l'acidité gastrique ; il se transforme en bradyzoïte lors de l'instauration de la réponse immunitaire spécifique de l'hôte (Figure 2)

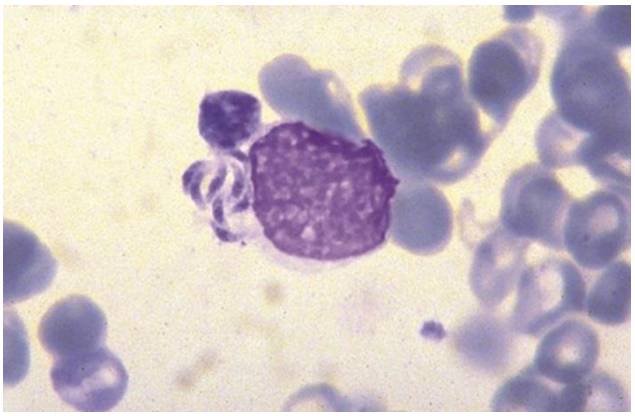


Figure 2 - Frottis de moelle osseuse : Toxoplasma gondii, tachyzoïtes, 6–8 µm colorés en MGG (× 1 000) d'après ANOFEL

1.2.2.1.2 Le bradyzoïte :

Le bradyzoïte est la forme du parasite que l'on retrouve au stade chronique de l'infection chez l'hôte intermédiaire. Il résulte de la transformation du tachyzoïte accompagnée de la modification de la vacuole parasitophore dont la membrane et la matrice s'épaississent afin de constituer le kyste toxoplasmique, morphologiquement proche du tachyzoïte ; il s'en distingue par un bas niveau métabolique (*Fortier et al.,*2000).

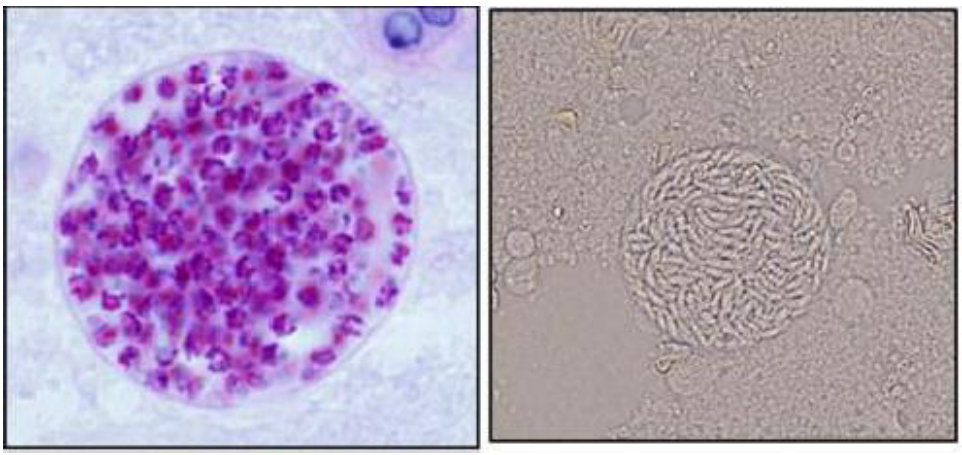


Figure 3 - Kyste de T. gondii, contenant plusieurs centaines de bradyzoïtes, dans le cerveau d'une souris infestée à partir d'une souche d'origine humaine [6]

1.2.2.2 Formes parasitaires du cycle sexué (hôte définitif) :

1.2.2.2.1 Le sporozoïte :

Le sporozoïte est la forme infestante du parasite issue de la reproduction sexuée dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif, le chat. D'un point de vue morphologique, le sporozoïte est peu différent du tachyzoïte et du bradyzoïte. La reproduction sexuée aboutit à la formation d'oocystes mesurant 11 à 14 µm de long sur 9 à 11 µm de large, éliminés dans les fèces de l'hôte définitif : oocystes non sporulés contenant le sporoblaste. Après maturation dans le milieu extérieur, les oocystes contiennent deux sporocystes contenant chacun quatre sporozoïtes : oocystes sporulés infestants. Les oocystes représentent comme les kystes une forme de résistance et de contamination du parasite [7].

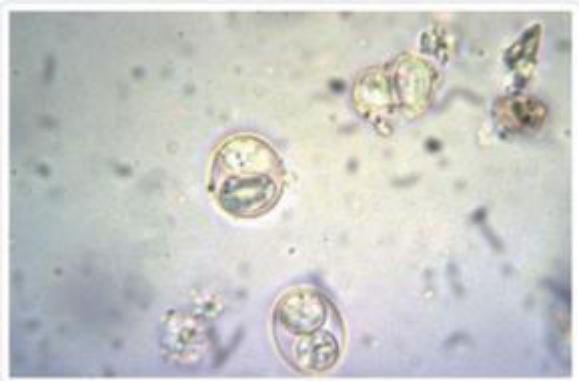


Figure 4 - Selles de chat : oocystes de Toxoplasma gondii sporulés (x400) d'après ANOFEL

1.2.2.3 Structure moléculaire du toxoplasme :

Le *Toxoplasma gondii* est composé d'une mosaïque d'antigènes membranaires et cytoplasmiques. Des antigènes différents sont exprimés au cours des stades d'évolution du parasite (Annexe3).

La composition antigénique de la surface du parasite est notamment modulée au cours de l'interconversion bradyzoïtes/tachyzoïtes. Ces derniers ont une structure similaire, mais produisent un phénotype différent dans la cellule de l'hôte.

Les antigènes se divisent en deux groupes :

1) Les protéines de surface qui sont représentées principalement par des protéines ancrées à la membrane de la superfamille des SRS (SAG-related sequence) qui se divise en 2 sous-familles : SAG1 (les plus abondantes et exprimés qu'au stade de tachyzoïte) et SAG2 (retrouvés dans tous les stades évolutifs) [8, 9].
2) Les protéines contenues dans les organelles sécrétoires sont les protéines des micronèmes (MIC), les protéines des rhoptries (ROP) et les protéines des granules denses (GRA) [10].

1.2.3 Le cycle du parasite :

Contrairement à la plupart des Apicomplexa*, Toxoplasma gondii* se singularise par sa capacité à infecter tous les mammifères à sang chaud, des oiseaux aux herbivores qui constituent ses hôtes intermédiaires [3, 4], jusqu'à l'homme. *Toxoplasma gondii* y développe un cycle évolutif incomplet, composé uniquement d'une phase asexuée. Chez l'hôte définitif,

le chat et les félidés, *Toxoplasma gondii* peut par contre, développer un cycle évolutif complet comprenant une phase sexuée et une phase asexuée (Figure 5).

1.2.3.1 Cycle sexué chez le chat (hôte définitif) :

L'hôte définitif s'infeste par ingestion de bradyzoïtes intrakystiques présents dans la viande parasitée de rongeurs ou d'oiseaux. Les bradyzoïtes sont libérés dans la lumière intestinale et se transforment en tachyzoïtes. Les parasites libres pénètrent dans les cellules iléales de l'intestin où ils se multiplient d'abord par schizogonie (multiplication asexuée), puis par gamogonie (multiplication sexuée).

Il en résulte la formation de gamétocytes mâles et femelles. La fécondation des gamètes formera l'oocyste non sporulé, libéré dans la lumière intestinale et éliminé dans le milieu extérieur avec les fèces (5 à 6 jours après l'infection en cas d'ingestion de kystes). Les oocystes immatures sont excrétés par milliers dans les fèces de l'hôte définitif pendant 1 à 3 semaines. Ils deviennent infestants après maturation dans le milieu extérieur (sol humide) par le processus de sporogonie qui permet la formation des sporozoïtes.

La sporulation est plus ou moins rapide selon les conditions climatiques, en moyenne 1 à 5 jours après l'excrétion à des températures entre 15 et 25 °C. Les oocystes sporulés, infestants, sont très résistants et peuvent rester quiescents pendant plus d'une année dans le sol. Au stade d'oocystes sporulés dans l'environnement, le cycle se poursuit selon deux voies: répétition du cycle sexué en cas d'ingestion par un hôte définitif, ou survenue du cycle asexué en cas d'ingestion par un hôte intermédiaire.

1.2.3.2 Cycle asexué chez l'hôte intermédiaire :

L'hôte intermédiaire se contamine habituellement par voie orale après ingestion d'oocystes matures disséminés dans l'environnement en consommant des végétaux souillés ou de l'eau contaminée (cas des herbivores), ou de kystes contenus dans la viande d'animaux parasités (cas des carnassiers). L'Homme est une impasse parasitaire car il ne possède pas de prédateur carnivore.

Après contamination, les sporozoïtes ou bradyzoïtes pénètrent dans les cellules de l'épithélium intestinal et se transforment en tachyzoïtes. Ces derniers se multiplient dans les

cellules du système réticulo-endothélial (endodyogénie) et sont disséminés rapidement dans tout l'organisme par voie lymphatico-sanguine. Cette phase de multiplication et de dissémination correspond à la phase aigüe de la toxoplasmose. La réponse immunitaire de l'hôte se met en place progressivement et contrôle la multiplication active du parasite qui s'enkyste dans les tissus sous la forme de bradyzoïtes, en particulier dans neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules rétiniennes où l'immunité cellulaire est réduite durant toute la vie de l'hôte.

Les premiers kystes apparaissent une dizaine de jours suivant l'infection et se maintiennent dans les tissus, ce qui correspond à la phase chronique de la toxoplasmose.

Les trois formes parasitaires sont sensibles à la chaleur, et donc à la cuisson. Cette information est primordiale dans les mesures de prévention à appliquer contre l'infection toxoplasmique (AFSSA, 2005).

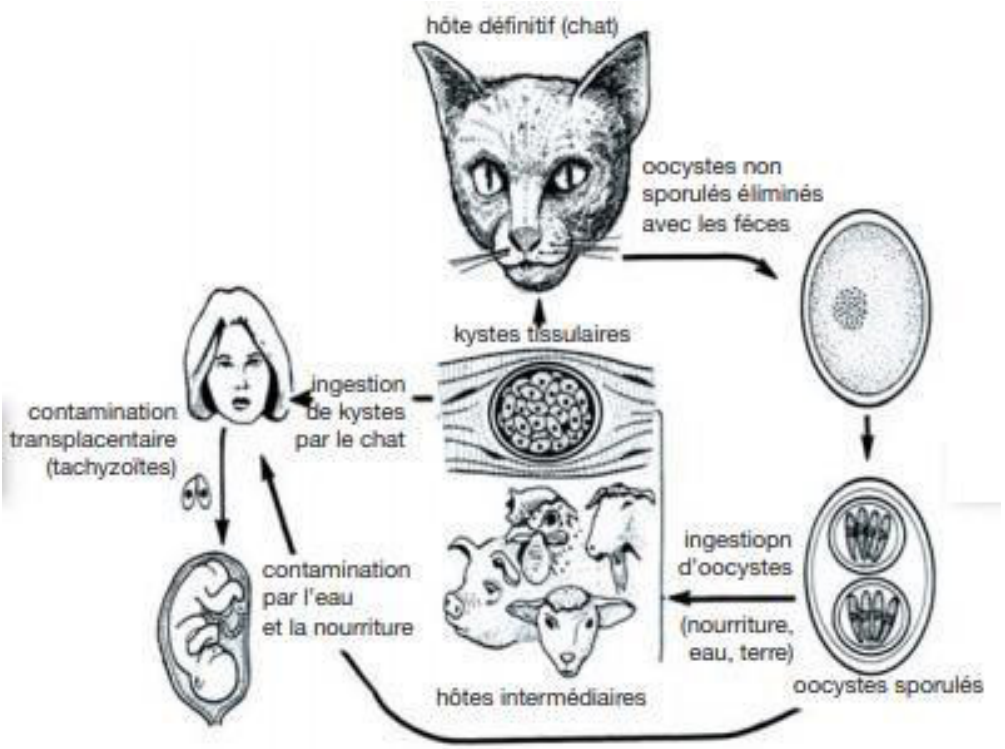


Figure 5 - Cycle évolutif de Toxoplasma gondii **(Dubey et al.,1998)**

1.2.3.3 Mode de contamination chez l'Homme :

Les trois formes parasitaires : tachyzoïtes, bradyzoïtes et sporozoïtes peuvent être infectantes pour l'Homme. Le principal mode de contamination humaine est l'ingestion de kyste tissulaires présents dans la viande infectée crue ou insuffisamment cuite [11] ou en ingérant des oocystes présents sur des végétaux, des légumes, des fruits ou dans de l'eau contaminés [12].

Il existe d'autres voies de contaminations, tel que la transmission verticale mère-enfant ayant pour conséquence la toxoplasmose congénitale (TC) [13, 14, 26] avec répercussion clinique gravissime nécessitant une surveillance toute particulière et la transmission par transplantation d'organe solide (cœur, poumon, foie ou rein) provenant d'une personne infectée (transmission de kystes d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose vers un receveur négatif avant la greffe) [15].

Des infections transmises par des tachyzoïtes contenus dans les produits sanguins transfusés ont été rapportées ainsi que des cas de contaminations accidentelles dans des laboratoires mais restent sans incidence épidémiologique notable [16].

1.2.4 Les principaux génotypes de *Toxoplasma gondii* :

Cependant seulement trois génotypes à diffusion clonale de *T. gondii* sont connus dans le monde : le génotype I, le génotype II et le génotype III. Leur répartition géographique n'est pas homogène (Dardé *et al*., 2004)

Plusieurs études ont été menés depuis 2012 pour déterminer quels génotypes étaient présents et dominaient dans différentes régions géographiques. Elles ont permis de classer 1457 isolats en 189 génotypes.

Le génotype II représente la majorité des cas recensés en France métropolitaine : plus de 80% des souches isolées. Il est aussi le moins virulent pour l'Homme et le plus souvent associé à des toxoplasmoses infra-cliniques (Figure 6).

Le génotype I regroupe des souches très virulentes. Il est très rarement isolé chez l'Homme (2% des souches isolés en France). Des génotypes recombinants très virulents circulent en Amérique du sud ayant un haut degré de polymorphisme qui sont à l'origine des formes de

toxoplasmoses acquises sévères chez l'immunocompétents et des atteintes oculaires (I/II, I/III, II/III) [17,18] en lien avec le cycle sauvage du toxoplasme en Amazonie décrit par plusieurs équipes en Guyane française [19].

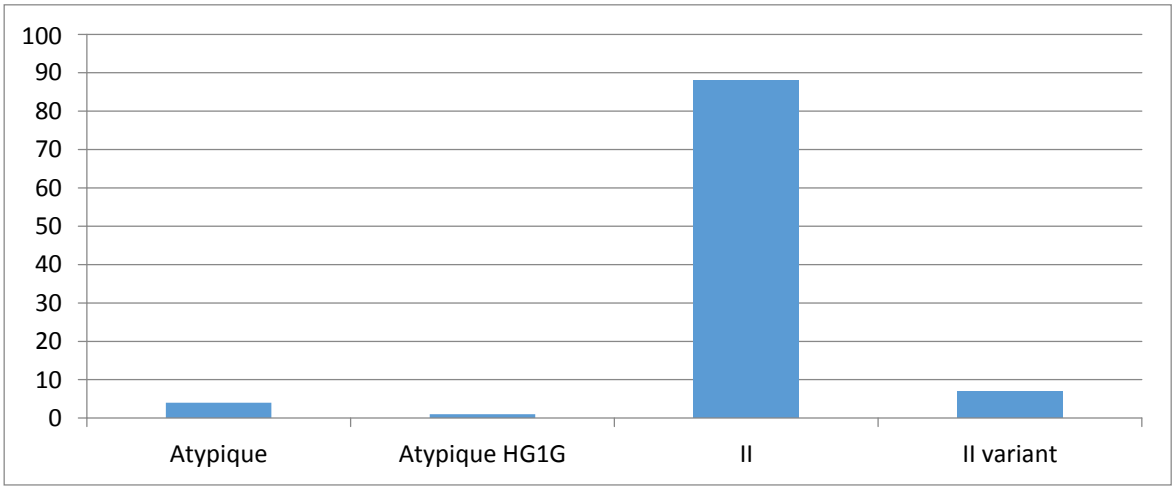


Figure 6 - Répartition des différents génotypes en France en 2016 (Ajzenberg et al.,2016)

1.2.5 Le pouvoir pathogène du Toxoplasma gondii et virulence :

Les souches de *T.gondii* différent grandement en matière de virulence (Sibley *et al*.,1992). La pathogénicité des souches résulte principalement d'une cytotoxicité directe, induite lors de la croissance intracellulaire (réplication) du parasite.

La pénétration de *T. gondii* dans la cellule-hôte (quelle qu'elle soit) ne résulte pas d'une phagocytose mais de l'activité même du parasite : il induit ainsi la formation d'un nouveau compartiment cellulaire (la vacuole parasitophore) en générant lui-même l'énergie nécessaire à l'internalisation. La vacuole est constituée par les phospholipides de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. La fixation du pôle apical du parasite à la cellule hôte est déterminée par l'affinité de certaines protéines toxoplasmiques de surface pour des récepteurs particuliers de la cellule hôte. La pénétration est assurée par le fonctionnement d'un moteur actino-myosinique : elle commence par la protrusion de conoïde, puis les rhoptries qui contiennent de nombreuses protéines (dont les protéines ROP) [20] et les micronèmes participent à l'attachement du parasite à la membrane de la cellule-hôte [21].

1.3 Mécanismes immunitaires de la toxoplasmose

Après la contamination, suit une phase de parasitémie brève et intense (une dizaine de jours) correspondant à la phase aigüe de l'infection toxoplasmique qui génère une réponse immunitaire humorale et cellulaire, permettant le contrôle de la dissémination. Ensuite, le parasite s'enkyste dans les tissus (dès 5 à 6 jours après l'infection), en particulier dans les muscles striés et le cerveau, et persiste indéfiniment chez l'Homme correspondant à la phase chronique de l'infection toxoplasmique. La réponse immunitaire mise en place protège alors des réactivations kystiques et de la réinfection, mais ne permet pas d'éliminer le parasite [22].

1.3.1.1 L'immunité innée :

Les tachyzoïtes stimulent la libération de Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα) et d'interleukine IL-2 par les macrophages et les cellules dendritiques qui stimulent à leur tour la production d'interféron gamma (IFNγ) par les cellules NK et les lymphocytes T, ainsi que la production de monoxyde d'azote (NO) par les macrophages. Ce mécanisme contribue à limiter la multiplication des tachyzoïtes avant la mise en place de l'immunité spécifique [23, 24].

1.3.1.2 L'immunité spécifique :

L'immunité cellulaire est essentielle dans le contrôle de l'infection. Les lymphocytes T CD4+ Th1 auxiliaires produisent l'IL 2 nécessaire au développement des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques qui interviennent soit en régulant l'activation des macrophages grâce à la sécrétion d'IFN γ, soit en lisant directement les cellules infectées [22].

L'immunité humorale joue un rôle limité dans le contrôle de l'infection. Les lymphocytes B produisent des anticorps d'isotypes IgG, IgM, IgA et IgE dirigés contre les antigènes de membrane et/ou somatiques. Ces anticorps lysent les tachyzoïtes extracellulaires en présence de complément, mais n'ont aucune action sur les formes intracellulaires. Ils limitent donc la dissémination du parasite dans l'organisme mais sont insuffisants pour arrêter l'infection. Dans les organes pauvres en anticorps, le passage de cellule à cellule (œil, cerveau) se poursuit [25].

A noter que le dogme de la persistance des kystes à vie chez l'hôte intermédiaire est remis en question. L'idée que l'immunité à vie contre la toxoplasmose induite par la persistance des kystes est possible. Mais son fondement même est faible: il semble probable que la prémunition à vie soit obtenue par stimulation antigénique répétée dans le temps. Cette idée reste à être objectivée notamment par des études de sérotypage permettant d'étudier plusieurs infections [27].

1.3.2 Particularités de la réponse immunitaire de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

Un déficit de l'immunité à médiation cellulaire faisant intervenir les lymphocytes T, joue un rôle majeur dans la sensibilité à la toxoplasmose chez les sujets immunodéprimés. Un taux de CD4 inférieur à 100/ mm^3 permet une reprise de la réplication du parasite et donc un risque de dissémination dans l'organisme par voie hématogène. C'est le cas chez les patients contaminés par le VIH au stade SIDA (lymphocytes T CD4 < 100/mm^3), des hémopathies malignes et des cancers solides et des patients sous traitements immunosuppresseurs (greffe de moelle osseuse en prévention de rejet de greffe, transplantation d'organe, traitement par corticoïdes au long court).

Dans ce contexte, il s'agit majoritairement de la réactivation d'une toxoplasmose ancienne liée à l'immunodépression qui entraine une perte de contrôle de l'infection chronique se traduisant par la réactivation des kystes [28].

1.3.3 Particularités de la réponse immunitaire chez la femme enceinte :

Chez la femme enceinte, les modifications hormonales liées à la grossesse favorisent les réponses immunologiques de type Th2, ce qui pourrait augmenter la sensibilité à l'infection toxoplasmique par diminution de la production d'IFNγ, d'IL2 et de TNFα.

Chez le fœtus, l'immaturité du système immunitaire favorise l'infection toxoplasmique. Les fonctions des lymphocytes T sont diminuées du fait d'une production réduite de cytokines et que les réponses cellulaires T sont orientées vers un profil Th2. Les lymphocytes T ont aussi une capacité limitée de reconnaissance des antigènes toxoplasmiques, entraînant une

diminution de leur capacité de production d'IL2 et d'IFNγ et une tolérance vis-à-vis de ces antigènes. Mais le fœtus est quand même capable de développer sa propre réponse immunitaire, qu'elle soit humorale ou cellulaire. Il reconnaît les antigènes toxoplasmiques et est capable de synthétiser des immunoglobulines IgG, IgA et IgM dès la 20ème semaine de gestation. Les nouveaux-nés contaminés *in utero* peuvent faire leur séroconversion soit *in utero* soit après la naissance. Cette réponse immunitaire fœtale est modulée par la durée du relais placentaire et les IgG maternelles transmises (seul isotype d'immunoglobulines traversant le placenta).

Chez les enfants atteints de toxoplasmose congénitale, on peut observer un rebond sérologique avec augmentation franche des IgG dans 87% des cas (le plus fréquemment dans les quatre à six mois après la fin du traitement), ainsi que des négativations sérologiques (transitoires ou définitives) dans 15% des cas. Ces rebonds et négativations sont généralement sans signe clinique associé et leur physiopathologie est encore inconnue [29, 30].

1.4 Aspects cliniques de la toxoplasmose

La maladie clinique est considérablement moins fréquente (15 à 20% des cas) que ne l'est la toxoplasmose asymptomatique (clinique inapparente dans 80% des cas) qui se voit chez l'immunocompétent.

1.4.1 Toxoplasmose acquise de l'immunocompétent :

Elle est en règle infra-clinique pour plus de 80% des cas, lorsqu'elle est symptomatique. Elle réalise le plus souvent un tableau de lymphadénopathie. Ces adénopathies sont de taille moyenne, indolores, mobiles pouvant persister jusqu'à quelques mois.

Hormis les adénopathies, on retrouve dans 40% des cas une asthénie, parfois intense et durable, et une brève fébricule. D'autres signes sont plus rares, à types de myalgies, d'arthralgies ou de signes neurologiques.

Sur un frottis sanguin, on peut observer un syndrome mononucléosique avec des lymphocytes activés hyperbasophiles.

Le diagnostic est uniquement sérologique. Les techniques de dépistage avec titrage des IgG et des IgM spécifiques permettent de mettre en évidence la séroconversion. L'évolution clinique est favorable et spontanément résolutive dans la très grande majorité des cas [31].

Les rares cas de toxoplasmose acquise sévère chez l'immunocompétent rapportés en France trouve leur origine en Guyane française [32, 34].

1.4.2 Toxoplasmose chez un patient à risque immunodéprimé :

Chez les patients immunodéprimés, l'infection faisant suite à une contamination par voie orale est le plus souvent asymptomatique, le diagnostic est basé sur l'examen clinique et les données d'imageries. Chez des patients présentant un déficit très profond de l'immunité, l'hypothèse d'une dissémination hématogène faisant directement suite à l'infection a été évoquée dans quelques cas de toxoplasmose cérébrale ou de toxoplasmose pulmonaire [33]. Chez les transplantés d'organes contaminés par un greffon contenant des kystes de *T.gondii*, on observe un rejet fébrile se compliquant rapidement d'une dissémination ou d'une focalisation cérébrale [35, 36, 37].

Dans la grande majorité des cas, les formes graves de toxoplasmose sont consécutives à la réactivation d'une infection acquise antérieurement. Les formes cliniques sont comparables, quel que soit le type d'immunodépression sous-jacente, et l'atteinte cérébrale est de loin la plus fréquente.

1.4.2.1 La toxoplasmose localisée, cérébrale :

La toxoplasmose cérébrale est la manifestation clinique la plus fréquente d'une réactivation toxoplasmique chez l'immunodéprimé. Son diagnostic est avant tout présomptif et repose sur un faisceau d'argument clinico-biologique (contexte fébrile avec des signes neurologiques focaux) associés à des anomalies caractéristiques à l'imagerie (prise de contraste annulaire associé à un œdème péri-lésionnel). La présence d'une immunisation ancienne représentée par une sérologie positive avec la présence d'IgG anti-Toxoplasma, troubles neurologiques, taux de CD4 inférieur à 200/mm^3, et une réponse favorable clinico-

radiologique sous traitement adapté intervenant dans les 2 premières semaines sont des arguments en faveur d'une toxoplasmose cérébrale [38].

En cas de suspicion de réactivation chez un patient immunodéprimé, on procède à une recherche d'ADN du toxoplasme par PCR sur le LCR avant de débuter un traitement spécifique anti-*T.gondii* (sensibilité assez médiocre de l'ordre de 50% ce qui implique qu'une PCR négative ne permet pas d'écarter une atteinte cérébrale ; en revanche la spécificité est proche de 100%). Plusieurs études nous montrent que lorsque le génome parasitaire est retrouvé dans le LCR, la toxoplasmose cérébrale est confirmée, et tend à devenir la technique de 1ère ligne pour la recherche directe du parasite [39, 40].

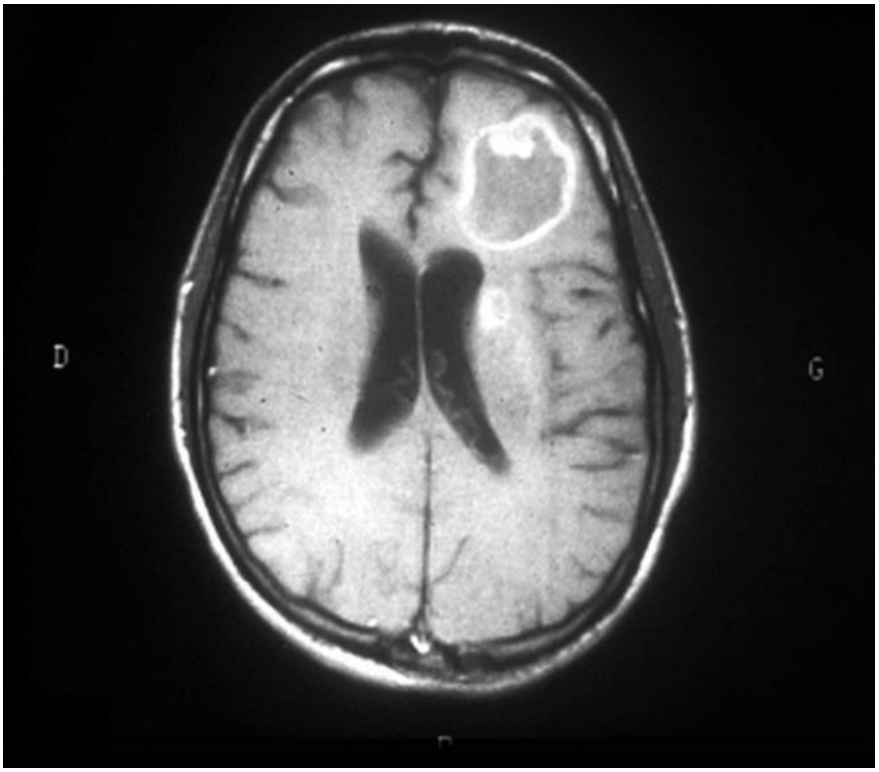


Figure 7 - Image d'IRM de toxoplasmose cérébrale d'après (Derouin et Al.. 2005)

1.4.2.2 La toxoplasmose extra cérébrale :

1.4.2.2.1 Localisation oculaire :

Chez les patients immunodéprimés (par le VIH principalement), la localisation oculaire est la deuxième, par sa fréquence, après la toxoplasmose cérébrale, à laquelle elle est par ailleurs associée dans 10 à 20 % des cas [41, 42].

On observe une grande variété de lésions oculaires de type rétinochoroïdites, unies ou multifocales, parfois bilatérales observées au fond d'œil.

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose oculaire repose sur la mise en évidence du parasite par PCR et la détection d'une production intra-oculaire d'anticorps anti *T.gondii sur* un prélèvement d'humeur aqueuse et la comparaison du profil immunologique du sérum avec l'humeur aqueuse du patient afin de s'assurer de l'intégrité de la barrière hématorétinienne par le calcul du coefficient de Witmer-Desmonts et ses dérivés.

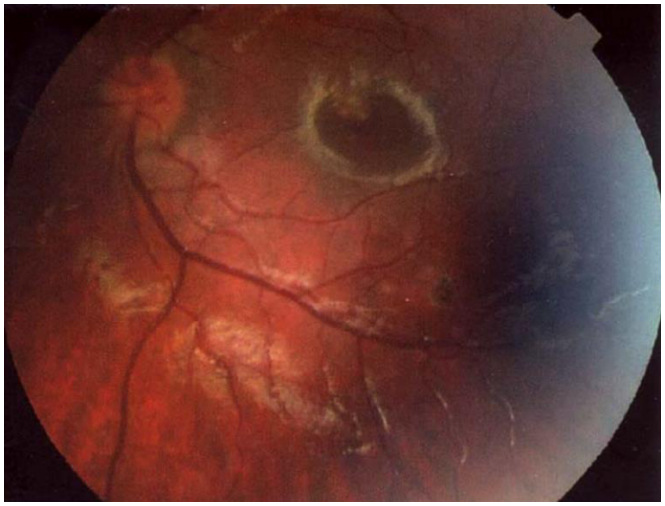


Figure 8 - Image au F.O d'une choriorétinite chez un patient VIH (Derouin et Al.. 2005)

1.4.2.3 Localisation pulmonaire :

Elle ne représente que 2 à 3% des cas rencontrés de réactivation chez l'immunodéprimé, mais elle est d'une extrême gravité. Le tableau clinique est celui d'une pneumopathie interstitielle diffuse, fébrile et hypoxémiante, qui se voit chez les patients profondément immunodéprimés [33].

Le diagnostic est posé par la mise en évidence de trophozoïtes dans le LBA ou par la recherche de l'ADN du toxoplasme par PCR dans le LBA beaucoup plus sensible.

- Tous les organes peuvent être atteints lors de la dissémination hématogène qui suit une primo-infection ou une réactivation chez un patient immunodéprimé, cela pouvant aboutir à une toxoplasmose disséminée souvent fatale sans traitement spécifique [43, 44].

1.4.3 Toxoplasmose chez la femme enceinte non immunisée :

Chez la femme enceinte non immunisée contre le toxoplasme, l'une des préoccupations est le risque de transmission au fœtus en cas de contamination *per gravidique*. La mère immunocompétente est le plus souvent asymptomatique lors de la primo-infection. La capacité du toxoplasme à franchir le placenta entraîne un risque de contamination fœtale et plus particulièrement lors de la phase initiale de parasitémie qui suit généralement une primo-infection toxoplasmique : le fœtus est alors exposé à une infection toxoplasmique *in utero* que nous développerons de façon plus approfondie dans la deuxième partie : la toxoplasmose congénitale.

DEUXIEME PARTIE :
TOXOPLASMOSE CONGENITALE

2.1 Définition de la toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale est due à la contamination transplacentaire du fœtus par *Toxoplasma gondii* à la suite d'une primo-infection maternelle [26, 45, 46]. Cette contamination n'est possible que pendant la phase parasitémique de la mère, et peut également se produire lors d'une récurrence parasitémique chez une femme enceinte immunodéprimée.

En France, elle est considérée comme un problème de santé publique en raison des séquelles cliniques potentiellement graves et sévères chez les enfants infectés. La femme enceinte séronégative pour *T. gondii* se contamine par consommation de légumes ou fruits crus mal lavés et souillés par des oocystes sporulés (terre, déjections de chat), par une hygiène incorrecte des mains (jardinage, manipulation de viande crue…) ou par consommation de viande (bœuf, agneau, porc, volaille,…) crue ou insuffisamment cuite contenant des kystes (AFSSA 2005).

L'infection placentaire se caractérise par une invasion du trophoblaste et une induction d'apoptose touchant essentiellement les cellules non infectées, les cellules infectées étant plutôt protégées de l'apoptose. Histologiquement, les lésions dues à la prolifération des tachyzoïtes conduisent à la formation de foyers nécrotiques et inflammatoires amplifiés par des lésions thrombotiques. Ces zones de nécrose permettent le passage de *T. gondii* dans la circulation fœtale et donc l'infection du fœtus.

La barrière placentaire est plus efficace en début de grossesse, ne permettant la transmission du parasite au fœtus que dans 7% des cas au premier trimestre. Elle devient de plus en plus perméable au fur et à mesure du développement de la grossesse, avec un risque de transmission de l'ordre de 24% au deuxième trimestre, de 60% au troisième trimestre, pour atteindre 70% dans les dernières semaines de grossesse. A l'inverse, le risque que l'enfant présente une toxoplasmose symptomatique est beaucoup moins important en fin de grossesse. Ce risque est de 61% lors de la séroconversion maternelle à la 13ème semaine, il est de 25% à 26 semaines et à peine de 9% à la 36ème semaine de grossesse. C'est pour cela que la connaissance du moment exact de la séroconversion maternelle est importante.

2.2 Contamination :

La contamination maternofœtale est déterminée par le passage transplacentaire du parasite. L'infection du fœtus n'est pas obligatoire en cas d'infection de la mère, le placenta retarde l'invasion fœtale par le parasite : cela correspond à la notion de « délai placentaire » qui est en fonction de la vascularisation du placenta ; augmentant au cours de la grossesse, il est long au début de la grossesse et plus court vers la fin de la grossesse.

En période périconceptionnelle, le risque de transmission est faible mais associé à un risque maximal d'atteinte fœtale ; il y a des cas décrits d'atteinte fœtale suite une séroconversion maternelle ayant eu lieu 2 mois avant la conception. De ce fait, certains auteurs recommandent de laisser un délai de prudence de 6 à 9 mois entre séroconversion et conception d'un enfant [47, 48].

(Romand *et al*.,1998 ; Couvreur, 1999) :

Respecter un délai de 3 à 6 mois avant toute grossesse en cas de séroconversion récente, voire jusqu'à 6 à 9 mois selon certains auteurs (Villena, 1998 ; Chemla et al.,2003).

2.2.1 Précoce : Premier semestre :

La barrière placentaire est plus efficace en début de grossesse, ne permettant la transmission du parasite au fœtus que dans que dans des rares cas.

Le risque de transmission au cours du premier trimestre est faible et de l'ordre de 7 à 8%, mais associé à un risque d'atteintes graves chez le fœtus. Il peut être responsable de mort *in utero* [49].

2.2.2 Intermédiaire : Deuxième semestre :

La fréquence de transmission au cours du deuxième semestre est de 30%. A ce moment-là, le placenta est plus vascularisé qu'en premier trimestre et le risque de transmission est plus grand. Selon (Dunn, Wallon *et al* .,1999) la période de contamination maternelle la plus critique semble se situer au cours du deuxième semestre entre la 10ème et la 24ème SA.

2.2.3 Tardive : Troisième trimestre :

Au cours du troisième trimestre, le risque de contamination est élevé et avoisine les 70% [45]. Le placenta est très vascularisé, il est donc facilement colonisé par les parasites et devient une barrière facile à traverser. A ce stade, la contamination fœtale est en général contemporaine de la contamination maternelle mais l'atteinte du fœtus est moindre, et le plus souvent infra clinique.

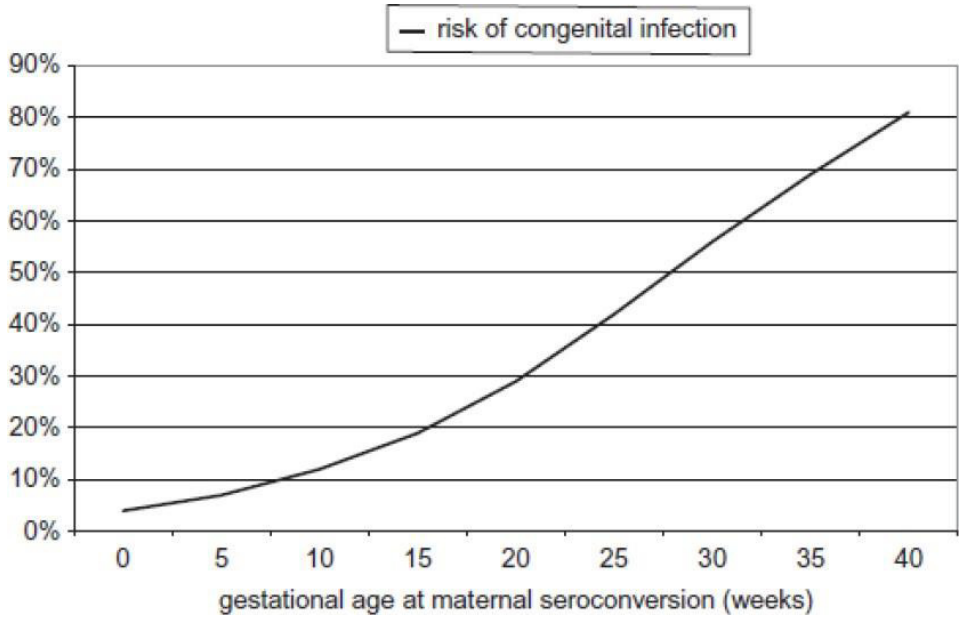


*Figure 9 - Risque d'infection fœtale en fonction de la date de gestation au moment de la séroconversion maternelle (*Kieffer *et al., 2013)*

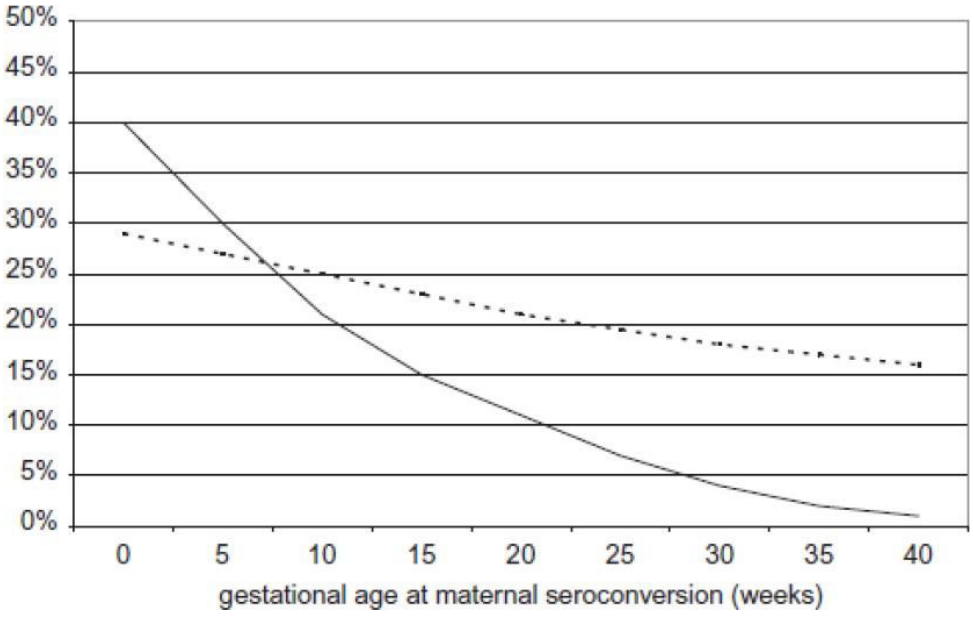


*Figure 10 - Risque de lésions cérébrales (ligne pleine) et oculaires (ligne en pointillés) en fonction de la date de gestation au moment de la séroconversion maternelle (*Kieffer *et al., 2013)*

2.2.4 Les formes cliniques de la toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale peut être responsable d'avortement. Si la grossesse est menée à son terme, on décrit traditionnellement trois présentations cliniques :

1. **la toxoplasmose congénitale grave** est une encéphaloméningomyélite qui s'observe dès la naissance et correspond à une contamination en début de grossesse. On décrit classiquement deux formes cliniques, la première associant une macrocéphalie avec hydrocéphalie, des calcifications intracrâniennes et une atteinte oculaire sous forme d'une choriorétinite pigmentaire. La seconde se présente sous forme d'un tableau d'infection néo-natale grave (fièvre, ictère, hépato-splénomégalie), au pronostic péjoratif. Ces formes graves sont actuellement rarement observées en France compte tenu des modalités modernes de prise en charge de la séroconversion chez les femmes enceintes [50].
2. **la toxoplasmose congénitale** bénigne (dégradée ou retardée), secondaire à une contamination plus tardive au cours de la grossesse, est diagnostiquée dès la naissance ou au cours de la petite enfance. Les éléments du diagnostic clinique sont un retard psychomoteur, l'installation progressive d'une hydrocéphalie, la survenue de convulsions et d'une choriorétinite pigmentaire [51].
3. **la toxoplasmose congénitale** latente concerne des nouveau-nés cliniquement asymptomatiques à la naissance chez qui le diagnostic est uniquement biologique. Cette forme représente environ 80% des toxoplasmoses congénitales en France. Le traitement précoce de ces cas évite leur possible évolution secondaire vers une forme oculaire ou neurologique retardée [52, 54].

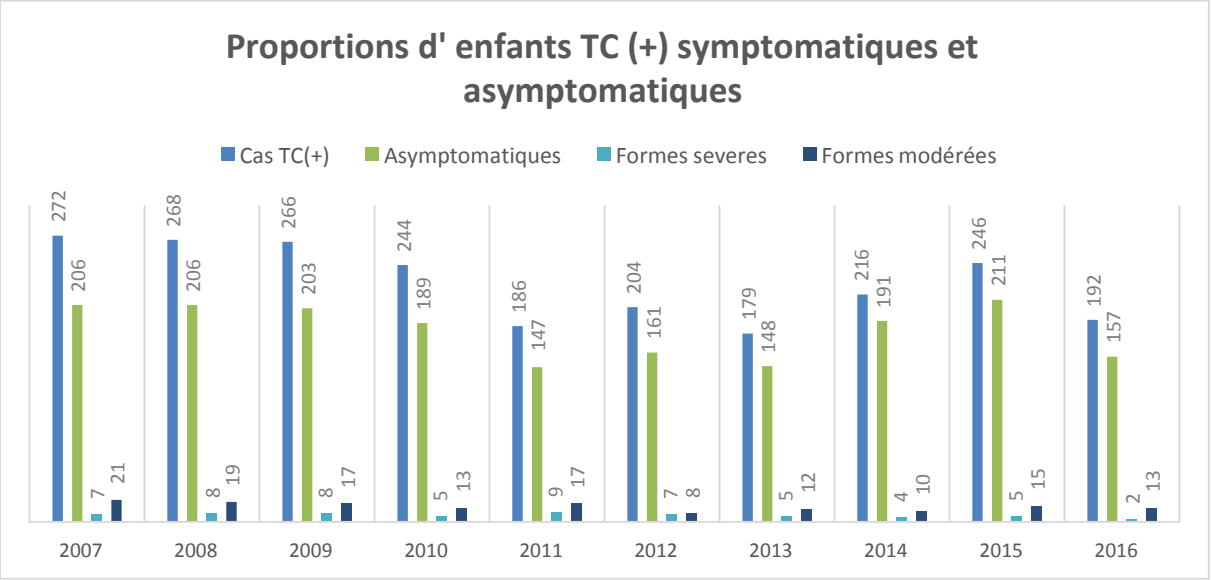


Figure 11- Fréquence des formes symptomatiques chez les nouveaux nés atteints de TC entre 2007-2016 [53]

2.3 Epidémiologie de la toxoplasmose congénitale :

2.3.1 Les données du CNR Toxoplasmose en France :

Depuis 2007, le Centre National de Référence de la toxoplasmose (CNR) coordonné par le CHU de Reims, en collaboration avec l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) (Annexe 4), a instauré une surveillance de cette maladie au niveau national avec la comptabilisation des cas de toxoplasmose congénitale grâce à un réseau de laboratoires publics et privés pratiquant le diagnostic de cette infection.

En France, la séroprévalence chez les femmes enceintes diminue régulièrement et de manière importante depuis plusieurs décennies. Elle est passée de 84% en 1960, à 44% en 2003 et à 37% en 2010. Ainsi près d'une femme sur deux en âge de procréer n'est pas immunisée contre la toxoplasmose.

Différents facteurs peuvent intervenir dans cette baisse de la séroprévalence. Des facteurs techniques peuvent intervenir, comme une modification dans l'interprétation des résultats (le titre d'anticorps considéré comme seuil de spécificité varie selon les techniques et les réactifs). L'influence de ces facteurs ne peut à elle seule expliquer cette baisse continue de la séroprévalence ; elle est surtout secondaire à l'amélioration générale de l'hygiène, l'intensification des mesures de contrôle de la toxoplasmose animale, le maintien de

l'approvisionnement en viande ovine auprès de pays à faible endémicité, la modification des habitudes alimentaires (diminution de la consommation de viande de mouton, consommation plus répandue de viande congelée, cuisson plus prolongée des viandes), le changement de l'alimentation des chats (conserves ou croquettes), la mise en place en 1978 du programme national de prévention et de dépistage de la toxoplasmose congénitale.

La prévalence globale de la toxoplasmose congénitale actuellement en France est de 3,1 pour 10.000 naissances et la prévalence des cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués à la naissance est de 2 pour 10.000 naissances. La létalité liée à la toxoplasmose congénitale est de 2% (stabilité depuis 2007) et la morbidité globale représente 8%.

D'après le réseau TOXOSURV (47 laboratoires de parasitologie-Mycologie à travers le territoire national, mis en place par le CNR Toxoplasmose), 2273 cas de toxoplasmose congénitale ont été recensés entre 2007 et 2016.

Dans 2024 cas sur les 2273 recensés, la poursuite de la grossesse fut possible. 105 interruptions de grossesse ont eu lieu (IMG ou pertes fœtales) et 144 cas perdus de vue.

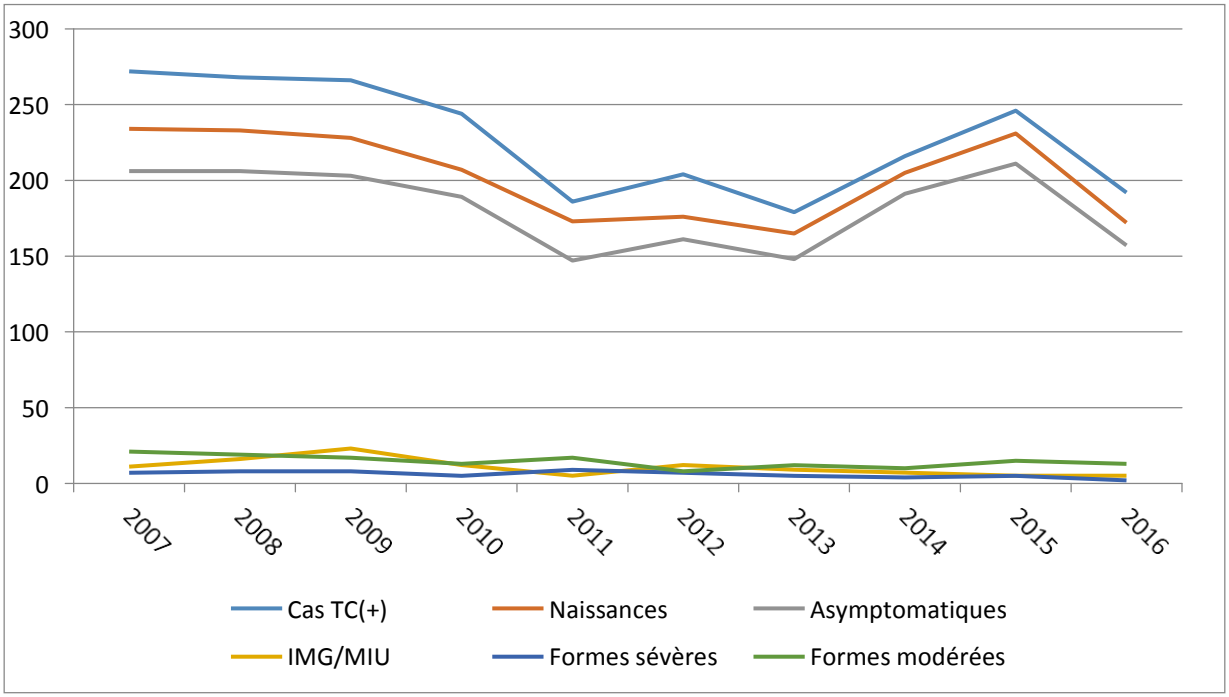


Figure 12 - Nombre de cas de toxoplasmose recensée par le CNR de 2007-2016 [53]

2.3.2 Incidence de la toxoplasmose congénitale :

L'incidence de la toxoplasmose congénitale varie fortement d'une région géographique à l'autre dans le monde, allant de moins de 1, à plus de 30 pour 10 000 naissances par an.

En France, la mise en place d'un système de surveillance de la toxoplasmose congénitale a permis d'estimer l'incidence de la toxoplasmose congénitale (unique en Europe) et suivre la tendance de la maladie (nombre de cas et caractéristiques des cas).

Un cas de toxoplasmose congénitale est défini comme un sujet :

- faisant partie de la population ciblée,
- dont l'infection a été détectée en France (y compris dans les territoires d'Outre-Mer),
- dont le diagnostic d'infection toxoplasmique a été confirmé par au moins un des critères suivants :

  1/ Détection de *T.gondii* dans les tissus (placenta, produits d'expulsion) ou un liquide biologique (liquide amniotique, LCR, sang du cordon) par PCR, inoculation à la souris ou culture cellulaire **et/ou** :

  2/Réponse immunitaire spécifiques contre la toxoplasmose chez le nouveau-né qui se traduit par une -présence d'anticorps spécifiques IgM ou IgA à partir de la première semaine de vie ou une présence d'une néosynthèse d'anticorps IgG ou d'IgM mise en évidence par la technique du western blot comparé (ou Profil Immunologique Comparé PIC) ou augmentation des anticorps IgG spécifiques sur des prélèvements successifs au-delà du premier mois de vie ou persistance des anticorps IgG spécifiques à l'âge de 12 mois.

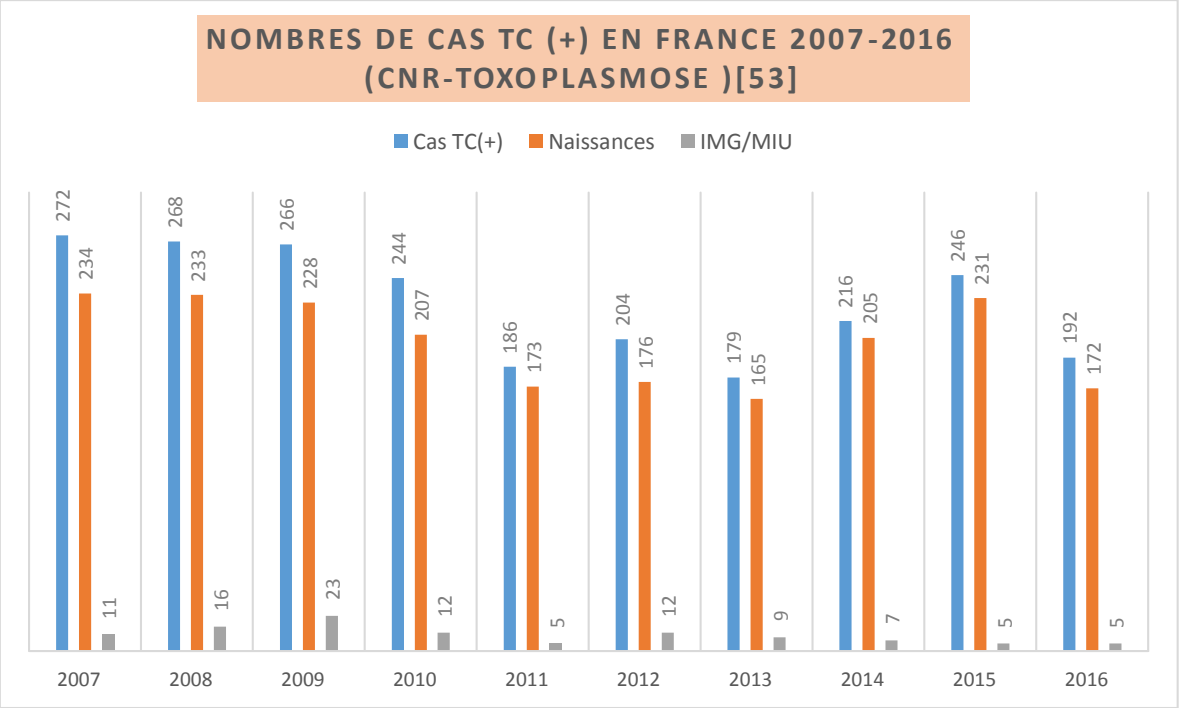


Figure 13 - Nombre de cas de toxoplasmose congénitale recensée par le CNR en 2016

En 2016, 192 cas de toxoplasmoses congénitales ont été diagnostiqués en France conduisant à une interruption de grossesse dans 2 cas et 3 morts fœtales, 172 naissances dont 157 nouveau-nés asymptomatiques, la plupart des nouveau-nés symptomatiques avaient des formes modérées de TC.

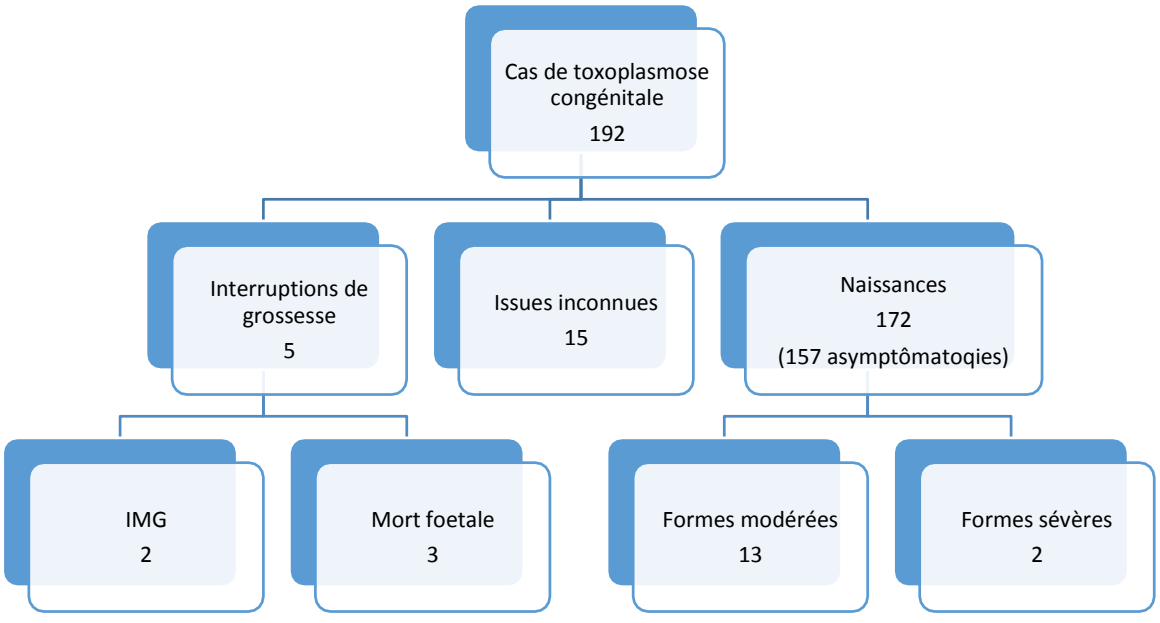


Figure 14 - Nombre de cas de toxoplasmose congénitale recensée par le CNR en 2016 [53]

L'importance du recueil annuel des cas est donc réelle afin d'estimer de façon objective l'incidence de la toxoplasmose en France.

2.4 Programme de dépistage et de diagnostic de la toxoplasmose congénitale en France:

La France est l'un des seul pays au monde à avoir mis en place un système de dépistage mensuel de la toxoplasmose pendant toute la grossesse, ainsi qu'une législation associée.

La toxoplasmose fait partie d'un programme de dépistage existant en France, depuis 1978. Il est régi par les articles L.2122-1 à 2122-5 du Code de la Santé Publique (L.2122-1 à 2122-5 du Code de la Santé Publique). C'est un programme de prévention qui repose sur le dépistage sérologique obligatoire des femmes lors de l'examen prénatal (arrêté du 19 avril 1985), et de l'information des femmes non immunisées sur les moyens de prévention (circulaire du 27 septembre 1983). Depuis 1992, une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives est obligatoire, de la déclaration de grossesse à l'accouchement (décret n°8 92-144 du 14 février 1992) **(Annexe 5)**

Le programme de prévention a été instauré à une époque où la séroprévalence de la toxoplasmose des femmes en âge de procréer était très élevée (de l'ordre de 50%).

Depuis la mise en place de ce dépistage, il y a eu une amélioration de l'hygiène et de la conservation des aliments. Des méthodes de prévention pendant la grossesse, ont été mises en place. Ces éléments ont permis une diminution de la prévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer. Ainsi, il y a une augmentation du nombre de femmes à suivre pendant la grossesse entraînant une augmentation des dépenses pour la Sécurité Sociale. Cependant, on a pu noter également une diminution du nombre de cas de toxoplasmose congénitale clinique ces dernières années. Malgré ces évolutions positives, le suivi biologique mensuel au cours de la grossesse reste inchangé. Ceci commence à soulever des questions du côté scientifique et économique. Des études visent à modifier ce programme de prévention, comme par exemple un prélèvement biologique trimestriel des femmes enceintes, et non plus mensuel (réfuté pour le moment).

- Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM, 2004-4724) :

L'examen sérologique doit comporter le titrage d'au moins 2 isotypes différents d'immunoglobulines (dont les IgG) par au moins deux techniques. Un nouveau contrôle par au moins deux techniques différentes est préconisé en cas de taux limite ou de suspicion d'une infection récente. Cet examen est réalisé à l'initiative du directeur de laboratoire et

doit comprendre au moins une technique différente de celle utilisée lors du premier examen. Une reprise en parallèle des deux sérums est préconisée en cas de séroconversion ou d'augmentation significative du taux des anticorps. Le laboratoire doit en outre mentionner sur son compte-rendu la nature exacte des techniques utilisées avec leur valeur seuil, et a l'obligation de conserver à - 20°C tous les sérums analysés pendant au moins 1 an. Le résultat doit être accompagné d'une interprétation du profil sérologique ainsi que des modalités du suivi sérologique, le cas échéant.

2.4.1 Outils de diagnostic de la toxoplasmose congénitale

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques permettant de détecter une contamination par le toxoplasme. Il y a des méthodes dites « directes », avec mise en évidence directement de l'agent pathogène, et d'autres méthodes indirectes reposant sur les tests sérologiques exploitant l'immunité humorale (les tests sérologiques).

2.4.1.1 Les tests sérologiques :

La mise en évidence d'anticorps spécifiques dirigés contre le parasite permet de déterminer le statut immunitaire du patient. La sérologie représente la base du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose.

Le diagnostic de l'infection à toxoplasme repose principalement sur des tests sérologiques visant à détecter les anticorps IgM et IgG dirigés contre *T.*gondii [55].

La recherche de toxoplasme sur sérum comprend plusieurs techniques dont certaines sont réservées à des laboratoires dits « experts » pour diverses raisons : technique manuelle, interprétation difficile, technique onéreuse.

2.4.2 La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion :

Les cinétiques des anticorps obtenues varient en fonction des individus et de la sensibilité des techniques utilisées, lors de la primo-infection toxoplasmique, différents isotypes d'anticorps sont produits IgG, IgM, IgA et/ou IgE, avec une cinétique spécifique (Figure 15).

2.4.2.1 Les IgM :

Les IgM anti-toxoplasme apparaissent en premier après une phase de latence de 8 à 10 jours suivant la contamination. Elles augmentent jusqu'à atteindre un pic entre la 4ème et la 8ème semaine, puis diminuent progressivement et restent détectables durant une période plus ou moins longue (un an ou plus) selon les individus et les techniques utilisées. Plus d'un quart des individus garderaient des IgM plus de 2 ans. Il existe d'importantes variations inter-individuelles dans l'intensité et la durée de la réponse IgM. La présence d'IgM associée à des IgG ne signifie pas obligatoirement une infection récente et l'apparition seule des IgM chez un patient précédemment séronégatif ne permet pas de poser le diagnostic de séroconversion toxoplasmique : en effet, des IgM non spécifiques peuvent être détectées sans qu'il n'y ait d'infection toxoplasmique. C'est l'apparition des IgG qui permet d'affirmer le caractère spécifique des IgM. Il est à noter que des cas de séroconversions à IgM fugaces ou sans IgM ont été décrits [56].

2.4.2.2 Les IgG :

Les IgG anti-toxoplasme apparaissent en moyenne une semaine après les IgM (2 à 3 semaines après la date de contamination). Elles augmentent progressivement jusqu'à atteindre un plateau correspondant à leur maximum 2 à 3 mois après l'infection. Ces titres élevés persistent plusieurs mois en plateau puis diminuent lentement sans jamais se négativer : les IgG persistent à vie à un taux résiduel et témoignent d'une infection ancienne, c'est l'immunité de prémunition. Les IgG synthétisées sont d'abord dirigées contre les antigènes de membrane du parasite (protéine p30 très immunogène), puis contre les antigènes cytoplasmiques. De ce fait, selon les techniques sérologiques et les antigènes toxoplasmiques utilisés, la cinétique des IgG est différente. La cinétique des IgG peut également être modifiée avec un traitement instauré précocement suite à l'infection.

A noter que seules les IgG traversent pas la barrière fœto-placentaire et sont retrouvées chez le nouveau-né à la naissance puis diminuent progressivement par catabolisme au cours de la première année de vie.

2.4.2.3 Les autres isotypes IgA et IgE :

Les IgA ont une cinétique proche de celle des IgM. Elles apparaissent une quinzaine de jours après la contamination, atteignent leur maximum en 2 et 4 mois puis se négativent rapidement. Elles constituent un bon marqueur d'infection récente. On sait qu'un taux élevé en IgA est en faveur d'une infection récente. Toutefois leur présence inconstante limite leur utilisation en matière de diagnostic. En effet, la production d'IgA est variable d'un individu à l'autre et chez environ 5% des séroconversions, il n'y a pas de synthèse d'IgA [57].

Les IgE ont des titres élevés durant les deux premiers mois après la séroconversion et sont non détectables après 4 mois. Leur intérêt est quasi nul dans le sérodiagnostic de toxoplasmose.

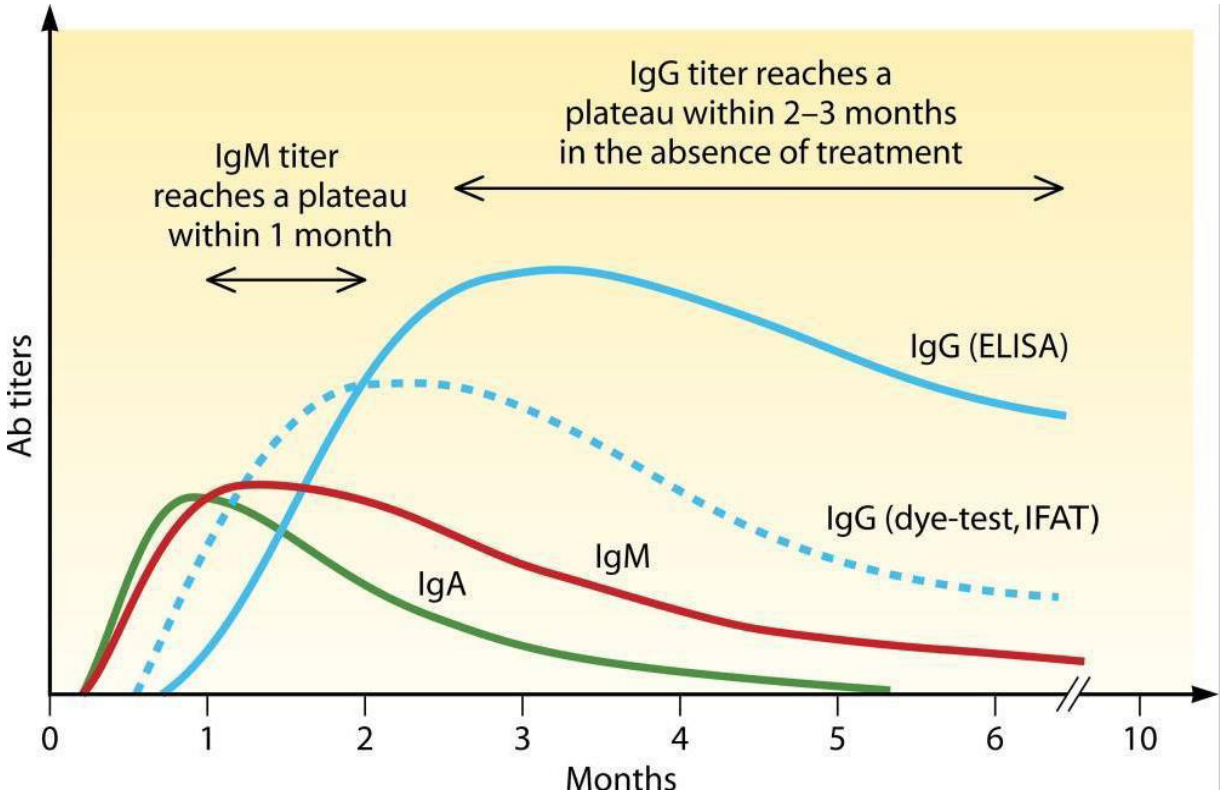


Figure 15 - Représentation schématique de la cinétique des anticorps au cours de l'infection Toxoplasmique (Robert-Gangneux et al., 2012)

2.4.3 Suivi sérologique mensuel chez la femme non immunisée

Comme dit précédemment, la France recommande un dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte et la prévention de la toxoplasmose congénitale s'appuie sur une réglementation rigoureuse et basée sur des textes officiels depuis 1978.

Ce dépistage permettra de déterminer le statut immunitaire des femmes enceintes, ainsi que leur suivi.

La législation française impose un suivi sérologique mensuel jusqu'à l'accouchement chez la femme enceinte non immunisée, dans le but de diagnostiquer l'infection a *T.gondii* qui peut survenir à tout moment de la grossesse. Il est de plus souhaitable de pratiquer une sérologie dans le mois suivant l'accouchement pour détecter une éventuelle séroconversion survenue dans les derniers jours de la grossesse voir en période de travail, le biologiste devant apporter sa conclusion à chaque analyse et conserver les sérums 1 an.

2.4.4 En cas de séroconversion :

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), en cas de séroconversion confirmée, la femme enceinte devra être orientée très rapidement vers un centre clinique de référence présentant une expertise reconnue dans le domaine de la toxoplasmose congénitale. Il lui sera donné des informations adaptées sur la toxoplasmose congénitale, les conséquences pour son enfant à naître et le traitement mis en place. Un traitement par La spiramycine (ROVAMYCINE®) est mis en place le plus rapidement. Il est reconnu qu'elle participe à diminuer la transmission materno-fœtale et contribue à minimiser l'atteinte fœtale [60].

Une amniocentèse pourra être envisagée : l'équipe devra expliquer à la patiente les avantages mais aussi les risques. Celle-ci devra aussi faire cas des aspects psychologiques et conseiller à la patiente la prise en charge la plus adaptée en fonction des risques d'infection fœtale.

2.5 Le diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale

Le diagnostic de toxoplasmose congénitale se fait en période prénatale, néonatale et postnatale. Grâce à l'association du dépistage prénatal et néonatal, 90% des toxoplasmoses congénitales sont diagnostiquées avant la fin du premier mois de vie, 95% avant la fin du troisième mois de vie et les 5% restants plus tardivement par le dépistage postnatal au cours de la première année de vie [61].

2.5.1 Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (ou anténatal) (DPN) est pratiqué pour dépister l'infection fœtale le plus précocement possible en cas de séroconversion maternelle afin de pouvoir traiter *in utero* le fœtus. Il comporte un suivi échographique mensuel à la recherche de signes évocateurs de toxoplasmose congénitale et une amniocentèse pour réaliser le diagnostic parasitologique dans le liquide amniotique par biologie moléculaire (PCR) et/ou par inoculation à la souris [62].

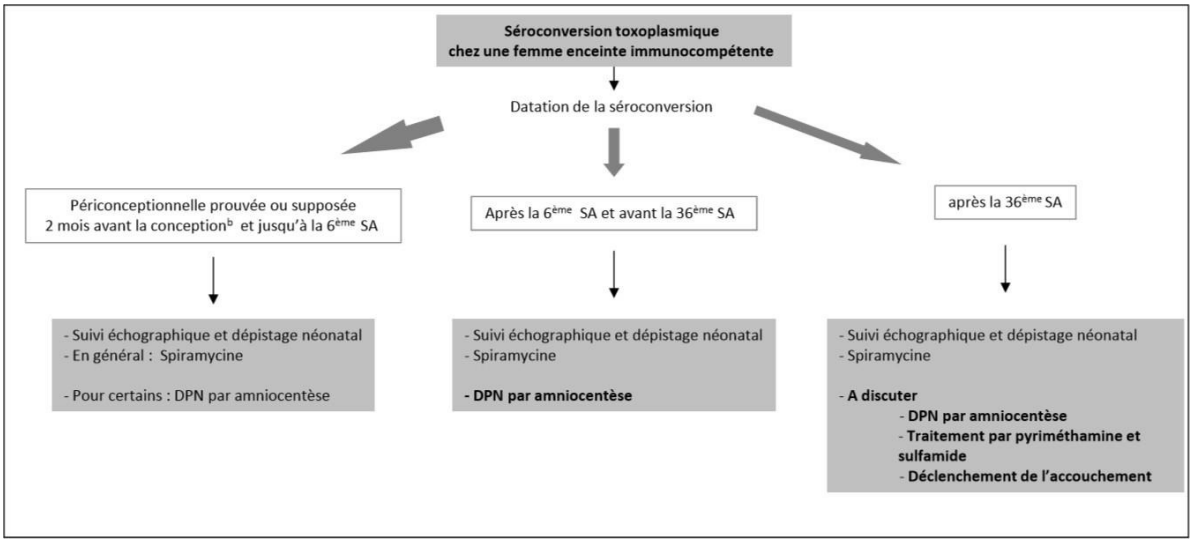


Figure 16 - Conduite à tenir devant une séroconversion chez une femme enceinte immunocompétente –[58]

2.5.1.1 L'échographie mensuelle

Le suivi échographique mensuel recherche des signes suivants évoquant la toxoplasmose congénitale :

- Dilatation des ventricules cérébraux bilatérale et symétrique, un des signes les plus défavorables en cas de toxoplasmose congénitale. Il s'agit de l'atteinte cérébrale la plus fréquente, avec un impact pronostique important. qui peut être à l'origine des troubles neurologiques et sensoriels voir dans les cas les plus graves une atteinte corticale diffuse [63].
- Densités intracérébrales, à type de calcifications intracérébrales, voir des malformations cérébrales à type d'hydrocéphalie ou de microcéphalie.
- Des signes extracérébraux moins fréquents à types : d'ascite, d'hépatomégalie ou épanchements pleuraux.

En cas d'incertitude sur l'interprétation des images échographiques on peut faire appel à l'IRM, En cas d'absence d'anomalies échographiques, on ne peut pas exclure le diagnostic de toxoplasmose congénitale car les anomalies peuvent apparaître, même tardivement, et dans le cas où l'infection fœtale est avérée, une surveillance échographique bimensuelle est instaurée.

Ce suivi échographique est indispensable pour toutes les séroconversions y compris celles pour lesquelles la PCR sur LA est négative.

2.5.1.2 L'amniocentèse : prélèvement de liquide amniotique

On réalisera une amniocentèse en fonction du moment auquel l'infection primaire maternelle est diagnostiquée, lorsque l'analyse sérologique ne permet pas de confirmer ou de rejeter la séroconversion, ainsi que par l'observation de résultats échographiques anormaux semblant montrer une toxoplasmose congénitale.

L'amniocentèse consiste à ponctionner dans la cavité amniotique à travers la paroi abdominale pour en retirer le liquide amniotique : environ 10 ml de liquide amniotique sont prélevés. La recherche d'ADN toxoplasmique par PCR a une sensibilité de 81% à 90% et une spécificité de 100%. L'existence de faux négatifs en raison des transmissions tardives de *T. gondii* de la mère à l'enfant, justifie la surveillance de tout enfant à risque [64, 65].

En pratique, elle doit être réalisée :

- en cas de contamination entre la 6ème et la 36ème semaine d'aménorrhée,
- après la 18ème semaine d'aménorrhée en raison du risque obstétrical,
- au minimum 4 semaines après la date estimée de l'infection maternelle (délai placentaire)

Des complications lors de l'amniocentèse peuvent avoir lieu, le risque de fausse couche est de 0,1% (Thomas J *et al*.,2008).

Il est demandé à la femme enceinte de signer une fiche de consentement indispensable pour l'analyse des prélèvements au laboratoire (article R162-16 du 1er au 6ème du code de la santé publique).

2.5.1.3 Suivi de la grossesse :

A l'issue du résultat de l'amniocentèse deux situations sont possibles :

2.5.1.3.1 En cas d'absence d'infection fœtale : DPN négatif

La surveillance échographique mensuelle et le traitement par spiramycine(S) sont maintenus [66].

2.5.1.3.2 En cas de présence d'infection fœtale : DPN positif

L'attitude actuelle en cas d'infection fœtale, diagnostiquée par une PCR positive sur le liquide amniotique, dépend d'une évaluation pronostique qui tient compte de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle, de la charge parasitaire dans le liquide amniotique pour les infections avant 20 SA, et de l'apparition de signes échographiques. Lorsque le pronostic est très péjoratif, une interruption médicale de grossesse peut être envisagée.

Dans le cas où la grossesse est poursuivie, le traitement par spiramycine est substitué par un traitement associant : pyriméthamine (Malocide ®)+sulfadiazine (Adiazine ®) [66, 67]et de l'acide folinique (le traitement le plus utilisé) ou pyriméthamine + sulfadoxine (Fansidar®) jusqu'à la fin de la grossesse.

Tout retard doit être évité car il semble que le traitement diminue le taux de séquelles chez les nouveau-nés. Il existe en effet une relation entre la précocité du traitement *in utero* par pyrimethamine + sulfadiazine et la diminution du risque de séquelles (Gras *et al.,*2010).

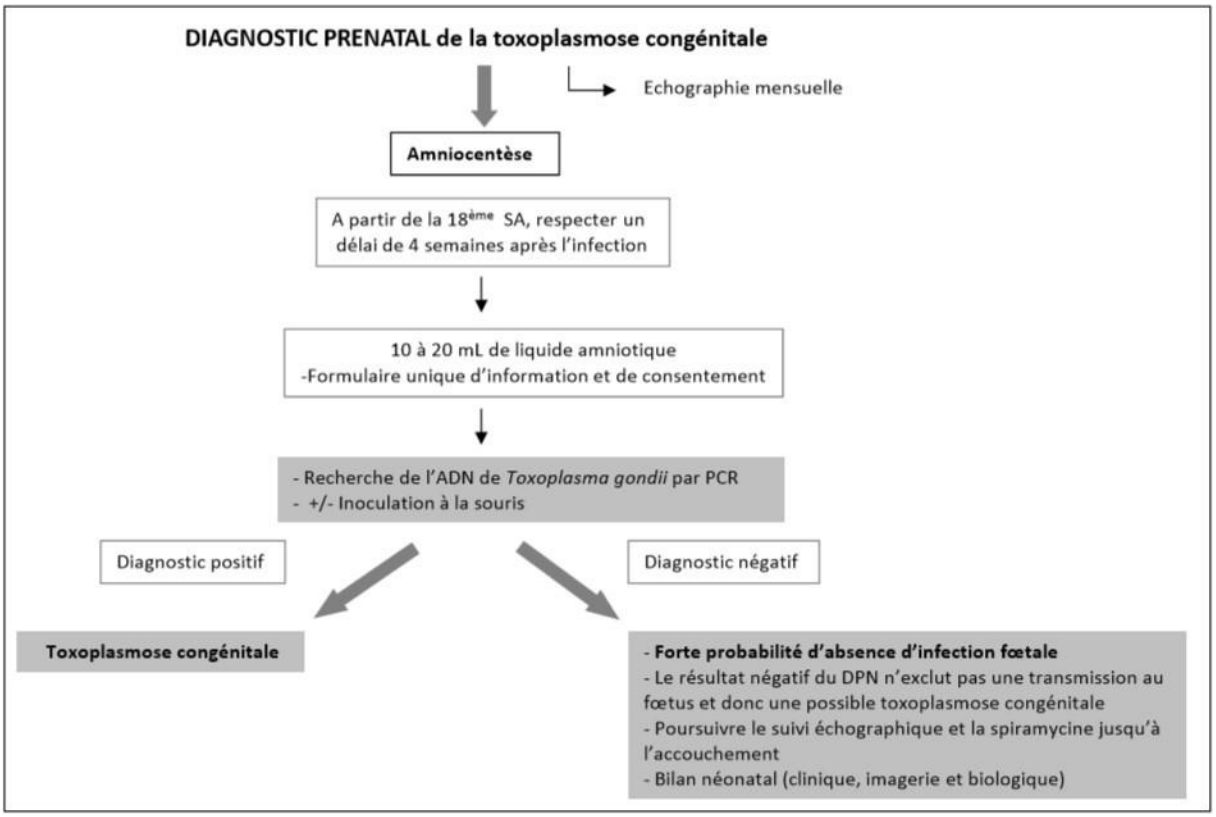


Figure 17 -Diagnostic prénatal avec suspicion d'une toxoplasmose congénitale [68]

2.5.2 Le diagnostic néonatal

L'intérêt de pratiquer le diagnostic néonatal réside dans la détection des faux négatifs du diagnostic prénatal (environ 20% de faux négatif) et en cas de diagnostic prénatal non réalisé.

Un examen clinique complet est réalisé à la naissance afin de déceler des signes non spécifiques d'embryofoetopathie au stade évolutif (hépatopathie, splénomégalie, ictère, purpura) ou séquellaires (microcéphalie, hydrocéphalie) associé à des examens paracliniques (fond d'œil, échographie des transfontanelles) à la recherche d'une atteinte oculaire ou neurologique.

Le diagnostic biologique est primordial, les prélèvements nécessaires sont : le placenta, le sang de cordon et/ou du nouveau-né et le sang de la mère [69, 70].

2.5.2.1 Le diagnostic parasitologique

Il repose sur la détection du parasite dans le placenta et le sang de cordon par PCR. L'interprétation de la positivité du placenta par PCR et/ou inoculation à souris doit tenir d'un pourcentage non négligeable de faux positifs, environ 6% pour PCR .Ils correspondent aux cas documentés de placentite isolée.

Même si le diagnostic néonatal parasitologique s'inscrit dans la démarche diagnostique, sa sensibilité est inférieure à celle du diagnostic prénatal [70].

2.5.2.2 Le diagnostic sérologique

Il repose sur la détection des anticorps spécifiques néosynthétisés par le nouveau-né.

Contrairement aux IgG, les IgA et IgM ne traversent pas la barrière placentaire (sauf en cas d'effraction), elles sont donc les meilleurs témoins de l'infection congénitale et de la synthèse de ces anticorps par le nouveau-né. Toutefois, 30 à 50% des nouveau-nés ne présentent pas d'IgM antitoxoplasmique à la naissance en particulier lors de séroconversions maternelles précoces.

Les tests par immunocapture ISAGA sont les plus sensibles et les seuls validés pour la détection de ces anticorps chez l'enfant de moins de un an. Après 10 jours de vie, la présence d'IgM et/ou d'IgA dans le sang témoigne d'une synthèse propre par le nouveau-né, preuve d'une atteinte congénitale.

Pour mettre en évidence une néosynthèse d'anticorps par le nouveau-né en cas de contamination *in utero*, une technique de Western Blot comparé ou PIC peut être utilisée pour comparer le profil des anticorps du sérum du nouveau-né à l'accouchement avec celui de sa maman. Cette comparaison permet ainsi de distinguer les anticorps maternels, transmis des néoanticorps synthétises par l'enfant et de poser le diagnostic de toxoplasmose congénitale le plus précocement possible après l'accouchement.

Le diagnostic postnatal s'impose même si tous les examens néonataux sont normaux. Il permet de confirmer une infection congénitale ou de l'exclure définitivement. En effet, dans 5% des cas, le diagnostic de toxoplasmose congénitale sera porté sur la persistance des IgG au-delà du troisième mois de vie. Plusieurs évolutions sérologiques sont possibles :

- **Diminution puis négativation de la sérologie**

Les IgG maternelles transmises disparaissent dans un délai plus ou moins long (demi-vie de 28 jours). Le délai de négativation est variable selon le taux initial d'anticorps maternels transmis. La négativation sérologique doit être confirmée sur deux prélèvements successifs négatifs à plusieurs mois d'intervalle. Dans ce cas de figure le diagnostic de TC est exclu formellement.

- **Apparition d'anticorps spécifiques néosynthétisés par l'enfant :**
  La mise en évidence d'IgM et/ou d'IgA spécifiques, l'augmentation des IgG [72, 73], un profil immunologique comparé en faveur d'une synthèse propre à l'enfant permettent d'affirmer ou de confirmer le diagnostic d'une TC.

2.6 Place du Western Blot comparé dans le diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale :

Le Western blot, ou immunoblot, est une technique basée sur l'étude qualitative de la réponse immunitaire du patient qui permet la détection d'anticorps spécifiques dirigés contre différentes protéines immunogènes de *T. gondii* (fractions antigéniques). Elle permet d'étudier les différents isotopes d'anticorps anti-toxoplasme intervenant dans la réponse immunitaire (IgG, IgM, IgA, IgE), recherchés dans divers prélèvements (sérum, humeur aqueuse, LCR…).

Schématiquement, cette technique comporte plusieurs étapes [74] :

1) migration électrophorétique d'antigènes de T. gondii
2) électrotransfert des protéines sur membrane de nitrocellulose
3) incubation des bandes de nitrocellulose avec l'échantillon biologique à analyser
4) révélation immunoenzymatique des anticorps spécifiques éventuellement fixés
5) analyse des profils anticorps et comparaison avec un témoin positif

Concernant le diagnostic de la toxoplasmose congénitale, le Western Blot a été évalué comme méthode diagnostique néonatal et post-natal chez le nouveau-né. Cette technique peut être en effet utilisée pour comparer le profil des anticorps du sérum de la mère à l'accouchement avec celui de son enfant. Cette comparaison permet ainsi de distinguer les anticorps maternels transmis, des néo-anticorps synthétisés par l'enfant et de poser le diagnostic de toxoplasmose congénitale le plus précocement possible après l'accouchement.

La comparaison du couple Mère/Enfant la comparaison des IgG et des IgM : les bandelettes du western blot sont lues sur leur totalité en notant toute bande antigénique présente chez l'enfant et absente chez la mère. Depuis 2012 toute bande de résolution bien définie, d'un poids moléculaire (PM) inférieur à 120 KDa et présente uniquement chez l'enfant, témoigne de la synthèse par l'enfant d'anticorps anti-toxoplasme, en faveur une toxoplasmose congénitale (L'Ollivier *et al*.,2012).

A noter avant cette publication les bandes de hauts poids moléculaires n'était pas à prendre en compte : les auteurs ont démontré notamment l'intérêt des 3 bandes spécifiques 90, 95 et 100 kDa (triplette T sur la Figure 18) comme pathognomonique d'une TC.

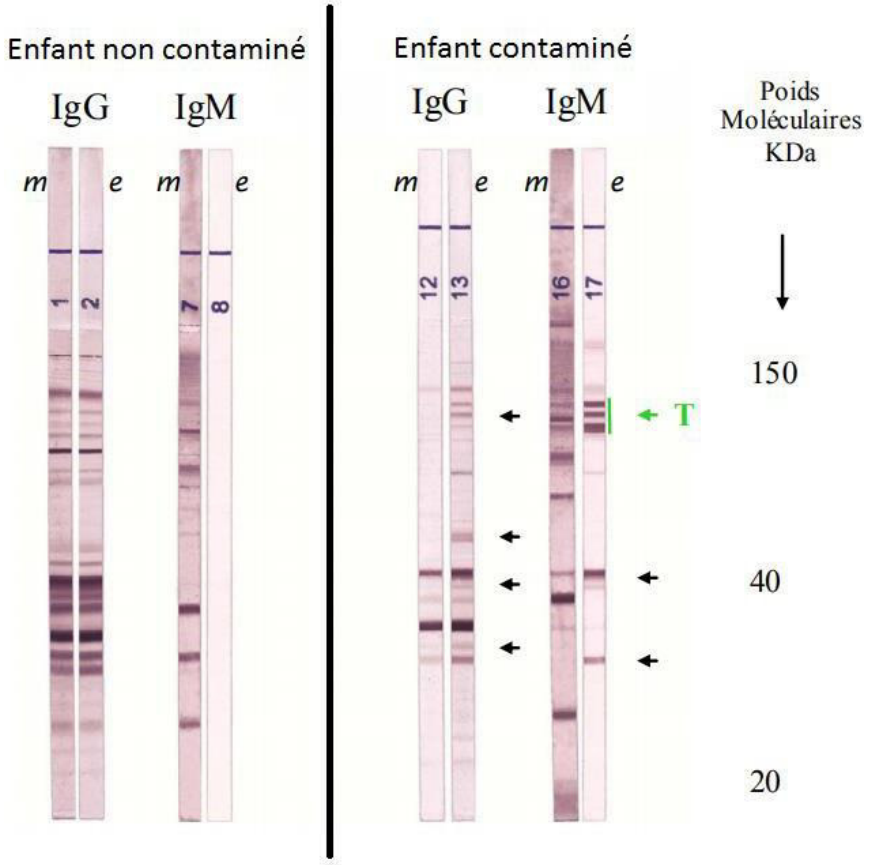


Figure 18- Toxoplasmose congénitale en WB comparés lors d'un diagnostic post natal

Pour l'enfant non contaminé (Figure 18 : gauche):

Le WB comparé correspond à une mère ayant séroconvertie pendant la grossesse mais dont l'enfant est indemne : les profils IgG sont strictement identiques et correspondent aux IgG transmises traversant la barrière placentaire, il n'y a aucune bande supplémentaire présente sur les bandelettes IgG et/ou IgM de l'enfant.

Pour l’enfant contaminé : (Figure 18 : droite) :

Le WB comparé correspond à une mère ayant séroconvertie pendant la grossesse et dont l’enfant a été également contaminé. Outre les anticorps transmis, on remarque parfaitement sur les bandelettes de l’enfant la présence de bandes supplémentaires en IgG et en IgM correspondant aux anticorps néo-synthétisés par l’enfant. Notamment on note la présence de la triplette IgM.

TROISIEME PARTIE : EVALUATION DE L'INTERET DE LA TRIPLETTE D'IgM DANS LE DIAGNOSTIC DE LA

3.1 Objectif de cette étude

Une infection primaire par *Toxoplasma gondii* pendant la grossesse peut avoir des conséquences graves pour le fœtus, la gravité des risques encourus par le fœtus étant maximale en début de grossesse tandis que la fréquence de transmission augmente avec l'âge gestationnel.

Afin de réduire la gravité de la toxoplasmose congénitale chez les mères ayant contracté une infection à toxoplasme au cours de la grossesse, des tests diagnostiques sont réalisés en période prénatale (amniocentèse) et néonatale (bilan mère/ enfant).

Concernant le diagnostic néonatal (DN), différentes études ont démontré l'intérêt du western blot comparé mère-enfant (L'Ollivier *et al.,*2012). La présence de 3 bandes spécifiques, respectivement de 90, 95 et 100 kDa, en IgM (triplette IgM) supplémentaire chez l'enfant était pathognomonique d'une atteinte fœtale. Cependant nous avons remarqué que cette triplette IgM était également souvent retrouvée chez la mère en regard de celle de son enfant. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt de cette « triplette d'IgM maternelle » dans le diagnostic néonatal et surtout prénatal de la toxoplasmose congénitale.

3.2 Matériels et méthodes

3.2.1 Description de la population :

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au laboratoire de parasitologie de l'AP-HM. Nous avons repris les dossiers de 144 enfants nés de mères ayant contracté une infection toxoplasmique au cours de leur grossesse. Toutes ces patientes ont été suivies dans les différents centres gynéco- obstétriques de l'Assistance Publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM) ainsi que certains CH périphérique (Hôpital Saint Joseph, CH Martigues, CH Bastia, CH Avignon) lors de la période allant de 2007 à 2017.

A la naissance, le bilan mère enfant des 144 couples mères/enfants a été réalisé en associant le dosage des IgG (VIDIA puis Architect), le dosage des IgM (ISAGA IgM), le dosage des IgA (ISAGA puis PLATELIA) et l'étude du profil immunologique mère enfant [Western blot comparé LD-BIO Toxoplasma (LD-BIO Lyon)].

Sur les 144 couples le diagnostic de TC a été porté pour 85 enfants (DPN positif pour 39 enfants, DN pour46 enfants). Pour 59 enfants le diagnostic de toxoplasmose congénitale a été exclu : 27 enfants avec DPN négatif, 32 DN négatif et négativation de la sérologie avant un an de vie.

Les 144 enfants ont été répartis en deux groupes en fonction du diagnostic retenu de toxoplasmose congénitale (TC=contaminés) ou pas (NTC=non contaminés) (Figure 19) :

- 85 nouveau-nés diagnostiqués contaminés (groupe A : groupe d'enfants atteint de toxoplasmose congénitale) à l'aide des outils classiques de diagnostic de toxoplasmose congénitale à savoir la détection de *T.gondii* dans le liquide amniotique par PCR (n=39), ou la présence d'anticorps spécifiques IgM et / ou IgA après dix jours de vie par dosage immunocapture ou par la persistance ou augmentation des IgG spécifique avant un an de vie ainsi la présence d'un profil immunologique comparé différent chez l'enfant par rapport à celui de la mère.
- 59 nouveau-nés ont été diagnostiqués comme non contaminés (groupe B : groupe d'enfants non atteint de toxoplasmose congénitale = NTC) chez qui les résultats de la PCR du liquide amniotique sont revenus négatifs ainsi que tous les tests du diagnostic néonatal et postnatal (négativation complète de la sérologie avant la fin de première année de vie).

Les caractéristiques des deux groupes, TC et NTC sont détaillées dans le Tableau 1.

	Groupe A	Groupe B
	Enfants avec Toxoplasmose congénitale (**TC**)	Enfants non contaminés (**NTC**)
Nombre d'enfants nés de mère ayant séroconvertie (n=144) pendant la grossesse	85	59
Âge des mères ayant fait une séroconversion :		
< 20ans	6	5
20-30 ans	50	38
30-40 ans	24	13
> 40 ans	5	2
Date de séroconversion en semaines d'aménorrhée (SA) :		
0-14	12	28
14-28	30	14
28-terme	43	17
DPN (Amniocentèse) réalisé	39 (39 LA +)	27 (0 LA+)

Tableau 1- Caractéristiques des mères ayant contracté une infection toxoplasmose au cours de la grossesse

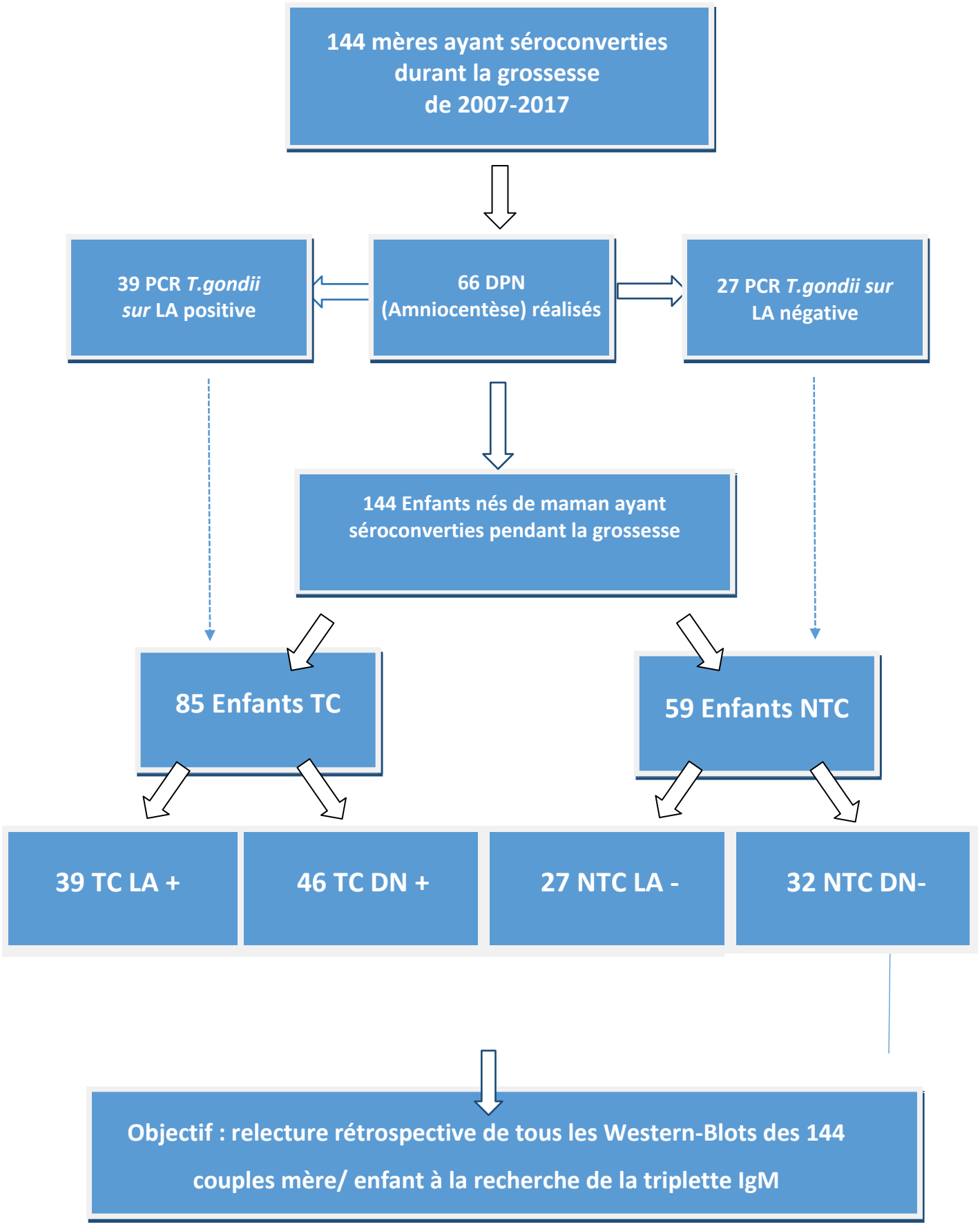


Figure 19 - Population étudiée 144 enfants nés d'une mère ayant reconverties au cours de la grossesse

Dans un second temps, nous avons sélectionnés parmi les 85 patientes qui ont eu un enfant contaminé, celles pour lesquelles nous avions plusieurs sérums objectivant une toxoplasmose évolutive récente avant le terme. Ces sérums comportent au moins un sérum négatif, un sérum IgM positif IgG négatif puis un sérum confirmant la séroconversion avec IgG positifs. Seul 9 patientes remplissaient ces critères.

Le Western Blot comparés LD-BIO IgM a été réalisé rétrospectivement sur ces sérums des 9 patientes, chaque Western Blot a été lu en double aveugle et nous avons noté la présence ou l'absence de la triplette IgM maternelle par double lecture.

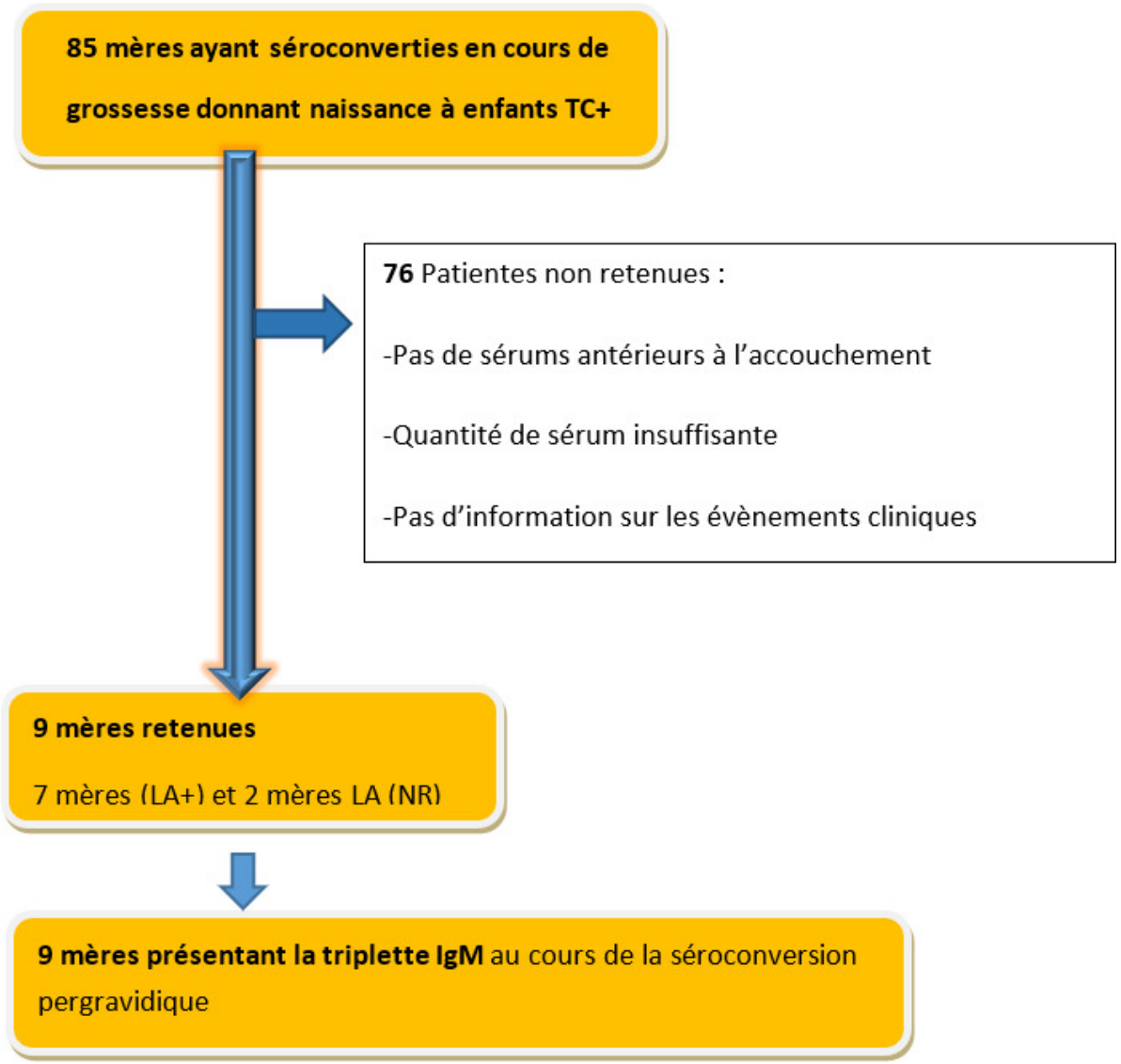


Figure 20 - Groupe C : une mère ayant reconverties au cours des grossesses étudiées dans un second temps

3.2.2 Méthode :

Nous avons récolté les renseignements cliniques à partir de données informatisées des patientes disponible sur le serveur commun aux sites constituant l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM).

Les informations suivantes ont été collectées dans un fichier Excel :

- Attribution des numéros aux patientes, suivis de TC ou NTC et d'un numéro identique pour l'enfant,
- Date de naissance de la patiente, date de début de grossesse, la date de séroconversion toxoplasmique, la date d'amniocentèse si réalisée et le résultat de la PCR sur le liquide amniotique. Date de mise ou pas sous traitement ainsi que la date d'accouchement.
- Dates des sérologies et cinétique d'apparition des anticorps, résultats des IgG ARCHITECT ; IgM ARCHITECT, ISAGA IgM et/ou IgA PLATELIA pour chaque sérologie.
- Résultat du diagnostic néonatal avec les outils diagnostics habituels ; Sérologie maternelle, sérologie Nné (sang du cordon), IgA sur PLATELIA ou ISAGA et un Western Blot comparé du couple mère/enfant.

Pour le groupe A et B, les profils immunologiques comparés (PIC) ont été relu rétrospectivement. Les Western Blots ont été techniqués selon les recommandations du fournisseur (Toxoplasma Western Blot IgG-IgM LD-BIO DIAGNOSTICS Lyon).

La sensibilité et spécificité du Western Blot dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale en période néonatale a été calculé en deux temps:

- Utilisation conventionnelle du PIC en prenant en compte la triplette IgM chez l'enfant uniquement si elle était supplémentaire par rapport à sa maman et profil différent de celui de la mère (PPD).
- Utilisation conventionnelle du PIC et prise en compte de la présence de la triplette IgM chez la mère (sans tenir compte de sa présence ou non chez l'enfant).

Pour le groupe C, les sérums sélectionnés sont issus d'une sérothèque, conservés à moins 20°C. Après décongélation chaque sérum a été testé pour les IgM avec le coffret Toxoplasma Western Blot IgG-IgM (LD-BIO DIAGNOSTICS Lyon) selon les recommandations du fournisseur.

3.3 Résultats

3.3.1 Evaluation de la triplette IgM maternelle dans le diagnostic néonatal de la toxoplasmose congénitale maternelle

Concernant le calcul de la sensibilité du western blot comparé en période néonatale, le fait de prendre en compte la présence de la triplette IgM chez la mère augmente la sensibilité de ce test de 61,2% à 75,9% dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale (Tableau 2, Figure 21).

Pour 12 enfants, le diagnostic de TC a pu être rattrapé par le PIC grâce uniquement à la présence de la triplette IgM chez la maman.

Comme exemple : la patiente numéro 33 TC. Les renseignements cliniques sont les suivants : liquide amniotique non réalisé, PIC montrant un profil identique à 6 jours de vie, absence IgM, IgA à 6 jours de vie. Pour cet enfant le diagnostic de TC a été confirmé seulement à 6 semaines de vie par l'apparition d'IgM et d'IgA. Et augmentation des IgG. Cet exemple montre que la triplette IgM nous aurait aidés à poser le diagnostic de TC plus précocement.

Pour La patiente numéro 76 TC, l'enfant n'a été diagnostiqué que tardivement, par augmentation des IgG à 7 mois de vie.

Pour 4 patientes (numéros : 36 TC /57 TC /64 TC/82 TC), le diagnostic de TC a été posé par la présence d'IgM à 10 jours de vie. Pour la patiente numéro 82 TC, la particularité était que la séroconversion chez la maman n'a été suspectée qu'a l'accouchement par la présence unique d'IgM : son enfant était alors négatif en IgG, IgM et IgA le jour de sa naissance. Dans ce cas la présence de la triplette IgM maternelle aurait permis d'anticiper le diagnostic de TC.

Pour la patiente numéro 79 TC, le diagnostic de TC a été posé à un mois de vie.

Pour la patiente numéro 55 TC le diagnostic avait été fortement suspecté par la présence d'IgM sur sang de cordon ; le diagnostic a été confirmé à 10 jours de vie, par un PIC différent et la persistance des IgM. A noter dans ce cas la triplette IgM maternelle aurait permis de s'abstenir du contrôle à 10 jours de vie.

Pour les patientes numéros 84 TC, 39 TC, 22 TC et 51 TC, le diagnostic avait été posé grâce au DPN.

Au final, la nouvelle interprétation du PIC avec triplette maternelle a permis de rattraper le diagnostic de TC pour 8 enfants : la précocité du diagnostic va de 10 jours à 7 mois de vie. Les 4 autres cas le DPN avait déjà posé le diagnostic de TC.

La spécificité est de 98,30%, sur les 59 bilans mère-enfant du groupe B NTC, une maman a présenté la triplette IgM alors que son enfant au final n'était pas contaminé : ce faux positif en triplette IgM (Patiente numéro : 55 NTC) correspond à une patiente ayant séroconvertie à 12 SA. Son enfant s'est négativé (négativation des IgG) avant un an de vie. A l'accouchement la maman présentait la triplette IgM.

		TC Positif	TC Négatif	
Test WB conventionnel + Triplette IgM Maternelle	**PPD + triplette IgM**	**64**	**1**	→Valeur prédictive positive = **98,46%** $VPP = \frac{VP}{(VP+FP)}$
	PN	**21**	**58**	→Valeur prédictive négative **73,41%** $VPN = \frac{VN}{(VP+FP)} =$
		85 Sensibilité = **75,9 %** $= \frac{VP}{(VP+FN)}$	**59** Spécificité=**98,30 %** $= \frac{VN}{(VP+FN)}$	Total Patients = **144**
Test WB conventionnel	**PPD**	**52**	**0**	→Valeur prédictive positive = **100%**
	PN	**33**	**59**	→Valeur prédictive négative = **64,13%**
		85 Sensibilité = **61,2 %**	**59** Spécificité = **100%**	Total Patients = **144**

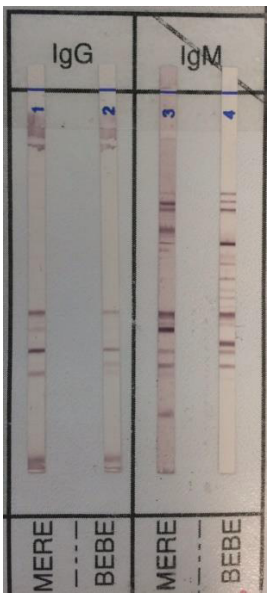
Tableau 2- Paramètres (Sensibilité, spécificité) du Western Blot (WB) en lecture conventionnelle et en prenant en compte la triplette IgM maternelle

PPD : profil immunologique différent ; PN : profil négatif ou identique. WB : western blot

PIC 1 : enfant contaminé

Profil IgM différent de celui de la mère

(PPD) par **lecture conventionnelle du WB**

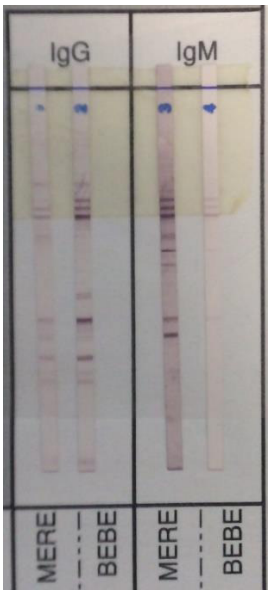


PIC 1

PIC 2 : enfant contaminé

Profil IgM identique MAIS **présence de la triplette IgM maternelle**.

Nouvelle lecture du WB (Enfant contaminé).



PIC 2

Figure 21 - Exemple de deux profils immunologiques comparés à J-0 de deux enfants contaminés : en haut : lecture conventionnelle du western blot IgM ; en bas : lecture conventionnelle du western blot IgM et en prenant en compte de la triplette IgM maternelle

3.3.2 Évaluation de la triplette IgM maternelle dans le diagnostic prénatal (DPN) de la toxoplasmose congénitale

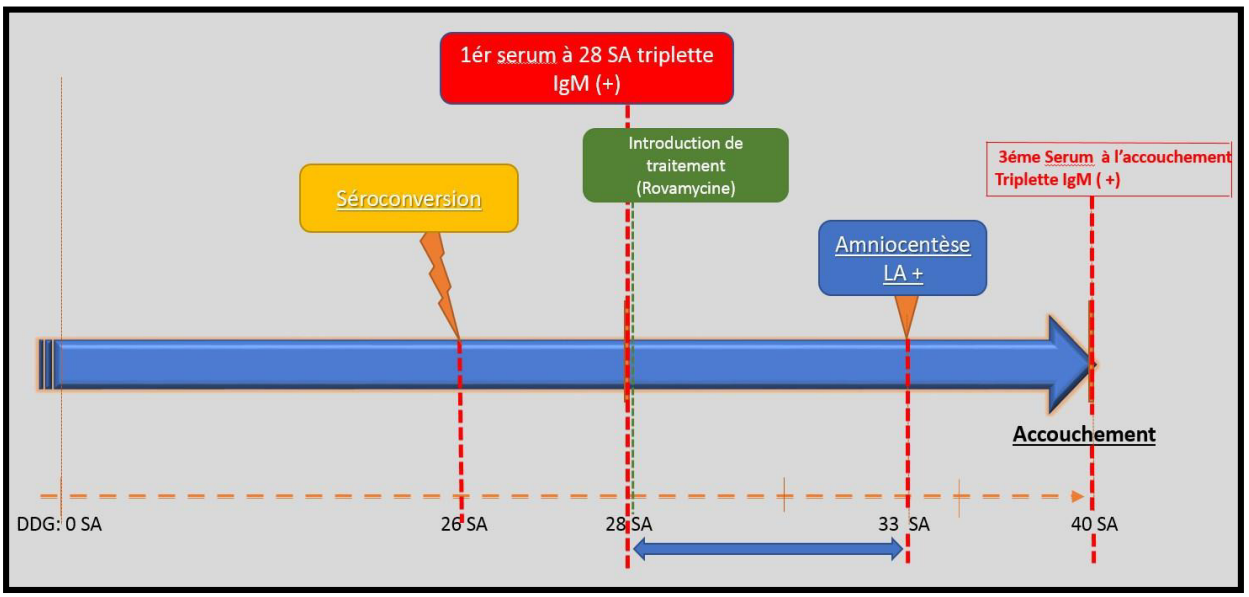
9 patientes ont été sélectionnées par ce qu'elles remplissaient les critères suivants :

- Séroconversion *per gravidique,*
- Si c'est possible un sérum antérieure à la séroconversion,
- Quantité suffisante du sérum.

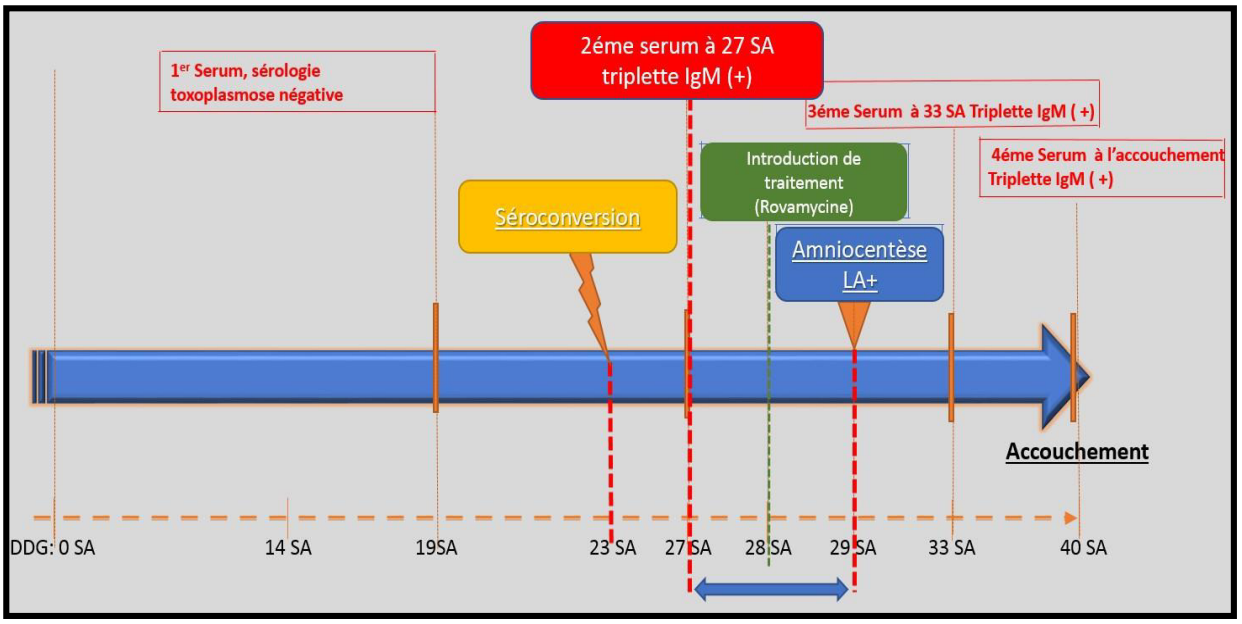
La chronologie des différents évènements comme : date de séroconversion, date d'amniocentèse, date d'apparition de la triplette IgM maternelle, date d'introduction du traitement et date de l'accouchement, est représentée pour chacune des 9 patientes dans les frises ci-dessous (figure 22 : regroupant les 9 patientes du groupe C) , L'objectif de ces frises chronologiques est de situer l'apparition des IgM par rapport au DPN.

Toutes les patientes chez qui une amniocentèse a été réalisée avec LA positif, ont été mises sous traitement : Pyrimethamine+ Sulfadiazine (Malocide+Adiazine).

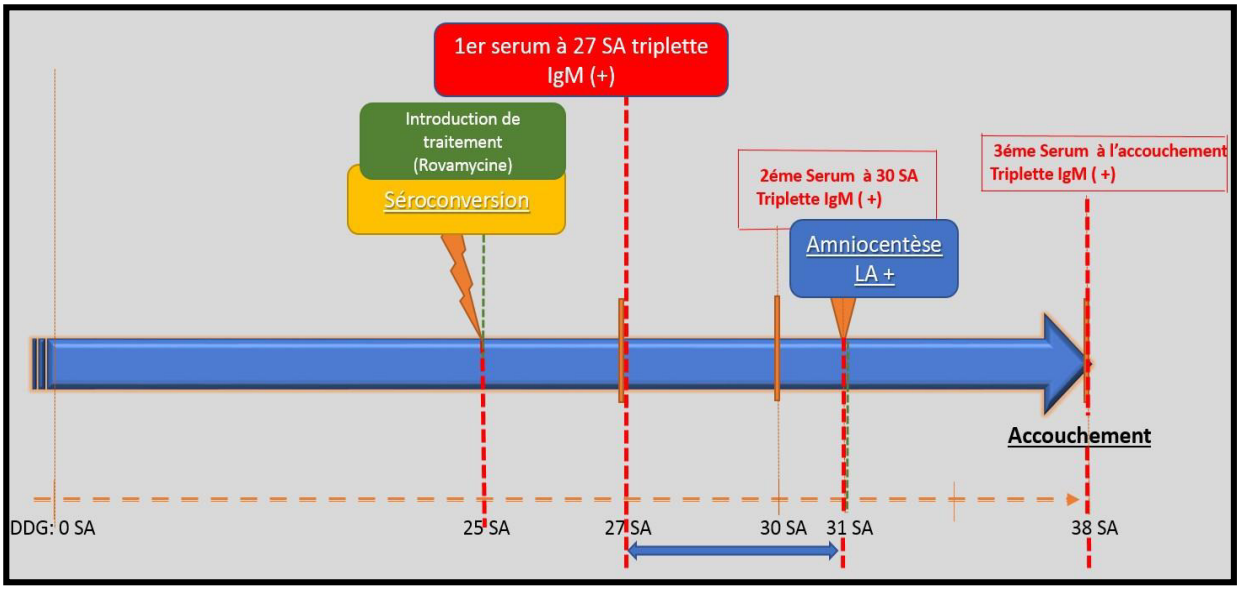
La patiente 3 TC :



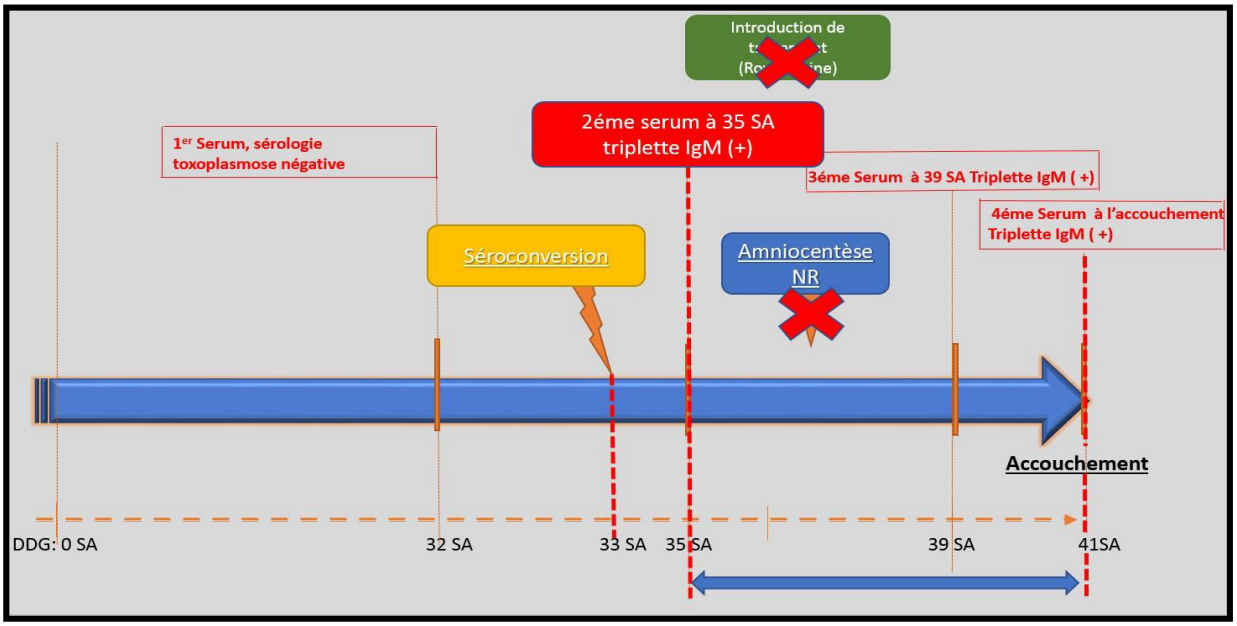
La patiente 4 TC :



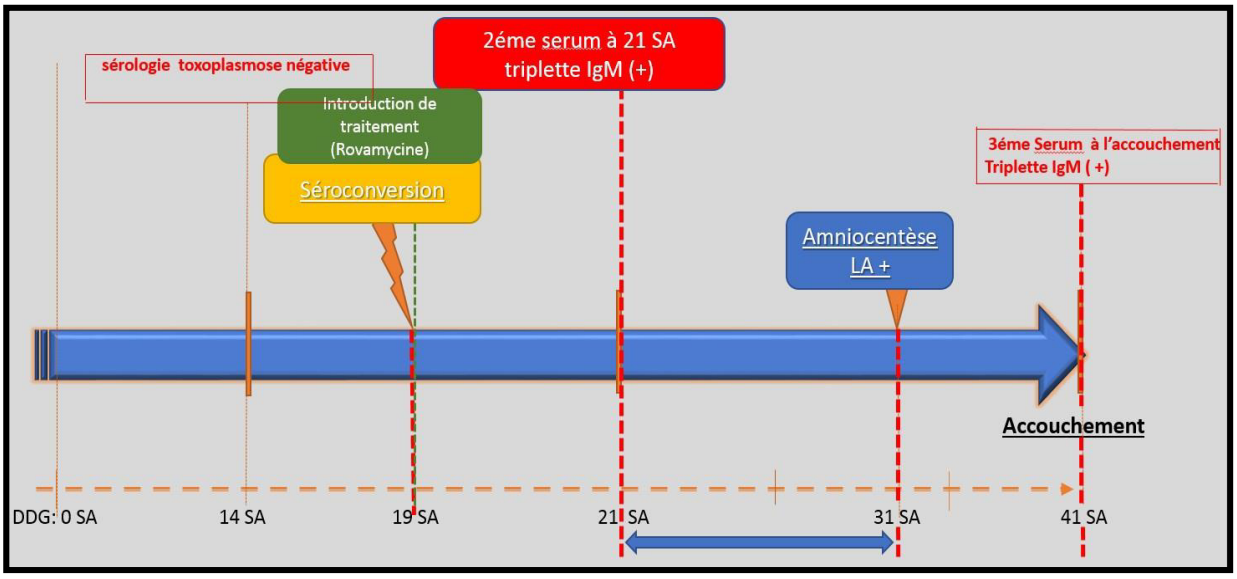
La patiente 23 TC :



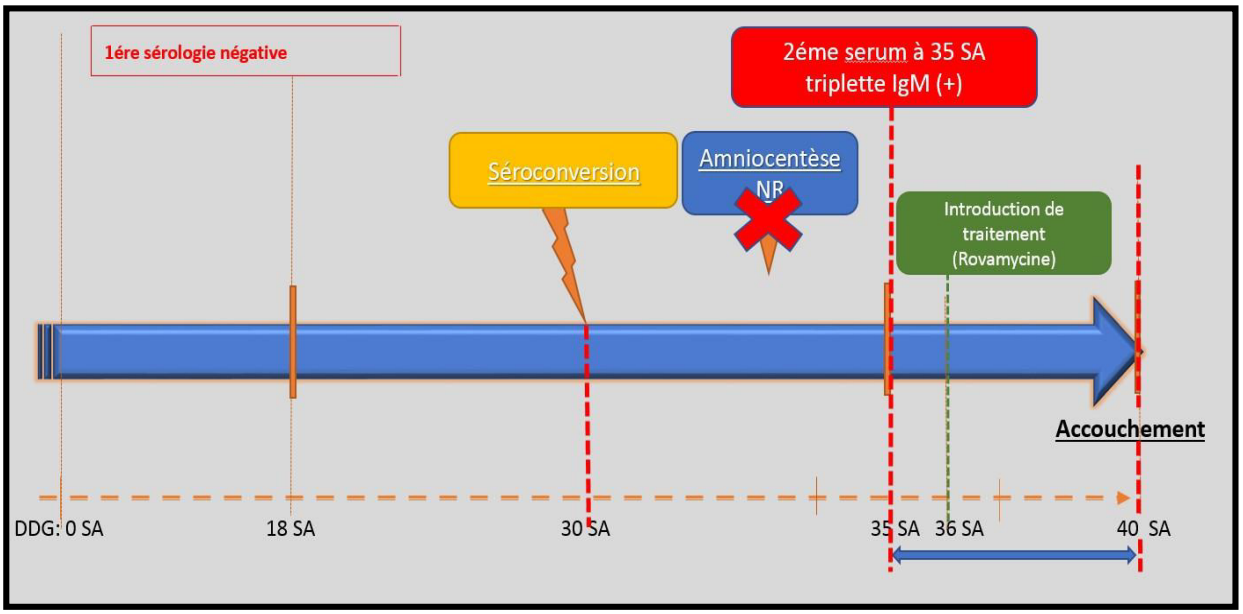
La patiente 29 TC :



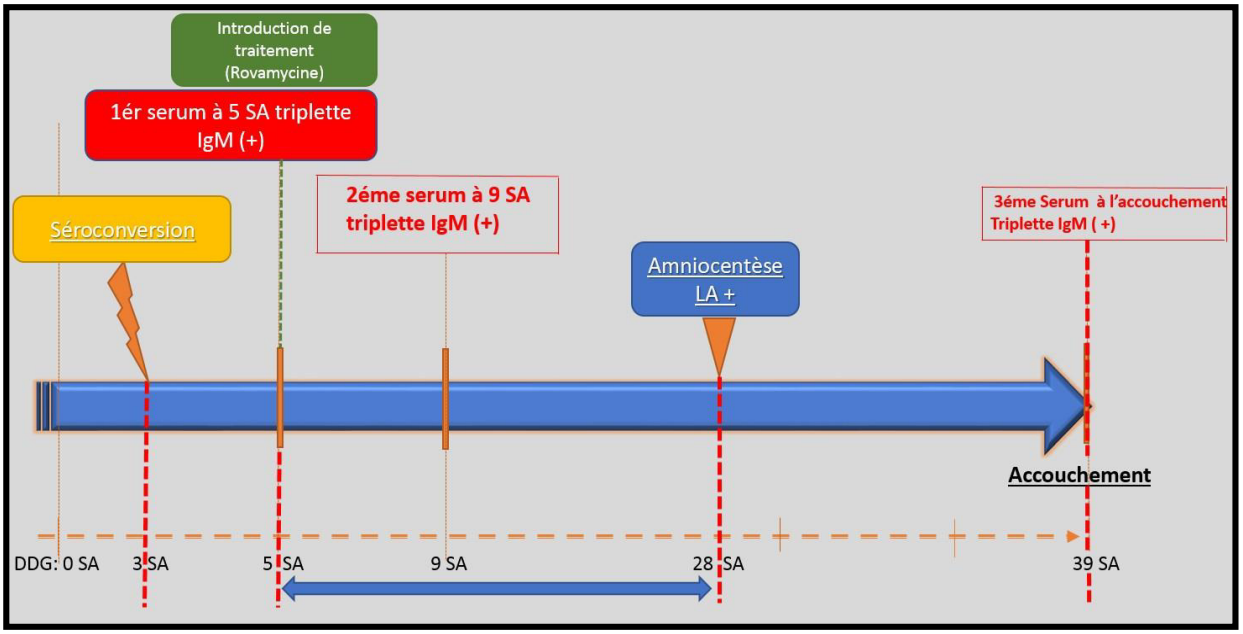
La patiente 80 TC :



La patiente 7 TC :

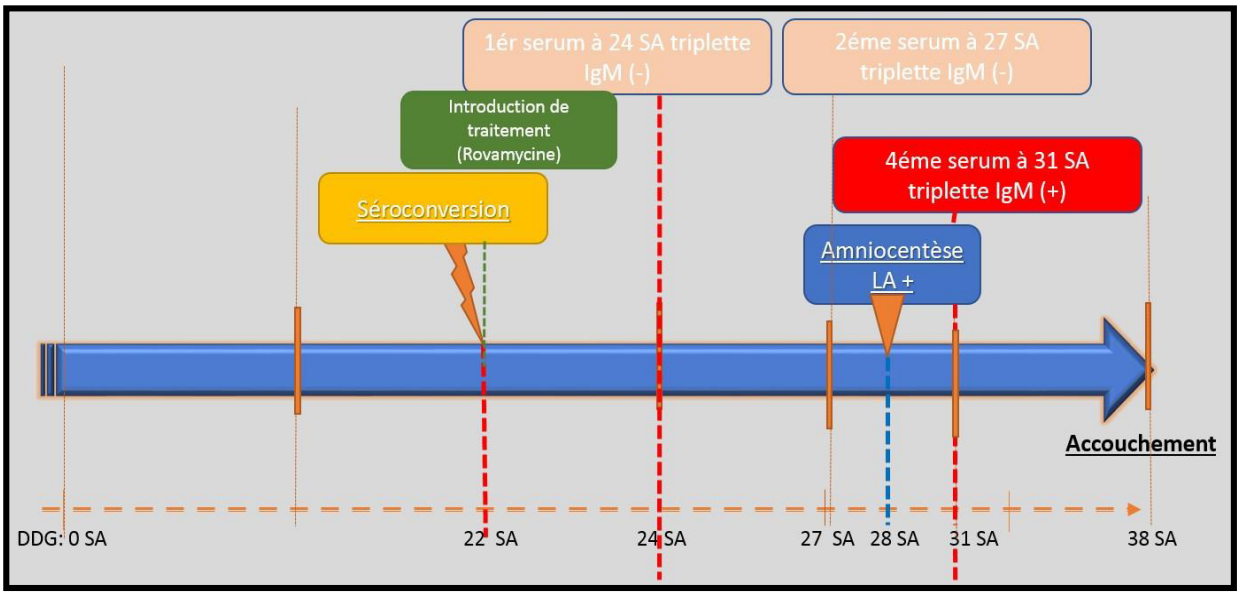


La patiente 26 TC :



Du fait de la contamination périconceptionelle, cette patiente n'était pas éligible pour une amniocentèse. Celle-ci a été réalisée tardivement à 28 SA après visualisation des calcifications intra cérébrales à l'échographie.

La patiente 16 TC :



Pour cette patiente la triplette IgM n'a pas été mise en évidence en début de la séroconversion mais juste après l'amniocentèse.

La patiente 42 TC :

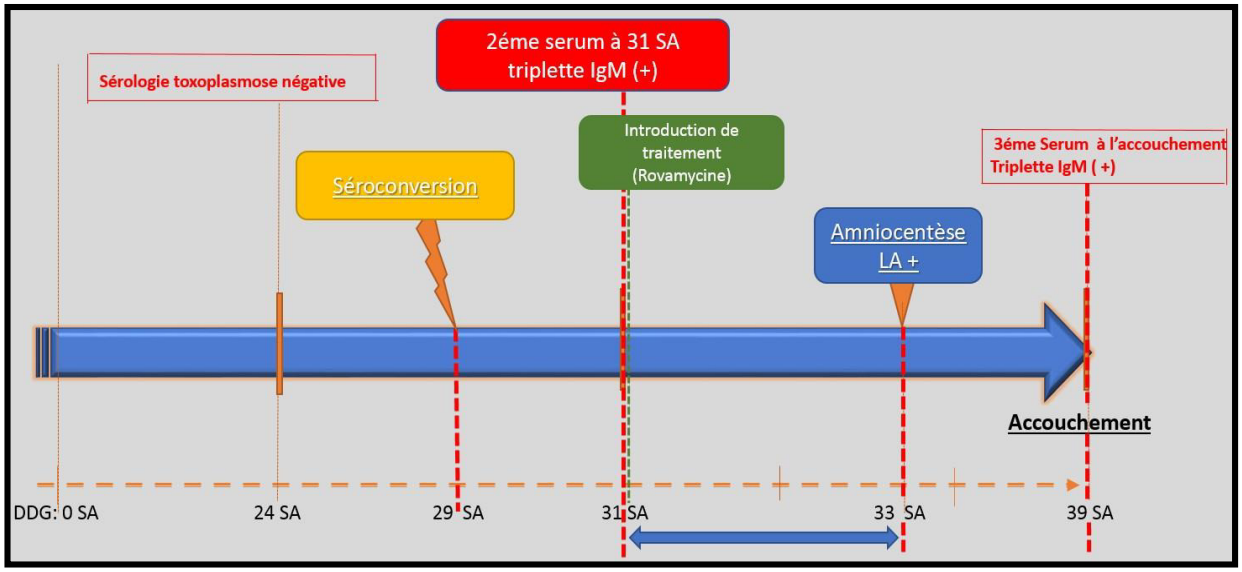


Figure 22 : Evolution chronologique des patientes du groupe C par rapport aux principaux évènements au cours de la grossesse (séroconversion, apparition de la triplette IgM maternelle, DPN)

Au final, sur 9 patientes testées rétrospectivement, 8 patientes ont présentées la triplette IgM avant le diagnostic prénatal positif.

3.4 Discussion

La toxoplasmose est une infection bénigne dans la population générale. Cependant chez la femme enceinte non immunisée qui contracte la toxoplasmose pendant la grossesse, il existe un risque de passage transplacentaire du parasite responsable de toxoplasmose congénitale. Les atteintes fœtales peuvent parfois être sévères : l'infection *in utero* peut entraîner des complications cérébrales (calcifications intracrâniennes, hydrocéphalie), oculaires (choriorétinite, atrophie optique) et viscérales (atteintes fœtales, ictère). La gravité de cette infection fœtale est essentiellement liée à la date de survenue de l'infection toxoplasmique par rapport à l'âge gestationnel. Le risque de transmission maternofœtale (TMF) en cas de séroconversion toxoplasmique est en moyenne de 30% : ce risque croit régulièrement du début à la fin de grossesse allant de 6% à 13 SA à 72% à 36 SA selon Dunn [76]. En France, l'incidence de la toxoplasmose congénitale (TC) est de 2 à 3.1 pour 10.000 naissances. La France est l'un des rares pays au monde à recommander le dépistage systématique ainsi que la surveillance mensuelle pour les femmes enceintes non immunisées pour la toxoplasmose en s'appuyant sur des dispositions légales révisées (Décret 92-114 du 14 Février 1992). Il est à noter une diminution du nombre de cas de toxoplasmose congénitale en France depuis 1978 (plus de 700 cas annuels en 2007 à moins de 300 cas annuels en 2017) suite à la mise en place de ce programme national de surveillance.

Le diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte repose sur la mise en évidence de la séroconversion par un suivi sérologique qui recherche les IgG et les IgM (et/ou IgA). Une fois qu'une séroconversion est objectivée, l'infection doit être datée par notamment la mesure de l'avidité des IgG (par un centre de référence) : cette datation permet d'évaluer le risque de transmission maternofœtale, la gravité de l'atteinte fœtale et de programmer un dépistage prénatal. En effet, si la séroconversion toxoplasmique est avérée, le diagnostic prénatal (DPN) n'est possible qu'à partir de la 18 SA, et au moins 4 semaines après la date estimée de contamination. Le DPN consistera à rechercher l'ADN du toxoplasme dans le liquide amniotique par PCR [77]. L'amniocentèse n'est pas sans risque. Il existe en effet des complications liées à ce geste invasif qui peuvent avoir lieu surtout en cas d'âge gestationnel avancé. Le risque de fausse couche ou accouchement prématuré est estimé à 0,1 % [78].

Le geste de ponction devient également plus difficile à réaliser dans les 2 derniers mois de la grossesse. Par exemple dans la cohorte étudiée dans ce présent travail sur 144 femmes enceintes ayant séroconverties pendant leur grossesse, 60 étaient au troisième trimestre et seulement 2/3 ont bénéficié d'un DPN.

L'originalité de ce travail a été d'évaluer l'utilisation d'un test de diagnostic biologique non invasif, déjà utilisé pour le diagnostic néonatal, comme outil de DPN. Ce test est le western blot comparé ou PIC des « bilans mère-enfant » [79] : ce test permet de mettre en évidence une néosynthèse d'anticorps par l'enfant en comparant les profils immunologiques du nouveau-né à celui de sa maman (pour les IgG et les IgM). Toutes bandes ou spécificités supplémentaires mise en évidence sur le profil du nouveau-né pose le diagnostic de TC. Il a été précédemment démontré que la présence de trois bandes spécifiques de 90, 95 et 100 kDa (dites « triplette IgM ») chez l'enfant est pathognomonique d'une atteinte congénitale du nouveau-né [75]. Cependant au cours des différentes expertises du laboratoire de parasitologie de l'AP-HM, nous avons observé que cette triplette était fréquemment présente chez la mère en regard de celle de son enfant.

Dans un premier temps nous avons donc réévalué la sensibilité et la spécificité du western blot comparé dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale en prenant en compte la présence de la triplette maternelle comme marqueur de TC. Dans un second temps nous avons cherché à savoir si cette triplette maternelle était présence précocement au cours de la séroconversion *per gravidique* : l'objectif étant d'être plus précoce et moins invasif que le DPN actuel.

Pour le premier travail consistant à réévaluer les performances du PIC en prenant en compte la triplette IgM maternelle, nous avons analysé rétrospectivement 144 PIC mère enfant obtenu suite à une séroconversion *per gravidique*. L'analyse de cette population étudiée (n=144) montre que près de la moitié des séroconversions (n=60) se sont situées au troisième trimestre de grossesse. Ces séroconversions du 3ème trimestre correspondent à la moitié de nos cas de TC. Cette forte proportion de TC à ce stade de la grossesse est déjà décrite dans la littérature, la fréquence de transmissions augmentant avec l'âge gestationnel [76].

Afin d'évaluer les caractéristiques diagnostiques de la triplette IgM maternelle, nous avons procédé en premier lieu au calcul de la sensibilité et de la spécificité, par rapport à une

lecture conventionnelle du Western blot comparé ou PIC. Cette nouvelle interprétation du PIC est de considérer les bandes côté maternel (la triplette IgM) qu'elle soit présente ou non chez son enfant, et que l'enfant présente ou non un profil différent de celui de la mère comme une toxoplasmose congénitale. Pour le diagnostic néonatal de TC, la sensibilité du PIC passe de 61,2% à 75,9% en prenant en compte la présence de la triplette IgM maternelle. L'augmentation de la sensibilité est un paramètre important afin de diagnostiquer une toxoplasmose congénitale en période néonatale le plus précocement possible et d'instaurer un traitement rapidement. En effet en prenant en compte la triplette IgM, 8 cas de TC ont pu être rétrospectivement rattrapés : chez ces enfants le diagnostic de TC n'avait été posé qu'après 10 jours de vie, à 1 mois et 7 mois de vie. La précocité du diagnostic permet une prise en charge plus rapide : or, il est connu que bien que la plupart des nouveau-nés contaminés ne présentent aucun signe clinique de toxoplasmose congénitale à la naissance et qu'il existe un risque de développer des maladies rétiniennes ou neurologiques plus tardivement [81, 82]. Un diagnostic précoce représente un réel gain de chance pour l'enfant. En l'absence de traitement ou avec un traitement postnatal d'un mois, les enfants infectés ont une évolution défavorable à long terme (80 à 90% d'entre eux ont au moins une lésion de choriorétinite, 20 à 50% ont une cécité uni ou bilatérale, 8 à 12% des séquelles neurologiques sévères (convulsions, retard psychomoteur) [80, 83, 84].

La sensibilité calculée du PIC avec triplette IgM maternelle est supérieure à celle décrite dans plusieurs études dont celles de (Pinon *et al., 2001*) ou la sensibilité du PIC en période néonatale était de 65,4% et qui impliquait 14 laboratoires européens avec 55 couples mères/enfants. L'augmentation de la performance du test du western blot en prenant en compte la triplette IgM maternelle en termes de sensibilité, sans vraiment une perte de spécificité (98,3%) ajoute une bonne valeur diagnostique à la triplette IgM dans le diagnostic néonatal de la TC.

La spécificité du western blot dans sa nouvelle lecture, en prenant en compte la triplette IgM maternelle était de 98,30%. Nous avons eu un seul faux positif sur une série de 59 patientes (groupe B NTC) : il correspond à une mère ayant séroconvertie au cours du premier trimestre qui a été mise sous Spiramycine (S), 5 semaines après la contamination. Son enfant n'était pas contaminé à la naissance. Cette spécificité élevée nous conforte dans notre idée d'utiliser la présence de la triplette IgM maternelle comme un outil de diagnostic néonatal. La VPP du western blot que nous proposons de lire conventionnellement avec triplette IgM

maternelle est de 98,46% contre 100% pour une lecture conventionnelle. Quant à la VPN elle est respectivement de 73% et 64%. Une VPP supérieure à 98% est recevable autant qu'outil diagnostic. L'amélioration de la VPN est un gain dans la précocité du diagnostic.

Dans un second temps, nous nous sommes demandé si cette triplette IgM maternelle pouvait être recherché en anténatal dès la mise en évidence de la séroconversion chez la mère. Nous avons ainsi rétrospectivement sélectionné des patientes pour lesquelles nous avions une série de sérum depuis le début de leur séroconversion (groupe C).

Des Western Blot comparés IgM ont été réalisés sur tous ces sérums. Nous avons situé chronologiquement l'apparition de la triplette IgM en fonction de la date de séroconversion mais surtout en fonction de la date de l'amniocentèse (figure 25). Cette étude a montré que 8 patientes sur 9 ont présenté la triplette IgM dès le début de leur séroconversion. Pour la neuvième patiente cette triplette n'a été visible qu'à l'accouchement. Pour deux patientes le DPN n'avait pas été réalisé : la triplette IgM aurait permis de faire le diagnostic de TC en anténatal. Pour 6 patientes, le DPN a été réalisé et était revenu positif pour *Toxoplasma gondii*. L'apparition de la triplette IgM est survenue avant le DPN. Dans ce cas la recherche par PIC de la triplette IgM maternelle aurait permis de s'abstenir d'une amniocentèse.

Malgré l'absence d'essai clinique randomisé (traitement versus placebo), nous disposons à présent de suffisamment de preuves pour affirmer que le traitement anténatal introduit rapidement réduit le risque de transmission maternofœtale et la gravité de la maladie [85,86]. (Gras *et al*.,2005) Gras et al conclu à une réduction significative des calcifications cérébrales avec la mise en place précoce du traitement. Actuellement le traitement de la toxoplasmose congénitale consiste à prescrire du spiramycine (S) en cas de séroconversion chez la mère à la posologie de 9 MUI/ jour en 3 prises ; cette prescription en France repose sur l'étude princeps de Desmonts et Couvreur en 1974 [87,88], qui évoquait un effet protecteur du traitement prophylactique par celle-ci, dans le cas où la contamination fœtale n'est pas prouvée lors du diagnostic prénatal. La spiramycine doit être poursuivie jusqu'à l'accouchement. Un diagnostic prénatal négatif n'exclut pas une infection fœtale. La PCR peut donner un résultat faussement négatif dû au passage transplacentaire retardé du parasite. Si l'infection fœtale est prouvée, la spiramycine est remplacée par un traitement renforcé associant la pyriméthamine et un sulfamide (PS). (Wallon *et al.,*2016) ont démontré que le taux de transmission maternofœtale était considérablement réduit à moitié lorsque le

traitement est instauré rapidement dans les 3 semaines après la séroconversion par rapport à une mise place tardive du traitement à 8 semaines. (Mandelbrot *et al.,*2018*)* ont montré au cours d'une étude randomisée TOXOGEST (Pyrimethamine Sulfadiazine (PS) versus S) que le taux de transmission était deux fois inférieur quand la PS était prescrite en première intention suite à la séroconversion par rapport à la S. De plus le suivi de cohorte plus grande a mis en évidence une relation entre la rapidité de mise en route du traitement par pyriméthamine/sulfamide après séroconversion au cours de la grossesse et la diminution du risque de séquelles, en particulier sévères.

Ces données sont encourageantes quant à la recherche de la triplette IgM chez la mère : compte tenu de sa VPP élevée, elle permettrait d'instaurer précocement un traitement adapté. Sa présence dès la mise en évidence d'une séroconversion, et donc avant le « délai placentaire », pourrait être interprété comme un facteur prédictif de toxoplasmose congénitale. Le traitement par PS pourrait dans ce cas empêcher la transmission au fœtus.

Dans le cas où la séroconversion a lieu tardivement pendant la grossesse, des auteurs penchent pour un traitement par PS d'emblée, vu la difficulté d'effectuer l'amniocentèse à ce moment de la grossesse [89]. Dans notre cohorte de 144 patientes, 19 ayant séroconverties au troisième trimestre (après 28 SA) n'ont pas bénéficié d'un DPN. 12 ont donné naissance à un enfant contaminé : pour 2 de ces patientes nous avions pu rechercher rétrospectivement la triplette IgM. Celle-ci s'est révélée positive dès le début de la séroconversion. La recherche de la triplette IgM maternelle peut ainsi être proposée comme outil décisionnel dans la mise en place d'un traitement *in utero* en cas de contamination au 3ème trimestre.

Ces résultats nous encouragent à proposer la recherche de la triplette IgM par Western Blot comparé de <u>façon prospective</u> au cours de la surveillance des mères ayant contracté l'infection toxoplasmique *per gravique*. Ce test présente l'avantage important par rapport à l'amniocentèse d'être un examen non invasif et rentable à un moment où il y a beaucoup d'interrogations sur le coût de la prise en charge du dépistage et de la surveillance de la TC.

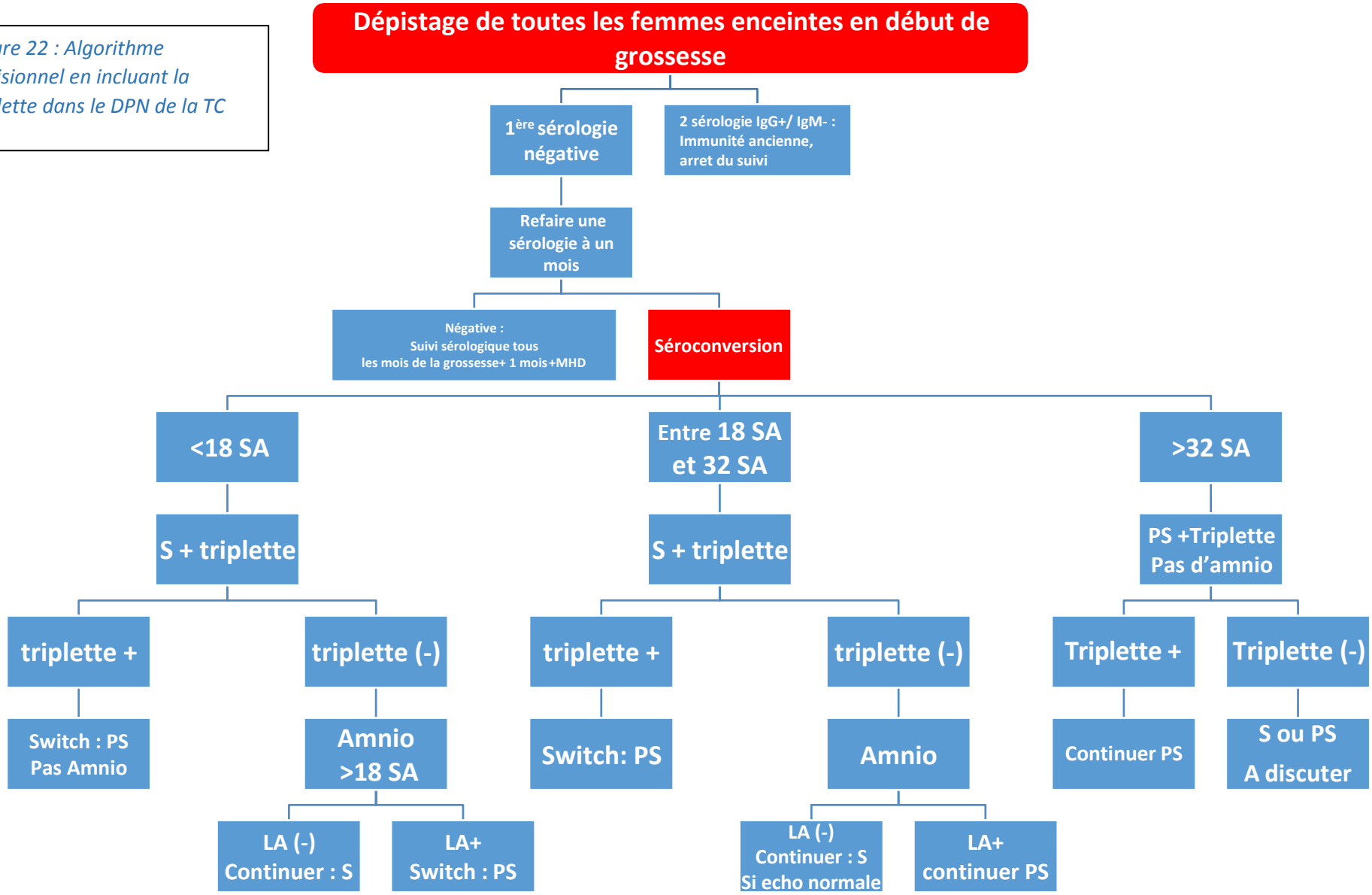
Cette triplette IgM correspond à 3 protéines d'un poids moléculaire de 90, 95 ET 100 KDa. . Leur lien évident avec une contamination fœtale pose la question de la virulence de ces

trois protéines, sachant que toutes les souches étudiées (les 144 couples mère-enfant) étaient de type II.

L'utilité de cette triplette IgM maternelle dans le diagnostic anténatal de la TC devra être confirmée par des études prospectives. On peut également envisager si la suite est favorable la mise en place d'un test rapide de détection antigénique de ces trois protéines prédictive d'enfant contaminé. Ce test permettrait de déclencher rapidement une mise en place d'un traitement par PS *in* utero afin de réduire la transmission et la sévérité des atteintes oculaires et cérébrales chez l'enfant à naître.

Nous proposons un algorithme décisionnel inspiré de celui de Montoya [89] (**Figure 22**, ci-après) :

Figure 22 : Algorithme décisionnel en incluant la triplette dans le DPN de la TC



Triplette +/-=Présence/Absence de la triplette IgM maternelle par Western Blot. LA+/(-)= PCR sur liquide amniotique positive/négative au *T.gondii. S=spiramycine.PS= Pyrimethamine+sulfadiazine*

3.5 Conclusion

La toxoplasmose reste une infection sans gravité chez l'adulte immunocompétent, elle peut revêtir un aspect grave chez la femme enceinte non immunisée qui se séroconvertit pendant sa grossesse, l'infection *in utero* peut être dans ce cas responsable de complications cérébrales ou oculaires potentiellement grave.

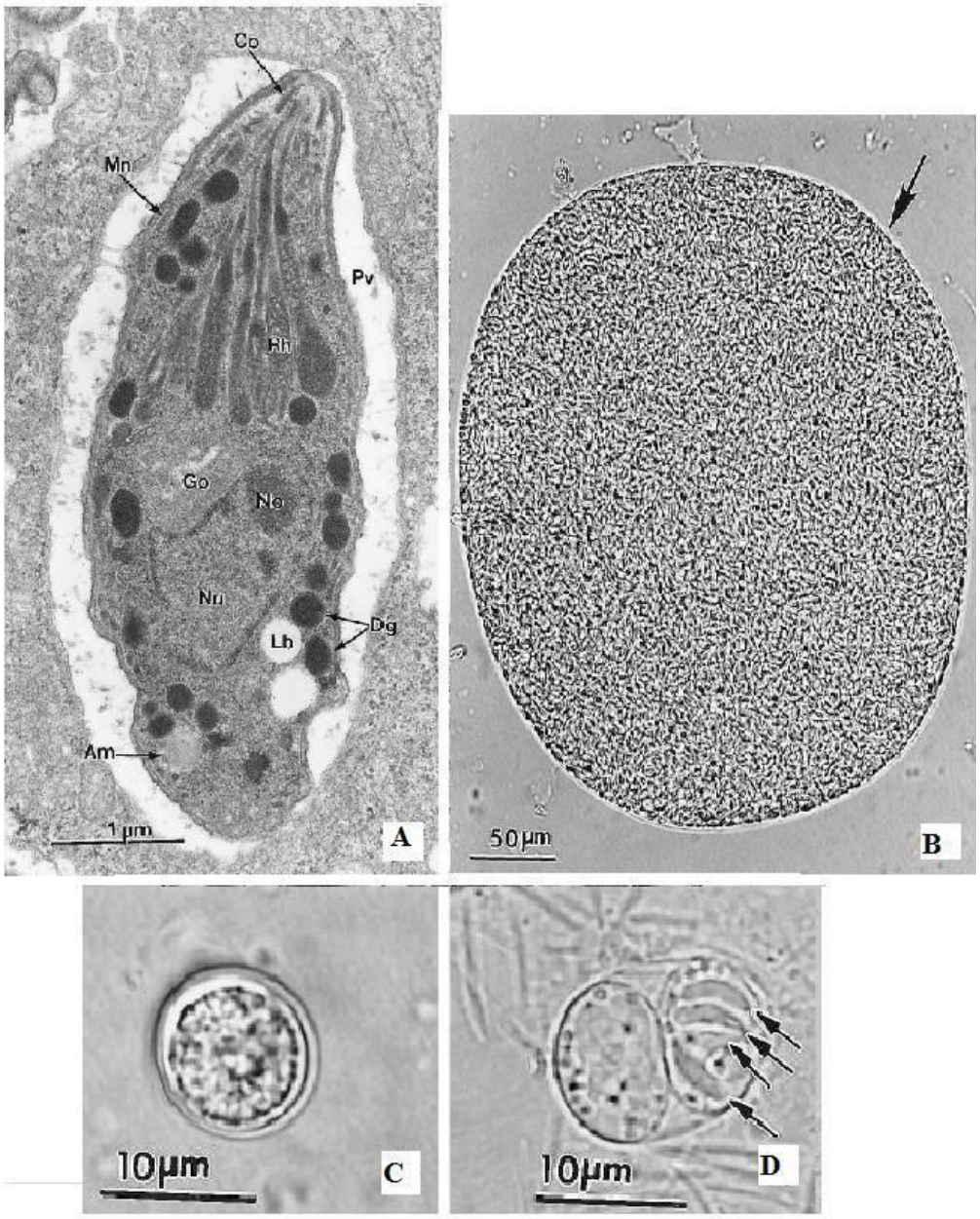
Elle touche entre 200 et 300 nouveaux nés en France par an. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale se fait en période prénatale, néonatale et postnatale.

Notre étude s'articule en deux parties : premièrement, nous avons montré qu'une nouvelle lecture du Western blot comparé dans le diagnostic néonatal consistant à prendre en compte les profils immunologiques des nouveaux nés différents de ceux de leur maman ET la présence de la triplette IgM maternelle (90,95,100 KDa) augmentaient la sensibilité du PIC de 61,2% à 75,9%. La prise en compte de la triplette IgM a permis rétrospectivement de poser le diagnostic de TC plus précocement chez 12 enfants sur les 89 de notre cohorte.

En seconde partie et c'est ce qui représente l'originalité de ce travail, nous avons évalué l'utilisation de ce test (PIC) à la recherche de la triplette IgM maternelle comme un test de diagnostic biologique non invasif de TC, la triplette IgM était retrouvée précocement chez 8 patientes sur 9, dès le début de la séroconversion (avant les résultats de l'amniocentèse), ces résultats nous encouragent à proposer que la recherche de la triplette IgM par Western Blot comparé de façon prospective soit faite systématiquement chez les femmes enceintes ayant contracté l'infection toxoplasmique pendant la grossesse, ce qui permettra une mise en place de traitement *in utero* (PS) plus tôt, afin de réduire la transmission et la sévérité des atteintes foetales.

ANNEXE

Annexe 1



Les différents stades évolutifs de *Toxoplasma gondii* observés en microscopie électronique. Dubey et al., 1998

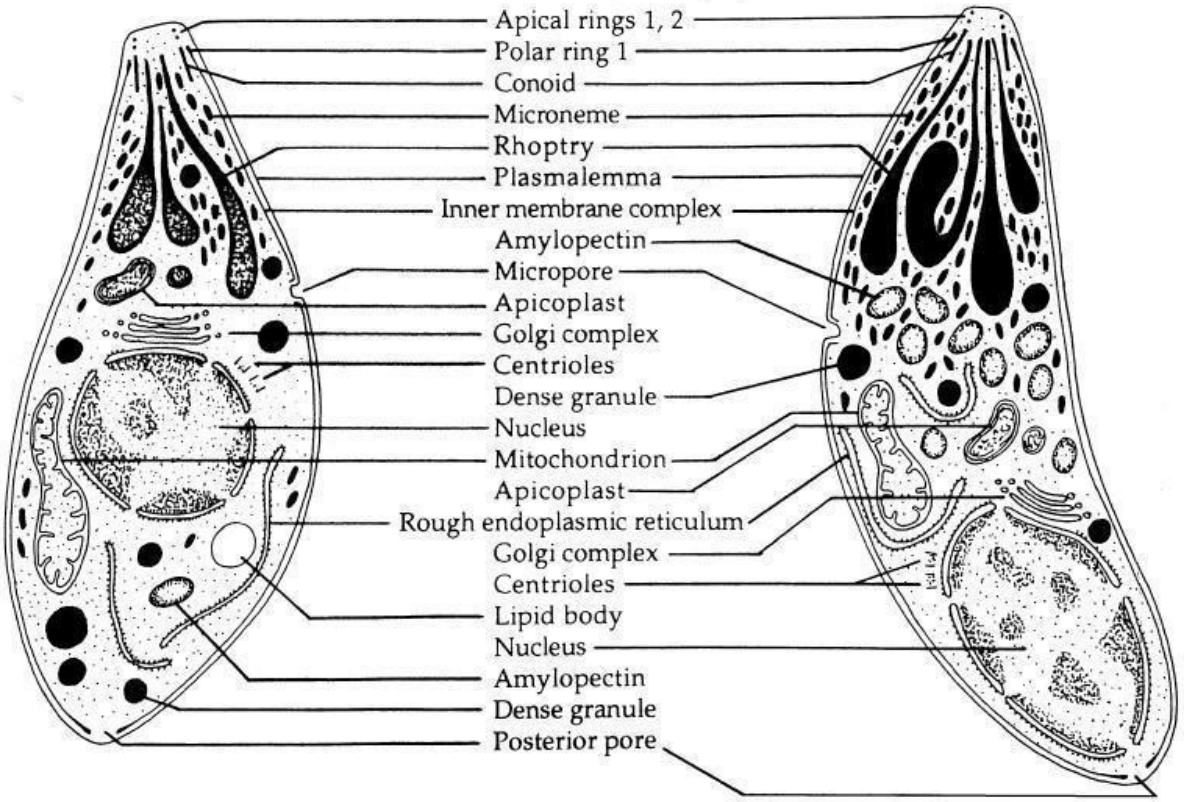
(A) Ultrastrucuture d'un **tachyzoïte** : Am, granule d'amylopectine ; Co, conoïde ; Dg, granule dense ; Go, appareil de Golgi ; Mn, micronème ; No, nucléole ; Nu, noyau ; Pv, vacuole parasitophore ; Rh, rhoptrie.

(B) Kyste contenant des **bradyzoïtes**

(C) Oocyste non sporulé

(D) Oocyste sporulé contenant deux **sporocytes** renfermant chacun quatre **sporozoïtes**

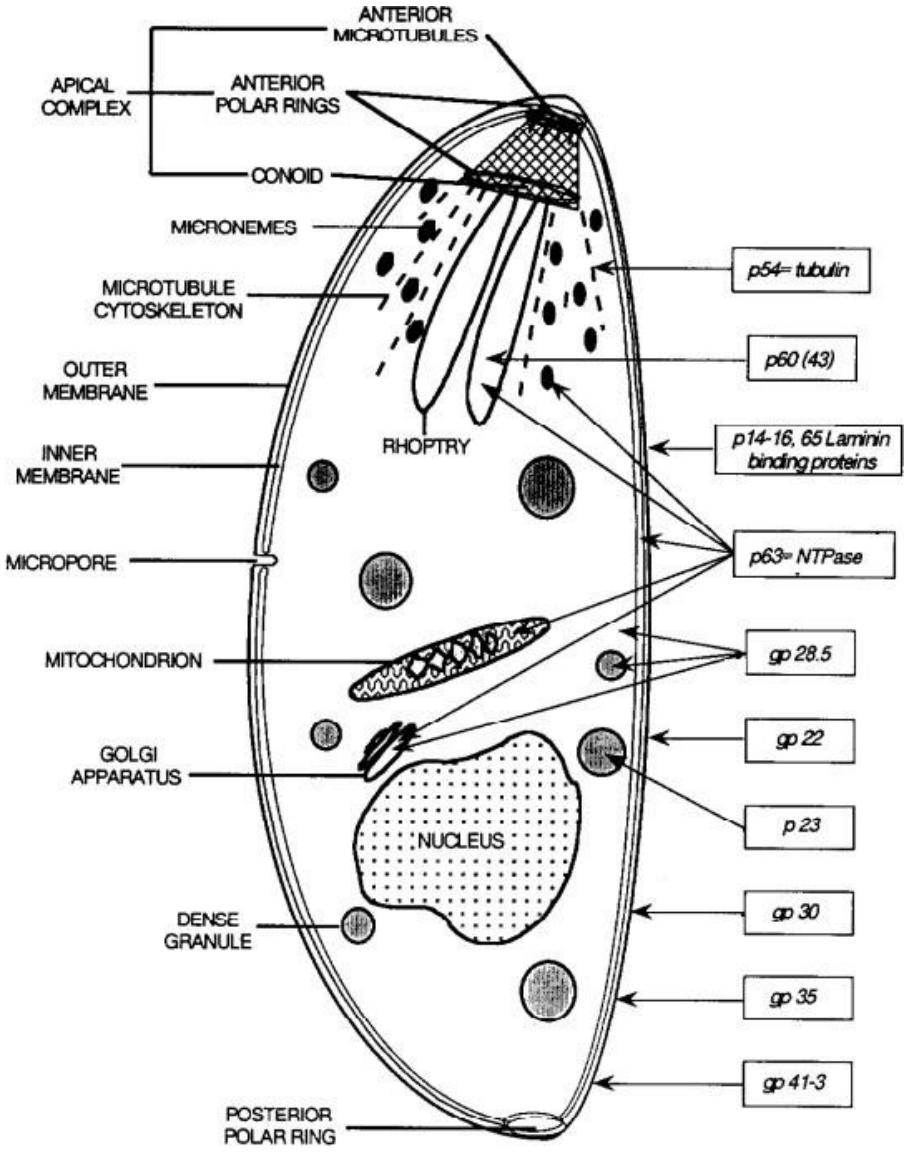
Annexe 2



Structure d'un tachyzoïte (gauche) et d'un bradyzoïte (droite) de *Toxoplasma gondii*.

Dubey et al., 1998

Annexe 3

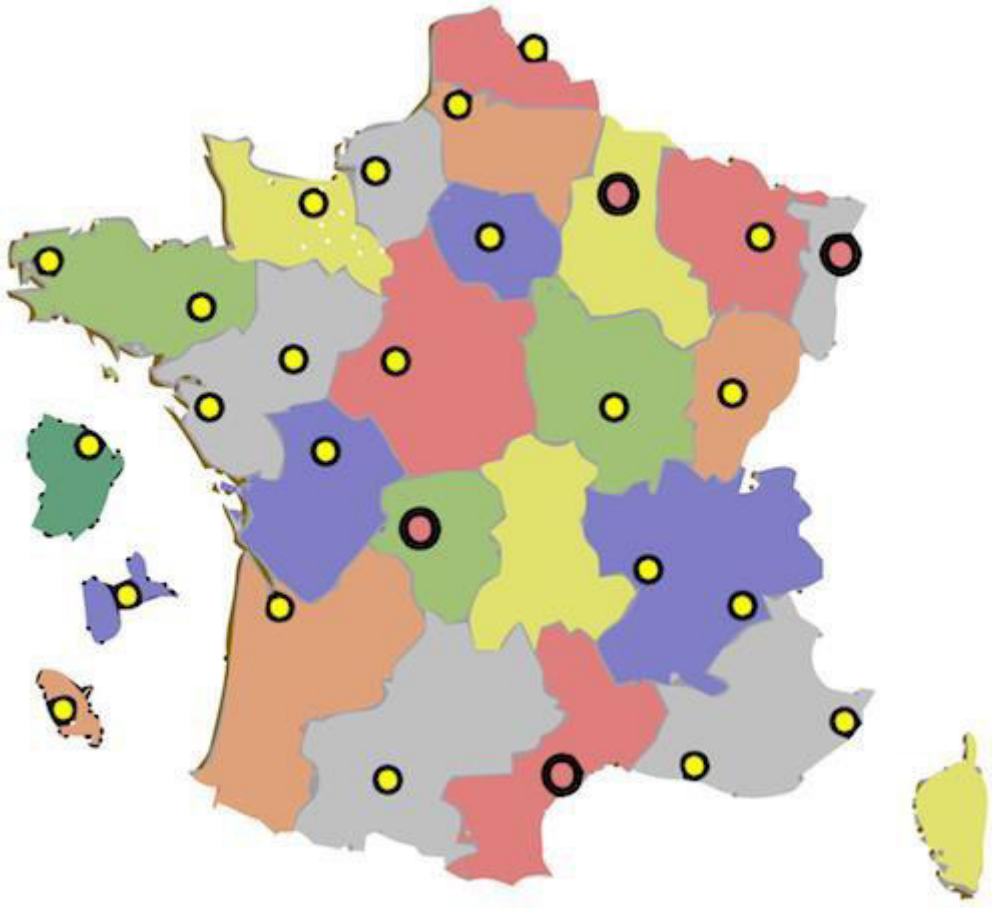


Structure moléculaire de *Toxoplasma gondii.*

McLeod et al., 1991

Annexe 4

CNR toxoplasmose coordonné par le CHU de Reims : est composé de quatre pôles répartis sur plusieurs centres hospitaliers, chaque pole étant référent pour des missions spécifiques.



Centre coordinateur et associés : CHU de Reims

CHU de Limoges

CHU de Strasbourg

CHU de Montpellier

Membre du réseau (dont le CHU de Marseille).

Annexe 5

ASPECTS LÉGISLATIFS DE DEPISTAGE SEROLOGIQUE :

- Décret 78-396 du 17/03/1978 : dépistage sérologique de la toxoplasmose obligatoire dans le cadre du certificat prénuptial. Ce décret a été supprimé en 12/2007 car il ne prenait pas en compte le nombre croissant de grossesses hors mariage.

- Circulaire n°605 du 27/09/1983 : recommandation de la prescription de règles hygiéno-diététiques.

- Arrêté du 19/04/1985 et décret 92-143 du 14/02/1992 : dépistage sérologique de la toxoplasmose obligatoire lors du premier examen prénatal avant la fin du premier trimestre de la grossesse en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise, et suivi sérologique mensuel des femmes enceintes séronégatives jusqu'à l'accouchement.

- Décret 97-928 du 09/10/1997 : définition des règles de prévention de la toxoplasmose lors des greffes d'organe, de moelle osseuse ou de cellules d'origine humaine. Dans ce contexte, les analyses de biologie médicale destinées à faire le diagnostic de toxoplasmose doivent être réalisées.

- Décret 2001-437 du 16/05/2001 : la toxoplasmose, quelle que soit sa forme clinique, n'est pas une maladie à déclaration obligatoire.

- Décret 95-559 du 06/05/1995 : définition des dispositions légales relatives à la recherche de *T. gondi* par biologie moléculaire en vue d'établir un diagnostic prénatal in utero. Une autorisation ministérielle est nécessaire au laboratoire spécialisé et au praticien, valable 5 ans et renouvelable après expertise. Une attestation d'information signée du médecin et un consentement écrit de la patiente sont requis.

Annexe 6

Liste des recommandations pour la prévention de la toxoplasmose chez la femme :

- enceinte publiée et actualisée par l'Afssa 2005 dans le rapport du groupe de travail « Toxoplasma goodii » :
- Se laver les mains avant chaque repas et surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné.
- Porter des gants pour jardiner ou pour tout contact avec de la terre.
- Faire laver chaque jour, par une autre personne, le bac à litière du chat avec de l'eau bouillante, ou porter des gants.
- Bien cuire tout type de viande (y compris la volaille et le gibier) à au moins 65°C sur toute son épaisseur.
- Lors de la préparation des repas, laver à grande eau les légumes et les plantes aromatiques, surtout s'ils sont terreux et consommés crus.
- Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail.

- Des mesures **complémentaires** sont également recommandées :
- Congeler les denrées d'origine animale à des températures inférieures à -18°C (surgélation).
- Lors des repas en dehors du domicile, ne consommer de viande que bien cuite ; éviter les crudités et préférer les légumes cuits.
- Éviter de consommer les aliments suivants : lait de chèvre cru ; viande marinée, saumurée ou fumée ; huitres, moules et autres mollusques consommés crus.

BIBLIOGRAPHIE

1- **Sabin AB, Feldman HA.** Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomenon Affecting a Protozoon Parasite (*Toxoplasma*). *Science*. 1948 Dec 10 ;**108**(2815):660-3.

2- **Levine, ND**. Taxonomy of Toxoplasma. The Journal of protozoology, 1977 ;**24**(1), 36-41.

3- **Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA**. Structures of Toxoplasma gondii Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clinical Microbiology Reviews. 1998 ;**11**(2):267-299.

4- **Dubey JP**. Advances in the life cycle of Toxoplasma gondii. International journal for parasitology.1998 ;**28**(7):1019–1024.

5- **Dubey J.P., Frenkel J.K.** Cyst-induced toxoplasmosis in cats. J Protozool., 1972 ; 19 155-177**6-Lebis DV, J. Guillot** Toxoplasmose et santé publique. L'ESSENTIEL. N°361, pp 16-17, 5 au 11/03/2015

7- **Ferguson D.J.P., Birch-Anderson., Siim J.C., Hutchinson W.M.** Observations on the ultrastructure of the sporocyst and the initial of sporozoïte formation in Toxoplasma gondii.Acta Pathol Microbiol., 1978 ; Scand Sect B 86, 165-167

8- **Gross U, Holpert M, Goebel S**. Impact of stage differentiation on diagnosis of toxoplasmosis. *Ann Ist Super Sanita*. 2004 ;**40**(1):65-70.

9- **Lau YL, Fong MY**. *Toxoplasma gondii*: serological characterization and immunogenicity of recombinant surface antigen 2 (SAG2) expressed in the yeast *Pichia pastoris*. *Exp Parasitol*. 2008 Jul ;**119**(3):373-8.

10- **Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M.** *Toxoplasma gondii* Prevalence, United States. *Emerg Infect Dis*. 2007 Apr ;**13**(4): 656–657.

11- **Nicolas J.A., Pestre-Alexandre M**. *Toxoplasmose : une zoonose transmissible à l'homme.* Med Mal Infect 23 special., 1993 ; 129-138

12- **Baril L., Ancelle T., Thulliez P., Tirard-Fleury V., Carme B.** *Facteurs de risque d'acquisition de l'homme*. Med Mal Infect 23 special, 129-138

13- **Paquet C, Yudin MH, Yudin MH, Allen VM, Bouchard C, Boucher M**. Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. janv 2013 ;**35**(1):78‑9.

14- **Montoya JG, Remington JS**. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15 ;**47**(4):554-66.

15- **Kaparos N, Favrat B, D'Acremont V**. Fièvre, adénopathie : une situation clinique de toxoplasmose aiguë chez une patiente immunocompétente. Revue Médicale Suisse. 2014 ;5.

16- **Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM**. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International journal for parasitology*. 2000 ;**30**(12-13):1217-1258.

17- **Ajzenberg D., Balnus L., Dumetre A., Demar M., Carme B., Darde M.L.** *Genetic diversity, clonality and sexuality in Toxoplasma gondii.* Int J Parasitol., 2004 **;34***(10): 1185-96*

18- **Ajzenberg D, Lamaury I, Demar M, Vautrin C, Cabié A, Simon S**. Performance Testing of PCR Assay in Blood Samples for the Diagnosis of Toxoplasmic Encephalitis in AIDS Patients from the French Departments of America and Genetic Diversity of Toxoplasma gondii: A Prospective and Multicentric Study. PLoS Negl Trop Dis. 2016 ;10(6):e0004790.

19- **Demar M, Elenga N, Simon S, Djossou F, Carme B**. Toxoplasmose amazonienne une entité clinique particulière et problématique décrite en Guyane française :19.

20- **Boothroyd JC, Dubremetz JF,** Kiss and spit: the dual roles of Toxoplasma rhoptries Nat Rev Microbiol. 2008 Jan ;6(1) 79-88

21- **Sheiner L,Santos JM, Klages N, Parussini F, Jemmely N,** *Toxoplasma gondii* Transmembrane microneme proteins and their modular design. Mol Microbiol *2010 Aug 77(4) : 912-29*

22- **John B, Weninger W, Hunter CA**. Advances in imaging the innate and adaptive immune response to *Toxoplasma gondii*. *Future microbiology*. 2010 ;**5**(9):1321-1328.

23- **Gazzinelli RT, Denkers EY, Sher A**. Host resistance to *Toxoplasma gondii*: model for studying the selective induction of cell-mediated immunity by intracellular parasites. *Infect Agents Dis*. 1993 Jun ;**2**(3):139-49.

24- **Suzuki Y, Orellana MA, Schreiber RD, Remington JS**. Interferon-gamma: the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. *Science*. 1988 Apr 22 ;**240**(4851):516-8.

25- **Suzuki Y**. Host resistance in the brain against *Toxoplasma gondii. J Infect Dis*. 2002 ;**185**(Suppl 1):S58–65.

26- **Montoya JG, Remington JS**. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15 ;**47**(4):554-66.

27- **Rougier S, Montoya JG, Peyron F.** Lifelong Persistence of toxoplasma Cysts: A Questionable Dogma ?: (Trends in Parasitology 33, 93-101:2017)

28- **Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ; National Institutes of Health ; HIV Medicine**

Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Apr 10 ;**58**(RR-4):1-207.

29- **Fortier B, Aïssi E, Ajana F, Dieusart P, Denis P, Martin de Lassalle E, Lecomte-Houcke M, Vinatier D**. Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii*. *Lancet*. 1991 Aug 17 ;**338**(8764):444.

30- **Jaisson-Hot I, Wallon M, al Kurdi M, Thulliez P, Kahi S, Cozon G, Peyron F**. [Congenital toxoplasmosis. Transitory negative serology]. *Presse Med*. 2001 Jun 9 ;**30**(20):1001-4.

31- **Bhopale GM**. Pathogenesis of toxoplasmosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2003 Jul ;**26**(4):213-22.

32- **De Salvador-Guillouët F, Ajzenberg D, Chaillou-Opitz S, Saint-Paul MC, Dunais B, Dellamonica P, Marty P**. Severe pneumonia during primary infection with an atypical strain of *Toxoplasma gondii* in an immunocompetent young man. *J Infect*. 2006 Aug ;**53**(2):e47-50.

33- **Pomeroy C., Filice G.A., Hitt J.A., Jordan M.C.** *Cytomegalovirus-induced reactivation of Toxoplasma gondii pneumonia in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function.* J Infect Dis., 1992 ; 166:677-81

34- **Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, Bichat S, Louvel D, Bourbigot AM, Peneau C, Neron P, Dardé ML**. Severe Acquired Toxoplasmosis in Immunocompetent Adult Patients in French Guiana. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002 ;**40**(11):4037-4044.

35- **Speirs G.E., Hakim M., Calne R.Y., Wreghitt T.G.** *Relative risk of donor acquired*Toxoplasma gondii in heart, liver and kidney transplantrecipients. Clin transpl., 1988 ;2:257-260

36- **Israelski D.M., Remington J.S.** *Toxoplasmosis in the non-AIDS immunocompromised host.* Curr Clin Top Infect Dis., 1993 ; 13:322-56

37- **Mele A., Paterson P.J., Prentice H.G., Leoni P., Kibbler C.C.** *Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature.* Bone Marrow Transplant., 2002 ;**29**:691-8

38- **Nelson M, Dockrell D, Edwards S,** BHIVA Guidelines Subcommittee, Angus B, Barton S, et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Med. sept 2011 ;12 Suppl 2:1‑140.*

39- **Moncada PA, Montoya JG**. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. Expert Review of Anti-infective Therapy. juill 2012 ;10(7):815‑28.

40- **Pereira-Chioccola VL, Vidal JE, Su C**. Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. Future Microbiol. déc 2009 ;4(10):1363‑79.

41- **Holland G.N., Engstrom R.E., Glasgow B.J.** *Ocular Toxoplasmosis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome.* Am J Ophthalmol., 1988 ; 106:653-67

42- **Cochereau-Massin I., Lehoang P., Lauthier-Frau M., Zazoun L., Marcel P., Robinet M.** *Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome*. Ophtalmology., 1991 ; 98: 1348-1355

43- **Contini C**. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the Immunocompromised patient. Parassitologia. juin 2008 ;50(1‑2):45‑50.

44- **Castagnini M, Bernazzali S, Ginanneschi C, Marchi B, Maccherini M, Tsioulpas C, Tanganelli P**. Fatal disseminated toxoplasmosis in a cardiac transplantation with seropositive match for *Toxoplasma*: should prophylaxis be extended? *Transpl Immunol*. 2007 Nov ;**18(**2):193-7.

45- **Kieffer F, Wallon M**. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013 ;**112**:1099-101.

46- **Garcia-Méric P, Franck J,Dumon H, Piarroux R.** Management of congenital toxoplasmosis in France: Mai 2010

47- **Desmonts G, Couveur J, Thulliez P.** Congenital toxoplamosis. 5 cases of mother to child transmission of pre-pregnanacy infection. *Press* Med1990 Sep 29 ;19(31):1445-9.

48- **Chemla C, Villena I,Aubert D, Hornoy P, Dupouy D.** Preconception seroconversion and maternal seronegativity at delivery do not rule out the risk of congenital toxoplamosis *Clin Diagn Lab immunol*. 2002 Mar,9(2): 489-90

49- **Ambroise Thomas**, Parasitologie Mycologie.,1998

50- **Freij BJ, Sever JL**. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev*. 1991 Feb ;**12**(8):227-36.

51- **Couvreur J., Desmonts G.** *A homogeneous series of 210 cases of congénital toxoplasmosis in 0 to 11 month-old infants detected prospectively*. Ann Pediatr., 1984 ; 31(10): 815-9

52- **Couvreur J.** *Toxoplasmose congénital. Prise en charge et devenir.* Med Mal Infect., 1993 ;23: 176-182

53- **Villena I**. CNR Toxoplasmose ; Surveillance de la Toxoplasmose [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: http://cnrtoxoplasmose.chu-reims.fr/page246

54- **Wallon M, Cozon G, Ecochard R, Lewin P, Peyron F**. Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children. *Eur J Pediatr*. 2001 Sep ;**160**(9):534-40.

55- **Montoya JG**. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002 Feb 15 ;**185** Suppl 1:S73-82.

56- **Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L, L'ollivier C, Godineau N, Houze S, Paris L, Quinio D, Robert-Gangneux F, Villard O, Villena I, Candolfi E, Pelloux H**. *Toxoplasma* Seroconversion with Negative or Transient Immunoglobulin M in Pregnant Women: Myth or Reality? A French Multicenter Retrospective Study. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013 ;**51**(7):2103-2111.

57- **Bessières M.H., Roques C., Berrebi A., Barre V., Cazaux M., Seguela J.P.** *IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis.* J Clin Pathol., 1992 ; 45(7), 605-8

58- **Robert-Gangneux F, Dardé M-L**. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012 ;**25**(2):264-296.

59- **Romand S.J.F., Nobre R., Thulliez P.** *Toxoplasmose et grossesse.* Medecine thérapeutique/Pediatrie., 1998 ; 1(numero 6): 481-8

60- **Montoya JG**, Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct ;219(4):315-319. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.001

61- **Ferret N, Marty P, Le Fichoux Y**. [Clinical management of congenital toxoplasmosis]. *Arch Pediatr.* 2003 Feb ;**10** Suppl 1:42-4.

62- **Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC**. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction.*Journal of Clinical Microbiology*. 1989 ;**27**(8):1787-1792

63- **Hohlfeld P., MacAleese J.** *Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs.* Ultrasound Obstet Gynecol., 1991 ; 1(4): 241_4

64- **Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H**. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*. 2001 Feb ; 97(2):296-300.

65- **Costa JM, Ernault P, Gautier E, Bretagne S**. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *Prenat Diagn*. 2001 Feb ; 21(2):85-8.

66- **McLeod R, Mack D, Brown C**. *Toxoplasma gondii*--new advances in cellular and molecular biology. *Exp Parasitol*. 1991 Jan ; 72(1):109-21

67- **Mandelbrot L, Kieffer F,Sitta R, Delmas HL**, and the toxogest group : Prenatal therapy with pyrimethamine+sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial.

68- **Filisetti D, Brenier-Pinchart M-P, Sterkers Y**. Logigramme associé aux « Recommandations destinées aux professionnels de santé concernant le diagnostic par biologie moléculaire de la toxoplasmose congénitale ».

69- **Bessières MH, Berrebi A, Rolland M, Bloom MC, Roques C, Cassaing S, Courjault C, Séguéla JP**. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Jan ;**94**(1):37-45.

70- **Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, Assouline C, Ayoubi JM, Magnaval JF**. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Mar ;**104**(2):389-92

71- **Wallon M, Cozon G, Ecochard R, Lewin P, Peyron F**. Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children. *Eur J Pediatr*. 2001 Sep ;**160**(9):534-40

72- **Fortier B, Coignard-Chatain C, Dao A, Rouland V, Valat AS, Vinatier D, Lebrun T**. [Study of developing clinical outbreak and serological rebounds in children with congenital toxoplasmosis and follow-up during the first 2 years of life]. *Arch Pediatr*. 1997 Oct ;**4**(10):940-6.

73- **Jaisson-Hot I, Wallon M, al Kurdi M, Thulliez P, Kahi S, Cozon G, Peyron F**. [Congenital toxoplasmosis. Transitory negative serology]. *Presse Med*. 2001 Jun 9 ;**30**(20):1001-4.

74- Manuel Western blot IgG-IgM (LD-BIO DIAGNOSTICS Lyon)

75- **L'Ollivier C, Wallon M,Faucher B, Piarroux R, Peyron F, Franck** J,*Clin Vaccine Immunol*. *2012 Aug* ;*19*(*8*):*1326-8*. *doi*: *10.1128*/*CVI.00060-12*. *Epub 2012 Jun 13*

76- **Dunn D., Wallon M.** *Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling.* Lancet., 1999 ; 353**(**9167): 1829-33

77- **Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia Meric P, Kieffer F.**Accuracy of real time polymerase chaine reaction ofr txoxoplasma gondii in amniotic fluid**.** *Obstet Gynecol 2010,115,727-733.*

78- **Thomas J, Garite MD, Andrew combs MD.** Amniocentesis Obstetric issues, Labor, and Delivery 2008.

79- **Franck J,Garin YG, Dumon H.** LDBio-Toxo II immunoglobulin G Western blot confirmatory test for anti-toxoplasma antibody detection*. J Clin Microbiol* 2008 Jul ;46(7):2334-8. doi: 10.1128/JCM.00182-08. Epub 2008 May 14

80- **Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H**. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. Lancet. 1986 ;1:254-6.

81- **Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thuilliez P, Peyron F, Franck J,** Risks factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis. J*. 2008,27-32

82- **Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al**. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. PLoS Med 2010 ; 7:pii:e1000351.

83- **Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW**. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. Pediatrics. 1980 ;66:767-74.

84- **Saxon SA, Knight W, Reynolds DW, Stagno S, Alford CA.** Intellectual deficits in children born with subclinical congenital toxoplasmosis**:** a preliminary report. J Pediatr. 1973 ;82:792**-**7.)

85- **Gras, L. ; Wallon, M. ; Pollak, A. ; Cortina-Borja, M. ; Evengard, B. ; Hayde, M. ; Petersen, E. ; Gilbert, R**. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: A cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr. 2005*, 94, 1721–1731

86- **Wallon, M. ; Peyron, F**. Effect of Antenatal Treatment on the Severity of Congenital Toxoplasmosis. *Clin. Infect. Dis*. 2016, 62, 811–812.

87- **Desmonts G, Couveur J**.Congenital toxoxplamosis : a prospective study of 378 pregnancies. *N england Med* 1974 ;290:1110-6

88- **Couveur J, Desmonts G, Thulliez P**, Prophylaxis of congenital toxoplasmosis: effects of spriramycin on placental infection. *J antimicrob chemother* 1988**;22**(supplB):193-200

89- **Montoya JG,** Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy : is the glass half full or half empty. *Am J Obstet Gynecol* 2018 Oct **;219**(4):315-319

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RESUME

La toxoplasmose congénitale (TC) est due à la contamination du fœtus par *Toxoplasma gondii* à la suite d'une primo-infection maternelle, le risque de contamination varie avec la date de l'infection maternelle, il croit régulièrement du début à la fin de grossesse. L'infection *in utero* peut être alors responsable de complications graves pour le fœtus, elle touche entre 200 et 300 nouveaux nés en France par an. Le diagnostic de TC se fait en période prénatale (amniocentèse), néonatale et postnatale

Différentes études ont démontré l'intérêt du Western Blot comparé mère-enfant « bilan mère-enfant » dans le diagnostic néonatal. La présence de 3 bandes spécifiques, respectivement de 90, 95 et 100 kDa, en IgM supplémentaire chez l'enfant était pathognomonique d'une atteinte fœtale. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt de la « triplette d'IgM maternelle » retrouvée chez la mère en regard de celle de son enfant dans le diagnostic néonatal et surtout prénatal de la toxoplasmose congénitale chez 144 enfants nés de mères ayant contracté une infection toxoplasmique au cours de leur grossesse lors de la période allant de 2007 à 2017.

Dans un premier temps nous avons donc réévalué la sensibilité =61,2% et la spécificité =98,30% du Western Blot comparé dans le diagnostic néonatal en prenant en compte la présence de la triplette maternelle comme marqueur de TC, la prise en compte de la triplette a permis rétrospectivement de poser le diagnostic de TC plus précocement chez 12 enfants sur les 89 de notre cohorte.

En seconde partie et c'est ce qui représente l'originalité de ce travail, nous avons évalué l'utilisation de ce test (PIC) à la recherche de la triplette IgM maternelle comme un test de diagnostic biologique non invasif de TC, la triplette IgM était retrouvée précocement chez 8 patientes sur 9, dès le début de la séroconversion (avant les résultats de l'amniocentèse). Ces résultats nous encouragent à proposer que la recherche de la triplette IgM par Western Blot comparé de façon prospective soit faite systématiquement chez les femmes enceintes ayant contractés une infection toxoplasmique pendant la grossesse, ce qui permettra une mise en place de traitement *in utero* plus tôt, afin de réduire la transmission et la sévérité des atteintes fœtales.

Mots clés : Toxoplasmose congénitale, *Toxoplasma gondii*, séroconversion, Western Blot comparé mère-enfant, triplette IgM.