

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2018

N° 212

**MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES (D.E.S.)
DE BIOLOGIE MEDICALE**

qui, conformément aux dispositions du
Décret n°90-810 du 10 septembre 1990 (Article 11, 5)
tient lieu de :

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

PRESENTE ET SOUTENU

**LE 30 OCTOBRE 2018
PAR**

LEMOINE Jean-Philippe, Laurent, Sébastien
Né le 1^{er} mars 1987, à Nantes (Loire-Atlantique)

**DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE
CHEZ LE NOUVEAU-NE :
RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ETUDE RETROSPECTIVE MENEES SUR LES
DONNEES DU RESEAU NATIONAL TOXOSURV DE 2007 A 2017**

JURY

Président : Yves HANSMANN, Professeur
Membres : Sandrine HOUZE, Professeure
Odile VILLARD, Maître de Conférence
Alexander PFAFF, Maître de Conférence
Benoît ESCANDE, Docteur



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation : Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04	Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matfnieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
<p>HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017</p>			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatogastro-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	--	--------------------------

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo→15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03	Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	-------	------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)**
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o **pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)**
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o **pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury :

Monsieur le Professeur Yves HANSMANN, Président du Jury, pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury de thèse, et pour toute la bienveillance et l'expérience que vous avez pu m'apporter lors de mon passage dans votre service.

Madame le Professeure Sandrine HOUZE, pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de participer à ce jury de thèse et en apportant votre expertise en Parasitologie au sein du CNR de la toxoplasmose pour juger mon travail.

Monsieur le Docteur Alexander PFAFF, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, pour m'avoir initié aux joies de l'animalerie et pour avoir partagé de bons moments au laboratoire.

Monsieur le Docteur Benoît ESCANDE, pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de participer à ce jury de thèse et en apportant votre expertise pédiatrique dans la toxoplasmose congénitale pour juger mon travail.

Madame le Docteur Odile VILLARD, co-directrice de thèse, pour avoir co-dirigé ce travail de thèse et m'avoir permis de le mener à terme, ainsi que pour tes conseils dans la rédaction de ce manuscrit.

À mon maître :

Monsieur le Professeur Ermanno CANDOLFI, co-directeur de thèse, pour avoir été un modèle du début à la fin de mon internat et pour avoir accepté de me faire découvrir les secrets de cette spécialité passionnante, pour tes conseils précieux et ta disponibilité 24h/24 et 7j/7 dans les moments critiques.

Aux personnes qui ont contribuées à l'élaboration de ce travail :

Aux membres du CNR de la Toxoplasmose et en particulier à Madame le Professeure Isabelle VILLENA et Madame Christelle DELMAS, pour leur disponibilité et pour m'avoir permis d'accéder aux données du CNR.

À tous les membres du réseau TOXOSURV, qui ont répondu présent à nos sollicitations malgré la lourdeur de la tâche et qui ont permis tout ce travail grâce à leur travail de fourni au sein des CHU de Amiens, Angers, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont Ferrand, Dijon, Fort-de-France, Grenoble, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nice, Paris Cochin, Poitiers, Reims, Rennes, Strasbourg, Toulouse et Tours.

À Mathieu et Lucas, pour leurs petites mains qui m'ont aidé dans le recueil de données.

À Marcela, pour ta relecture attentive, ta gentillesse et ta bonne humeur tout au long de mes (nombreux) stages en parasitologie

Aux collègues et amis :

A tout le PTM, pour m'avoir hébergé pendant 6 ans... Je ne vais par contre pas pouvoir citer tout le monde sans faire d'oublis et sans rajouter un deuxième tome à cet ouvrage... alors le cœur y est !

Je vais quand-même essayer d'honorer les Parasito-Mycologues avec qui j'ai passé le plus clair de mon temps et dont je n'ai pas parlé : Ahmed, Julie(s), Valérie, Bernard, Denis, Séverine, Astride(s), Myriam, Rachel, Sylvie, Marine, Catherine, Xav', Mylène, Chris, Elodie, Blandine, Lydia, Ester, Violaine et enfin Franz' (et le Pr Pesson bien entendu !) sans oublier ceux de l'autre bout du monde : Magali, Denis, Cécile et Noémie

Il y a aussi les équipes de Bactério et de Viro, qui m'ont adoptées (ou subies) pour mes premiers et mes derniers moments au PTM (et en Alsace !). Pour votre soutien et votre bonne humeur dans ces derniers moments : Samira, Marie-Jo, Aurélie, Pierre, Éric, Véro, Rachel...

Aux équipes d'infectiologie, pour l'expérience formidable et les supers souvenirs qu'elles m'ont laissés en Alsace : Aurélie, Simon, Benjamin, Nawal, Yvon, Xavier, Gaëlle, Mel... et en Guyane : Félix, Loïc, Gaëlle, Pr Coupié

Je remercie tous les co-internes avec qui j'ai pu partager de bons moments tout au long de mes différents stages. ... Oui, je sais que ça fait beaucoup puisque j'ai eu tendance à rallonger mon internat !

A la troupe qui est toujours restée vaillante du début à la fin : Nespolino, Mérieau, Angé, Flamanda, Molis, Ulie, Grégo, Laurent, Pierre-Hugues, Mathieu, Gladys, Agathe, Clara, Paul... et aussi aux irréductibles syndiqués : Lionel, Maurer et PAB !

Sans oublier les petits jeunes qui ont rejoint l'aventure en cours de route : Nico, Paul, Philou, Damienoff, Magali, JB, Raph, Laure, Marie, Anaëlle, Marlène, Fanny, Estelle, Guilaine, Lucie(s)... Un petit clin d'œil supplémentaire à ma binôme de schkoumoune qui se reconnaîtra, et avec qui on s'est soutenu pendant les moments difficiles !

A tous les Guyanais de cœur, avec qui on a beaucoup partagé : Chloé, Choupinette, Oriane, Chouki, Kim, Hermine, Justine... il y avait aussi des "papas" : Toto, Beubeu, Joss, Erwan, Romain...

Je remercie la COGIP et son formidable CE, pour son soutien : Berthier, Floutard, Ménard, Leguélec, Ranu, Mallard, Chabat ... ainsi que les amis qui les côtoient à leurs risques et périls : Marie, Jean, Popo, Cip', Suz, Sauce, Yannick, Audrey, Johanna

Aux croquettes de Nantes, pour leurs soutiens et leurs coups de pieds au cul : Solenne, Charlotte, Elise, Mougin et Clem'

Un merci aux Moustiques de Nantes et d'Alsace : Alexia, Maude, Julie, Aurélie, Mich-Mich, François... et Gaël maintenant !

À ma famille :

Enfin et quand même un merci à la petite famille qui malgré tout est bien obligée de me supporter depuis tout ce temps...

À Papa et maman, Seb et Lou, Lolo et Emilie, et Maxou tout seul.

Et puis aux petiots : Mathilde, Cléya, Silas, Soan, Elyah, Léane (je ne promets rien sur l'orthographe mais j'espère juste ne pas en avoir oublié !)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	26
A. TOXOPLASMA GONDII.....	26
1. <i>Cycle biologique et formes parasitaires</i>	26
2. <i>Structure du parasite</i>	28
3. <i>Souches et virulence</i>	30
4. <i>La Toxoplasmose</i>	31
5. <i>Cas de la Toxoplasmose Congénitale</i>	33
6. <i>Prévention et Traitements</i>	37
B. LA REPONSE IMMUNITAIRE DANS LA TOXOPLASMOSE.....	41
1. <i>Réponse cellulaire innée et adaptative</i>	41
2. <i>Manipulation du système immunitaire de la cellule-hôte</i>	42
3. <i>Réponse humorale</i>	44
4. <i>Réponse immunitaire au décours de la grossesse et chez le nouveau-né..</i>	45
C. DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE ANTE ET POST-NATALE.....	47
1. <i>Présentation du CNR et des données épidémiologiques françaises</i>	47
2. <i>Techniques disponibles pour le diagnostic de la Toxoplasmose</i>	49
3. <i>Techniques disponibles et recommandations pour le diagnostic de TC ...</i>	56
D. OBJECTIFS DE L'ETUDE	59
1. <i>Bilan des pratiques de diagnostic post-natal des TC en France</i>	59
2. <i>Analyse comparative des techniques</i>	59
3. <i>Mise en parallèle des résultats aux recommandations HAS 2017</i>	60
MATERIELS ET METHODES	61
A. SCHEMA DE L'ETUDE.....	61
B. RECUEIL DES DONNEES	63
1. <i>Extraction de la base de données du CNR</i>	63
2. <i>Recueil de données rétrospectives</i>	64
3. <i>Questionnaire relatif aux protocoles en place</i>	65

C.	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	65
D.	ANALYSES STATISTIQUES.....	66
	1. <i>Bilan des pratiques</i>	66
	2. <i>Analyse comparative des techniques</i>	67
E.	COMITE ETHIQUE.....	70
	RESULTATS	71
A.	PRESENTATION GENERALE DE L'ETUDE – POPULATION ETUDIEE	71
B.	BILAN DES PRATIQUES DE DIAGNOSTIC DES TC EN FRANCE.....	73
	1. <i>Prélèvements et fréquence des suivis</i>	73
	2. <i>Techniques utilisées par les centres</i>	77
C.	ANALYSE COMPARATIVE DES TECHNIQUES	79
	1. <i>Choix des méthodes d'analyse</i>	79
	2. <i>Sensibilités des techniques au décours du suivi</i>	81
	3. <i>Participation des techniques au diagnostic</i>	86
	DISCUSSION.....	94
A.	HETEROGENEITE DES PRATIQUES NATIONALES.....	94
	1. <i>Suivi des enfants</i>	94
	2. <i>Réalisation des techniques</i>	98
	3. <i>Interprétation des techniques manuelles</i>	99
B.	MISE EN PARALLELE DES RESULTATS AVEC LES RECOMMANDATIONS HAS 2017	101
	1. <i>Suivi du nouveau-né</i>	101
	2. <i>Place du dosage des IgA</i>	102
	3. <i>Techniques conseillées</i>	103
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	105
	ANNEXES	109
	BIBLIOGRAPHIE.....	145

LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES

Document 1 : Fiches de renseignements anténataux (FA) et postnataux (FP) pour la déclaration des cas de TC au CNR de la Toxoplasmose.....	109
Document 2 : Questionnaire relatif aux pratiques locales du suivi sérologique des nouveau-nés suspects de TC, adressé aux centres participants à l'étude.....	112
Tableau 1 : Liste des laboratoires des CHU membres du réseau TOXOSURV sollicités pour participer à l'étude, et nombre de dossiers de TC transmis en cas de participation.....	113
Tableau 3 : Liste des techniques analysés au cours de l'étude, et performance des kits commerciaux selon les données fournisseur et les données de la littérature.....	114
Document 3 : Exemples de protocoles régionaux relatifs au suivi et à la prise en charge des suspicions de TC chez les femmes enceintes et les nouveau-nés.....	115

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Cycle parasitaire de <i>Toxoplasma gondii</i> : biologie, infection et répllication des 3 stades du parasite présents chez leurs hôtes respectifs ou dans le milieu extérieur (1).....	28
Figure 2 : Structure interne d'un tachyzoïte de <i>Toxoplasma gondii</i> . (5).....	29
Figure 3 : Risque de transmission materno-foetale de <i>T. gondii</i> en fonction de l'âge gestationnel au moment de la séroconversion. (36).....	34
Figure 4 : Distribution régionale du nombre de cas de toxoplasmoses congénitales diagnostiquées en France du 1 ^{er} Janvier au 31 décembre 2016 pour 1 000 naissances (Année 2016). (37).....	35
Figure 5 : Probabilité de séquelles neurologiques sévères ou de mort foetale <i>in utero</i> en fonction de l'âge gestationnel au moment de la séroconversion et l'effet du traitement. (38).....	36
Figure 6 : Représentation des cinétiques des différents isotypes d'anticorps lors de la réponse humorale dirigée contre <i>T. gondii</i> . (65).....	44
Figure 7 : Structuration du CNR de la Toxoplasmose. A : Répartition géographique B : Répartition polaire. .48	48
Figure 8 : Organigramme de l'échantillonnage de l'étude.....	72
Figure 9 : A : répartition de la réalisation des prélèvements au cours du suivi. B : Pourcentage de nouveau-nés restants non-prélevés au cours du suivi.....	74
Figure 10 : A : Pourcentages cumulés de réalisation d'au moins un contrôle au cours du suivi. B : Répartition de la réalisation des premiers contrôles au cours du suivi.	74
Figure 11 : A : Pourcentages de réalisation des contrôles rapportés aux nombres de dossiers ne bénéficiant pas encore de diagnostic de TC. B : Répartition de la réalisation des premiers contrôles pour les dossiers ne bénéficiant pas encore de diagnostic de TC.....	75
Figure 12 : Pourcentage de contrôles des dossiers présentant des techniques positives en IgM (A) ou des techniques positives en IgA (B) au cours des 10 premiers jours de vie, sans que le diagnostic de TC n'ait pu être réalisé à ce moment-là.	76
Tableau 2 : Répartition de l'utilisation des techniques préconisées par centres en 2017, données en effectif (pourcentage).....	77
Figure 13 : Pourcentages cumulés de réalisation des techniques préconisées pour les nouveau-nés au cours de leurs suivi.....	78

Figure 14 : Comparaison des méthodes analytiques utilisées pour l'étude. Exemple de la technique IgM Platelia.....	80
Figure 15 : Comparaison des sensibilités des techniques sérologiques pour la période \leq J10.	82
Figure 16 : Comparaison des sensibilités des techniques sérologiques pour la période J15.....	83
Figure 17 : Comparaison des sensibilités des techniques sérologiques pour la période M1.....	84
Figure 18 : Comparaison des sensibilités des techniques sérologiques pour la période M2.....	85
Figure 19 : Pourcentage de diagnostics de TC réalisés par PIC, IgM ou IgA pour chaque période du suivi. ...	87
Figure 20 : Pourcentages cumulés de diagnostics de TC réalisés par PIC, IgM ou IgA au cours du suivi.....	87
Figure 21 : A : Pourcentage de diagnostics de TC réalisés sur le 1 ^{er} prélèvement pour chaque période du suivi. B : Répartition de réalisation du 1 ^{er} prélèvement au cours du suivi.....	88
Figure 22 : Comparaison de la proportion de positivité des techniques sérologiques lors du diagnostic de TC pour la période \leq J10.....	89
Figure 23 : Comparaison de la proportion de positivité des techniques sérologiques lors du diagnostic de TC pour la période J15.....	90
Figure 24 : Comparaison de la proportion de positivité des techniques sérologiques lors du diagnostic de TC pour la période M1.....	91
Figure 25 : Comparaison de la proportion de positivité des techniques sérologiques lors du diagnostic de TC pour la période M2.....	92
Figure 26 : Diagramme de Venn : part de réalisation des diagnostics de TC par l'association de techniques IgM, IgA et/ou de PIC lors de leur réalisation simultanée.....	93

LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity	LA : Liquide Amniotique
ADHS : Agglutination Directe Haute Sensibilité	LCS : Liquide CérébroSpinal
ADN : Acide DésoxyriboNucléique	MO : Microscopie Optique
CD : Cellules Dendritiques matures	NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	NF-κB : Nuclear Factor-kappa B
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés	NK : Natural Killer
CNR : Centre National de Référence de la Toxoplasmose	NO : Monoxyde d'azote
DHFR : DéHydroFolate Réductase	PCR : Réaction de Polymérase en Chaîne
DL : Dose Létale	Période ≤ J10 : de la naissance à J10
DPN : Diagnostic Prénatal	Période J15 : de J11 à J22
ELIFA : Enzyme-Linked ImmunoFiltration Assay	Période M1 : de J23 à J45
ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay	Période M2 : de J46 à J75
FA : Fiche de déclaration Anténatale	PIC : Profil Immunologique Comparé
FN : Faux Négatifs	PNN : PolyNucléaire Neutrophile
FP : Fiche de déclaration Postnatale	ROP : Protéines parasitaires de rhoptries
GRA : Protéines parasitaires de granules denses	SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise
HAS : Haute Autorité de Santé	SNC : Système Nerveux Central
IFI : ImmunoFluorescence Indirecte	STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription
IFNγ : Interféron gamma	T reg : Lymphocyte T régulateur
IgA, IgG, IgM : Immunoglobuline A, G ou M	TC : Toxoplasmose Congénitale
IgA ICT : IgA ISAGA par technique laboratoire	TGF-β : Transforming Growth Factor beta
IgA ISAGA : Toxo-ISAGA IgA (BioMérieux®)	Th1 : Lymphocyte T helper de type 1
IgA Platelia : Platelia™ Toxo IgA (BioRad®)	Th17 : Lymphocyte T helper de type 17
IgM Architect : Architect™ Toxo IgM (Abbott®)	Th2 : Lymphocyte T helper de type 2
IgM ICT : IgM ISAGA par technique laboratoire	TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha
IgM ISAGA : Toxo-ISAGA IgM (BioMérieux®)	TO : Toxoplasmose Oculaire
IgM Platelia : Platelia™ Toxo IgM (BioRad®)	VP : Vrais Positifs
IgM Vidas : VIDAS®TOXO IgM (BioMérieux®)	WB : Western Blot
IL : Interleukine	
InVS : Institut de Veille Sanitaire	
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique	
ISAGA : ImmunoSorbent AGglutination Assay	

INTRODUCTION

A. TOXOPLASMA GONDII

Toxoplasma gondii est un parasite eucaryote intracellulaire obligatoire qui appartient au règne des *Protista* et au phylum des *Apicomplexae* incluant un grand nombre de parasites humains et animaux comme *Plasmodium*, l'agent responsable du paludisme. Il a été isolé pour la première fois chez un rongeur africain, *Ctenodactylus gundi*, par Nicolle et Manceau en 1908. *T. gondii* est capable d'infecter toutes les cellules nucléées des animaux à sang chaud dont l'homme (1).

1. Cycle biologique et formes parasitaires

Le cycle de vie de *T. gondii* est complexe puisqu'il associe deux modes de reproduction (sexuée et asexuée), à trois formes parasitaires (oocyste, tachyzoïte et bradyzoïte) (1) (*figure 1*):

La reproduction sexuée a lieu chez les félinés (hôtes définitifs), les oocystes ou pseudo-kystes ingérés libèrent respectivement des sporozoïtes ou des bradyzoïtes qui vont se multiplier dans les cellules épithéliales intestinales par schizogonie. Ces stades asexués se transforment en gamétocytes mâles et femelles chez les félinés pour former par fécondation des oocystes qui seront éliminés dans le milieu extérieur avec les fèces. Ils deviennent alors infectieux en 1 à 5 jours par sporulation : les oocystes matures contiendront ainsi des sporozoïtes. Ces oocystes sont très résistants et restent infectants jusqu'à 1 an dans un sol humide (2).

La reproduction asexuée a lieu chez les animaux homéothermes dont l'Homme fait partie (hôtes intermédiaires). Une fois ingérés, la paroi des oocystes ou des pseudo-kystes se rompt dans l'intestin de l'hôte et libère respectivement des sporozoïtes ou des bradyzoïtes. Ceux-ci traversent la barrière intestinale et se transforment en tachyzoïtes, forme invasive de multiplication active, se disséminant rapidement dans l'organisme. Les tachyzoïtes sont intracellulaires et peuvent infecter toutes les cellules nucléées de mammifères dans lesquelles ils

pénètrent très rapidement (15 à 20 secondes). Ils se multiplient dans une vacuole parasitophore de façon asexuée par endodyogénies successives jusqu'à la lyse de la cellule-hôte (3). Après une parasitémie brève de quelques jours, la grande majorité des tachyzoïtes est éliminée sous l'influence de la réponse immunitaire. Les formes persistantes correspondent aux tachyzoïtes qui ont pu « s'enkyster » dans les cellules des organes immunologiquement privilégiés comme l'œil, le cerveau mais aussi les muscles et se transformer en bradyzoïtes, forme de latence des hôtes intermédiaires, sous l'influence de facteurs immuns (IFN- γ) et métaboliques (pH acide). Cette transformation permet au parasite latent dans la vacuole parasitophore de la cellule infestée de résister aux défenses immunitaires et aux traitements actuels. Un pseudo-kyste peut renfermer des centaines ou des milliers de bradyzoïtes et persister durant toute la vie de l'hôte (2). Les bradyzoïtes peuvent se transformer en tachyzoïtes lors d'une diminution de la pression immunitaire (par exemple en cas d'immunodépression), ce phénomène correspond à une réactivation toxoplasmique.

La contamination de l'hôte peut se faire à tous les niveaux de développement du parasite :

- par l'ingestion d'oocystes présents sur des aliments souillés par des selles de félins
- par l'ingestion de pseudo-kystes contenus dans la viande crue ou insuffisamment cuite
- par la transmission transplacentaire de tachyzoïtes lors d'une primo-infection maternelle
- et de façon plus exceptionnelle par une inoculation accidentelle, une transfusion ou lors d'une transplantation d'un organe contenant des pseudo-kystes.

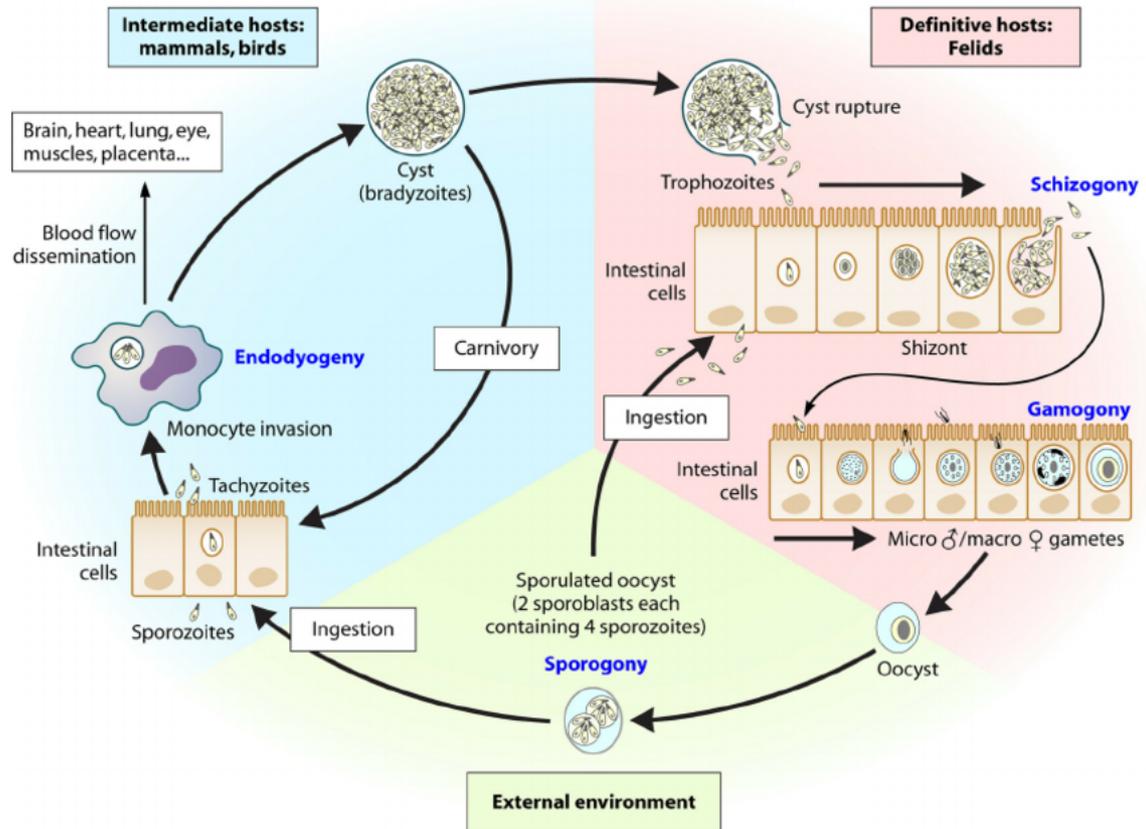


Figure 1 : Cycle parasitaire de *Toxoplasma gondii* : biologie, infection et répllication des 3 stades du parasite présents chez leurs hôtes respectifs ou dans le milieu extérieur (1).

2. Structure du parasite

Les 3 stades du parasite ont des structures différentes (2).

L'oocyste est la forme de résistance du parasite au milieu extérieur. Il mesure 10 à 15 μm de diamètre et contient, une fois sporulé, 2 sporocystes contenant chacun 4 sporozoïtes.

Le bradyzoïte est la forme de persistance du parasite dans son hôte intermédiaire. Présents par centaines ou milliers dans une vacuole nommée « pseudo-kyste » qui mesure entre 50 à 200 μm , ils sont structurellement proche du tachyzoïte mais présentent une plus petite taille et un métabolisme ralenti.

Le tachyzoïte de *T. gondii* est la forme invasive du parasite et se présente sous la forme d'un croissant de 6 à 8 μm de long pour 3 à 4 μm de large (4). La partie postérieure est arrondie et proche du noyau, la partie antérieure est effilée. Appartenant au phylum des *Apicomplexae*, il

possède à sa partie antérieure le complexe apical regroupant des organelles sécrétoires : micronèmes, rhoptries et granules denses (*figure 2*). Les protéines sécrétées se retrouvent dans le cytoplasme, le noyau de la cellule infectée, dans la vacuole parasitophore et sur sa membrane. Elles sont impliquées dans la virulence, l'invasion, la prolifération et les interactions du parasite avec la cellule-hôte.

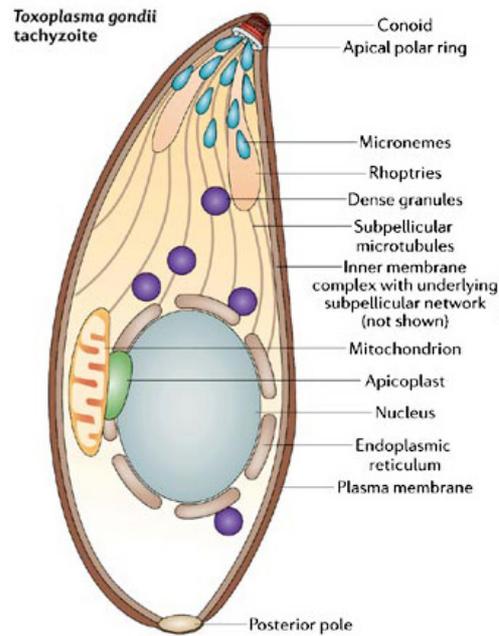


Figure 2 : Structure interne d'un tachyzoïte de *Toxoplasma gondii*. (5)

Les micronèmes sont de petits organites en forme de bâtonnets présents au pôle apical de chaque parasite (2). Les protéines qu'ils sécrètent sont impliquées dans la mobilité, l'invasion et la virulence du parasite (6). Libérées lors du premier contact, elles participent à l'attachement du parasite à la membrane plasmique de la cellule (7).

Les rhoptries, au nombre de 12 dans un tachyzoïte, sont des organites en forme de croissant allongé qui sécrètent des protéines jouant un rôle clé dans l'invasion du parasite et permettant de détourner des voies de signalisation de la cellule hôte en faveur du parasite (2). On en distingue deux types : les ROP et les RON. Certaines ROP ont une activité enzymatique, généralement des kinases, des phosphatases et des protéases (8) et sont relarguées durant

l'invasion pour migrer vers trois localisations principales : la lumière de la vacuole parasitophore naissante, sa membrane, ou l'intérieur de la cellule-hôte y compris le noyau (9).

Les granules denses sont des vésicules sécrétrices qui apparaissent denses en microscopie électronique. On en compte de 3 à 15 par parasite, réparties dans l'ensemble du cytoplasme. Les protéines qu'ils sécrètent sont déversées dans la vacuole parasitophore et dans le noyau de la cellule-hôte lors de l'invasion. Elles participent aux modifications structurales de la vacuole parasitophore en faisant l'intermédiaire avec le cytosquelette de la cellule-hôte et permettent le recrutement des nutriments, mais ont aussi un rôle dans l'inhibition des voies apoptotiques et le détournement de nombreux facteurs de transcription (10).

3. Souches et virulence

Le genre *Toxoplasma* n'est représenté que par une seule espèce : *T. gondii*, qui regroupe plus de 130 souches. Anciennement, les souches étaient réparties selon des caractères de pathogénicité en 3 groupes : I, II et III et en souches atypiques. Leur différenciation a progressivement été possible par caractérisation isoenzymatique puis par génotypage (11–13). Depuis 2012, les souches sont classées en 6 clades (de A à F) et en 15 à 16 haplogroupes selon les auteurs (14,15). Malgré 98% d'identité génétique, les souches de *T. gondii* diffèrent en matière de virulence (16). La pathogénicité des souches est définie par l'étude de leur virulence chez la souris : doses minimales de parasites entraînant la mort de 50% (DL₅₀) ou de 100% (DL₁₀₀) des souris infectées. Ainsi les souches de type I ont une DL₁₀₀ proche de 1 (mort de toutes les souris même à faible inoculum) alors que les souches de type II et III ont une DL₅₀ ≥ 10³ parasites inoculés (16). Les souches de type I et atypiques sont associées à des formes graves de toxoplasmose acquises ou congénitales chez le sujet immunocompétent, les souches de type II sont moins virulentes et sont les souches prédominantes en Europe (17,18).

Afin d'identifier les gènes parasitaires responsables de la virulence, des croisements ont été réalisés entre les souches de type I, II et III. Les souches hybrides obtenues ont été introduites

chez la souris. Cinq VIR (Virulent Loci) ont été caractérisés et ont permis d'incriminer des protéines de rhoptries dans la virulence. Pour exemple, la protéine ROP16 est retrouvée dans le noyau de la cellule-hôte, il s'agit d'une sérine-thréonine kinase également impliquée dans la virulence des souches, elle est active de manière souche dépendante les facteurs de transcription STAT3/6 (Signal Transducers and Activators of Transcription) (19,10).

4. La Toxoplasmose

L'infection par *T. gondii* provoque la toxoplasmose, il s'agit d'une anthrozoonose cosmopolite de symptomatologie et de gravité variables. La prévalence de cette maladie chez l'Homme varie d'un pays à l'autre et parfois même à l'intérieur d'un pays, elle oscille entre 10-30 % en Amérique du Nord et en Europe du Nord et entre 30-50 % en Amérique Latine et en Europe centrale (1). La prévalence la plus élevée, supérieure à 60 % est observée principalement en Afrique et en Amérique latine (20). En France, la séroprévalence chez les femmes enceintes a longtemps été élevée (84 % dans les années 1960), mais a diminuée depuis pour atteindre 54.3 % en 1995, 43.8 % en 2003, puis 37.8% en 2010 avec des variations régionales encore mal expliquées (21,22). Une projection de la prévalence de la toxoplasmose en 2020 a été estimée à 29.6 % en cas de baisse continue (23). Les conditions climatiques, les modes de vie et d'alimentation ont été évoqués pour expliquer ces différences de prévalence entre les pays et les régions. Plusieurs études ont montré l'existence de risques de contamination liés au manque d'hygiène des mains, à la consommation de viande mal cuite et à la consommation de crudités mal lavées (20). Des épidémies de toxoplasmose peuvent être causées par un repas contaminant ou la consommation d'eau infestée par des oocystes (24,25).

Dans près de 90 % des cas d'infection aiguë, la toxoplasmose est asymptomatique ou se traduit par un syndrome pseudo-grippal (fièvre, asthénie, courbatures...). Elle peut cependant être grave dans certaines situations cliniques :

- la toxoplasmose de l'immunodéprimé (SIDA, greffés...) : lors d'une primo-infection ou d'une réactivation, des formes sévères sont observées (encéphalite, infection disséminée...) et conduisent au décès des patients en l'absence de traitement spécifique.

- la toxoplasmose congénitale (TC) : elle résulte d'une primo-infection acquise par la mère au cours de sa grossesse, et correspond au passage transplacentaire du parasite vers le fœtus. Les TC peuvent également survenir lors de réactivation en cas d'immunodépression pendant la grossesse, ou en cas de nouvelle infection par une souche différente de *T. gondii* (26,27). La gravité de l'atteinte et la probabilité de transmission au fœtus dépendent du stade de la grossesse au moment de la contamination (28).

- la toxoplasmose liée à des souches atypiques : c'est le cas de la toxoplasmose amazonienne, retrouvée notamment en Guyane Française, secondaire à une infection par des souches hyper-virulentes pour l'Homme. Les tableaux observés y sont principalement des pneumopathies aiguës sévères. Elles sont mises en relation avec des facteurs de risques particuliers : activité forestière, ingestion d'eau ou de végétaux potentiellement contaminés (plantes médicinales), repas contaminant par du gibier local communément appelé « viande de bois » (29).

La toxoplasmose oculaire (TO) est une forme clinique particulière. Elle peut être congénitale mais elle peut également être secondaire à une toxoplasmose acquise ou à la réactivation de pseudo-kystes, et avoir lieu des mois ou des années après l'infection par (30). Son déclenchement et sa gravité dépendent de facteurs liés au parasite et à l'hôte. Elle peut se manifester par des chorioretinites pouvant se compliquer de cécité, par des micro-ophtalmies, une cataracte, un strabisme, des névrites optiques, des nécrose de la rétine, ou encore des uvéites (1). Parmi les facteurs parasitaires, la souche ainsi que l'inoculum des parasites infectant l'hôte sont les plus notables : les cas graves de toxoplasmose oculaire sont généralement causés par les souches de type I et des souches atypiques, plus rarement par les souches de type II et III (31,32).

Par ailleurs, un état d'immunodépression augmente la probabilité de faire des récurrences, le système immunitaire n'étant plus en capacité de maintenir le parasite à l'état latent. L'importance du système immunitaire dans l'étendue des lésions a été incriminée dans plusieurs études (32–34).

5. Cas de la Toxoplasmose Congénitale

Comme nous l'avons introduit précédemment, la TC est liée à une transmission maternelle du parasite pendant le développement du fœtus. La diminution progressive de la séroprévalence des femmes enceintes au cours des années implique une diminution de la couverture de l'immunité protectrice et l'augmentation du nombre de femmes susceptibles d'être infectées lors de leur grossesse. En 1995, la séroprévalence chez les femmes enceintes était de 54.3 % en France (21), et l'incidence des séroconversions toxoplasmiques était de 5.4 à 13.2 cas pour 1 000 grossesses séronégatives soit 2 700 par an (35,20). Alors qu'en 2010 on observe une séroprévalence diminuée à 37.8%, l'incidence des séroconversions diminue pour atteindre 1.9 à 2.1 cas pour 1 000 grossesses séronégatives (23). Cette diminution conjointe de la couverture immunitaire et de l'incidence peut être expliquée par les modifications d'exposition au parasite (diminution de consommation de viande crue, augmentation de celle de viande congelée, respect des mesures hygiéno-diététiques lors de la grossesse).

Le passage trans-placentaire du parasite n'est cependant pas systématique et le risque de transmission materno-fœtale lors de la phase aiguë de l'infection augmente avec le terme de la grossesse ; il est évalué à 15 % à 13 semaines de grossesse, 44 % à 26 semaine et 71 % à 36 semaines, soit une augmentation du risque de 12 % par semaines de grossesse (36) (*figure 3*).

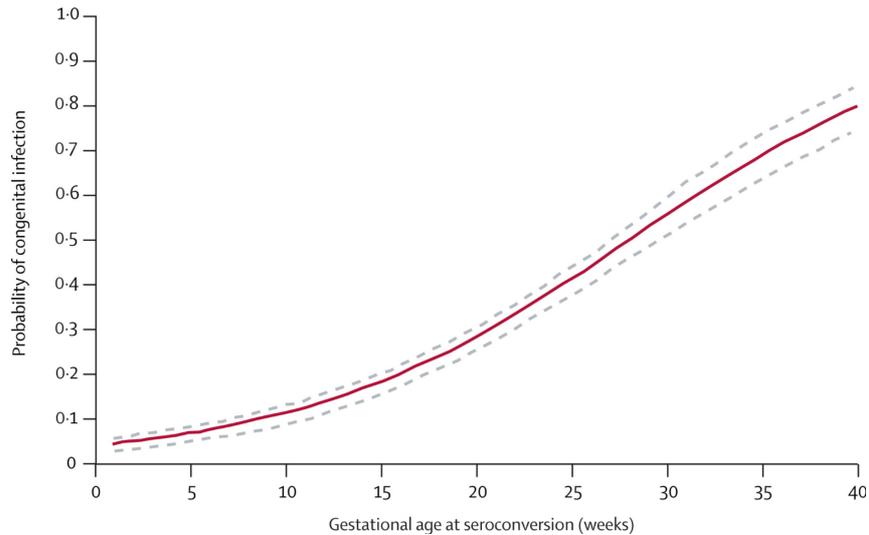


Figure 3 : Risque de transmission materno-foetale de *T. gondii* en fonction de l'âge gestationnel au moment de la séroconversion. (36)

Traits discontinus : intervalle de confiance à 95 %. (n = 1721)

En 2015, la prévalence de la toxoplasmose congénitale a été évaluée à 3.1 cas pour 10 000 naissances (2 cas pour 10 000 naissances étaient diagnostiqués à la naissance) soit 246 cas de TC diagnostiqués, les formes néonatales sévères représentaient 2 % des cas (22). En parallèle des variations régionales de séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, la distribution du nombre de cas de TC pour 1 000 naissances diffère également selon les régions : la région Limousin ainsi que la Martinique et la Réunion n'ont déclaré aucun cas de TC en 2016 tandis que 0.63 cas pour 1 000 naissances ont été diagnostiquées en Franche-Comté (figure 4).

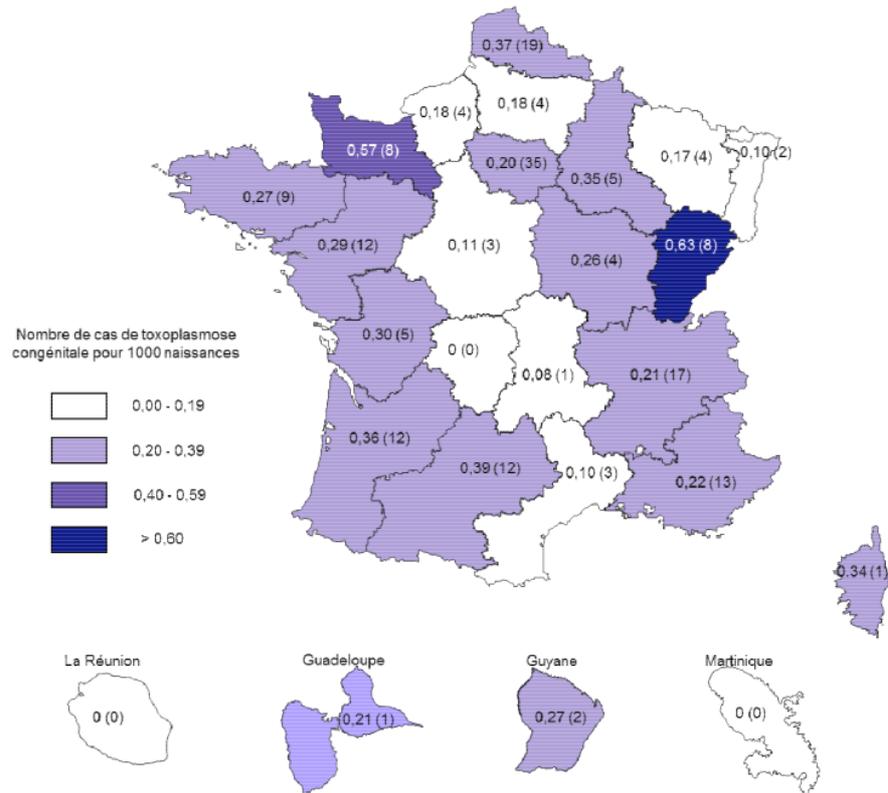


Figure 4 : Distribution régionale du nombre de cas de toxoplasmoses congénitales diagnostiquées en France du 1^{er} Janvier au 31 décembre 2016 pour 1 000 naissances (Année 2016). (37)

La primo-infection en cours de grossesse, qui représente la majorité des cas de TC, n'est pas la seule possibilité de transmettre l'infection. En effet, il a été décrit des cas de transmission qualifiées de péri-conceptionnelles lorsque la séroconversion avait eu lieu dans les 2 à 6 mois avant la grossesse, lors de réactivation toxoplasmique en cas d'immunodépression, ou plus rarement en cas d'infection par une souche de *T. gondii* différente de celle déjà contractée par la patiente (1). La sévérité de la toxoplasmose congénitale est par ailleurs inversement proportionnelle au terme de la grossesse au moment de la transmission du parasite au fœtus. Il a été montré que le risque de formes neurologiques sévères ou de mort fœtale *in utero* diminue de 13 % à chaque semaine de gestation (38). Ceci peut être expliqué par la maturation du système nerveux du fœtus au cours de la grossesse, cible privilégiée de *T. gondii*. De plus, la mise en place d'un traitement au cours de la grossesse diminue le risque de formes sévères de 8.7 % (de 2.0 % à 18.1 % en fonction du terme de la contamination) (38) (figure 5).

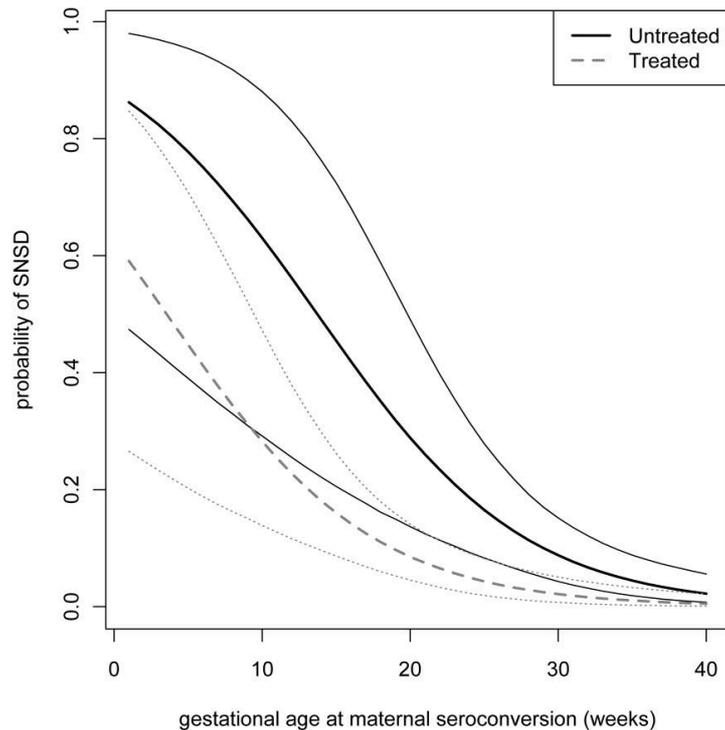


Figure 5 : Probabilité de séquelles neurologiques sévères ou de mort fœtale *in utero* en fonction de l'âge gestationnel au moment de la séroconversion et l'effet du traitement. (38)

Intervalles de confiance à 95% par modèle Bayésien. Traits continus : patientes non traitées pendant la grossesse, traits discontinus : patientes traitées pendant la grossesse.

Sur le plan clinique, on observe principalement 3 formes de TC : les formes graves, les formes bénignes ou les formes latentes (1,39) :

- les formes graves sont principalement observées lors d'infections ayant lieu au cours du 1^{er} trimestre de grossesse et responsables d'avortements, de morts fœtales *in utero* ou d'atteintes sévères du système nerveux central (méningo-encéphalite). On peut observer des hydrocéphalies, des calcifications intracrâniennes et des atteintes oculaires ayant pour conséquence des retards du développement psychomoteur de l'enfant ou encore des micro/macrocéphalies. Une autre présentation clinique de ces formes peut être un sepsis néonatal grave (fièvre, ictère, atteinte hépatique ou pulmonaire, épilepsie...).

- les formes bénignes infra-cliniques correspondent généralement à une contamination de milieu ou de fin de grossesse. Le diagnostic peut être réalisé à la naissance ou lors du suivi de l'enfant et correspond la plupart du temps à une chorioretinite pouvant être associée à des calcifications cérébrales.

- les formes latentes correspondent à l'absence de signes cliniques initiaux malgré le diagnostic biologique. Elles sont à risque d'évoluer vers une pathologie oculaire ou neurologique de manière retardée. Elles représentent 80 à 90 % des TC en France, et le risque d'événement symptomatique retardé diminue avec la mise en place d'un traitement précoce.

La toxoplasmose oculaire congénitale est une forme particulière qui peut être présente à la naissance dans 1 cas sur 10. Si la prévalence de la TC en France en 2007 était estimée à 3.3 cas pour 10 000 naissances, celle d'une TC oculaire présente dès la naissance a été estimée à 0.34 cas pour 10 000 naissances (21). En 2015 les chorioretinites toxoplasmiques congénitales diagnostiquées à la naissance représentaient 3 % des cas de TC en France (22).

6. Prévention et Traitements

Il existe un nombre limité de médicaments actifs sur la forme tachyzoïte du parasite et aucun traitement n'est capable d'éliminer les formes pseudo-kystiques. C'est pourquoi la prévention de l'infection est capitale et passe par le respect de mesures hygiéno-diététiques. En cas d'immunodépression ou de grossesse, la mise en place d'un traitement préventif peut être indiquée pour diminuer le risque d'infection, de réactivation ou de transmission materno-fœtale selon le contexte. Un traitement curatif n'est indiqué qu'en cas de toxoplasmose grave ou de TC. Il n'existe actuellement aucun vaccin pour l'Homme (39).

a. La prévention de l'infection par *T. gondii* :

L'intérêt de la prévention concerne les populations à risque de toxoplasmose grave : les femmes séronégatives enceintes ou ayant un désir de grossesse, les patients immunodéprimés (SIDA, greffés...), et les populations pouvant être en contact avec des souches hyper-virulentes de *T. gondii*.

Le premier versant de cette prévention correspond au respect de mesures hygiéno-diététiques et concerne les patients non immunisés (39). Elle vise à éviter la contamination par :

- les pseudo-kystes : ne pas consommer de la viande crue ou insuffisamment cuite, se laver les mains après la manipulation de viande crue et nettoyer les surfaces et ustensiles ayant été en contact avec celle-ci. La viande est considérée cuite lorsqu'elle a été cuite à cœur à 67°C, la consommation de viande crue est possible en cas de congélation à cœur soit environ 3 jours à -12°C. La salaison ou le fumage ne détruisent pas le parasite (20,39).

- les oocystes : éviter la consommation d'aliments potentiellement souillés par des déjections de félidés, et le manu-portage après contact avec une surface contaminée. Des mesures relatives aux contacts directs avec les chats sont également préconisées : éviter le contact avec des chats sauvages, limiter l'alimentation du félin à des produits cuits, en conserves ou secs, faire réaliser l'entretien de la litière par une tierce personne ou la réaliser avec des gants et dans tous les cas se laver les mains après manipulation du chat ou de sa litière. D'autres mesures relatives aux contacts avec les éléments potentiellement souillés par des oocystes impliquent de porter des gants et se laver les mains après : manipulation de sable, terre ou outils de jardinage, fruits et légumes crus (à laver, peler ou cuir avant consommation). Enfin la consommation d'œuf ou de lait crus, et de fruits de mer est déconseillée (20,39).

Le deuxième versant de cette prévention consiste à mettre en place un traitement prophylactique pour les patients immunodéprimés afin d'éviter une primo-infection ou une réactivation d'une infection ancienne (40). La primo-infection fait le plus souvent suite à la

transmission du parasite lors d'une greffe d'organe solide d'un donneur infecté (exemple : transplantation cardiaque), alors que les réactivations surviennent majoritairement dans le cas de patients infectés par le VIH avec un déficit profond de l'immunité cellulaire T (lymphocytes $CD4 < 100/mm^3$) et chez les patients greffés de moelle (40). Cette prophylaxie primaire repose sur un traitement par l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) qui est indiquée pour la prévention de la toxoplasmose et de la pneumocystose (40). Elle doit être maintenue tant que le risque d'infection opportuniste persiste.

b. Le traitement de la toxoplasmose :

Ils sont regroupés en deux familles : les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique et les macrolides (41). Un traitement curatif est justifié uniquement dans les formes graves de la toxoplasmose et dans les cas de TC.

Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique comprennent les inhibiteurs de la déhydrofolate réductase (DHFR) et les sulfamides. Ces deux classes thérapeutiques ont un effet synergique sur *T. gondii* car elles agissent sur deux enzymes nécessaires au métabolisme de l'acide folique chez le parasite. Cependant ces antiparasitaires puissants comportent des effets indésirables car ils sont à la fois actifs sur la synthèse de l'acide folique du parasite et sur celle de son hôte (20). Les effets indésirables principalement décrits sont hématologiques (neutropénie, thrombopénie) et nécessitent l'association d'acide folinique, ainsi que des réactions cutanées pouvant être graves (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell). La pyriméthamine et le triméthoprime sont des inhibiteurs de la DHFR actifs sur les tachyzoïtes de *T. gondii* et ont une bonne diffusion dans l'organisme (passage transplacentaire), la pyriméthamine est active à faibles concentrations. Cependant un effet tératogène contre-indique leur utilisation au cours du 1er trimestre de la grossesse. Les sulfamides préférentiellement utilisés sont la sulfadiazine et le sulfaméthoxazole avec une demi-vie courte et dont l'administration doit être quotidienne. La sulfadoxine moins active mais avec une action retard peut être administrée 1 fois par semaine.

Comme les inhibiteurs de DHFR, ils ont une bonne biodisponibilité et franchissent la barrière placentaire. Les associations les plus utilisées sont soit la pyriméthamine/sulfadiazine (ou sulfadoxine pour son effet retard), soit le triméthoprime/sulfaméthoxazole et correspondent respectivement aux indications de première intention pour le traitement curatif et la prophylaxie de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé (20).

Les macrolides représentent la deuxième famille thérapeutique active sur *T. gondii* mais sont uniquement parasitostatiques lorsqu'ils sont utilisés à forte dose. Contrairement aux inhibiteurs de synthèse de l'acide folique ils ont une biodisponibilité moindre et ne seront pas retrouvés dans le cerveau et l'œil ni chez le fœtus, cependant ils vont être retrouvés à des concentrations importantes dans le placenta et ne comportent pas d'effets indésirables majeurs. Le macrolide le plus utilisé dans le cadre de la toxoplasmose est la spiramycine, son indication restant principalement limitée aux femmes présentant une contamination lors d'une grossesse afin de prévenir le risque de transmission materno-fœtale du parasite, il est maintenu jusqu'à l'accouchement. Néanmoins, si l'infection fœtale est prouvée, le traitement sera modifié pour un traitement curatif (*cf. supra*). La clindamycine qui peut être apparentée aux macrolides est utilisée en association avec la pyriméthamine, dans le cadre de toxoplasmoses oculaires ou lors de traitements de seconde intention (20).

Enfin l'atovaquone est un traitement possible en deuxième intention. C'est le seul actif à la fois sur les tachyzoïtes et les kystes de *T. gondii*, mais son efficacité est limitée par sa mauvaise bio-disponibilité et il présente un risque d'échec s'il est utilisé en monothérapie (20).

B. LA REPONSE IMMUNITAIRE DANS LA TOXOPLASMOSE

1. Réponse cellulaire innée et adaptative

La réponse immunitaire innée induite par une primo infection à *T. gondii* est mise en jeu dès la pénétration du parasite par voie digestive. Elle consiste, *via* une production de chimiokines par les entérocytes de l'intestin grêle, à recruter des cellules dendritiques immatures au site d'infection (42) qui permettront d'amplifier la production de cytokines et d'entraîner un afflux de monocytes, polynucléaires neutrophiles (PNN) et de cellules dendritiques matures (CD), mais également de favoriser la dissémination de *T. gondii* vers les organes périphériques (43). La production notamment d'IL-12 par les macrophages et lymphocytes active les cellules Natural Killer (NK) qui vont augmenter leur production d'IFN- γ contrôlant précocement la prolifération parasitaire en favorisant la production de produits réactifs de l'oxygène et de leucotriènes par les PNN et les phagocytes. Ceci conduit à la production de NO et à la destruction du parasite par la lyse des cellules infectées (44).

La persistance à long terme du parasite dépend de l'immunité adaptative (ou immunité cellulaire) qui est la réponse immune principale de l'hôte face au parasite. Elle fait intervenir les populations lymphocytaires de type Th1, Th2, Treg et Th17.

La population Th1 exerce une protection durable contre le parasite par la production de fortes quantités d'IFN- γ par l'intermédiaire des lymphocytes TCD4⁺ et TCD8⁺ (45) associée à l'activité cytolytique directe des TCD8⁺ sur les cellules parasitées (46). La population Th2 permet la mise en place de la réponse humorale par les lymphocytes B qui produisent des immunoglobulines IgM et IgG pour favoriser l'opsonisation des parasites extracellulaires (47). La population de Treg (ou T régulateurs) agit sur les autres sous-populations lymphocytaires *via* la sécrétion de TGF- β , IL-10 et IL-27 et intervient dans l'inhibition de la réponse immunitaire adaptative et la limitation des phénomènes immunopathologiques néfastes pour l'hôte (48,49).

La réponse Treg/Th1/Th2 est prépondérante dans les états de réactivation et permet d'aboutir à un effet antiparasitaire plus performant (50,51).

Par ailleurs, la population de lymphocytes Th17 pro-inflammatoires permet le recrutement des PNN par l'intermédiaire de l'IL-17A (52,53). Les lymphocytes Th17 sont principalement décrits dans des processus auto-immuns et pro-inflammatoires de nombreuses pathologies. Or la production d'IL-17A est dérégulée lors de l'infection par *T. gondii* et associée à des événements inflammatoires néfastes pour l'hôte, comme la chorioretinite toxoplasmique, et contribuent à l'aggravation et à l'expansion des lésions intra-oculaires (54,55). La stimulation des lymphocytes Th17 par l'IL-23, l'IL-6 ou l'IL-21 permet la synthèse d'IL-17, cette synthèse est inhibée par l'IL-27, l'IFN- γ et l'IL-4.

Ainsi au cours de la phase précoce de l'infection, des quantités élevées de cytokines pro-inflammatoires sont retrouvées, associées à des manifestations inflammatoires sévères dans de nombreux organes (56). Elles sont en lien avec deux phénomènes : une réplication parasitaire active et une réponse inflammatoire pathologique caractérisée par un excès de cytokines inflammatoires induites par l'infection. Ces cytokines sont : l'IL-12 et l'IFN- γ issus de la réponse de type Th1 ; l'IL-10, l'IL-13 et l'IL-5 issus de la réponse de type Th2 ; et enfin l'IL-17A correspondant à la réponse de type Th17. Cependant, la réaction immunitaire et le développement de l'infection sont probablement régulés de façon différente en fonction des souches impliquées (34).

2. Manipulation du système immunitaire de la cellule-hôte

Lors de l'infection, *T. gondii* induit une régulation fine de la réponse immunitaire (activation/inhibition) pour permettre sa prolifération et assurer la survie de la cellule-hôte. Pour un parasite, il est important de trouver un équilibre avec le système immunitaire afin d'éviter d'être éliminé par la réponse immune ou par le décès de l'hôte sans avoir pu être transmis à un

autre hôte. La capacité de *T. gondii* à établir une infection asymptomatique, chronique, est la conséquence de cette régulation et le reflet d'une bonne adaptation.

Chez le sujet immunocompétent, l'infection par *T. gondii* est contrôlée par une forte réponse immunitaire protectrice pour permettre la survie du parasite, celle de l'hôte et l'établissement d'une infection latente (57). C'est en grande partie grâce à la capacité du parasite à induire la production d'IL-12 par les cellules du système immunitaire inné (58), stimulant la production l'IFN- γ par les cellules Th1 et NK (59,60). L'IFN- γ déclenche l'activité microbicide de nombreuses cellules (macrophages, cellules dendritiques) par l'induction d'enzymes qui sont STAT1 dépendantes.

En même temps, le parasite doit éviter d'induire une réponse pro-inflammatoire trop forte qui pourrait aboutir à une réaction immunopathologique létale pour l'hôte (61,62). *T. gondii* échappe à la réponse immunitaire en prévenant la production importante de cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α , IL-12 et IFN- γ . La létalité provoquée par des souches virulentes de type I, et le faible taux de survie à l'infection des souris déficientes pour IL-10 a été associée à la surproduction de cytokines pro-inflammatoires (61,63). La régulation appropriée de l'IFN- γ et des autres cytokines pro-inflammatoires est donc importante pour maintenir un équilibre approprié entre protection et immunopathologie.

Le parasite n'active pas seulement la production de cytokines pro-inflammatoires, mais également des voies de signalisation conduisant à la libération de médiateurs anti-inflammatoires comme IL-10 et TGF- β (64) pour éviter les effets immunopathologiques dus à la surproduction potentiellement létale de cette réponse. Une telle réponse est essentiellement déclenchée par l'hôte, mais elle pourrait être aussi médiée par le parasite pour garder la cellule-hôte en vie pendant la durée de l'infection.

3. Réponse humorale

Chez l'immunocompétent, la toxoplasmose stimule la production d'anticorps IgM, IgA, IgE et IgG par les lymphocytes B afin de limiter l'infection des cellules hôtes (1). Les tachyzoïtes circulants sont reconnus par les anticorps et lysés par l'activation de la voie classique du complément (ADCC) ou par l'activation de cellules phagocytaires et cytotoxiques (CD8+ ou NK). Les parasites intracellulaires ne sont pas exposés à la réponse humorale, celle-ci ne permet donc pas l'élimination des parasites quiescents mais joue un rôle en cas de passage systémique de *T. gondii*. Les interactions entre les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4+ sont nécessaires pour assurer une réponse humorale optimale.

Les cinétiques d'apparition des anticorps vont être différentes en fonction des isotypes (1) (figure 6) :

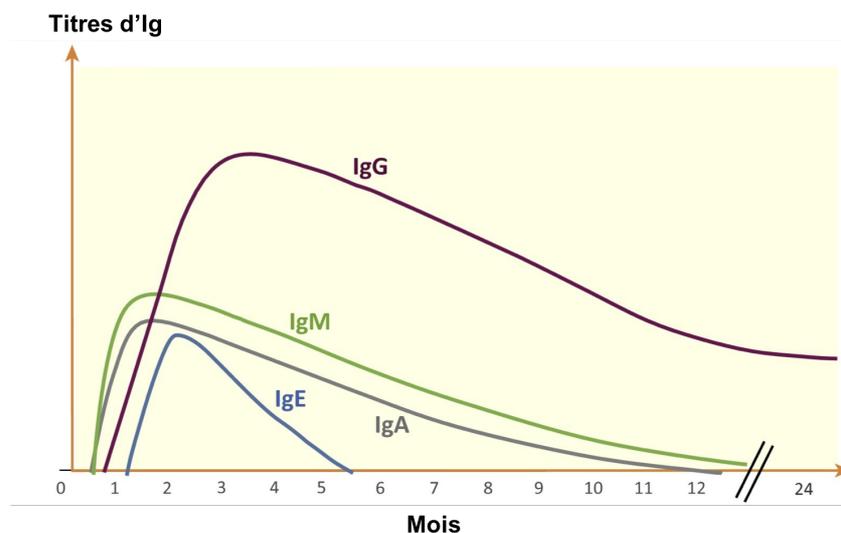


Figure 6 : Représentation des cinétiques des différents isotypes d'anticorps lors de la réponse humorale dirigée contre *T. gondii*. (65)

- les IgM apparaissent lors de la première semaine qui suit l'infection et atteignent un plateau après 1 mois. Leur taux décroît après 1 à 6 mois pour se négativer en général après 1 an (négatifs à 7 mois chez 25 % des patients). Ils peuvent dans certains cas ne pas être détectés ou disparaître précocement (dès 3 mois)

- les IgA apparaissent aussi lors de la première semaine qui suit l'infection pour atteindre un plateau après 1 mois. Ils ont longtemps été décrits comme disparaissant rapidement, mais peuvent être détectés jusqu'à 9 mois après l'infection ce qui ne permet plus de les définir comme un marqueur de l'infection aiguë.

- les IgE sont produits précocement et disparaissent rapidement.

- les IgG sont détectées à partir de 1 à 3 semaines suivant l'ascension des IgM pour atteindre un plateau après 2 ou 3 mois. Leur décroissance est plus ou moins rapide et elles persistent à un taux résiduel. La rupture occasionnelle de pseudo-kystes est considérée comme responsable du maintien de la stimulation de la réponse immune. Par ailleurs, la détection des IgG au cours de l'infection varie en fonction des techniques utilisées. La détection sera plus précoce lors de l'utilisation d'antigènes de surface du parasite (antigènes de membrane ou parasites entiers : Dye-Test, ImmunoFluorescence (IF), ou technique d'agglutination) que la détection par des techniques Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assays (ELISAs) utilisant des mélanges d'antigènes cytosoliques et de surface.

4. Réponse immunitaire au décours de la grossesse et chez le nouveau-né

Le fœtus est immunologiquement immature et n'est initialement pas capable de synthétiser ses propres anticorps. Il produira des IgM à partir de 10 semaines d'aménorrhée (SA), des IgG à partir de 11 SA, et à partir de 14 SA il produira des IgA et IgE (66). Lors de la grossesse il est protégé par les anticorps maternels de type IgG qui traversent la barrière placentaire à partir de 13 SA (67).

Ainsi, l'immunité maternelle préalable protège le fœtus des tachyzoïtes. En revanche chez une femme non immunisée infectée lors d'une grossesse, les IgG maternelles sont transmises après la dissémination du parasite et n'empêchent pas la formation des pseudo-kystes chez le fœtus mais permettent la diminution de la parasitémie fœtale. De plus, les anticorps maternels peuvent induire une tolérance immunitaire fœtale en retardant l'acquisition de sa

propre immunité : les antigènes parasitaires opsonisés par les anticorps maternels ne seront pas reconnus par le système immunitaire fœtal. Enfin la réponse cellulaire a également besoin de mûrir et le contrôle des parasites intracellulaires n'est pas efficace initialement. L'infection est donc atténuée mais prolongée le temps de l'acquisition d'une immunité complète par le nouveau-né.

En cas de traitement maternel anti-toxoplasmique, la présentation antigénique du parasite au système immunitaire du fœtus va être perturbée. Le passage transplacentaire de *T. gondii* va être retardé permettant ainsi la maturation du système immunitaire fœtal et le passage des IgG maternelles donc la réduction du risque de TC sévères, cependant un retard de production des Ig fœtales est également observé (68).

Lors de l'accouchement, le traumatisme physiologique que subit le placenta peut causer des brèches vasculaires et laisser passer des Ig de la mère vers l'enfant. Ainsi, en plus des IgG transmises tout au long de la grossesse, peuvent être détectés des IgM et/ou des IgA lors des 10 premiers jours de vie. Les Ig maternelles vont cependant disparaître et laisser place à celles de l'enfant, on considère que les IgM et IgA de la mère auront disparu de la circulation du nouveau-né après 10 jours de vie. La demi-vie des IgG est estimée à 1 mois, en fonction du taux initial transmis par la mère, leur négativation est plus ou moins longue.

Chez les enfants atteints de TC, le traitement par pyriméthamine-sulfadiazine entraîne une diminution des taux d'IgG qui peuvent se négativer après 9 à 12 mois. Et dans 90 à 97.8 % des cas, des rebonds sérologiques seront observés à l'arrêt du traitement curatif mais la reprise du traitement n'est justifiée qu'en cas de signes cliniques de TC (69).

C. DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE ANTE ET POST-NATALE

1. *Présentation du CNR et des données épidémiologiques françaises*

Le Centre National de Référence de la Toxoplasmose (CNR) a été créé en 2006 pour développer les connaissances épidémiologiques de la toxoplasmose en France, contribuer à la veille sanitaire et à l'évaluation des pratiques de diagnostic afin d'optimiser et standardiser la prise en charge des patients (22). Sous la coordination du Laboratoire de Reims, un réseau national de 37 CHU répartis en 4 Pôles d'activités constitue le CNR (*figure 7*). Le laboratoire de Reims est en charge du Pôle Épidémiologie, ceux de Limoges, Montpellier et Strasbourg sont respectivement en charge des Pôles Souches, Biologie Moléculaire et Sérologie. Un Centre de Ressources Biologique dédié au Toxoplasme (CRB *Toxoplasma*) avait déjà été créé en 2002 en partenariat entre les laboratoires de Reims et Limoges afin de conserver les souches qui leur sont adressées par les différents laboratoires.

Afin d'évaluer le programme national de prévention de la TC mis en place en 1978, un système de notification des cas de TC a été mis en place à partir de 2007 en collaboration avec l'InVS. Ce dispositif a été rendu possible par la création d'un réseau de laboratoires visant à surveiller les cas de TC en France (TOXOSURV). Ce réseau est constitué d'une part des CHU membres du CNR, et d'autre part de laboratoires polyvalents hospitaliers ou libéraux, qui déclarent les cas par internet ou par déclaration papier. Les données collectées permettent de comptabiliser le nombre de cas de TC diagnostiqués en cours de grossesse par un diagnostic prénatal (DPN), ou après la naissance. Les données cliniques et radiologiques déclarées permettent également de recenser les différentes atteintes observées au cours des TC et de définir le nombre de formes asymptomatiques, modérées et sévères.

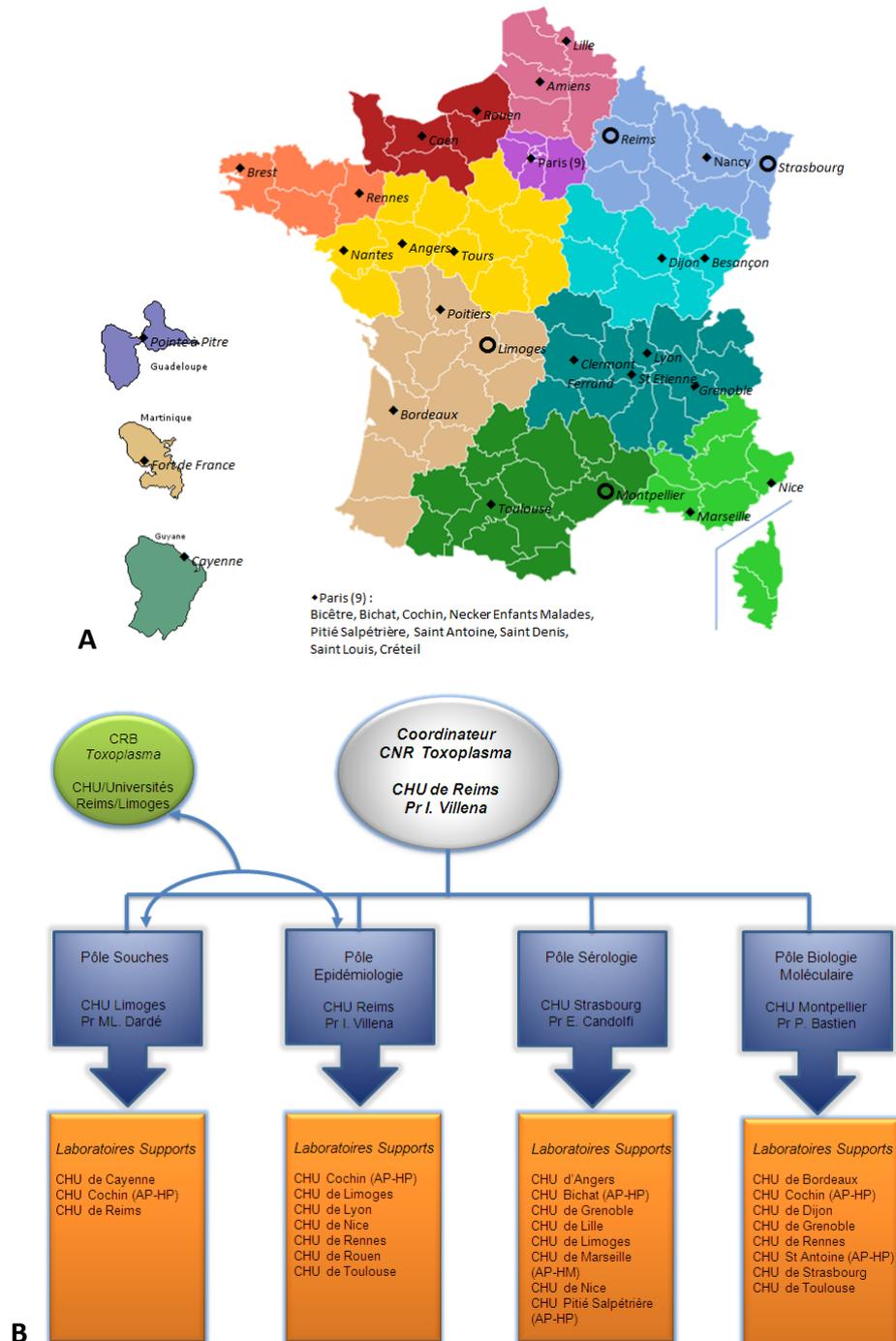


Figure 7 : Structuration du CNR de la Toxoplasmose. **A** : Répartition géographique **B** : Répartition polaire.

Le bilan 2016 rapporte 192 cas de TC déclarés, dont 36.5 % diagnostiqués lors de DPN et 27.1 % diagnostiqués lors du bilan néonatal. Les 70 cas restants (36.4 % des cas déclarés en 2016) ont été diagnostiqués au cours du suivi sérologique post-natal. Sur les 172 naissances suivies, 157 nouveau-nés étaient asymptomatiques (soit 91.3 % des cas), 13 avaient une forme

modérée de TC (soit 7.6 % des cas) et 2 une forme sévère (soit 1.2 % des cas). Les chorioretinites étaient au nombre de 4 (soit 2.3 % des cas de TC suivis) : 3 formes modérées et 1 forme grave. En prenant en compte les morts fœtales *in utero* et les interruptions médicales de grossesse, le total des formes sévères pour l'année 2016 est de 7 soit 3.6 % des cas déclarés (37).

Le modèle de prise en charge français du dépistage et du diagnostic de la TC a pu être remis en cause compte tenu de son coût et de la difficulté à chiffrer les bénéfices apportés. Le rôle du CNR est de démontrer l'efficacité et l'intérêt du système en place par l'évaluation des pratiques et leur optimisation. Des études récentes montrent l'intérêt d'un modèle de santé publique comme celui de la France. En Autriche, en plus de l'impact sur la santé humaine, l'intérêt économique de poursuivre et de majorer le dépistage de la toxoplasmose et la politique préventive a été démontré (70), mais aussi au Brésil où la TC est un problème majeur de santé publique et où il devient nécessaire d'instaurer des mesures préventives (71).

2. Techniques disponibles pour le diagnostic de la Toxoplasmose

Le diagnostic de la toxoplasmose repose sur la réalisation d'examens sérologiques à la recherche d'anticorps spécifiques anti-*Toxoplasma*, et/ou sur la recherche directe du parasite et de son ADN par la réalisation d'examens de biologie moléculaire. Le choix des examens réalisés dépend du statut immunitaire du patient et du contexte clinique. Nous allons reprendre et simplifier les principes des différents examens disponibles pour le diagnostic de la toxoplasmose comme ils ont été décrits dans l'argumentaire de la HAS, et mettre en évidence leurs avantages et inconvénients pour leurs utilisations en routine (39).

a. Diagnostic indirect (examens sérologiques)

Nous avons précédemment précisé que la précocité de détection des anticorps dépend de la technique utilisée. Pour rappel, la réponse immune sera initialement dirigée contre les antigènes de surface du parasite, ainsi les techniques utilisant ces antigènes (antigènes de

membrane ou parasites entiers) détecteront plus précocement les anticorps que les techniques utilisant des mélanges d'antigènes solubles et de surface. Nous allons classer les techniques sérologiques en 2 groupes : celles réalisées avec des antigènes figurés (parasite entier) et celles réalisées avec des antigènes solubles extraits du parasite ou produits par protéines recombinantes.

1) *Techniques réalisées avec des antigènes figurés*

- *Dye-test de Sabin et Feldman* : cette technique consiste à observer en microscopie optique (MO) la lyse de toxoplasmes vivants incubés avec du complément frais en présence de dilutions de sérum inactivé du patient. Le résultat est donné sous la forme d'un titre correspondant à la dilution de sérum pour laquelle la moitié des parasites sont lysés.

C'est à ce jour la technique de référence pour la détection des anticorps anti-*Toxoplasma* car elle est le reflet de l'activité lytique des anticorps, tant IgG qu'IgM. Cependant sa complexité de réalisation et l'impossibilité de différencier les isotypes en limite grandement son utilisation en routine. Elle n'est disponible que dans de rares laboratoires de référence.

- *ImmunoFluorescence Indirecte (IFI)* : cette technique consiste à observer en MO à fluorescence des toxoplasmes fixés sur une lame, incubés avec des dilutions de sérum du patient et révélés par des anticorps anti-IgG ou IgM humaine marqués à la fluorescéine. Le résultat est donné sous la forme d'un titre correspondant à la dernière dilution positive pour laquelle l'intégralité de la membrane des parasites apparaît bien fluorescente.

C'est une technique de lecture difficile, présentant des faux positifs (anticorps antinucléaires/facteur rhumatoïde) et des faux négatifs (titres bas).

- *Techniques d'agglutination* : ces techniques consistent à observer, au fond de puits incurvés (en forme de U), la sédimentation de toxoplasmes formolés incubés avec des dilutions

de sérum du patient. La présence d'anticorps anti-*Toxoplasma* est définie par une sédimentation en voile (les parasites recouvrent l'ensemble du puit), l'absence d'anticorps est définie par une sédimentation concentrée en point au fond du puit. Le résultat est donné sous la forme d'un titre correspondant à la dernière dilution donnant un voile couvrant 50 % de la cupule. Différents types d'agglutination existent :

Agglutination directe (AD) : technique qui détecte les isotypes sans les différencier. Il est possible de comparer un sérum traité au 2-mercaptoéthanol (lysant les IgM) à un sérum non traité pour conclure à la présence d'IgM spécifiques, mais cette technique doit être confirmée.

AD Haute Sensibilité (ADHS) : technique plus sensible (traitement du parasite par trypsine ce qui augmente le nombre de site antigéniques), spécifique des IgG (l'ajout de 2-mercaptoéthanol est indispensable), avec la possibilité de titrer les IgG.

Agglutination différentielle : cette technique compare l'ADHS réalisées avec 2 méthodes de fixation des parasites, révélant les antigènes HS (pour une fixation par formol) et AC (par méthanol). Les antigènes AC présents dans la membrane du tachyzoïte sont reconnus par des IgG produites précocement, alors que les antigènes HS sont exprimés (et reconnus par les IgG) tout au long de l'infection. Ainsi un rapport HS/AC > 4 exclu une infection datant de moins de 6 mois. Cette technique permet de dater l'infection, mais n'est pas commercialisée et sa réalisation est complexe : elle n'est effectuée que par le laboratoire de référence, le PAMF, à Stanford aux USA (72).

- *ImmunoSorbent Agglutination Assay (ISAGA)* : cette technique est une immunocapture, par les anticorps du patient, de toxoplasmes formolés. Les puits (en U) sont recouverts d'anticorps anti-IgM, IgA ou IgE humaine, et incubés avec le sérum du patient. L'ajout de dilutions de parasites entiers fixées permet d'observer la sédimentation ou la fixation par les

anticorps correspondants à l'isotype sélectionné. Le résultat quantitatif est donné sous la forme d'un score allant de 0 (négatif) à 12 (fortement positif).

Cette technique est très sensible et très spécifique. Elle permet de différencier les isotypes et est commercialisée, cependant la lecture n'est pas objective et automatisée.

2) *Techniques réalisées avec des antigènes solubles*

- *Agglutination indirecte* : cette technique consiste à observer macroscopiquement l'agglutination de particules recouvertes d'antigènes de *T. gondii* en présence de sérum du patient. Les particules les plus utilisées sont du latex ou des érythrocytes d'origine animale pour l'hémagglutination.

Cette technique est rapide, sensible, et facile d'utilisation, cependant on peut observer des phénomènes de zone (négatif si anticorps à titres élevés) et elle ne permet pas de différencier les isotypes.

- *Techniques d'Immunoanalyse* : elles sont dérivées des ELISAs (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) et consistent à fixer indirectement les anticorps spécifiques de *T. gondii*, présents dans le sérum du patient, sur un support solide puis à mesurer un signal correspondant à leur présence. Dans la méthode ELISA indirect « classique », utilisée pour les IgG, la fixation indirecte au support solide passe par des antigènes immobilisés, et le signal passe par un anticorps secondaire dirigé contre les IgG humaines. Dans la technique ELISA inverse (immunocapture) les isotopes d'intérêt, tous les IgM ou IgA du patient, sont fixés au support par des anticorps anti-Ig humaines isotypes-spécifiques avant d'être incubés avec l'antigène de *T. gondii*, et le signal passe par un anticorps secondaire dirigé contre l'antigène du parasite. Il y a de nombreux types d'essais immunoenzymatiques disponibles du fait des possibilités d'associations entre les différents types de supports solides (puits, billes magnétiques, ...), de

conjugués et de signaux pour la révélation (coloration du milieu, fluorescence, ...). Le résultat quantitatif est comparé à des valeurs standard et transcrite en unités conventionnelles (UI/ml).

Selon les fournisseurs, des techniques modifiées sont proposées pour mesurer l'affinité des IgG : des étapes de lavages par un agent dissociant (type urée) sont ajoutées permettant d'éliminer les anticorps de faible affinité. L'affinité des anticorps augmente avec la maturation de la réponse humorale, ainsi un indice d'avidité élevé permet d'exclure une infection récente de moins de 3 à 5 mois en fonction des fournisseurs. L'avidité peut cependant rester faible plus d'un an.

Les techniques immunoenzymatiques ont de bonnes performances, sont rapides et automatisées. Cependant on observe une variation entre les réactifs en fonction de la nature des antigènes utilisés (antigènes natifs, antigènes purifiés, antigènes recombinants, ...) ne permettant pas une standardisation des résultats entre les techniques.

- *Immunoblots (Western blot (WB))* : les protéines de *T. gondii* sont séparées en fonction de leur poids moléculaire et de leur charge par électrophorèse puis transférées sur une phase solide (membrane de nitrocellulose, ...). Les anticorps sont révélés selon un principe de type ELISA indirect, la lecture permet d'ajouter un caractère qualitatif à l'analyse par la détection de protéines spécifiques identifiées par leur poids moléculaire. Le résultat est donné sous la forme d'un profil immunologique correspondant à la présence ou non des bandes spécifiques. La comparaison de profils immunologiques (PIC) entre une mère et son enfant ou entre deux compartiments immunologiquement distincts (sérum vs. humeur aqueuse ou liquide cébrospinal (LCS)) permet de mettre en évidence une synthèse locale d'immunoglobulines en cas de profils différents (néosynthèse chez l'enfant, synthèse locale dans l'humeur aqueuse ou le LCS).

Cette technique a une excellente spécificité et est utilisée comme technique de confirmation. Elle permet la réalisation de PIC et est commercialisée, cependant elle n'est que qualitative et reste coûteuse.

- *Enzyme-Linked ImmunoFiltration Assay* (ELIFA) : cette technique utilise le même principe que les WB, cependant la migration des antigènes solubles a lieu par électrosynérèse et la révélation d'arcs de précipitation est obtenue par une méthode immunoenzymatique. Le résultat est donné sous la forme d'un PIC correspondant à la présence ou non d'arcs de précipitation communs ou différents.

Elle permet la réalisation de PIC qualitatifs comme les WB mais n'est pas commercialisée et est complexe à mettre en œuvre. Elle n'est réalisée, en France, que dans un seul laboratoire de référence au CHU de Reims.

- *Développement de techniques* : d'autres techniques de diagnostic indirect sont développées ou en cours de développement mais ne participent pas encore au diagnostic de routine dans les laboratoires français. Nous pourrions citer par exemple le développement de l'Interferon Gamma Release Assay (IGRA) pour la toxoplasmose (73), l'utilisation des test Guthrie pour la réalisation d'examen néonataux (74), ou encore la mesure de l'avidité IgG néonatale par technique de cytométrie en flux (75).

b. Diagnostic direct (recherche du parasite ou de son ADN)

La détection du parasite peut être réalisée par différents types d'examen : la recherche au MO après coloration n'est pas sensible et ne présente pas d'intérêt, la culture du parasite est peu sensible mais permet l'étude des souches, en revanche la recherche d'ADN par biologie moléculaire peut être réalisée.

1) Recherche d'ADN par Biologie moléculaire

L'amplification de l'ADN de *T. gondii* par PCR (Polymerase Chain Reaction) est possible dans de nombreux types de prélèvements réalisés en fonction du contexte clinique (sang, liquide amniotique, placenta, humeur aqueuse, LCS, biopsies, ...). C'est la technique de référence pour la mise en évidence du parasite notamment depuis le développement des PCR quantitatives en temps réel qui ont une sensibilité très élevée. Les performances des PCR dépendent des méthodes d'extraction, des cibles et des types de sondes utilisées ainsi que du nombre de répétition de l'analyse (multiplicat). Il est préconisé par le CNR d'utiliser un couple extraction-PCR présentant des performances reconnues dans la littérature, d'utiliser la cible *rep529* comportant un nombre de répétition élevées dans l'ADN du parasite, et de répéter l'analyse pour obtenir un minimum de 3 réactions (triplicat). Les réactions de PCR pouvant être ininterprétables en cas de présence d'inhibiteurs ou de contamination du mélange réactionnel, il est préconisé par le CNR d'utiliser pour chaque analyse un témoin positif, un témoin négatif, et parmi chaque échantillon un témoin d'inhibition et un témoin d'extraction (37).

2) Culture de *T. gondii*

La réalisation d'une culture est possible à partir de prélèvements de patients mais les techniques actuelles sont maintenant moins sensibles que les PCR, sont complexes à mettre en place et nécessitent une infrastructure particulière (animalerie, secteur de culture cellulaire). Par ailleurs les résultats obtenus nécessitent un délai de culture qui n'est plus compatible avec les attentes des prescripteurs (4 à 6 semaines après une inoculation à la souris) et la culture n'est donc plus utilisée dans le diagnostic biologique. Cependant, elle permet de réaliser une bibliothèque et de conserver des souches au sein du CRB *Toxoplasma* afin de réaliser des études épidémiologiques ou de recherche fondamentale sur le parasite.

3. Techniques disponibles et recommandations pour le diagnostic de TC

Avant de suspecter une TC il est nécessaire de définir le statut sérologique vis à vis de *T. gondii* chez la femme enceinte par un dépistage sérologique. En cas de positivité, il faut déterminer le risque pour que la séroconversion ait eu lieu au cours de la grossesse ou dans les 6 mois qui l'ont précédée. Si c'est le cas, le fœtus sera considéré comme suspect de TC : un traitement préventif par spiramycine et un protocole de suivi maternel rapproché sont mis en place afin de diminuer le risque de formes sévères chez le fœtus et de permettre le diagnostic de TC pour débiter un traitement curatif. Le diagnostic de TC peut alors être réalisé lors de la période anténatale, lors du bilan néonatal ou lors du suivi du nouveau-né.

Nous allons reprendre les particularités des examens recommandés par le CNR toxoplasmose (37,76) et la HAS (39) dans le cadre du diagnostic de TC pour chacune de ces périodes.

a. Suivi maternel

Chez la femme enceinte la sérologie de la toxoplasmose par une recherche associée d'IgG et d'IgM est obligatoire à la déclaration de grossesse, sauf immunité antérieure documentée (77). Pour celles qui s'avèrent non immunisées, un dépistage mensuel systématique doit être mis en place jusqu'à 1 mois après l'accouchement.

En cas de présence d'IgM et/ou de résultats douteux d'IgG une confirmation doit être réalisée par un laboratoire expert par une technique différente (dye-test, IFI, WB ou ISAGA). Si une contamination récente est suspectée, un contrôle doit être réalisé 2-3 semaines après afin d'objectiver une séroconversion.

En cas de présence d'IgG sur un premier prélèvement, une datation de l'infection doit être réalisée par : la recherche de potentiels sérums prélevés antérieurement à la grossesse, une mesure de l'avidité sur le premier prélèvement disponible positif en IgG, et/ou un contrôle 2-3 semaines après le premier prélèvement afin de déterminer la cinétique des IgG. Le sérum initial

doit être re-titré en parallèle du nouveau sérum (au cours d'une même série et avec la même technique) pour comparaison : un doublement du titre à 3 semaines correspond à une infection aiguë datant de moins de 2-3 mois, une augmentation sans doublement nécessite un 2^{ème} contrôle, une stabilité du titre correspond à une infection toxoplasmique datant de plus de 2-3 mois avant le 1^{er} prélèvement.

b. Diagnostic anténatal

Lorsqu'une infection toxoplasmique a lieu au cours de la grossesse ou pendant les 6 mois qui la précède, une TC doit être suspectée et un traitement préventif par spiramycine doit être débuté. Un suivi échographique mensuel doit être instauré à la recherche de signes de fœtopathie et une amniocentèse doit être proposée pour la recherche d'ADN de *T. gondii* par PCR dans un centre expert. L'amniocentèse ne doit être réalisée qu'après 16 à 18 SA, et 4 semaines après la datation estimée de l'infection (délai probable de transmission materno-fœtale du parasite, puis du passage dans le liquide amniotique). Un résultat de PCR positif affirme l'atteinte du fœtus et pose le diagnostic de TC alors qu'un résultat négatif ne permet pas de lever la suspicion de TC.

c. Diagnostic néonatal

Le bilan néonatal du nouveau-né ainsi que son suivi sérologique doivent être réalisés par des centres experts, et dans la mesure du possible par le même centre afin d'assurer une continuité diagnostique. Un diagnostic néonatal de TC peut être affirmé sur :

- une PCR positive réalisée sur liquide amniotique, sur sang de cordon ou sur sang périphérique du nouveau-né.

- une néosynthèse d'IgG et/ou d'IgM objectivée par la réalisation (entre J0 et J3 de vie) d'un PIC : sang périphérique de la mère vs. sang de cordon ou sang périphérique du nouveau-né

La présence d'IgM et/ou d'IgA lors du bilan sérologique néonatal (réalisé entre J0 et J3 de vie) doit être contrôlée entre 10 et 15 jours de vie afin de distinguer une néosynthèse d'un apport passif d'immunoglobulines de la mère *via* le placenta lors de l'accouchement.

Si une PCR est réalisée sur le placenta et s'avère positive, elle ne fait que confirmer la suspicion de TC mais ne peut pas, à elle seule, affirmer le diagnostic de TC car elle ne peut pas prouver le passage du parasite de la mère à l'enfant.

d. Diagnostic post-natal

En l'absence d'arguments permettant le diagnostic de TC, un suivi sérologique post-natal doit être réalisé chez le nouveau-né. Un diagnostic post-natal de TC est affirmée sur :

- une néosynthèse d'IgG et/ou d'IgM objectivée par la réalisation de PIC entre : sang de cordon ou sang périphérique du nouveau-né réalisé lors du bilan néonatal *vs.* sang périphérique du nouveau-né réalisé au cours du suivi (à J15 et M1, puis M2 et M3 en cas de diagnostic indéterminé).

- la détection d'IgM et/ou d'IgA contrôlés après 10 jours de vie.

- un titre d'IgG qui augmente au cours du suivi (réalisé entre J0 et J3, puis à J15, M1 et mensuellement jusqu'à disparition des anticorps) et/ou qui reste positif à 1 an de vie.

L'absence d'arguments en faveur d'une TC et la disparition des IgG avant 1 an de vie permet d'éliminer une TC.

Le suivi doit être réalisé par des techniques validées chez l'enfant de moins de 1 an. À l'heure actuelle il n'en existe que 2, à la connaissance du CNR, qui sont commercialisées : les techniques Toxo-ISAGA de BioMérieux[®], et Platelia[™] Toxo de BioRad[®] (cette dernière est la seule automatisée). Leur validation a nécessité une adaptation des dilutions à réaliser et/ou l'utilisation de seuils d'interprétation différents chez le nouveau-né (78).

D. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Dans le cadre du bilan des 10 ans du CNR et du registre des déclarations de TC, nous avons voulu étudier rétrospectivement les différents aspects du suivi sérologique post-natal en France entre 2007 et 2017 afin de les analyser en regard des recommandations, publiées par la HAS en collaboration avec le CNR toxoplasmoses en 2017 (39). Ce travail s'inscrit dans les objectifs du Pôle Sérologie du CNR sur l'évaluation des pratiques de diagnostic qui sont : d'une part de définir une optimisation du diagnostic sérologique chez le nouveau-né, et d'autre part de standardiser la prise en charge des nouveau-nés suspects de TC pour permettre la mise en place d'un traitement précoce limitant les formes sévères.

1. Bilan des pratiques de diagnostic post-natal des TC en France

Les pratiques réalisées par chaque centre ayant participé à notre travail ont évolué avec les recommandations du CNR pendant les années étudiées. Le nombre de prélèvements réalisés au cours du suivi sérologique des nouveau-nés suspects de TC et leur fréquence ou période de réalisation varient d'un centre à l'autre en fonction des protocoles locaux. De la même manière, les types d'examens réalisés (recherche d'IgM, d'IgA ou réalisation de profils immunologiques comparés (PIC)) et leur périodicité ne sont pas homogènes dans tous les laboratoires français. En analysant les pratiques réalisées sur la durée de notre étude, nous voulons cibler les périodes clés du suivi néonatal et orienter le choix des examens à réaliser au cours de ce suivi.

2. Analyse comparative des techniques

Chaque centre a sélectionné des techniques pour la réalisation des différents examens nécessaires au diagnostic sérologique de TC. Certaines d'entre-elles ne sont pas validées pour le suivi du nouveau-né, et l'arrêt de commercialisation de techniques rendent nécessaires une évaluation des performances de chacune. Avec l'analyse des données sérologiques de chaque technique correspondant aux IgM, aux IgA et aux PIC, nous voulons fournir des données de

sensibilité et de participation au diagnostic permettant d'orienter les choix à préconiser au cours de ce suivi.

3. Mise en parallèle des résultats aux recommandations HAS 2017

Cette analyse rétrospective a pour but de fournir des données permettant aux centres experts de s'adapter aux nouvelles recommandations pour le suivi de la toxoplasmose congénitale. Chacun des résultats portant sur les pratiques du suivi, sur les examens à réaliser et sur les techniques à préconiser va être mis en parallèle avec l'argumentaire fourni par la HAS en 2017 afin de confirmer ou compléter les recommandations émises.

MATERIELS ET METHODES

A. SCHEMA DE L'ETUDE

L'étude porte sur les naissances entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2016 et correspond aux 10 premières années suivant la création du recueil des déclarations de toxoplasmose congénitales *via* le réseau de surveillance TOXOSURV.

Afin de réaliser cette étude rétrospective multicentrique nous nous sommes rapprochés des CHU membres du réseau TOXOSURV qui déclarent la majeure partie des TC en France et sont les centres de référence pour le suivi des nouveau-nés suspects ou atteints de TC.

Pour comparer l'ensemble des techniques sérologiques réalisées chez les nouveau-nés par les différents centres participant à l'étude, nous avons choisi de travailler sur un recueil de données. Un travail sur sérums n'était pas réalisable car il aurait impliqué une conservation des sérums sur toute la durée de l'étude avec les contraintes qui en découlent : gestion des stocks de sérums sur 10 ans, dégradation d'échantillons suite à des congélations-décongélations répétées, sollicitation de centres référents pour chacune des techniques à réaliser et redistribution des sérums, volumes insuffisants pour réaliser toutes les techniques à analyser sur chaque sérum... Le nombre de dossiers restants à analyser n'aurait alors pas été suffisant pour permettre de conclure de manière significative.

Le recueil sur données permet d'analyser les résultats obtenus au moment du suivi du nouveau-né, et de cette manière la totalité des cas de toxoplasmose devraient en théorie pouvoir être inclus sur la durée de l'étude sous réserve de pouvoir accéder rétrospectivement à ces résultats. Cependant il n'est pas possible de compléter les dossiers obtenus en réalisant les techniques sérologiques manquantes. L'analyse doit donc prendre en compte la variabilité des effectifs entre chaque technique réalisée aux différents temps du suivi des nouveau-nés afin de pouvoir les comparer.

La fiabilité des données obtenues peut également être mise en défaut : hétérogénéité des interprétations des résultats en fonction des centres, risque d'erreurs de retranscription lors de la consultation des archives... Pour limiter ce risque, une double vérification des résultats a eu lieu en s'assurant de la concordance entre le résultat brut chiffré et l'interprétation qui y était associée, toute discordance étant exclue de l'analyse.

Par ailleurs, chaque technique possède ses propres seuils d'interprétation qui peuvent varier en fonction de l'âge du sujet. Une étude comparative quantitative n'est alors pas envisageable et seules les interprétations des résultats peuvent être comparées de manière qualitative (par exemple : un résultat positif en IgM par technique ISAGA avec une valeur de 4 sera interprété de la même manière que si la valeur avait été 12, de même il sera interprété de la même manière qu'un résultat positif en IgM par technique Platelia quelle que soit la valeur obtenue). Ceci n'est pas un frein à notre étude puisque le diagnostic de TC est porté au moment de la détection d'une néosynthèse pour une des fractions d'immunoglobulines d'intérêt, la quantification n'apportant pas d'information supplémentaire.

Les techniques sérologiques analysées sont basées sur les recommandations HAS 2017 pour le diagnostic sérologique de la TC. Nous avons retenu pour notre étude les Profils Immunologiques Comparés (PIC) mère-enfant à la naissance (ou enfant-enfant lors du suivi) par Western-Blots (WB) ou ELIFA, et les techniques sérologiques portant sur les isotypes IgM et IgA spécifiques de *T. gondii*.

Les techniques sérologiques portant sur les IgG n'ont pas été analysées pour plusieurs raisons. D'une part ces isotypes sont transmis par la mère et sont donc positifs dès la naissance. Les diagnostics de TC peuvent être posés avec les IgG sur l'absence de diminution de leur titre au cours du suivi ou sur une augmentation de celui-ci, or l'analyse quantitative comparée n'est pas possible. D'autre part, les diagnostics réalisés avec les IgG sont plus tardifs que ceux réalisés avec les IgM et/ou les IgA.

Nous avons choisi d'analyser la période critique de diagnostic sérologique de TC chez le nouveau-né qui correspond aux deux premiers mois de vie où 90% des diagnostics postnataux sont réalisés. En se basant sur les limitations analytiques des différents tests et sur les recommandations de suivi des nouveau-nés nous avons défini 4 périodes de suivi qui permettent une analyse de nos résultats en lien direct avec la pratique clinique : 1. les 10 premiers jours de vie « \leq J10 » qui correspondent à la période pendant laquelle les tests IgM et IgA sont perturbés par la transmission d'Ig maternelles ; 2. la période « J15 » du suivi (considérée de J11 à J22) ; 3. la période « M1 » du suivi (considérée de J23 à J45) ; 4. la période « M2 » du suivi (considérée de J46 à J75), et enfin la période « \geq M3 » (considérée \geq J76) qui ne sera prise en compte que pour l'étude des pratiques du suivi.

B. RECUEIL DES DONNEES

Pour réaliser notre étude nous avons eu recours à plusieurs bases de données : d'une part l'extraction de la base de données provenant des déclarations enregistrées sur le site du CNR de manière prospective, d'autre part la réalisation d'un recueil de données rétrospectif colligeant tous les résultats sérologiques obtenus lors des suivis des nouveau-nés et enfin les réponses à un questionnaire relatif aux différents protocoles réalisés dans chaque centre.

1. Extraction de la base de données du CNR

Chaque centre membre du réseau TOXOSURV déclare les cas de TC sur le site internet du CNR. Il existe plusieurs périodes clés pour les déclarations, qui correspondent aux fiches anténatales (FA) et post-natales (FP) (*Annexes - document 1*). Au moment de la déclaration, chaque dossier se voit attribuer un numéro d'anonymisation unique de 16 lettres correspondant à un identifiant TOXOSURV.

Ainsi une toxoplasmose congénitale peut-être déclarée avant la naissance en cas de diagnostic prénatal positif (*via* une FA), ou elle peut être déclarée au cours du suivi du nouveau-

né en cas de diagnostic postnatal (*via* une FP). Ces fiches servent également à collecter des informations sur les méthodes du diagnostic (réalisation d'un DPN, type de prélèvement (liquide amniotique, sang), méthode diagnostique (PCR, inoculation à la souris, sérologie)) ainsi que sur le suivi clinique de la grossesse et la première année de vie (suivi échographique, IRM, apparition de signes oculaires, neurologiques, etc...). Les dossiers peuvent donc comporter une FA, une FP ou les 2, mais ne sont identifiés que par un identifiant TOXOSURV unique.

Les informations nécessaires à notre étude relatives à la réalisation d'un diagnostic par une méthode non sérologique sont présentes sur les deux types de fiches. Elles correspondent à la réalisation d'un DPN sur une ponction de LA pour les FA (avec un résultat positif en PCR ou par inoculation à la souris), et à la réalisation d'un diagnostic néonatal sur le LA prélevé à la naissance ou sur le sang du cordon pour les FP (avec un résultat positif en PCR ou par inoculation à la souris).

Chaque centre déclarant a accès aux données qu'il a déclarées, et seul le CNR est autorisé à accéder à la totalité des dossiers afin d'en réaliser une extraction et une analyse globale. Le laboratoire de parasitologie et mycologie médicale de Strasbourg en tant que laboratoire associé du CNR pour la sérologie, a pu solliciter une extraction centralisée de ces données dans le cadre de ce travail.

2. Recueil de données rétrospectives

Les données sérologiques que nous avons étudiées ne font pas partie des informations collectées par le biais des fiches de renseignements anté et postnatales.

Il a donc été nécessaire de demander à chaque CHU du réseau TOXOSURV ayant déclaré des TC de récupérer pour chaque dossier l'ensemble des résultats des analyses de biologie médicales relatifs au suivi sérologique de la toxoplasmose. Ce travail étant extrêmement fastidieux et chronophage, nous avons proposé notre aide pour récupérer des données dans les centres en difficulté.

Les données récupérées pour chaque dossier comportaient l'identifiant TOXOSURV de l'enfant, le centre déclarant, la sérologie de la mère au moment de l'accouchement, et pour chaque prélèvement associé : l'âge en jours au moment du prélèvement, le numéro du prélèvement (1^{er}, 2^{ème}, etc...), la ou les technique(s) sérologique(s) réalisée(s) pour chaque isotype d'Ig (avec la dénomination de l'automate ou de la technique maison, le résultat brut obtenu et l'interprétation de ce résultat (positif, équivoque ou négatif)). Pour les PIC (WB et ELIFA) le résultat correspondant aux isotypes G et M ainsi que l'interprétation globale de la technique (néosynthèse d'Ig, transfert passif d'Ig ou absence d'Ig) étaient colligés.

3. Questionnaire relatif aux protocoles en place

Au cours du recueil de données, des différences de pratiques portant sur les fréquences de suivi, les indications des techniques au cours du suivi, ou encore les indications de traitement du nouveau-né ont été observées.

Un questionnaire complémentaire a été adressé aux centres participant à notre étude afin de pouvoir mieux comprendre et interpréter les résultats obtenus (*Annexes - document 2*).

C. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Après recueil des données, et pour analyser les résultats de manière homogène, nous avons exclu tous les dossiers qui n'étaient pas présents à la fois dans l'extraction de la base de données du CNR et dans le recueil réalisé auprès des CHU. Ces dossiers sont pour la plus grande partie originaires de CHU n'ayant pas participé au recueil (présents dans l'extraction mais absents du recueil) et dans une moindre partie des dossiers qui n'auraient pas été déclarés (récupérés lors du recueil mais absents de l'extraction).

Nous avons également exclu les prélèvements qui n'étaient pas complets (absence d'âge au moment du prélèvement, absence de technique, de résultat ou d'interprétation) ainsi que tous

les prélèvements pour lesquels une discordance était observée entre le résultat brut et l'interprétation.

Afin d'étudier les valeurs diagnostiques des techniques réalisées nous avons dû exclure les sujets déjà diagnostiqués, que nous avons considéré traités, et nous concentrer sur les dossiers des nouveau-nés suspects de TC. En effet, les performances diagnostiques des tests peuvent être perturbées par les traitements préventifs et curatifs utilisés pour la TC, notamment en modifiant les cinétiques des différents isotypes d'immunoglobulines.

Nous avons donc exclu les dossiers comportant dans l'extraction de la base de données du CNR un DPN ou un diagnostic néonatal positif pour la recherche de *T. gondii* par PCR ou inoculation à la souris, sur les prélèvements suivants : amniocentèse ou liquide amniotique à la naissance, et sang du cordon ou sang périphérique. De la même manière, les résultats ayant été analysés de manière chronologique lors du suivi des nouveau-nés, nous avons exclu de l'analyse tout prélèvement effectué après le diagnostic de TC. Par contre nous n'avons pas exclu les dossiers comportant une recherche positive de *T. gondii* sur un placenta, car ce n'est pas un critère diagnostic selon les recommandations du CNR et de la HAS (37,39).

D. ANALYSES STATISTIQUES

1. Bilan des pratiques

Les pratiques réalisées pour le diagnostic de TC ont été évaluées par des analyses descriptives : calcul des effectifs, des pourcentages et des pourcentages cumulés relatifs aux prélèvements et aux techniques réalisés en fonction des périodes du suivi déterminées.

L'analyse descriptive des données sur les prélèvements effectués permet de mettre en évidence les variations de fréquence de prélèvement entre les sujets, le délai de réalisation du 1^{er} prélèvement et des contrôles par rapport au suivi recommandé, et la couverture des tests sérologiques réalisés en fonction des isotypes.

Nous nous sommes également intéressés à la réalisation d'un prélèvement de contrôle lorsque des IgM d'une part ou des IgA d'autre part se sont avérés positifs avant 10 jours de vie. En effet dans ces cas et en l'absence de diagnostic par une autre technique, il est recommandé de contrôler l'examen après 10 jours de vie afin d'éliminer un faux positif pouvant être causé par la transmission d'Ig maternelles. Nous avons considéré l'ensemble des dossiers pour lesquels des IgM ou des IgA avaient été détectés avant 10 jours de vie et relevé la période de réalisation du contrôle de cet isotype ou d'un PIC.

2. Analyse comparative des techniques

Les analyses comparées des techniques sont réalisées en fonction des 4 périodes du suivi et lors du diagnostic.

Nous avons défini le diagnostic postnatal de TC pour notre analyse selon les critères HAS 2017 par la mise en évidence d'une néosynthèse d'IgG ou IgM chez le sujet par PIC, ou par la présence / l'apparition d'IgM et/ou d'IgA après 10 jours de vie, cependant les critères diagnostics relatifs au suivi quantitatif des IgG n'ont pas été intégrés à notre analyse. A partir de ces informations il a été possible de décrire le taux de diagnostic de TC réalisés par IgM, IgA et/ou PIC en fonction des périodes du suivi.

Précédemment, nous avons précisé avoir exclu de l'analyse les prélèvements réalisés après le diagnostic. Nous avons en réalité comparé plusieurs méthodes de sélection des prélèvements à analyser afin de ne pas exclure des résultats pouvant être significatifs sans pour autant créer un biais dans notre étude. Ainsi, plusieurs choix de méthodes de sélection pour l'analyse des données sont envisagés :

1 - *Limiter l'analyse comparative aux techniques réalisées sur le prélèvement ayant posé le diagnostic* : ceci n'aurait pas de sens dans l'étude des performances techniques de nos tests diagnostiques, mais ces résultats représentent la participation des différents tests sérologiques à la validation du diagnostic de TC lors du suivi des sujets.

2 - *Limiter l'analyse comparative aux techniques réalisées de la naissance jusqu'au diagnostic de TC* : cette méthode permet de calculer les sensibilités de chaque technique en fonction de la période du suivi en excluant les sujets traités après le diagnostic. Notre étude portant sur des dossiers de TC déclarés, ceux-ci ont tous été diagnostiqués à un moment donné et représentent donc une population « malade » ; l'étude de la spécificité des techniques n'a pu être réalisée dans ce travail puisqu'elle nécessite une population « non-malade » mais sera réalisée ultérieurement selon la même méthodologie.

3 - *Limiter l'analyse comparative aux techniques réalisées de la naissance jusqu'au diagnostic de TC + 3 jours* : cette méthode est identique à la précédente mais permet de prendre en compte un délai entre le moment du prélèvement et la perturbation des tests pour les prélèvements suivants (délai comprenant la réalisation du test sérologique, la validation du résultat, l'annonce du diagnostic au prescripteur, la mise en place du traitement et son impact sur les immunoglobulines). En choisissant un délai de 3 jours, les tests réalisés à la maternité après un diagnostic néonatal par PCR peuvent être analysés, il en est de même pour certains prélèvements répétés (tests réalisés en différés pour cause de volumes insuffisants par exemple, avant d'avoir obtenu les résultats initiaux).

4 - Ne pas limiter l'analyse comparative et prendre en compte la totalité des techniques réalisées même après le diagnostic de TC : cette méthode permet d'inclure la totalité des échantillons et de comparer des sérums de sujets traités vs. non-traités. Son analyse nécessite la comparaison à une des deux méthodes précédentes pour étudier les modifications après traitement. Elle ne permet cependant *a priori* pas une analyse des performances des techniques à elle seule.

Les calculs de sensibilité sont réalisés pour chaque technique, et pour chacune des 4 périodes du suivi selon la formule :

$$\text{Sensibilité} = \frac{VP}{VP + FN}, \text{ où VP correspond aux vrais positifs et FN aux faux négatifs.}$$

La population étudiée pour ces calculs dépend de la méthode de sélection utilisée pour l'analyse des données.

Il faut préciser que nous ne prenons pas en compte les mêmes types de résultats entre les PIC et les autres techniques. En effet la positivité des PIC correspond à la mise en évidence d'une néosynthèse d'Ig par le nouveau-né et donc au diagnostic de TC (les résultats retrouvant des Ig mais qui seraient par exemple transmises par la mère ne sont pas pris en compte), à l'inverse la positivité des autres techniques correspond à la détection d'IgM ou d'IgA sans pouvoir en définir la provenance (de manière arbitraire, dans les 10 premiers jours ces Ig sont considérées transmises et au-delà de 10 jours elles sont considérées néosynthétisées).

La mesure de la participation au diagnostic a été réalisée *via* la méthode de sélection n°1 : la « sensibilité » mesurée au moment du diagnostic correspond en réalité au pourcentage de tests positifs au moment du diagnostic s'il a été réalisé. A partir de ces données nous pouvons décrire la proportion de diagnostics posés par isotype IgM / IgA et/ou par PIC et représenter le résultat dans un diagramme de Venn obtenu sur le logiciel STATA 12.

Le choix entre les méthodes de sélection n°2, n°3 et n°4 pour le calcul de la sensibilité des techniques est expliqué dans nos résultats.

Afin de mettre en évidence des différences significatives de sensibilité et de participation au diagnostic, des analyses bivariées ont été réalisées en comparant à chaque fois un couple comprenant la technique considérée de « référence » pour l'analyse d'une part (la plus sensible selon l'équation précédente) et la technique à comparer. Les données étant partiellement appariées (certaines techniques ont été réalisées en même temps sur les mêmes prélèvements, d'autres ont été réalisées sur des prélèvements isolés) le test statistique de comparaison de proportions utilisé est le *Z*-test sur le logiciel STATA 12 pour des effectifs > 30 ; par ailleurs et lorsque c'était possible le test de *Chi2* a été réalisé ou en cas d'effectifs ≤ 5 le test exact de *Fisher*.

E. COMITE ETHIQUE

Ce travail étant réalisé sous la direction du CNR de la Toxoplasmose, dans le cadre de son champ d'activités, et en l'absence d'analyses supplémentaires ou de données sensibles recueillies *a posteriori*, les accords de la CNIL et du comité d'éthique obtenus initialement pour la mise en place et la gestion de la base de données du CNR recueillant les informations des déclarations de TC couvrent également les données recueillies pour compléter l'étude.

RESULTATS

A. PRESENTATION GENERALE DE L'ETUDE – POPULATION ETUDIEE

D'une part le CNR a recensé 2203 déclarations de toxoplasmoses congénitales de 2007 à 2017 par le biais du réseau TOXOSURV, qui comprend à la fois des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), des Centres Hospitaliers Généraux et des laboratoires non hospitaliers. Ces déclarations regroupent l'ensemble des diagnostics anténataux quelle que soit l'issue de la grossesse (grossesse menée à terme, interruption volontaire de grossesse, mort fœtale *in utero*) et des diagnostics postnataux.

D'autre part nous avons sollicité les 37 CHU membres du réseau TOXOSURV et référents dans le suivi pédiatrique des toxoplasmoses congénitales, dont 24 ont répondu favorablement pour participer à l'étude. Ainsi 1101 dossiers de TC ont été recueillis (*Annexes – tableau 1*). Ces dossiers correspondent à toutes les TC pour lesquelles les CHU ont pu récupérer des données sérologiques, qu'elles aient été déclarées ou non. Cependant une partie des dossiers reçus sont des cas qui ont été diagnostiqués au cours de la période anténatale et pour lesquels aucun suivi sérologique n'a été réalisé, une autre partie sont des dossiers déclarés pour lesquels les résultats sérologiques n'étaient pas disponibles, dans ces cas les dossiers ont été considérés comme incomplets et ont été exclus de l'analyse. Nous avons également exclu de l'analyse les dossiers suivis dans plusieurs centres et pour lesquels une partie des résultats n'étaient pas disponibles (par exemple : absence de résultats pour le bilan néonatal).

La fusion des 2 bases de données a permis de compléter 821 dossiers présentant à la fois une déclaration au CNR et un recueil de données sérologiques chez le nouveau-né. Les déclarations sans dossier associé, ainsi que les dossiers transmis sans numéro d'identifiant TOXOSURV (non déclaré), ou avec un numéro erroné ont alors été exclus de l'analyse faute de pouvoir récupérer les données complémentaires nécessaires pour la suite de l'étude (*figure 8*).

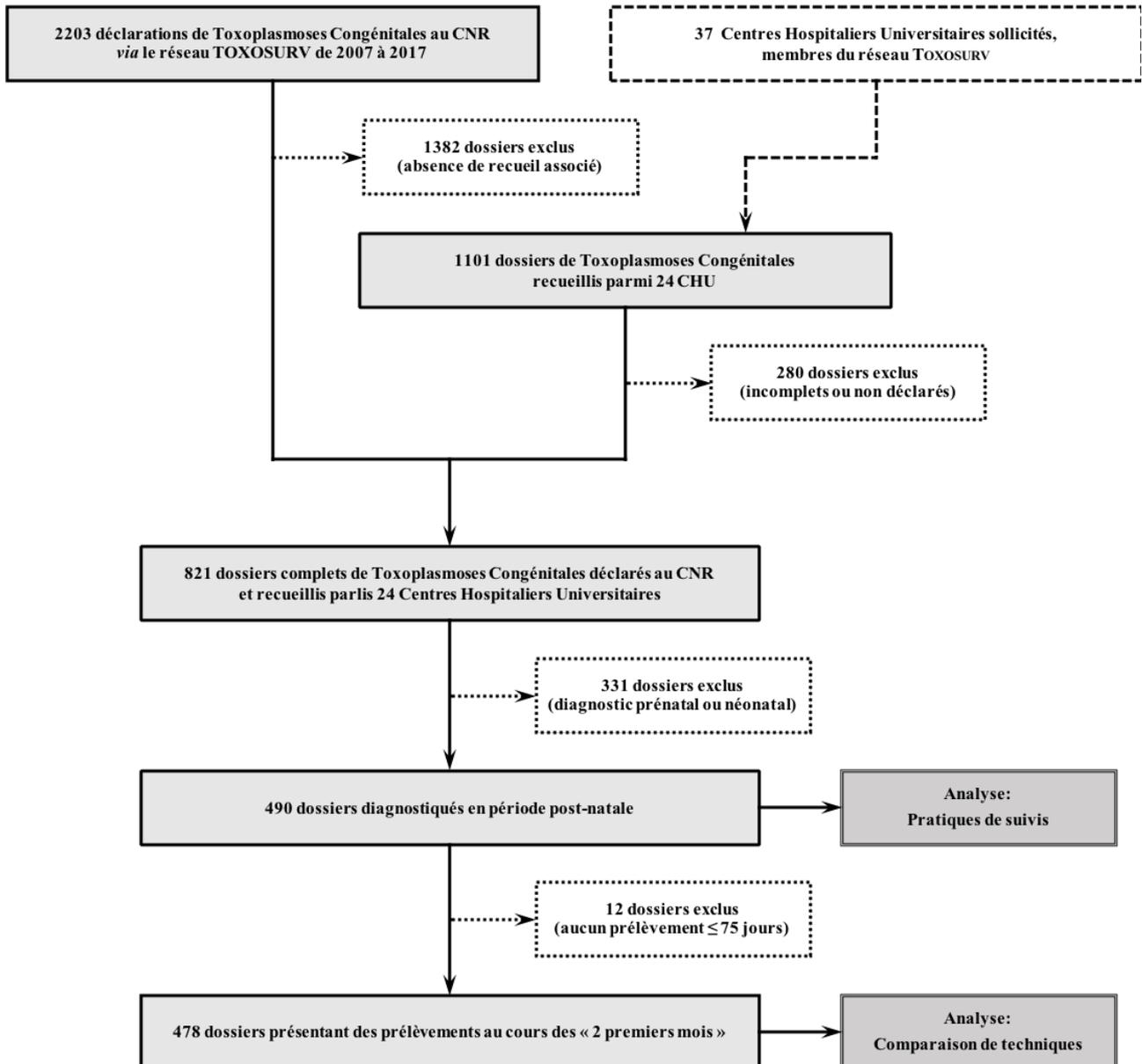


Figure 8 : Organigramme de l'échantillonnage de l'étude.

Nous avons ensuite exclu l'ensemble des dossiers présentant un diagnostic prénatal ou néonatal de TC. Reste alors 490 dossiers qui ont été diagnostiqués en période post-natale. À partir de cette étape nous sommes en présence des cas suspects de TC mais qui n'ont pas encore été diagnostiqués. Leur suivi doit donc être celui d'une population « exposée » qui correspond à tous les nouveau-nés dont la mère a été infectée par *T. gondii* pendant la grossesse. Cette population est étudiée pour l'analyse des pratiques lors du suivi des nouveau-nés : périodes de prélèvements, et techniques réalisées. En effet nous considérons que les nouveau-nés pour

lesquels le diagnostic de TC est exclu après la disparition des IgG transmis par la mère bénéficient des mêmes conditions de suivi que les nouveau-nés atteints de TC.

Enfin pour comparer les techniques réalisées au cours des périodes définies pour les 2 premiers mois de suivi des nouveau-nés, nous avons exclu les dossiers ne présentant pas de prélèvement pour ces périodes, au final il reste 478 dossiers sur lesquels a porté notre analyse comparative des techniques.

B. BILAN DES PRATIQUES DE DIAGNOSTIC DES TC EN FRANCE

Nous avons analysé les pratiques réalisées sur 490 dossiers de nouveau-nés suspects de TC pour lesquels un diagnostic a été posé après la naissance. La description porte sur la fréquence de prélèvement, le délai de réalisation d'un 1^{er} prélèvement, la réalisation d'un prélèvement de contrôle lorsqu'il s'avérait nécessaire, ainsi que le suivi des recommandations concernant le choix des techniques sérologiques réalisées chez le nouveau-né.

1. Prélèvements et fréquence des suivis

Sur l'ensemble des 490 dossiers analysés, le nombre de prélèvement réalisés au cours des 2 premiers mois de vie varie entre 0 et 5 (*figure 9 A*). Près de la moitié des dossiers comporte 2 prélèvements au cours des 10 premiers jours de vie (plus exceptionnellement 3 à 4 prélèvements pendant cette période). En nous intéressant aux premiers prélèvements réalisés pendant chaque période nous pouvons estimer le délai avant la réalisation du suivi (estimation du délai au dernier jour de chaque période étudiée), ainsi nous observons dans 84.9 % des cas un prélèvement réalisé au cours des 10 premiers jours de vie (pourcentages de la *figure 21 B*, correspondant aux effectifs de S1 sur la *figure 9 A*), cependant nous notons qu'aucun prélèvement n'a été réalisé avant 23 jours de vie pour 9.4 % des dossiers et avant 46 jours de vie pour 3.7 % des dossiers (*figure 9 B*). Certains nouveau-nés n'ont pas été prélevés dans les 75 premiers jours de vie (2.9 % des cas).

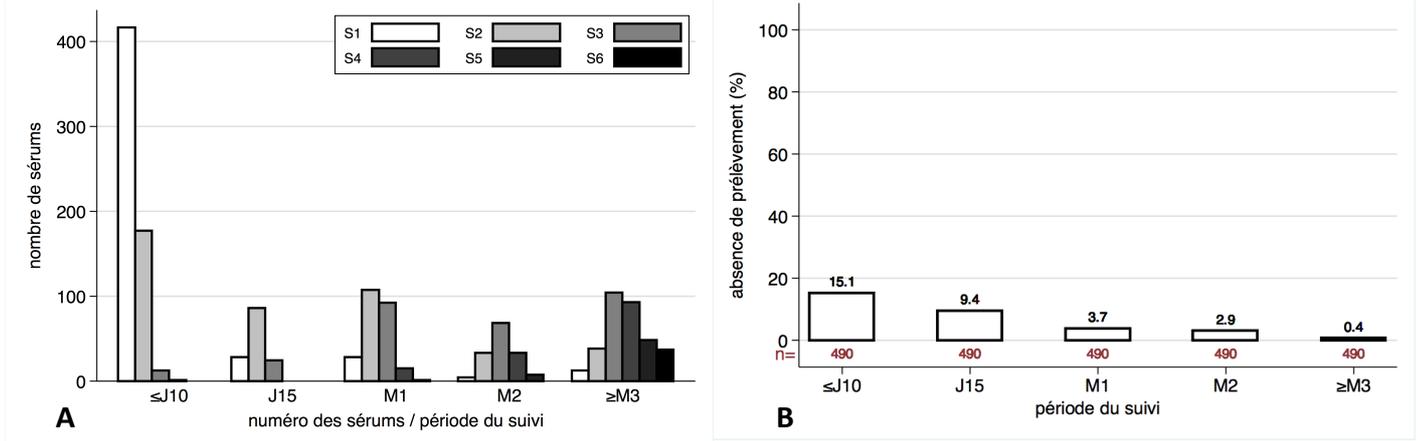


Figure 9 : **A** : répartition de la réalisation des prélèvements au cours du suivi. **B** : Pourcentage de nouveau-nés restants non-prélevés au cours du suivi.

S1 : 1^{er} prélèvement, S2 : 2^{ème} prélèvement, S3 : 3^{ème} prélèvement, S4 : 4^{ème} prélèvement, S5 : 5^{ème} prélèvement, S6 : 6^{ème} prélèvement. Pour B : décompte en fin de période soit respectivement : à 10 jours pour la période ≤ J10, à 22 jours pour la période « J15 », à 45 jours pour la période « M1 » et à 75 jours pour la période « M2 ».

Afin d'étudier le suivi des nouveau-nés nous avons analysé la réalisation des contrôles au cours de celui-ci. Lors des 10 premiers jours de vie 27.3 % de l'ensemble des dossiers ont été contrôlés, avant 22 jours 40.4 %, puis 54.1 % avant 46 jours et jusqu'à 56.7 % sur les 75 premiers jours de vie (*figure 10 A*). Les 1^{ers} contrôles sont réalisés par ordre de fréquence aux périodes ≤ J10 (27.3 %), M1 (13.7 %), J15 (12.9 %), puis après 45 jours (5.5 %) (*figure 10 B*).

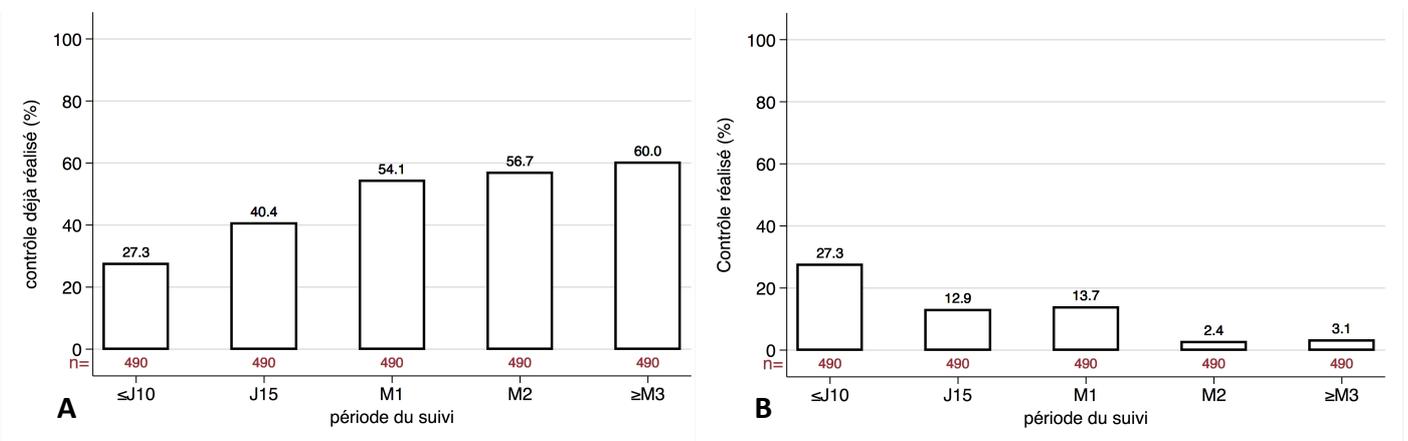


Figure 10 : **A** : Pourcentages cumulés de réalisation d'au moins un contrôle au cours du suivi. **B** : Répartition de la réalisation des premiers contrôles au cours du suivi.

Cependant les contrôles comptabilisés dans les 10 premiers jours par cette analyse peuvent être précoces et non réitérés par la suite, à l'inverse les dossiers bénéficiant d'un diagnostic de TC n'ont plus la nécessité de réaliser un suivi. C'est pourquoi nous avons également voulu observer la période de réalisation de chaque contrôle lorsque ceux-ci étaient nécessaires (absence de diagnostic préalable), et la part du 1^{er} contrôle pour ces périodes.

Ainsi, 41.5 % des dossiers ne bénéficiant pas de diagnostic initial (n = 323) ont eu un contrôle dans les 10 premiers jours de vie, 33.1 % des dossiers restant sans diagnostic pour la période J15 (n = 236) ont été contrôlés pendant cette période, 83.2 % pour la période M1 (n = 131) et 34.9 % pour la période M2 (n = 109) (*figure 11 A*). Pour ces dossiers sans diagnostic, 26.7 % sont contrôlés pour la première fois à J15 (soit 80.6 % des contrôles à cette période), 51.1 % sont contrôlés pour la première fois à M1 (soit 61.4 % des contrôles à cette période) et 11.0 % sont contrôlés pour la première fois à M2 (soit 31.5 % des contrôles à cette période) (*figure 11 B*).

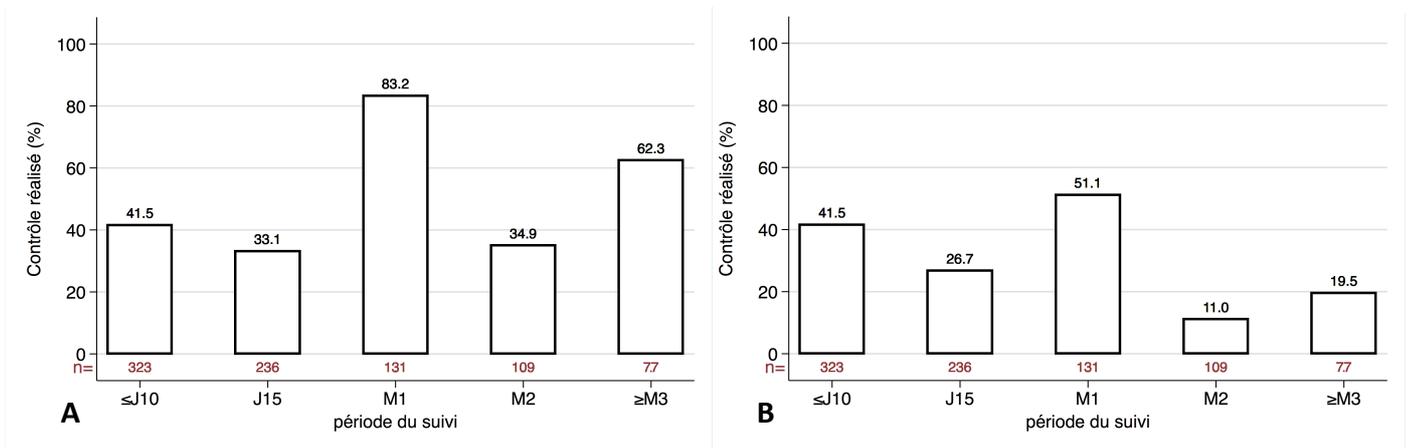


Figure 11 : A : Pourcentages de réalisation des contrôles rapportés aux nombres de dossiers ne bénéficiant pas encore de diagnostic de TC. **B** : Répartition de la réalisation des premiers contrôles pour les dossiers ne bénéficiant pas encore de diagnostic de TC.

Les prélèvements positifs sur une technique IgM ou IgA lors des 10 premiers jours de vie sont à contrôler dès la période J15 afin de confirmer le diagnostic néonatal. Cette période de contrôle n'est pas systématiquement comprise dans le suivi standard du nouveau-né suspect de TC et nous avons voulu étudier l'impact d'un premier résultat positif ne pouvant pas confirmer le diagnostic à lui seul sur la suite du suivi.

Sur l'ensemble des 490 dossiers analysés, 134 ont présenté des techniques positives en IgM (soit 27.3 % des cas) et 102 ont présenté des techniques positives en IgA (soit 20.8 % des cas) au cours des 10 premiers jours de vie, sans que le diagnostic de TC n'ait pu être posé au cours de cette période (absence de PIC positif). Ces dossiers ont bénéficié d'un contrôle par les isotypes correspondants ou par PIC avant 23 jours de vie pour 30.6 % et 30.4% des cas, avant 46 jours de vie pour 56.7 % et 56.9 % des cas, avant 76 jours de vie pour 66.4 % et 60.8 % des cas (données respectives pour les IgM et les IgA ; *figures 12 A et B*). Aucun contrôle n'est effectué dans 23.1 % et 27.5 % des cas.

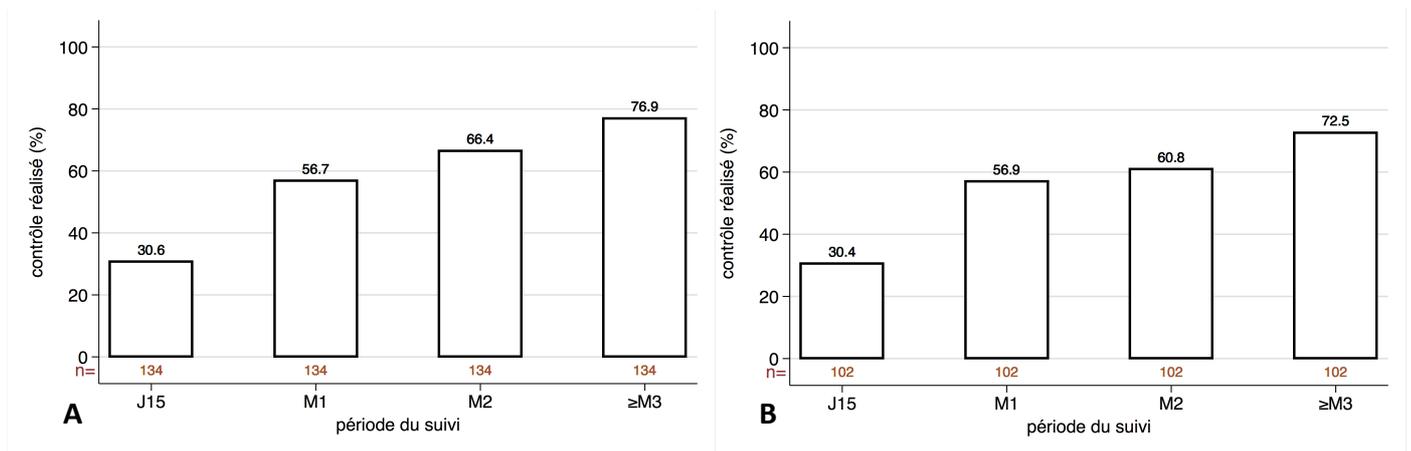


Figure 12 : Pourcentage de contrôles des dossiers présentant des techniques positives en IgM (**A**) ou des techniques positives en IgA (**B**) au cours des 10 premiers jours de vie, sans que le diagnostic de TC n'ait pu être réalisé à ce moment-là.

Contrôles réalisés soit par une technique pour le même isotype, soit par un profil immunologique comparé.

2. Techniques utilisées par les centres

Les performances des techniques utilisées chez l'adulte ne sont pas applicables chez le nouveau-né et il est recommandé de réaliser un PIC pour détecter une néosynthèse d'IgM et/ou d'IgG (par WB ou ELIFA) et des techniques complémentaires et spécifiques de détection des IgM et IgA. Concernant ces deux derniers isotypes, 2 types de techniques sont préconisées : les techniques ISAGA (Toxo-ISAGA de BioMérieux®) et Platelia (Platelia™ Toxo de BioRad®) qui sont validées chez le nouveau-né contrairement aux autres techniques disponibles sur le marché.

L'étude portant sur dix années, chaque centre a vu ses pratiques évoluer avec les appels d'offres et le développement de nouvelles techniques. Certaines ont été uniquement utilisées sur de courtes périodes lors d'essais ou lors de remplacement pour rupture d'approvisionnement, d'autres correspondent à des techniques complémentaires sous-traitées mais non disponibles au sein du laboratoire. Ainsi, la manière la plus représentative d'évaluer la disponibilité des techniques préconisées au sein de chacun des centres participants est de se référer à la diffusion des activités des laboratoires experts disponible sur le site du CNR.

Parmi les 24 centres qui ont participé à l'étude, 91.7 % ont déclaré au CNR en 2017 avoir des techniques de PIC à disposition, 87.5 % au moins une technique validée pour la détection des IgM chez le nouveau-né et 66.7 % au moins une technique validée pour les IgA (tableau 2).

Techniques utilisées	Nombre de laboratoire (n=24)
ISAGA IgM	19 (79.2%)
Platelia IgM	6 (25.0%)
ISAGA IgA	7 (29.2%)
Platelia IgA	9 (37.5%)
WB / ELIFA Comparés	22 (91.7%)
	21 (87.5%)
	16 (66.7%)

Tableau 2 : Répartition de l'utilisation des techniques préconisées par centres en 2017, données en effectif (pourcentage).

Source : diffusion des activités des laboratoires CNR Toxoplasmose.

Les techniques recommandées pour les IgA et les PIC sont les seules utilisées en pratique et ces répartitions représentent donc la proportion de centres ayant accès à celles-ci. Les centres ne disposant pas des techniques recommandées pour les IgM (12.5 %) utilisent d'autres techniques même si elles ne sont pas validées pour les nouveau-nés. La diffusion des activités des laboratoires experts correspond à 2017, qui est l'année de clôture de notre étude.

Si nous observons le cumul des techniques qui ont été pratiquées au cours du suivi sur nos 490 dossiers : un PIC a été réalisé dans seulement 47.8 % des cas au cours des 45 premiers jours de vie (dont 40.0 % au cours du bilan néonatal), une technique IgA préconisée dans 74.3 % des cas et une technique IgM préconisée dans 91.2 % des cas pour cette même période (*figure 13*). Après 45 jours la répartition ne change plus : aucune nouvelle technique n'est réalisée pour compléter les examens précédents. Ces données sont à interpréter en regard des techniques disponibles et des pratiques de contrôle décrites précédemment.

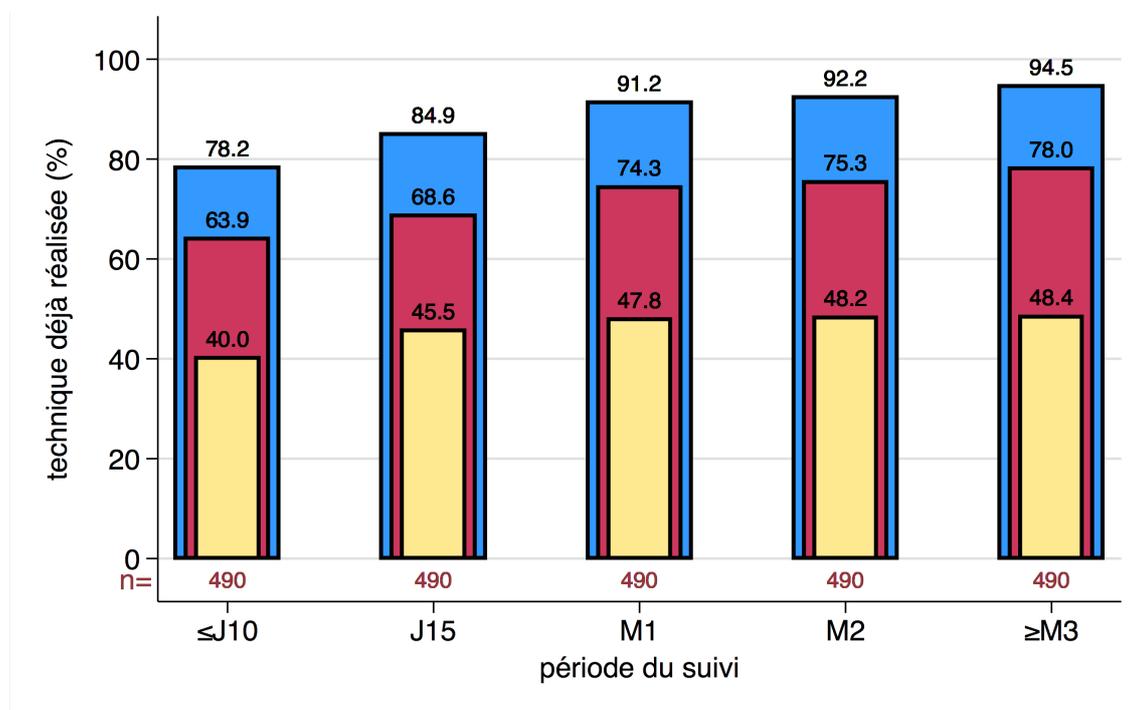


Figure 13 : Pourcentages cumulés de réalisation des techniques préconisées pour les nouveau-nés au cours de leurs suivi.

En jaune : PIC, en rouge : IgA (ISAGA / Platelia), en bleu : IgM (ISAGA / Platelia).

C. ANALYSE COMPARATIVE DES TECHNIQUES

Nous avons comparé les performances des techniques réalisées sur 478 dossiers de nouveau-nés suspects de TC pour lesquels un diagnostic a été posé après la naissance et qui comportaient au moins un prélèvement dans les périodes correspondant aux 2 premiers mois de vie (*Annexes – tableau 3*). Cette comparaison a principalement porté sur la sensibilité des techniques en fonction des périodes du suivi et sur la participation de la technique au diagnostic.

1. *Choix des méthodes d'analyse*

Nous avons comparé les avantages et les inconvénients pour les 4 méthodes de sélection décrites précédemment et pour chacune des techniques étudiées, avant de sélectionner plus particulièrement les méthodes qui allaient être utilisées pour chaque type d'analyse. À chaque période du suivi est associé un effectif qui ne correspond plus au nombre de dossiers analysés mais au nombre de sérums, en effet chaque dossier peut comporter plusieurs sérums utiles à l'analyse.

Nous prendrons pour exemple la technique IgM Platelia, qui est représentative de la comparaison des méthodes de sélection (*figure 14*).

La première méthode ne prend en compte que les techniques réalisées sur les sérums ayant permis le diagnostic de TC. Les effectifs sont donc très réduits (1 sérum par dossier). Les « sensibilités » calculées sont très supérieures à celles des autres méthodes analytiques car les sérums ont été sélectionnés sur leur positivité. Nous ne pouvons pas interpréter ces résultats comme une sensibilité de la technique à proprement parler, cependant la « sensibilité » calculée sur cette sélection de sérums correspond au pourcentage de tests positifs pour la technique étudiée sur les prélèvements où le diagnostic a été posé. Autrement dit, nous calculons pour la technique un taux de participation à la décision diagnostique en fonction du suivi. Bien entendu, les données sont à titre indicatif pour les techniques IgM et IgA lors de la période $\leq J10$ car elles ne peuvent, à elles seules, permettre le diagnostic.

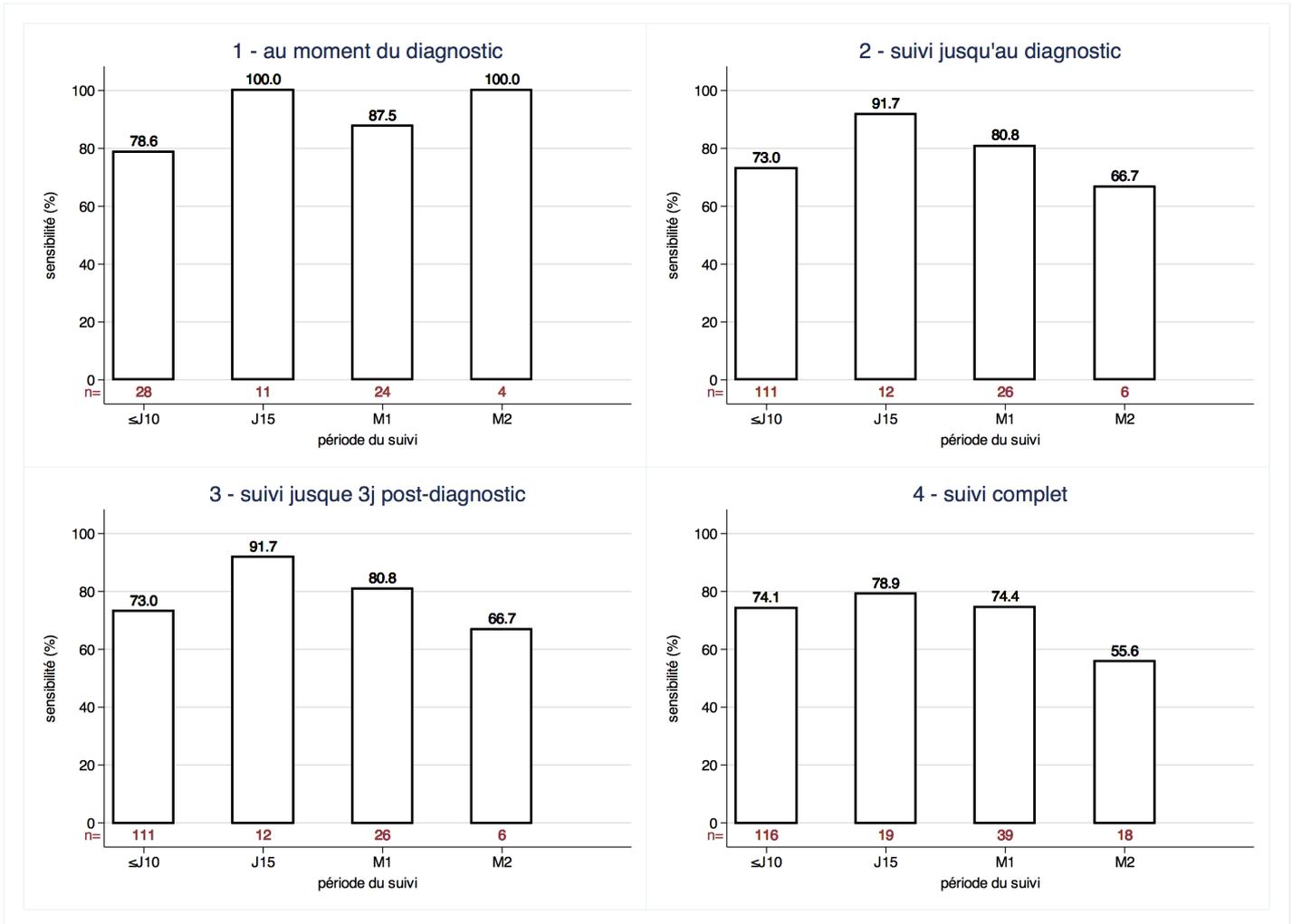


Figure 14 : Comparaison des méthodes analytiques utilisées pour l'étude. Exemple de la technique IgM Platelia.

Les deux méthodes de sélection suivantes correspondent aux sensibilités des techniques dans la période d'investigation diagnostique. Les effectifs sont ainsi plus conséquents car la totalité des prélèvements est prise en compte jusqu'au moment du diagnostic (+ 3 jours pour la méthode n°3). La différence entre les 2 méthodes ne se retrouverait que pour la période \leq J10 où les prélèvements itératifs sont les plus fréquents (volume disponible insuffisant, technique complémentaire débutée), cependant nous n'avons pas observé dans notre étude de prélèvements réitérés dans les 3 jours suivant le diagnostic de TC. Ainsi les effectifs ne sont pas affectés entre les méthodes n°2 et n°3 : le délai théorique de 3 jours que nous nous sommes fixés dans la

méthode n°3 aurait plus d'impact si les dossiers de TC diagnostiqués par PCR sur le bilan néonatal (liquide amniotique ou sang de cordon) n'avaient pas été exclus.

La comparaison entre la méthode 2 et la méthode 4 (suivi complet) est plus hétérogène, les variations de sensibilités (hausse ou baisse en fonction des techniques et des périodes - *données non présentées*) peuvent être expliquées par la sélection des patients qui seront prélevés après le diagnostic (selon les recommandations il n'est pas utile de suivre un nouveau-né après le diagnostic), et l'impact du traitement qui pourrait interférer avec les résultats. La méthode n°4 ne sera donc pas retenue et nous utiliserons donc la méthode n°2 qui est la plus adaptée à la mesure de la sensibilité.

2. Sensibilités des techniques au décours du suivi

Pour chaque période du suivi, les sensibilités calculées de chaque technique ont été comparées, les sensibilités des techniques IgM / IgA représentant la détection des Ig alors que celles des profils immunologiques comparés représentent la présence de néosynthèse d'IgM ou d'IgG (les PIC mettant en évidence la présence d'immunoglobulines identiques entre la mère et l'enfant ont été considérés négatifs). Les techniques les plus sensibles pour les périodes \leq J10, J15 et M1 sont les techniques IgM Platelia et IgM ISAGA, la technique IgM Platelia est également la plus sensible pour la période M2. Par conséquent, la technique IgM Platelia a servi de technique de « référence » lors de notre analyse afin de calculer une différence significative de sensibilité pour les autres techniques.

- Période \leq J10 (figure 15) : Lors de cette période l'utilisation des techniques IgM / IgA ne suffit pas à poser un diagnostic de TC contrairement à l'utilisation des PIC. La différence de sensibilité observée entre ces techniques doit être mise en parallèle avec le nombre de sérums présentant des IgM ou IgA pour lesquels les techniques spécifiques ne peuvent faire la distinction entre des immunoglobulines transmises par la mère ou néosynthétisées. La sensibilité des techniques IgM préconisées est supérieure à celles des techniques IgA ($p < 0,01$ pour les techniques IgA ISAGA et IgA ICT). Les sensibilités des techniques IgM Architect (non validée chez le nouveau-né) et IgM ICT (techniques laboratoires) sont plus faibles que celles des techniques ISAGA ou Platelia ($p < 0,01$).

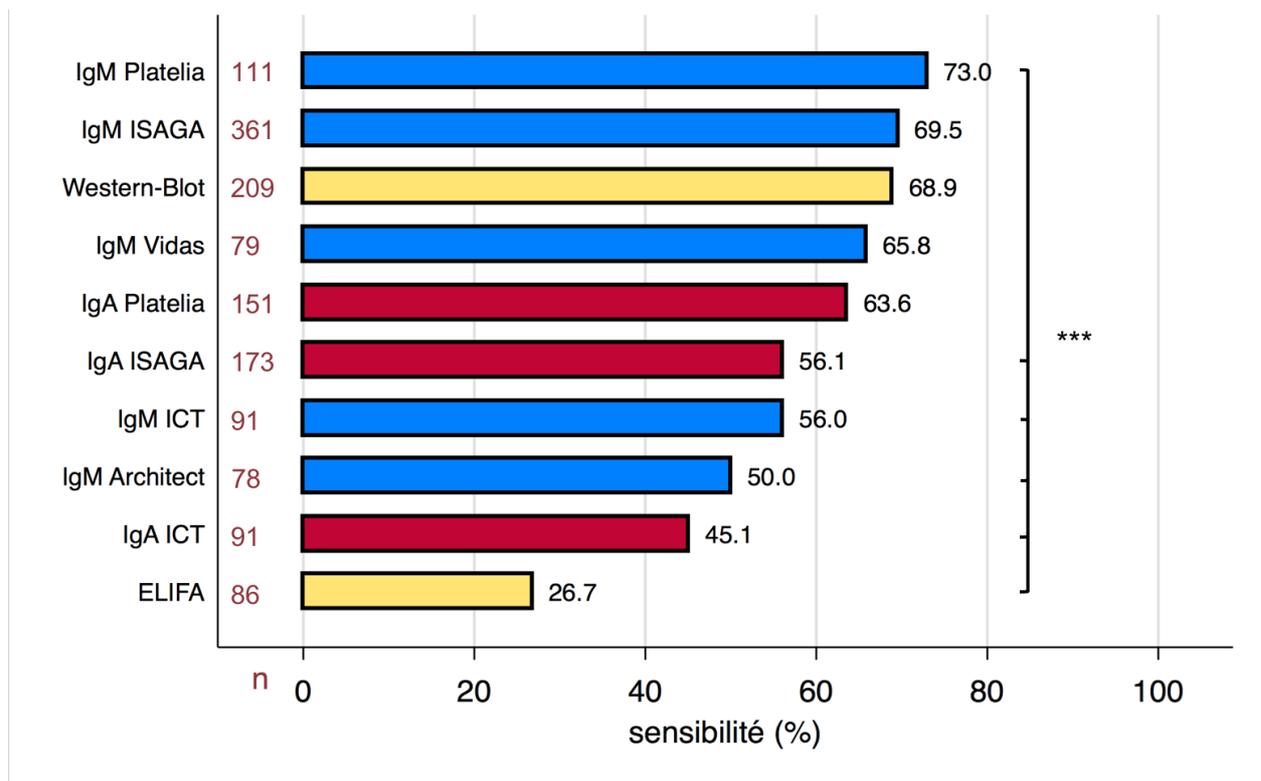


Figure 15 : Comparaison des sensibilités des techniques sérologiques pour la période \leq J10.

En bleu : IgM, en rouge : IgA, en jaune : PIC. n : effectifs en nombre de sérums analysés, # : effectifs insuffisants pour l'analyse, seuils : * $p < 0,05$ ** $p < 0,025$ *** $p < 0,01$ (technique de référence pour l'analyse : IgM Platelia)

- Période J15 (figure 16) : Cette période clé correspond à l'apport indiscutable des techniques IgM / IgA au diagnostic de TC, et à la période de contrôle de ces techniques lorsqu'elles étaient positives avant 10 jours. Nous observons des différences de sensibilités entre techniques au sein de chaque isotype étudié : la technique IgM Platelia est plus sensible que les techniques IgA ($p < 0,05$ pour IgA ISAGA, $p < 0,01$ pour IgA Platelia et IgA ICT), et plus sensible que les techniques non préconisées ($p < 0,05$ pour IgM Vidas et $p < 0,01$ pour IgM Architect). Les effectifs ne permettent pas de montrer une différence entre les techniques IgM Platelia et IgM ISAGA, mais la technique Platelia semble avoir une meilleure performance. Les PIC sont moins sensibles que la technique IgM Platelia ($p < 0,05$ pour le Western-Blot).

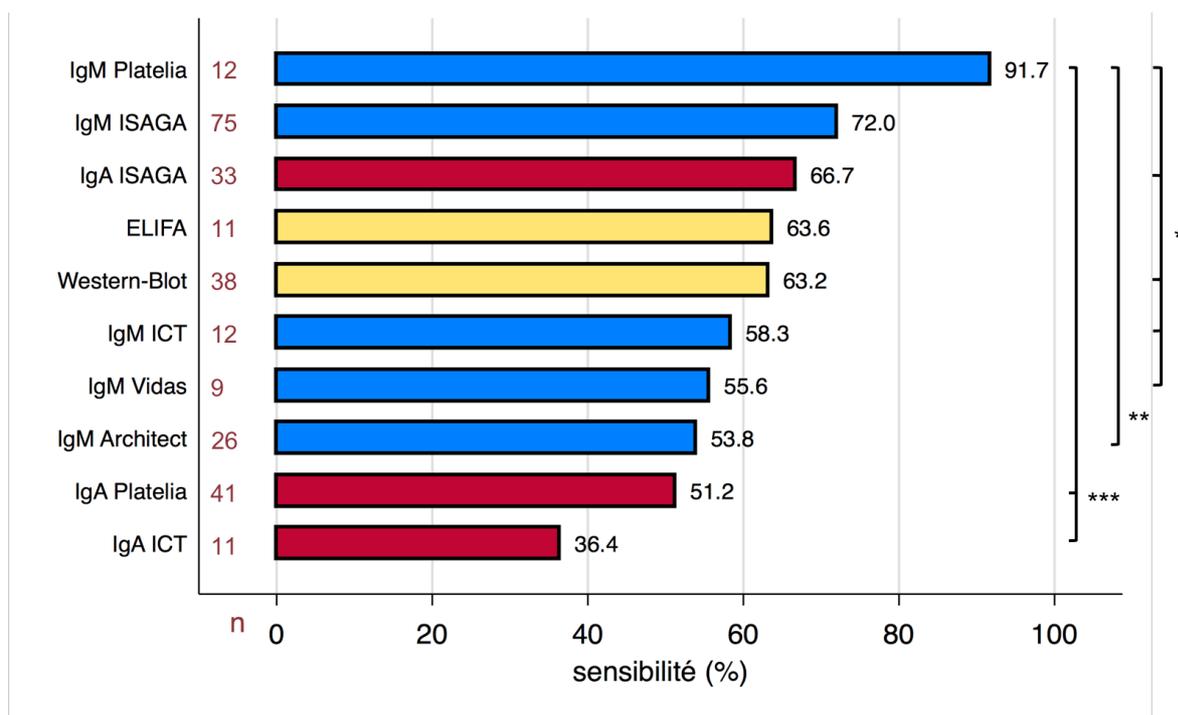


Figure 16 : Comparaison des sensibilités des techniques sérologiques pour la période J15.

En bleu : IgM, en rouge : IgA, en jaune : PIC. n : effectifs en nombre de sérums analysés, # : effectifs insuffisants pour l'analyse, seuils : * $p < 0,05$ ** $p < 0,025$ *** $p < 0,01$ (technique de référence pour l'analyse : IgM Platelia).

- Période M1 (figure 17) : Comme pour la période J15, les effectifs ne permettent pas de conclure à des différences entre IgM Platelia et IgM ISAGA mais les résultats laissent suggérer une supériorité du Platelia. Par ailleurs, pour cette période les techniques non préconisées ont des sensibilités plus faibles que la technique Platelia ($p < 0,01$ pour IgM Architect). Nous observons une différence significative de sensibilité entre les IgM Platelia et les techniques IgA ($p < 0,05$ pour IgA ISAGA, $p < 0,01$ pour IgA Platelia et IgA ICT).

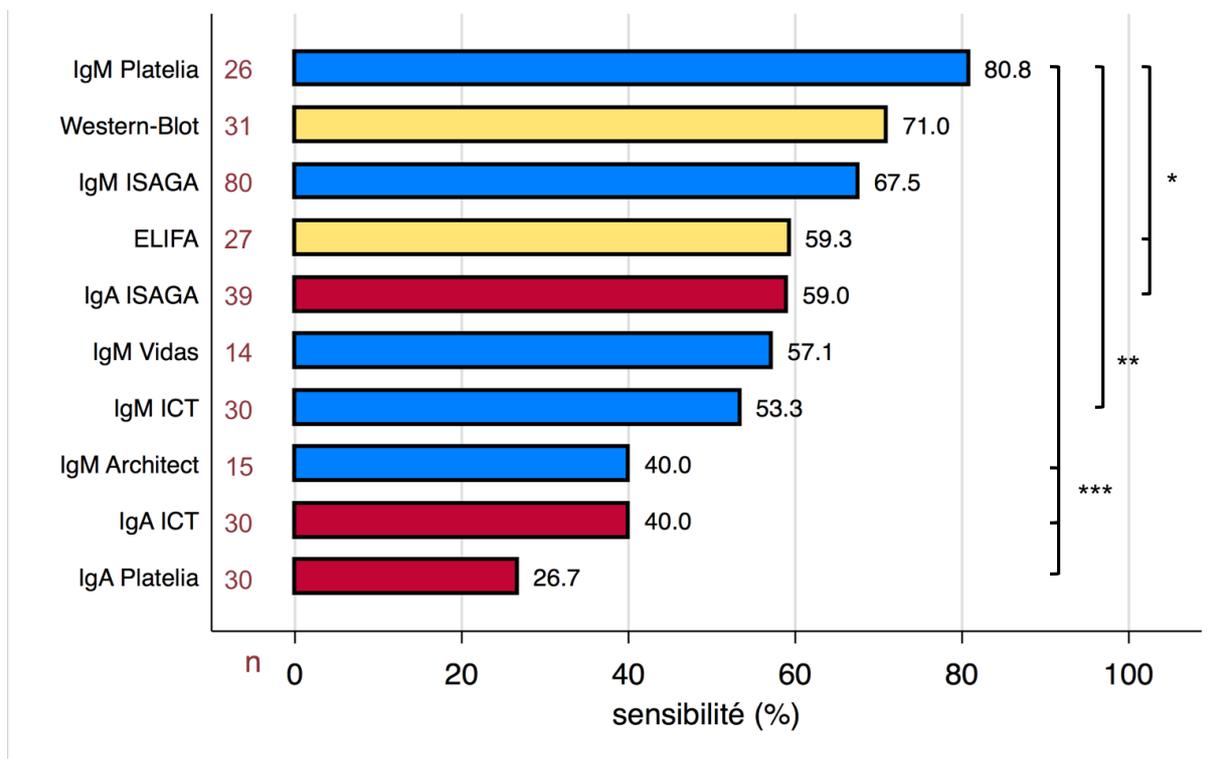


Figure 17 : Comparaison des sensibilités des techniques sérologiques pour la période M1.

En bleu : IgM, en rouge : IgA, en jaune : PIC. n : effectifs en nombre de sérums analysés, # : effectifs insuffisants pour l'analyse, seuils : * $p < 0,05$ ** $p < 0,025$ *** $p < 0,01$ (technique de référence pour l'analyse : IgM Platelia).

- Période M2 (figure 18) : Pour cette période les effectifs sont restreints puisque la majorité des diagnostics a été réalisée auparavant. Nous observons une différence de sensibilité entre la technique IgM Platelia et les techniques IgA ($p < 0,025$ pour IgA Platelia et IgA ICT) mais également certaines techniques IgM ($p < 0,05$ pour IgM ISAGA, $p < 0,025$ pour IgM Architect).

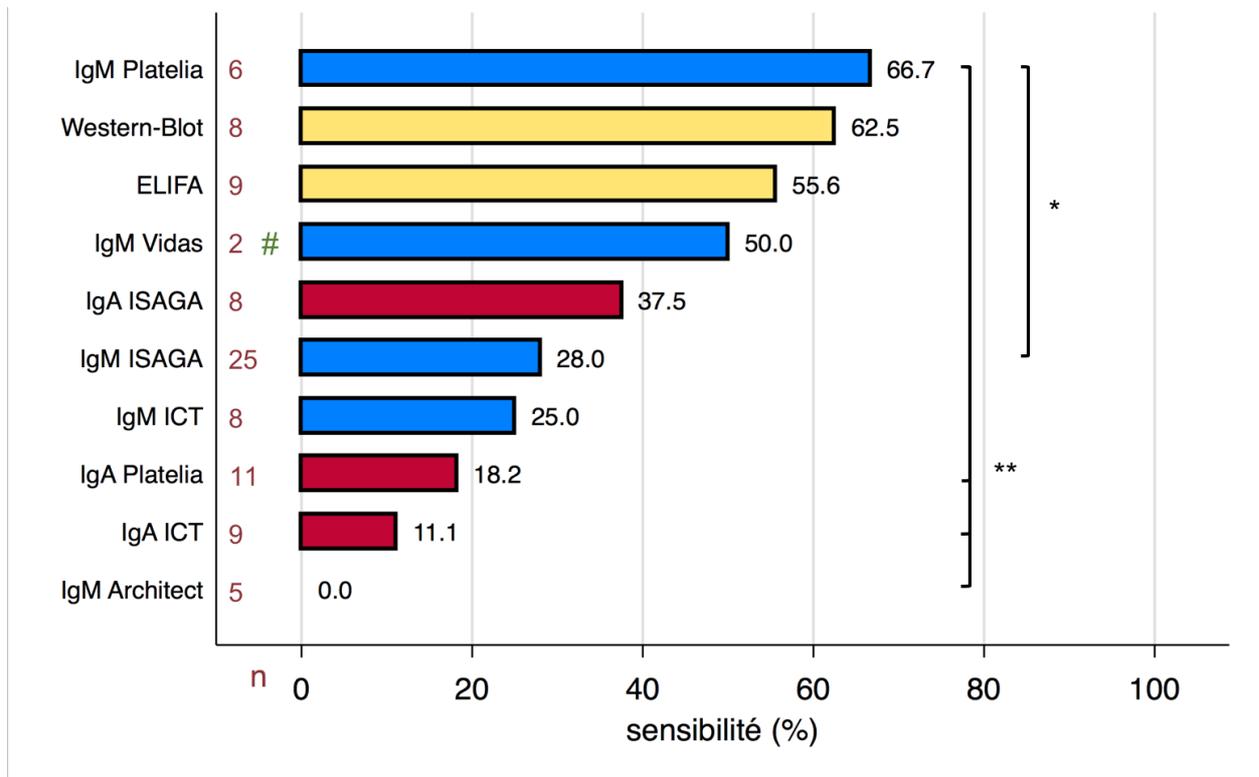


Figure 18 : Comparaison des sensibilités des techniques sérologiques pour la période M2.

En bleu : IgM, en rouge : IgA, en jaune : PIC. n : effectifs en nombre de sérums analysés, # : effectifs insuffisants pour l'analyse, seuils : * $p < 0,05$ ** $p < 0,025$ *** $p < 0,01$ (technique de référence pour l'analyse : IgM Platelia).

Les techniques préconisées en IgM sont les plus sensibles lors du 1^{er} mois de suivi : IgM Platelia : 81.8 % (73.0 % à 91.7 %), et IgM ISAGA : 69.7% (67.5 % à 72.0 %).

Concernant les PIC, la « sensibilité » reste relativement stable au cours du 1^{er} mois de suivi pour le Western-Blot : 67.7 % (63.2 % à 71 %), mais semble moins stable et plus faible pour les ELIFA : 49.9 % (26.7 % à 63.6 %). Les sensibilités des PIC sont significativement plus faibles que celles des IgM Platelia pour plusieurs périodes, elles semblent plus fortes que celles des IgA mais la différence de sensibilité n'a pas été étudiée.

Concernant les techniques préconisées en IgA, elles sont significativement moins sensibles que la technique IgM Platelia pour la quasi-totalité des périodes : IgA ISAGA : 60.6 % (56.1 % à 66.7 %), et IgA Platelia : 47.2 % (26.7 % à 63.6 %). La sensibilité de la technique IgA ISAGA semble moins baisser au cours du suivi que celles des autres techniques.

3. Participation des techniques au diagnostic

Les effectifs analysés pour l'étude de la participation au diagnostic sont inférieurs à ceux de la sensibilité et ne permettent pas de conclure pour l'ensemble des situations. Il est tout de même intéressant de relever les périodes clés où le plus de diagnostics sont réalisés, la proportion de positivité de chaque technique lorsque celle-ci est réalisée au moment du diagnostic, et la part de diagnostics posés par l'association de technique IgM, IgA et/ou PIC parmi les sérums présentant des résultats pour chacune d'elles.

- *Période du diagnostic* : La répartition des diagnostics sérologiques de TC réalisés permet de confirmer l'importance du suivi initial du nouveau-né. Ainsi 34.1 % des diagnostics sont posés par PIC lors des 10 premiers jours de vie, puis 39.2 % des diagnostics sont réalisés par IgM, IgA ou PIC sur les périodes J15 et M1 cumulées (*figure 19*). Enfin 22.2 % des diagnostics de TC n'ont pas été observés à la fin des périodes étudiées : ils ont pu être réalisés soit par une élévation des titres d'IgG (non-étudiée), soit par l'apparition tardive des isotypes IgM ou IgA après 75 jours de vie, soit par l'absence de disparition des IgG après 1 an de vie (*figure 20*).

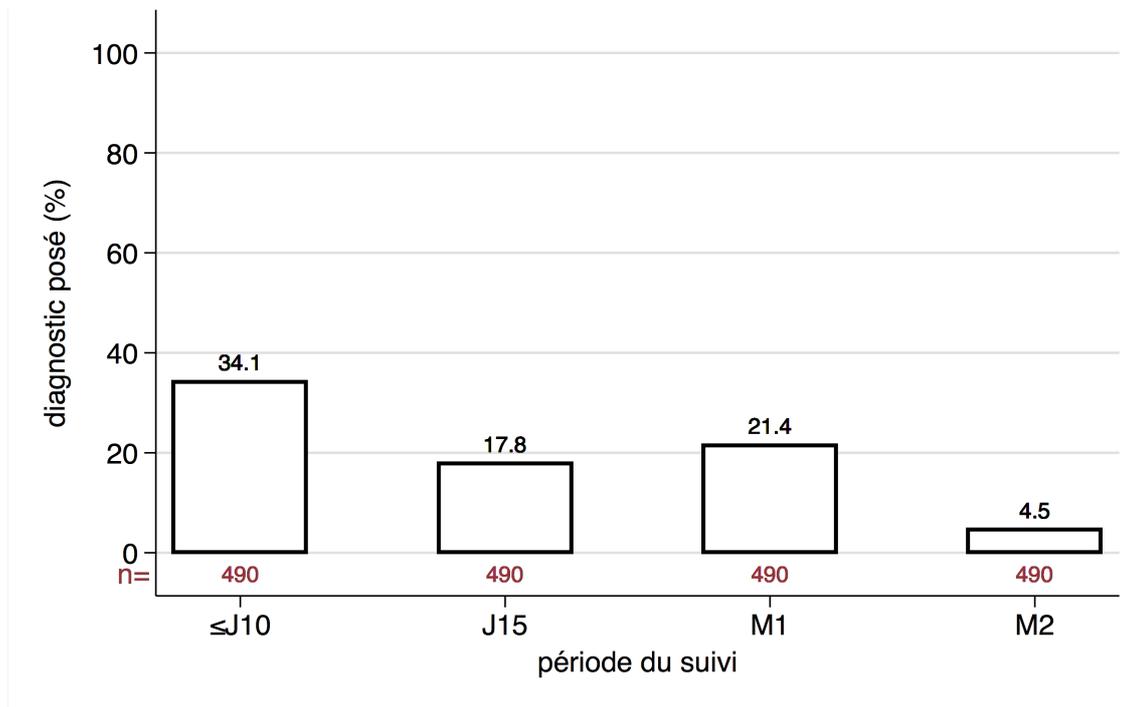


Figure 19 : Pourcentage de diagnostics de TC réalisés par PIC, IgM ou IgA pour chaque période du suivi.

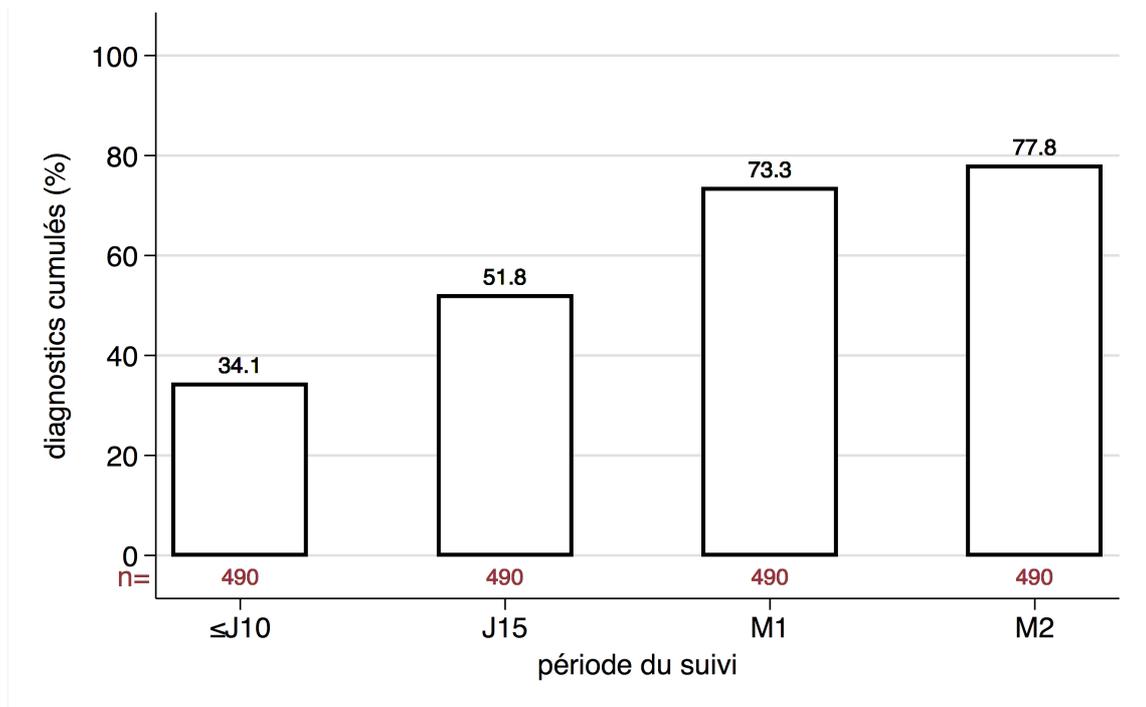


Figure 20 : Pourcentages cumulés de diagnostics de TC réalisés par PIC, IgM ou IgA au cours du suivi.

- *Diagnostics de TC lors du 1^{er} prélèvement* : Une partie des diagnostics a été posée sur le 1^{er} prélèvement réalisé chez le nouveau-né, et l'analyse de ces diagnostics illustre l'importance des prélèvements précoces (*figure 21 A*). Ainsi, dans les 10 premiers jours de vie 25.5 % des diagnostics de TC correspondent à un 1^{er} prélèvement (soit 74.8 % des diagnostics réalisés à cette période (*cf. figure 19*)), pour chacune des périodes J15 et M1 cela représente 5.1 % des diagnostics (soit respectivement 28.7 % et 23.8 % des diagnostics à ces périodes), enfin pour la période M2 cela représente 0.8 % des diagnostics (soit 17.8 % des diagnostics correspondants). Si nous rapportons le nombre de diagnostics réalisés sur le 1^{er} prélèvement (*figure 21 A*) au nombre de 1^{ers} prélèvements réalisés pour chaque période du suivi (*figure 21 B*), nous observons que : 30.0 % des 1^{ers} prélèvements réalisés dans les 10 premiers jours de vie permettent de poser le diagnostic de TC, puis 89.3 % des 1^{ers} prélèvements réalisés pendant chacune des périodes J15 et M1, et enfin 100 % des 1^{ers} prélèvements réalisés pendant la période M2.

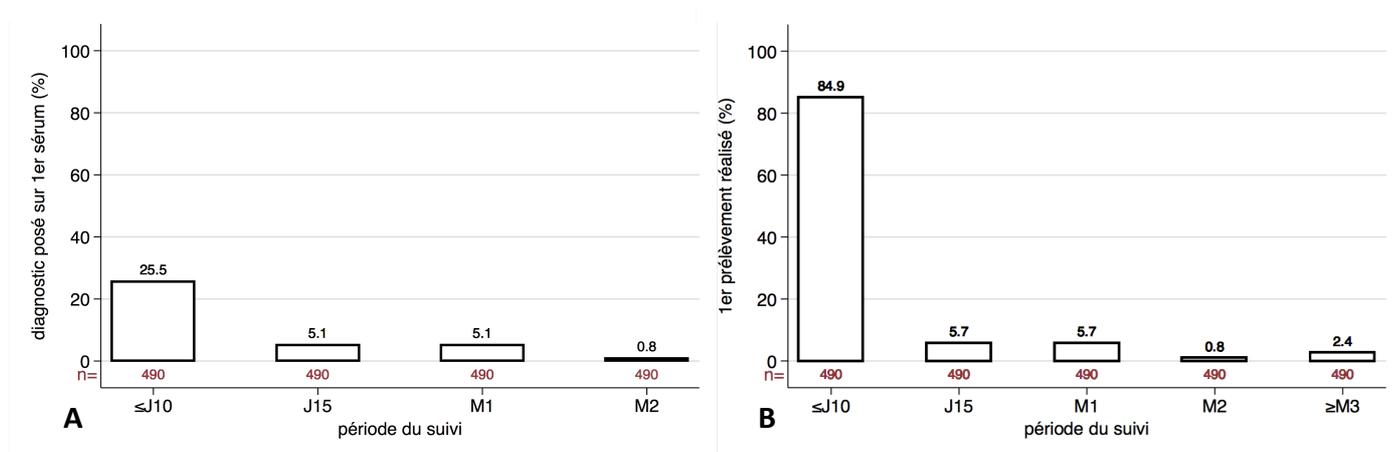


Figure 21 : A : Pourcentage de diagnostics de TC réalisés sur le 1^{er} prélèvement pour chaque période du suivi.
B : Répartition de réalisation du 1^{er} prélèvement au cours du suivi.

- Période \leq J10 (figure 22) : Par définition, la totalité des diagnostics de TC réalisés dans les 10 premiers jours de vie l'ont été par PIC. La détection d'IgM et d'IgA par les autres techniques lors de cette période est donc présentée à titre indicatif, mais est toujours plus faible que celles des PIC ($p < 0,01$ pour IgM Platelia). Ceci signifie que pour chaque WB ou ELIFA objectivant une néosynthèse d'Ig lors des 10 premiers jours de vie, les recherches d'isotypes IgA et/ou IgM associés ne sont positifs que dans 52.2 % à 85.0 % des cas en fonction de la technique utilisée. Par ailleurs, la positivité des IgM Platelia est plus fréquente que celle des IgA ISAGA ($p < 0,05$) et des IgA ICT ($p < 0,025$). Aucune différence n'est observée pour les IgA Platelia.

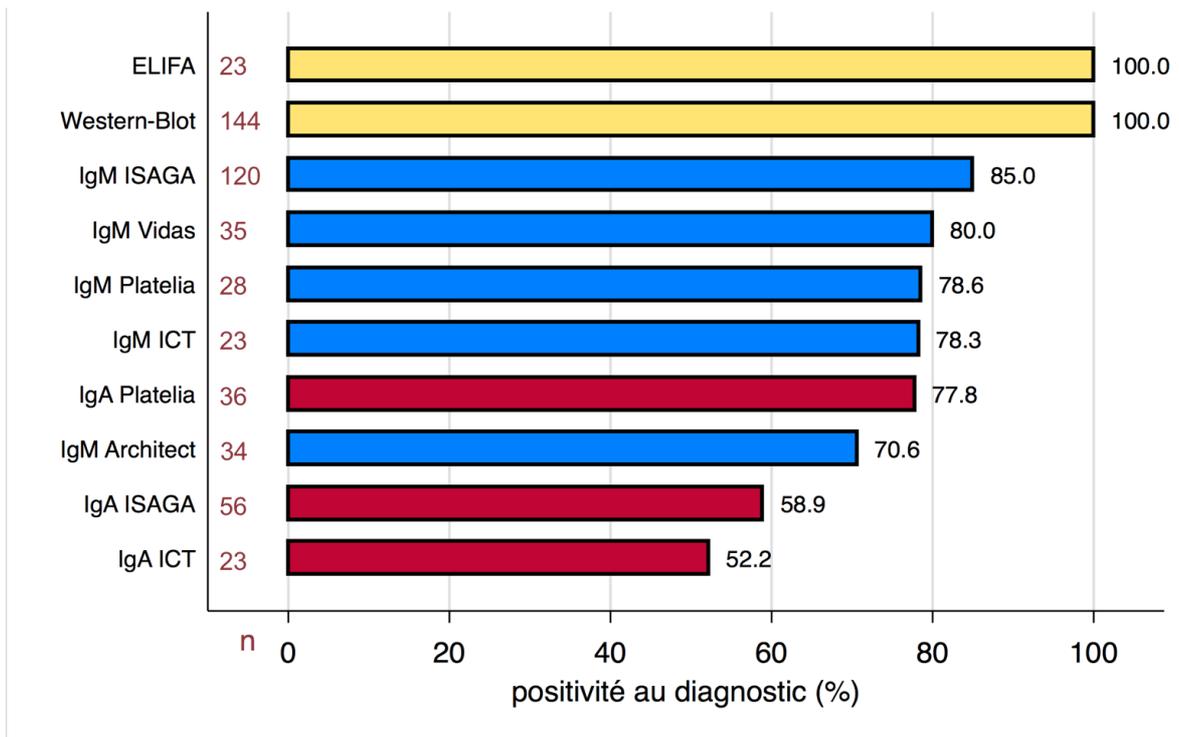


Figure 22 : Comparaison de la proportion de positivité des techniques sérologiques lors du diagnostic de TC pour la période \leq J10.

En bleu : IgM, en rouge : IgA, en jaune : PIC. n : effectifs en nombre de sérums analysés, # : effectifs insuffisants pour l'analyse, seuils : * $p < 0,05$ ** $p < 0,025$ *** $p < 0,01$ (technique de référence pour l'analyse : IgM Platelia).

- Période J15 (figure 23) : Après 10 jours de vie toutes les techniques de détection des IgM et des IgA permettent le diagnostic de TC. Cependant nous observons que la participation des IgM au diagnostic de TC lors de la période J15 semble devenir plus importante que la participation des PIC. Les IgM détectés par technique Platelia ont une participation au diagnostic de TC plus importante que les techniques IgA ($p < 0,05$ pour IgA ISAGA, $p < 0,01$ pour IgA Platelia et IgA ICT) ainsi que les techniques IgM Architect et IgM ICT ($p < 0,025$).

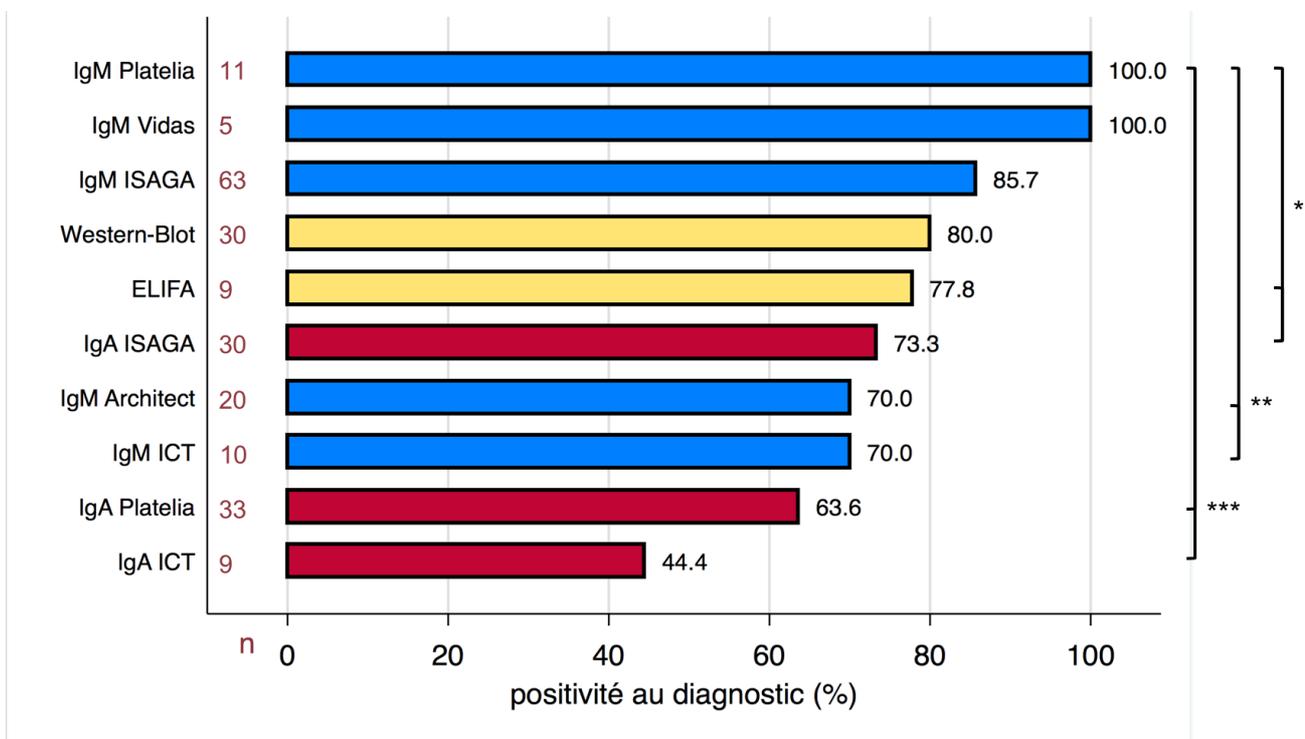


Figure 23 : Comparaison de la proportion de positivité des techniques sérologiques lors du diagnostic de TC pour la période J15.

En bleu : IgM, en rouge : IgA, en jaune : PIC. n : effectifs en nombre de sérums analysés, # : effectifs insuffisants pour l'analyse, seuils : * $p < 0,05$ ** $p < 0,025$ *** $p < 0,01$ (technique de référence pour l'analyse : IgM Platelia).

- Période M1 (figure 24) : La participation au diagnostic de TC des techniques IgM préconisées et des PIC n'est pas différente à 1 mois. On note cependant des effectifs supérieurs de diagnostics par technique IgM liés à la fréquence de réalisation des techniques (cf. figure 13). La technique IgA ISAGA semble être comparable à la technique IgM Platelia. Les taux de participation au diagnostic des techniques IgA Platelia et IgA ICT ainsi que les IgM Architect et IgM ICT sont plus faibles que celle des IgM Platelia (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,05$).

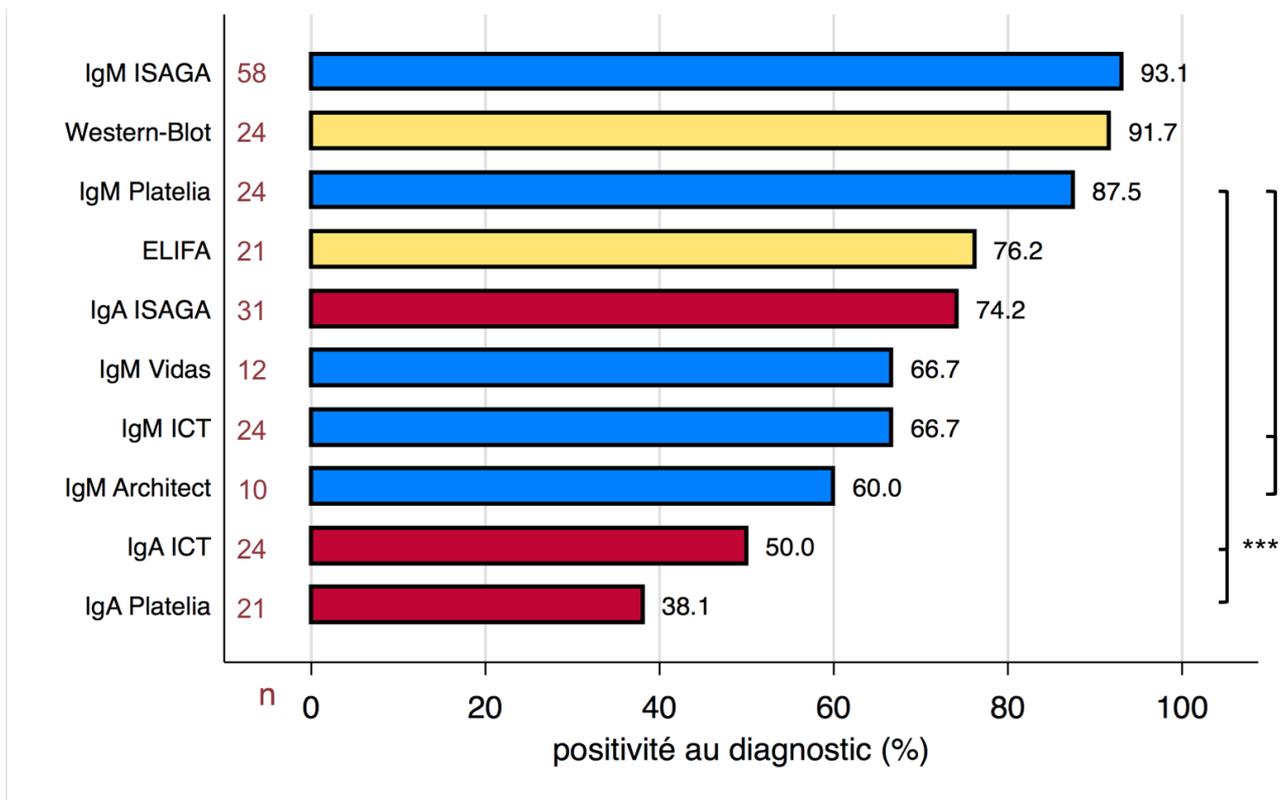


Figure 24 : Comparaison de la proportion de positivité des techniques sérologiques lors du diagnostic de TC pour la période M1.

En bleu : IgM, en rouge : IgA, en jaune : PIC. n : effectifs en nombre de sérums analysés, # : effectifs insuffisants pour l'analyse, seuils : * $p < 0,05$ ** $p < 0,025$ *** $p < 0,01$ (technique de référence pour l'analyse : IgM Platelia).

- Période M2 (figure 25) : Les diagnostics de TC réalisés lors de la période M2 sont restreints, et les effectifs observés ne permettent pas une analyse statistique fiable pour toutes les techniques. La participation des techniques ICT lors du diagnostic est cependant plus rare que celle de la technique IgM Platelia à cette période ($p < 0,01$ pour les IgA et $p < 0,025$ pour les IgM).

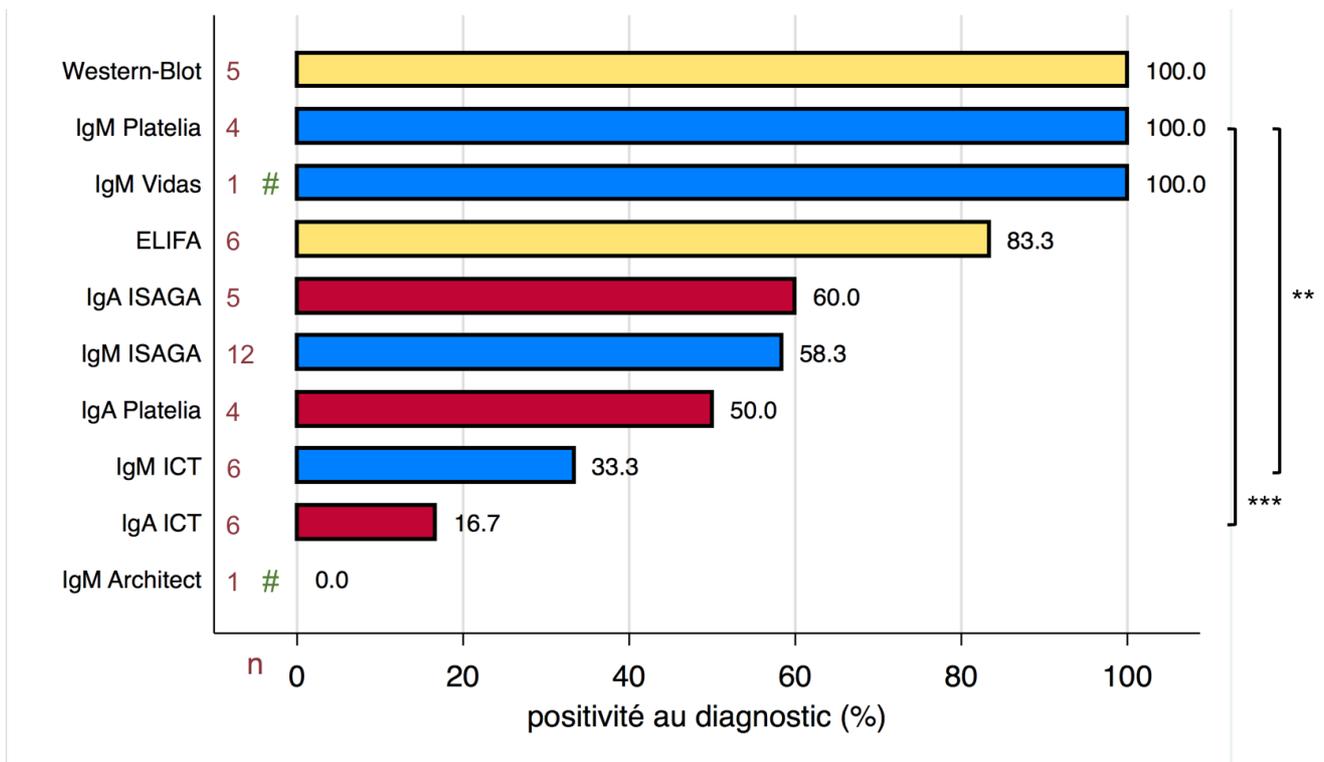


Figure 25 : Comparaison de la proportion de positivité des techniques sérologiques lors du diagnostic de TC pour la période M2.

En bleu : IgM, en rouge : IgA, en jaune : PIC. n : effectifs en nombre de sérums analysés, # : effectifs insuffisants pour l'analyse, seuils : * $p < 0,05$ ** $p < 0,025$ *** $p < 0,01$ (technique de référence pour l'analyse : IgM Platelia).

Tous les types de techniques n'ont pas été réalisés au moment des diagnostics de TC car certains laboratoires n'utilisent par exemple pas de techniques IgA. Cependant en sélectionnant les dossiers où l'ensemble des types de techniques sont réalisés lors du diagnostic, quelle que soit la période (n=188), nous pouvons construire un diagramme de Venn qui montre la répartition des résultats positifs entre une technique IgM, une technique IgA et un PIC (*figure 26*). Une technique de PIC est positive dans 91.5 % des diagnostics (dont 20.7 % de manière isolée), une technique IgM dans 75.1 % (4.3 % de manière isolée) et une technique IgA dans 58.1 % (1.6 % de manière isolée).

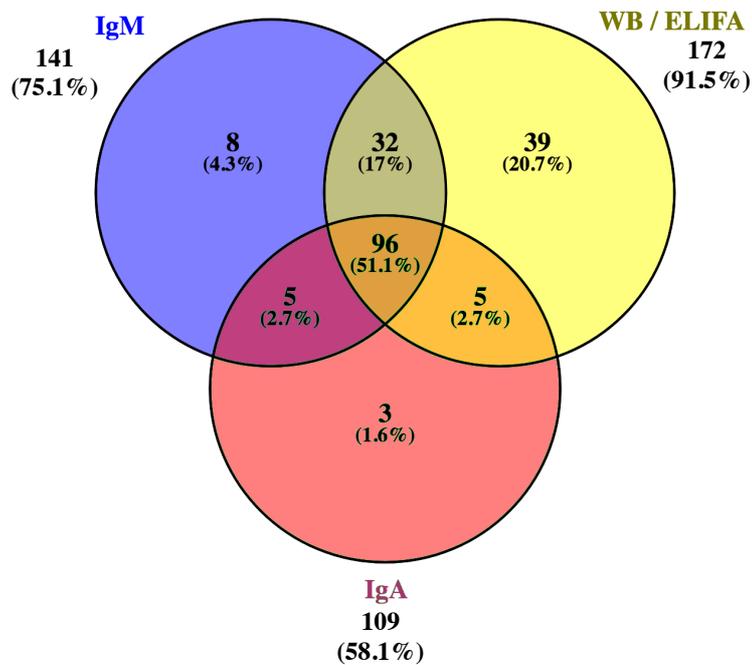


Figure 26 : Diagramme de Venn : part de réalisation des diagnostics de TC par l'association de techniques IgM, IgA et/ou de PIC lors de leur réalisation simultanée.

Effectifs en nombre de dossiers complets au moment du diagnostic, et pourcentages respectifs (n total = 188).

DISCUSSION

A. HETEROGENEITE DES PRATIQUES NATIONALES

Les résultats observés lors de cette étude ont mis en évidence une hétérogénéité des pratiques concernant les fréquences de suivi des nouveau-nés, les choix des techniques utilisées, ainsi que les interprétations des résultats. Nous avons adressé aux différents CHU un questionnaire (*Annexes - document 2*) pour nous permettre de comprendre les variations observées, leurs causes, et leurs conséquences potentielles. Nous avons mis en parallèle des résultats obtenus lors de l'étude avec les réponses adressées par 13 CHU (réponse au questionnaire et/ou envoi de protocole local auxquels nous ferons référence : *Annexes - document 3*) afin de proposer un schéma de suivi optimisé. Les protocoles reçus peuvent être régionaux et donc avoir été appliqués par plusieurs Centres Hospitaliers au cours de l'étude, il est alors difficile de quantifier la représentativité de ces données et nous ne pourrions ainsi que nous permettre d'énoncer les diverses pratiques décrites.

1. Suivi des enfants

La réalisation du bilan néonatal (liquide amniotique, placenta, sang de cordon) puis du premier prélèvement chez le nouveau-né avant la sortie de la maternité dépend de la mise en place de protocoles en accord entre le laboratoire et les services de gynécologie-obstétrique d'une part et les services de pédiatrie d'autre part. Cette collaboration clinico-biologique est primordiale pour l'optimisation du suivi des nouveau-nés.

Malheureusement, certains nouveau-nés sont perdus de vue après leur sortie de l'hôpital ne permettant pas de suivi. Dans notre étude 2.9 % des enfants n'ont pas bénéficié d'un bilan sérologique dans les 75 premiers jours de vie. Par ailleurs, nous avons montré que le retard dans la mise en place du suivi du nouveau-né retarde aussi le diagnostic de toxoplasmose congénitale : les premiers prélèvements réalisés après 10 jours posent d'emblée le diagnostic de TC dans

89.3 % des bilans réalisés à J15 et M1, et 100 % à M2 ce qui souligne la nécessité de réaliser les prélèvements le plus tôt possible dans le suivi de l'enfant. Cependant la majorité des nouveau-nés a bénéficié d'un suivi « adéquat » en regard des protocoles locaux pour la prise en charge de la TC avec : un prélèvement périnatal dans 84.9 % des dossiers, et jusqu'à 4 prélèvements de contrôle dans les 2 premiers mois. Les pratiques observées sont conformes aux protocoles mis en place localement, sont derniers sont adaptés aux recommandations proposées par les différentes instances (CNR, InVS, HAS (37,39)) mais leur mise à jour est parfois retardée car dépendante de multiples collaborations entre cliniciens et biologistes (ex. : *protocole n°1*).

Plusieurs points ont attiré notre attention et peuvent illustrer les diverses pratiques réalisées dans l'hexagone :

- La fréquence de suivi standard recommandée dans les protocoles hospitaliers est relativement homogène pour le bilan néonatal et les suivis à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois suivant les consultations en pédiatrie. Néanmoins nous observons une variabilité pour la période entre la naissance et 3 mois, période clé du diagnostic néonatal par les techniques IgM / IgA et PIC. Le premier contrôle est proposé à 3 jours pour certains protocoles, entre 4 et 10 jours pour d'autres ou bien encore à 1 mois ce qui correspond aux périodes de contrôle relevés dans notre étude : les prélèvements réalisés à \leq J10, J15 et M1 correspondent respectivement à 41.5 %, 26.7 % et 51.1 % des cas de TC restant à diagnostiquer à ces périodes. Le prélèvement correspondant à 1 mois n'est pas systématique et, lorsqu'il est proposé, est réalisé sur une période entre 15 jours et 2 mois. Un suivi mensuel peut également être proposé pendant le 1^{er} trimestre. Les réponses aux questionnaires ainsi que l'observation des contrôles réalisés après 10 jours de vie en cas d'IgM ou d'IgA positives montrent que tous les centres n'utilisent pas les mêmes délais pour contrôler et éliminer un transfert passif des Ig de la mère. Ils sont réalisés à J3, entre J4 et J10, à J15 ou encore à M1. Nous avons aussi montré que les diagnostics de TC réalisés par IgM / IgA et PIC représentent 77.8 % des diagnostics réalisés lors des deux premiers

mois. Ainsi en optimisant le suivi initial des nouveau-nés nous pourrions raccourcir le délai de diagnostic de TC après la naissance permettant la mise en place d'un traitement plus précocement.

- La date de séroconversion ou de contamination présumée au cours de la grossesse a des conséquences sur la prise en charge de la mère et du nouveau-né. Lorsqu'une séroconversion a lieu dans les premiers mois de grossesse les protocoles ne diffèrent pas, mais si elle survient tardivement elle peut avoir des répercussions sur les pratiques de chaque centre. Les protocoles définissent des termes limites avant modification de leur prise en charge : ceux-ci varient par exemple d'une séroconversion ≥ 26 SA (*protocole n°1*), ≥ 34 SA, à une contamination présumée ≥ 36 SA (*protocole n°2*) ; selon l'expérience de chaque centre et la possibilité ou non de réaliser un DPN tardivement. Si le prélèvement de LA n'est pas possible l'attitude varie : mise sous traitement préventif de la mère par spiramycine jusqu'à la naissance, ou sous traitement curatif par pyriméthamine-sulfadiazine jusqu'à l'accouchement avec dans certains cas un traitement de l'enfant à la naissance, ou enfin un déclenchement de la naissance avant terme (ex. : *protocole n°2*). Le traitement curatif probabiliste du nouveau-né (ex. : *protocole n°1*) ne suit pas les recommandations : les indications thérapeutiques chez le nouveau-né sont limitées aux diagnostics de TC prouvés (37,39). Dans toutes les situations une surveillance accrue de la grossesse et un suivi du nouveau-né restent recommandés en soulignant que le suivi sérologique peut être perturbé par un traitement débuté *in utero* ou à la naissance et retardant potentiellement le diagnostic post-natal de TC.

- Le diagnostic de TC au cours de la grossesse (PCR positive sur liquide amniotique) ne modifie pas la réalisation du bilan néonatal qui semble consensuelle. Cependant la conduite à tenir concernant le suivi sérologique du nouveau-né n'est pas homogène : certains centres s'arrêtent au bilan néonatal car le suivi n'est pas nécessaire en cas de diagnostic de TC (ex. : *protocole n°4*), d'autres arrêtent le suivi sérologique après confirmation du DPN (par le bilan

néonatal ou lors du suivi) malgré le traitement débuté *in utero* et maintenu quels que soient les résultats, d'autres centres réalisent dans tous les cas un suivi complet du nouveau-né (ex. : *protocoles n° 1, 2 et 3*), et enfin certains centres ne réalisent qu'un contrôle à la fin du traitement.

- La positivité du placenta (par PCR ou inoculation) est également interprétée de manière différente : elle peut orienter vers un suivi renforcé du nouveau-né avec des prélèvements supplémentaires à 10 et 30 jours lorsqu'ils ne sont pas prévus systématiquement, mais certains centres considèrent ce résultat comme la preuve d'une TC en soit et débute un traitement qui diminue les chances de confirmer le diagnostic par la suite (ex. : *protocole n°1*). Ces pratiques qui ne correspondent pas aux recommandations (37,39) peuvent expliquer le nombre important de dossiers de TC non diagnostiqués par PIC, IgM ou IgA dans les 2 premiers mois de suivi de notre étude.

- La poursuite du suivi sérologique après avoir posé le diagnostic de TC dépend beaucoup des pratiques pédiatriques. En théorie il n'est pas nécessaire de continuer le suivi sérologique après un diagnostic de TC sous peine d'influencer la poursuite du traitement. Cependant le suivi est utilisé par certains pédiatres pour vérifier l'observance ou l'absorption du traitement. En effet il est reconnu que la sérologie se négative sous traitement et l'apparition d'un rebond précoce peut faire suspecter un problème de traitement ou une réactivation (69). Pour certains le suivi biologique permet également d'améliorer l'observance du suivi clinique et ophtalmologique par les parents. Néanmoins il a été rapporté que, devant la négatification de la sérologie, certains médecins concluant à une absence de TC ont arrêté précocement le traitement de l'enfant. En conclusion, en fonction du centre, le protocole de suivi sérologique après le diagnostic de TC diffère : il peut être arrêté après le diagnostic (ex. : *protocole n°4*), espacé par rapport au suivi standard, maintenu identique au suivi standard (ex. : *protocoles n°1, 2 et 3*), ou réalisé uniquement en fin de traitement.

2. Réalisation des techniques

Nous avons observé que tous les centres n'avaient pas accès à l'ensemble des techniques sérologiques pour le diagnostic de TC, notamment pour les IgA et les profils immunologiques comparés. Cependant le pourcentage de réalisation de ces techniques ne correspond pas leur disponibilité pour l'ensemble des dossiers.

En effet, tous les centres utilisent des techniques IgM et IgA dès qu'ils en ont la possibilité, les PIC ne sont pas mis en œuvre systématiquement même si nous avons montré que 91.5 % des diagnostics sont réalisés par ces derniers. Plusieurs raisons sont rapportées : un volume insuffisant de sérum (problématique récurrente en néonatalogie), le coût de la technique amenant parfois au refus des parents (non remboursée par l'Assurance Maladie). On observe cependant une évolution au cours de l'étude : si initialement leur utilisation pouvait être exceptionnelle, elle tend maintenant à se généraliser pour chaque dossier.

Lorsque les centres ne peuvent pas réaliser les techniques comparées de manière systématique, elles le seront en priorité dans les situations où : une infection maternelle a eu lieu tardivement, la PCR sur placenta est positive de manière isolée, ou lorsque le bilan néonatal ne confirme pas un DPN positif. Lorsqu'un PIC est réalisé de façon systématique, le choix du moment et de la fréquence de réalisation varie en fonction des protocoles. Pour les centres qui nous ont précisé leurs pratiques, la réalisation des PIC peut avoir lieu : à la naissance uniquement, entre le 4^{ème} et le 10^{ème} jour suivi d'un contrôle entre le 15^{ème} et le 30^{ème} jour si nécessaire, à la naissance avec un contrôle à 1 puis 3 mois, ou encore systématiquement à chaque prélèvement jusqu'à 3 mois en cas de persistance des IgG.

Les différences de pratiques relatives aux techniques préconisées pour les IgM et IgA portent sur le moment où le laboratoire va commencer à utiliser les mêmes techniques que celles pratiquées chez l'adulte. Certains centres précisent attendre 3 mois pour réaliser leur transition, d'autres 6 mois, cependant les techniques IgM et IgA préconisées sont les seules validées à ce

jour chez le nouveau-né de moins de 1 an, et il est recommandé dans le suivi de conserver les mêmes techniques afin de maintenir une cohérence entre les résultats obtenus (39,76).

3. Interprétation des techniques manuelles

Parallèlement à la fréquence ou la réalisation de prélèvements et de techniques spécifiques, notre travail a analysé l'interprétation des techniques à lecture manuelle. Nous avons observé des différences qui peuvent être un biais pour la comparaison des techniques manuelles. Cependant les interprétations transmises par les centres sont représentatives des pratiques ainsi que de la réalisation du diagnostic de TC : les interprétations correspondent aux conclusions des bilans biologiques transmises aux prescripteurs. Nous allons aborder successivement les biais pouvant être rencontrés sur les techniques ISAGA puis sur les PIC.

- *Techniques ISAGA* : la lecture des ISAGA consiste à évaluer la taille d'un culot de sédimentation ainsi que l'opacité du surnageant présents dans le puit en comparaison à une échelle visuelle allant de 0 à 4. Cette lecture réalisée sur 3 dilutions différentes conduit à un résultat allant de 0 à 12 et peut être délicate. Par ailleurs l'interprétation peut être influencée par les résultats des autres techniques réalisées que ce soit pour des dossiers globalement cohérents ou au contraire pour des dossiers douteux. De plus, les protocoles de réalisation ne sont pas identiques pour des sérums d'enfants de moins de 6 mois où une dilution différente est nécessaire pour les IgM (pas de distinction pour les IgA). Les seuils d'interprétation du fournisseur sont différents entre les IgM (négatif $< 3 \leq$ positif (sérum avant 6 mois) ; négatif $< 6 \leq$ équivoque $< 9 \leq$ positif (sérum après 6 mois)) et les IgA (négatif $< 3 \leq$ équivoque $< 6 \leq$ positif (dans le cadre d'un diagnostic de TC) ; négatif $< 6 \leq$ équivoque $< 8 \leq$ positif (pour une sérologie chez l'adulte)). Cependant nous observons dans les résultats transmis ainsi que dans les protocoles utilisés par différents centres des adaptations des seuils d'interprétation, par exemple : des IgM évalués à 2 peuvent être répondus équivoques, les seuils d'interprétation des IgM peuvent avoir été transposés pour les IgA, ou encore les seuils destinés aux sérums après 6 mois

peuvent avoir été utilisés pour les sérums avant 6 mois et inversement. Ces observations pourraient en partie expliquer l'écart de sensibilité entre les techniques Platelia et ISAGA de même isotype (et par conséquent l'écart de participation au diagnostic) observés dans notre travail.

- *Profils Immunologiques Comparés* : Les différences d'interprétation des PIC portent plus à débat. La mise en évidence d'une néosynthèse d'IgG ou d'IgM se fait en comparant les profils immunologiques de 2 sérums : la mère vs. l'enfant à la naissance puis l'enfant à un temps t vs. l'enfant à un temps $t+1$ lors du suivi. Plusieurs profils d'immunoglobuline sont observés chez l'enfant : l'absence d'immunoglobulines, la présence d'un profil identique à celui de la mère (correspondant alors à un passage passif d'immunoglobulines de la mère à l'enfant ou à des immunoglobulines reconnaissant le même profil antigénique) et la présence d'un profil différent de celui de la mère (correspondant à la néosynthèse d'immunoglobulines par l'enfant). Certains centres ne réalisent un WB chez le nouveau-né qu'après 4 jours, délai qu'ils considèrent comme suffisant pour ne plus observer les IgM de la mère, et interprètent la présence d'IgM sur le WB comme une néosynthèse (que le profil soit différent ou identique). Par ailleurs, la concentration des immunoglobulines entre 2 sérums successifs de l'enfant (majoration de l'intensité des bandes) peut être prise en compte comme une néosynthèse et un argument de TC. Cependant cette comparaison ne peut pas être effectuée entre la mère et l'enfant car la différence d'intensité peut correspondre à une hémococoncentration ou à la concentration des IgG par transfert actif materno-fœtal (67). De plus les recommandations du fournisseur précisent que la concentration des bandes ne peut pas être interprétée sur un PIC mère/enfant. Pourtant, certains centres considèrent par extension qu'une majoration d'intensité observée entre les bandes de la mère et de l'enfant est une preuve de néosynthèse d'immunoglobulines chez le nouveau-né.

Ainsi, même si la définition de TC reste la même quel que soit le centre en ce qui concerne la positivité d'une technique IgM, IgA ou PIC, les différents centres n'utilisent pas les

mêmes critères de positivité pour celles-ci et par conséquent les critères de diagnostic vont être différents.

B. MISE EN PARALLELE DES RESULTATS AVEC LES RECOMMANDATIONS HAS 2017

Cette étude rentre dans le cadre du bilan réalisé durant les 10 premières années du CNR et coïncide avec l'argumentaire de la HAS concernant le diagnostic biologique de la toxoplasmose du sujet immunocompétent incluant la toxoplasmose congénitale. Il nous a semblé intéressant de comparer nos résultats aux recommandations fournies par la HAS en collaboration avec le CNR de la toxoplasmose. Nous rappelons cependant que nos résultats ne portent que sur les isotypes IgM, IgA et la réalisation de PIC. L'analyse du suivi quantitatif des IgG sera réalisée ultérieurement.

1. Suivi du nouveau-né

Notre étude souligne l'importance du suivi initial du nouveau-né dans le diagnostic de TC et montre que les pratiques ne sont pas encore consensuelles au sein des différents centres experts en France. Les périodes clés qui se dessinent correspondent au bilan néonatal et aux contrôles réalisés lors des périodes J15 et M1. A la fin de ces 3 périodes 73.3 % des diagnostics postnataux ont été posés, les 26.7 % restants incluent les diagnostics réalisés sur l'élévation des titres d'IgG, l'apparition plus tardive des isotypes IgM, IgA ou IgG, ou l'absence de disparition des IgG après 1 an (79). Les recommandations HAS 2017 correspondent à ces périodes avec un prélèvement initial entre la naissance et 3 jours, un premier contrôle à 15 jours puis un second contrôle à 1 mois. En suivant ces recommandations et en incitant les centres à ajouter ces dates dans leurs protocoles, nous pourrions optimiser le suivi postnatal précoce et ainsi augmenter le nombre de diagnostics de TC réalisés dès le premier mois de vie. Pour la suite du suivi et en l'absence de diagnostic de TC la HAS recommande des prélèvements mensuels jusqu'à disparition des anticorps, cependant les pratiques actuelles correspondent à 3, 6, 9 et 12 mois de

vie. Notre étude ne portant pas sur les IgG ni sur les prélèvements après 75 jours de vie, nous ne pouvons pas apporter plus d'éléments pour les prélèvements réalisés après 2 mois de vie.

La HAS recommande de réaliser des recherches d'anticorps sériques par IgM et/ou IgA spécifiques entre J0-J3, puis un contrôle après 10-15 jours en cas de positivité de la première recherche. Parmi les dossiers analysés nous avons cependant observé que l'apparition des IgM et/ou des IgA pouvait être différée à la période J15, M1 voir M2 dans certains cas. C'est pourquoi il semble raisonnable de préconiser la réalisation de recherche spécifique d'IgM et/ou d'IgA au même rythme que les PIC : de manière systématique sur les prélèvements J0-J3, J15 et J30 et d'ajouter la possibilité de contrôles à M2 +/- M3 si le diagnostic reste indéterminé à J30. En effet, pour chacune des périodes analysées nous avons observé des diagnostics correspondant à une technique isolément positive (dont les IgM +/- les IgA) et nous avons également montré que l'association d'un PIC à une technique spécifique IgM correspondait à 98.4 % des diagnostics réalisés contre 91.5 % pour les PIC seuls (*figure 26*). Ne pas les recommander pourrait donc influencer les laboratoires à ne plus réaliser d'IgM ou d'IgA après le bilan néonatal si celui-ci est négatif et ainsi passer à côté de certains diagnostics.

2. Place du dosage des IgA

Dans notre étude les techniques IgA sont moins sensibles et moins contributives que les techniques IgM et les PIC. Cependant il reste 1.6 % des dossiers pour lesquels le diagnostic a été réalisé initialement sur un résultat positif *via* une technique IgA isolée (lorsque les trois types de techniques étaient réalisées simultanément). Il paraît donc difficile de ne plus réaliser cette technique et ce d'autant plus si elle est associée à une technique IgM non préconisée chez le nouveau-né. Ainsi une technique IgA peut être un complément aux techniques IgM et aux PIC, et pourrait être indiquée en deuxième intention en cas de bilan négatif par ailleurs. Cependant la réalisation d'une technique IgA de manière systématique nécessiterait une évaluation médico-économique plus large.

3. *Techniques conseillées*

La place des PIC est majeure lors du suivi durant les premiers mois de l'enfant suspect de TC. Dans notre étude nous n'avons pas observé de consensus sur la durée de la période initiale pendant laquelle la positivité des techniques IgM et/ou IgA ne permet pas de poser un diagnostic du fait du risque d'une transmission maternelle lors de l'accouchement. A l'inverse, l'importance des PIC ne fait plus débat au sein des différents centres. Cependant la limitation de leur utilisation concerne leur inscription dans le référentiel des actes innovants hors nomenclature et non dans la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) pour le diagnostic de TC (les PIC ne sont donc pas remboursés par l'Assurance Maladie dans cette indication), ainsi en cas d'absence de prise en charge par l'établissement de soin le refus potentiel des parents influence leur réalisation. Pour rappel dans notre étude : sur les 490 dossiers analysés, 34.1 % des diagnostics postnataux sont réalisés dans les 10 premiers jours où seuls les PIC peuvent être pris en compte alors que seuls 40.0 % des dossiers ont bénéficié de ces techniques. La participation des PIC au diagnostic de TC n'est plus à démontrer, elle est partie intégrante des recommandations du CNR et figure dans l'argumentaire de la HAS en 2017 (39). Il semble donc urgent et primordial de les ajouter à la NABM dans ces indications, ce qui pourrait *a priori* être le cas dans les prochains mois, afin d'améliorer la prise en charge des nouveau-nés suspects de TC.

Les préconisations concernant les techniques spécifiques IgM et IgA chez l'enfant de moins de 1 an ne semblent pas pouvoir être élargies à l'ensemble des techniques disponibles pour les adultes. Notre étude manque encore de puissance pour montrer à chaque période une différence significative de sensibilité entre la technique Platelia IgM et les autres techniques automatisées, nous observons cependant des performances qui semblent moins bonnes pour ces dernières. L'étude de la spécificité des techniques chez des enfants témoins indemnes de TC sera

probablement indicative pour compléter les données de la période $\leq J10$ et sera menée ultérieurement.

En ce qui concerne les techniques ISAGA proposées par le CNR et la HAS comme les techniques à privilégier, en particulier pour la recherche des IgM, nous n'avons pas trouvé de supériorité en comparaison aux techniques Platelia. En revanche nous observons des sensibilités qui semblent supérieures pour les techniques Platelia sous réserve d'effectifs plus restreints, cette différence est significative entre IgM Platelia et IgM ISAGA à M2 ($p < 0,05$). Ces données sont en faveur de l'utilisation de la technique IgM Platelia, qui pourrait être la seule validée chez l'enfant pour les IgM en cas de suppression du marché des kits commerciaux ISAGA. De plus, l'automatisation de la technique Platelia élimine le biais potentiel lié à la lecture manuelle pour l'ISAGA.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Une toxoplasmose acquise lors d'une grossesse peut donner lieu à une toxoplasmose congénitale (TC) nécessitant un diagnostic avant la mise en place d'un traitement curatif spécifique. Ce diagnostic peut être réalisé par PCR dans le cadre d'un prélèvement anténatal de liquide amniotique (LA), ou sur des prélèvements de sang de cordon et de LA lors du bilan néonatal, ou si ces derniers sont négatifs lors du suivi sérologique post-natal de l'enfant. Le CNR de la toxoplasmose a mis en place en 2006 un réseau national de surveillance (TOXOSURV) par le biais des déclarations de TC.

Dans le cadre du bilan des 10 ans du CNR et du registre de ces déclarations, nous avons voulu étudier les différents aspects du suivi sérologique post-natal entre 2006 et 2017 et les analyser en regard des recommandations, publiées par la HAS en collaboration avec le CNR toxoplasmose en 2017 (39). Les pratiques réalisées par chaque centre ont évolué avec les recommandations du CNR pendant les années étudiées, et l'apparition de nouvelles techniques ou le possible arrêt de commercialisation de techniques préconisées nécessitent une évaluation des performances de chacune.

L'analyse rétrospective des données sérologiques post-natales a pour but de fournir des données permettant aux centres experts de s'adapter aux nouvelles recommandations pour le suivi de la TC : d'une part en ciblant les périodes clés du suivi néonatal, et d'autre part en orientant les choix des techniques sérologiques à préconiser au cours de ce suivi. La finalité de ce travail est de définir une optimisation du diagnostic pour permettre la mise en place d'un traitement précoce ayant pour but de limiter les TC sévères.

Notre étude a porté sur 490 cas de suivi de TC diagnostiquées en période postnatale en France entre 2006 et 2017, ce qui représente à notre connaissance la plus grosse cohorte analysée à ce jour. La limitation principale de cette étude rétrospective est l'impossibilité d'obtenir des résultats correspondant à toutes les techniques étudiées pour chacun des sérums, ne permettant

pas la comparaison des performances d'associations de techniques afin de proposer des préconisations en ce sens. Nous avons comparé les sensibilités des techniques les plus utilisées par les centres de références pour la détection des IgM, IgA et la comparaison des profils immunologiques mère-enfant (PIC) au cours des 2 premiers mois de vie.

Nous avons mis en évidence l'importance d'un suivi répété du nouveau-né lors du premier mois de vie durant lequel plus de 2/3 des diagnostics postnataux de TC sont réalisés par les techniques étudiées (73.3 %) : 34.1 % pour la période \leq J10, 17.8 % pour J15 et 21.4 % pour M1. Ces données confortent les recommandations de la HAS concernant le suivi du nouveau-né.

Nous avons montré que les techniques IgM préconisées (Toxo-ISAGA de BioMérieux® et Platelia™ Toxo de BioRad®) semblent être les plus sensibles lors du suivi sur le 1^{er} mois de vie. Les sensibilités globales observées pour les techniques préconisées sont les suivantes : IgM Platelia : 81.8 % (73.0 % à 91.7 %), IgM ISAGA : 69.7% (67.5 % à 72.0 %), Western-Blot : 67.7 % (63.2 % à 71 %), IgA ISAGA : 60.6 % (56.1 % à 66.7 %), et enfin IgA Platelia : 47.2 % (26.7 % à 63.6 %). Nous avons également comparé les différentes techniques disponibles dans les centres afin de déterminer si celles utilisées chez l'adulte et actuellement non validées chez l'enfant de moins de 1 an pourraient être utilisées pour le diagnostic précoce de TC. Une différence de sensibilité d'au moins 10 % est observée entre la technique de référence IgM Platelia et les autres techniques IgM réalisées au cours des périodes J15, M1 et M2. Cette différence n'est pas significative dans l'ensemble des cas, mais met en évidence l'inégalité des performances en période postnatale. Nous conseillons donc de privilégier la technique IgM Platelia qui semble plus performante et qui reste pour l'instant la seule parmi toutes les techniques commerciales à être validée chez le nouveau-né en cas d'arrêt de la commercialisation des techniques ISAGA.

Nous avons analysé les 188 sérums ayant permis le diagnostic de TC et bénéficiant de l'utilisation simultanée de techniques IgM, IgA et PIC. Nos résultats montrent l'importance de la

réalisation des PIC, seul critère diagnostique sérologique retenu avant 10 jours de vie malgré leur utilisation dans seulement 47.8 % des cas lors du 1^{er} mois de suivi. Lorsque des techniques IgM, IgA et PIC ont été réalisées simultanément au moment du diagnostic, les PIC sont positifs dans 91.5 % des cas (et sont isolément positifs dans 20.7 % des cas), les IgM dans 75.1 % des cas (isolément dans 4.3 % des cas) et les IgA dans 58.1 % des cas (isolément dans 1.6 % des cas). Nous avons ainsi mis en évidence que les IgM et les IgA peuvent être les seuls arguments au moment du diagnostic, et qu'ils peuvent être absents lors du bilan néonatal. Il nous semble donc important de préconiser l'utilisation de PIC associés à une technique IgM lors de tous les prélèvements réalisés au cours du 1^{er} mois de vie en l'absence de diagnostic de TC préalable (98.4 % des diagnostics réalisés par ces techniques). Ceci va au-delà des recommandations de la HAS qui préconisent un contrôle à J15 pour la recherche d'IgM et/ou d'IgA uniquement en cas de positivité lors du bilan néonatal, et non en suivi systématique.

Pour les IgA nos résultats confirment que leur participation au diagnostic est plus restreinte que celle des IgM ou des PIC. Leur sensibilité semble également plus faible que celle des techniques IgM équivalentes mais certains dossiers peuvent n'avoir que les IgA comme argument initial pour le diagnostic de TC. Ainsi nous proposons de les réaliser en seconde intention, lorsque la technique est disponible au laboratoire et que le reste du bilan sérologique ne fournit pas d'argument en faveur d'une TC.

Cette étude est la première partie de l'évaluation du diagnostic sérologique de la TC. Elle a déjà permis de définir les périodes clés du suivi post-natal des nouveau-nés suspects de TC : période néonatale, J15 puis M1. Nous préconisons lors de ces périodes la réalisation systématique d'un prélèvement avec un PIC et une technique IgM validée pour l'enfant de moins de 1 an tant que le diagnostic de TC n'est pas posé. En cas de négativité, une technique IgA validée pour l'enfant de moins de 1 an peut compléter ces bilans. Nous poursuivrons ce travail par l'étude rétrospective d'une cohorte de dossiers témoins selon la même méthodologie qui

permettra de déterminer la spécificité de chaque technique pour les mêmes périodes de suivi. Nous compléterons nos données en intégrant les diagnostics de TC posés par le suivi des IgG en mettant au point un algorithme permettant de comparer pour chaque technique la décroissance du titre des IgG lors du suivi. Nous pourrons alors affiner les recommandations proposées par le CNR et la HAS avec des données représentatives des pratiques réalisées, et optimiser le diagnostic de la TC après la naissance ainsi que la prise en charge des nouveau-nés.

VU

Strasbourg, le.....6.10.18.....

Le président du Jury de Thèse

Professeur.....HANSMANN.....

VU et approuvé

Strasbourg, le.....09 OCT. 2018.....

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



Yves HANSMANN
 Professeur
 HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
 Nouvel Hôpital Civil
 Maladies Infectieuses et Tropicales
 Médecine Interne
 Tél : 03 69 55 05 45
 67 10 7216 3

ANNEXES

Document 1 : Fiches de renseignements anténataux (FA) et postnataux (FP) pour la déclaration des cas de TC au CNR de la Toxoplasmose.



Fiche de notification d'un cas de toxoplasmose congénitale : EN PERIODE ANTENATALE

Détails identifiant du cas

- **Date de la notification**
- **Identification de la mère**

Nom de naissance (premier lettre) L _____ Prénom _____
Date de naissance _____
Département de résidence _____

- **Datation de l'infection maternelle**

Infection maternelle datée ? oui non NSP

Si oui, estimation de date de l'infection maternelle en SA* _____

Si non, pourquoi _____

1. Ecart trop grand (supérieur à deux mois) entre les examens sérologiques
2. Première sérologie tardive
3. Datation trop approximative par les techniques disponibles
4. Indisponibilité des dates des examens
5. Réactivation
6. Autre. Préciser _____

Détails de la notification anténatale

Date de diagnostic anténatal: non fait NSP

- Prélèvement de liquide amniotique

Prélèvement amniotique 1 non fait fait Date en SA* _____ NSP
PCR 1 négatif positif non fait NSP
Inoculation souris 1 négatif positif non fait NSP

Prélèvement amniotique 2 éventuel non fait fait Date en SA* _____ NSP
PCR 2 négatif positif non fait NSP
Inoculation souris 2 négatif positif non fait NSP

- Echographie fœtale pathologique oui non non fait NSP

Si oui :

Date en SA _____

Nature des anomalies:

- Dilatation ventriculaire oui non NSP
- Microcéphalie oui non NSP
- Hydramnios oui non NSP
- Calcifications intracrâniennes parenchymateuses oui non NSP
- Hépatosplénomégalie oui non NSP
- Autres oui non NSP

- IRM fœtale pathologique oui non non fait NSP

Si oui :

Date en SA _____

Nature des anomalies:

- Dilatation ventriculaire oui non NSP
- Microcéphalie oui non NSP
- Calcifications intracrâniennes parenchymateuses oui non NSP

* SA : Semaines d'Aménorrhée

- Hépatosplénomégalie oui non NSP
 - Autres anomalies crâniennes oui non NSP
 - Autres oui non NSP
- Examen de **produits d'avortement** : sans objet oui non NSP
- Si oui :**
- PCR négatif positif non fait NSP
 - Inoculation souris négatif positif non fait NSP
 - Examen anatomo-pathologique (ou immunocytochimie) négatif positif non fait NSP

• **Evolution de la grossesse en cas de diagnostic positif**

- Grossesse poursuivie
 Mort in utero Si oui, date en SA* : _____
 IMG/IVG Si oui, date en SA* : _____
 NSP



Date d'impression - Code laboratoire


**Fiche de notification d'un cas de toxoplasmose congénitale :
EN PERIODE NEONATALE/POSTNATALE**
Identification de la mère

Date de naissance : _____

Département de résidence _____

Code d'anonymat : _ _ _ _ _

(A établir par le laboratoire avec la calculette de la
Déclaration Obligatoire de l'InVS)**Détails identifiant du cas**

Date de la notification _____

Date de prélèvement avec un résultat positif (Enfant) _____

Identification de l'enfant

Date de naissance _____

Sexe F M **Datation de l'infection maternelle**Infection maternelle datée oui non NSP Si oui, estimation de date de l'infection maternelle en SA* _____

Si non, pourquoi _____ (Veuillez noter le chiffre correspondant à la réponse pertinente)

1. Ecart trop grand (supérieur à deux mois) entre les examens sérologiques
2. Première sérologie tardive
3. Datation trop approximative par les techniques disponibles
4. Indisponibilité des dates des examens
5. Réactivation
6. Autre. Préciser _____

Diagnostic anténatal non fait fait NSP

Date de prélèvement en SA* : _____

Prélèvement de liquide amniotique négatif positif non fait NSP**Détails de la notification néonatale/postnatale****Diagnostic biologique entre la naissance et 2 mois (< 2 mois)**

Examen du liquide amniotique à la naissance	<input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
PCR sur placenta	<input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
PCR sur sang du cordon/périphérique	<input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
Inoculation souris du placenta	<input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
Inoculation souris du cordon/périphérique	<input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
Présence d'IgM ou IgA sur sang du cordon	<input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
Présence d'IgM ou IgA sur sang périphérique	<input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
Western Blot ou ELIFA	<input type="checkbox"/> profil identique mère-enfant	<input type="checkbox"/> néosynthèse d'Ig	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
Augmentation des IgG	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP

Diagnostic biologique entre 2 mois et 1 an (≥ 2 mois)

Age au moment du diagnostic (en mois) _____

Présence d'IgM ou IgA :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
Western Blot ou ELIFA	<input type="checkbox"/> profil identique mère-enfant	<input type="checkbox"/> néosynthèse d'Ig	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
Augmentation des IgG	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP
Persistance des IgG à l'âge de 1 an	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non fait	<input type="checkbox"/> NSP

Examens cliniques et paracliniques au moment de la déclaration**Calcifications Intracrâniennes** oui non NSP**Hydrocéphalie/microcéphalie/ encéphalite** oui non NSP**Choriorétinite** oui non NSP**Si oui, type de choriorétinite** (Plusieurs réponses possibles)

- | | | | |
|--|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> périphérique droite | <input type="checkbox"/> périphérique gauche | <input type="checkbox"/> périphérique unilatérale sans précision | |
| <input type="checkbox"/> maculaire droite | <input type="checkbox"/> maculaire gauche | <input type="checkbox"/> maculaire unilatérale sans précision | <input type="checkbox"/> localisation NSP |

Examen clinique normal pathologique NSP

Si pathologique, préciser _____

Document 2 : Questionnaire relatif aux pratiques locales du suivi sérologique des nouveau-nés suspects de TC, adressé aux centres participants à l'étude.

Questionnaire : Diagnostic sérologique de TC chez le nouveau-né

Au cours de l'étude menée par le CNR sur l'évaluation des différentes techniques sérologiques réalisées chez le nouveau-né suspect de Toxoplasmose Congénitale, nous avons remarqué que les conduites à tenir pouvaient différer en fonction des centres (fréquence du suivi, techniques réalisées, traitements mis en place, ...).

Pour interpréter nos résultats avec plus de précision nous recensons d'éventuelles pratiques propres à chacun des centres participants (protocoles spécifiques ou adaptation de pratiques). Nous vous remercions de prendre le temps de répondre à ce questionnaire, et si certaines pratiques ne sont plus d'actualité merci de le préciser.

Influence du terme de la Séroconversion (SC)

- Modifie-t-il l'attitude thérapeutique chez la mère (préventif -> curatif)?
Si oui, à partir de combien de SA? (exemple: si SC après 26 SA, traitement systématique de la maman par pyriméthamine + sulfadiazine)
- Entraîne-t-il une instauration de traitement chez le petit, ou une modification de son suivi sérologique? (exemple: si SC du dernier mois de grossesse, traitement systématique du bébé par malocide-adiazine pendant x jours +/- en attendant les résultats du bilan néonatal)

Cas de DPN négatif ou non réalisé (pas d'argument de TC à la naissance)

- Bilan sérologique standard à la naissance: profil comparé systématique? (WB ou ELIFA)
Si non: dans quels cas est-il réalisé/non-réalisé à la naissance et/ou ultérieurement?
- Suivi sérologique post-natal standard: durée, fréquence, technique(s)? (IgG, IgM, IgA et/ou profils comparés fonction de l'âge)
- Bilan néonatal négatif mais placenta positif: suivi standard? suivi renforcé? considéré comme TC (traitement +/- modification suivi)?

Cas de DPN positif

- Bilan sérologique à la naissance réalisé?
Si oui: différent des cas de DPN neg ou non réalisés? (quelles différences)
- Suivi sérologique post-natal?
Si oui: durée, fréquence, technique(s) et objectif attendu? (IgG, IgM, IgA et/ou profils comparés fonction de l'âge)

Cas de TC diagnostiquée en post-natal

- Suivi sérologique post-natal maintenu par la suite?
Si oui: durée, fréquence, technique(s) et objectif attendu? (IgG, IgM, IgA et/ou profils comparés fonction de l'âge)

Tableau 1 : Liste des laboratoires des CHU membres du réseau TOXOSURV sollicités pour participer à l'étude, et nombre de dossiers de TC transmis en cas de participation.

	Laboratoire	Participation à l'étude	Nombre de dossiers transmis
1	Amiens	Oui	14
2	Angers	Oui	30
3	Besançon	Oui	16
4	Bordeaux	Oui	61
5	Brest	Oui	32
6	Caen	Oui	32
7	Cayenne	Non	-
8	Clermont Ferrand	Oui	13
9	Créteil	Non	-
10	Dijon	Oui	15
11	Fort-de-France	Oui	13
12	Grenoble	Oui	47
13	Lille	Oui	77
14	Limoges	Oui	42
15	Lyon	Oui	74
16	Marseille	Oui	66
17	Montpellier	Oui	77
18	Nancy	Non	-
19	Nantes	Oui	82
20	Nice	Oui	59
21	Paris : Bicêtre	Non	-
22	Paris : Bichat	Non	-
23	Paris : Cochin	Oui	10
24	Paris : Necker - Enfants Malades	Non	-
25	Paris : Pitié Salpêtrière	Non	-
26	Paris : Saint Antoine	Non	-
27	Paris : Saint Louis	Non	-
28	Paris : Saint Denis	Non	-
29	Pointe-à-Pitre	Non	-
30	Poitiers	Oui	25
31	Reims	Oui	108
32	Rennes	Oui	25
33	Rouen	Non	-
34	Saint Etienne	Non	-
35	Strasbourg	Oui	49
36	Toulouse	Oui	102
37	Tours	Oui	32
	Total des Participants / Dossiers	24	1101

Tableau 3 : Liste des techniques analysés au cours de l'étude, et performance des kits commerciaux selon les données fournisseur et les données de la littérature.

Technique	Dénomination commerciale	Principe	Performances		≤1 an	
			Fournisseur	Littérature		
WB	TOXOPLASMA WB IgG-IgM (LDBIO Diagnostics®)	Western-Blot	J0	Se = 76% Sp = 100%	Se = 86.44% Sp = 94.74%	oui
			Suivi	Se = 92% Sp = 100%		
ELIFA	NA	ELIFA	NA		Se: 84.5%	NA
IgM Platelia	Platelia™ Toxo IgM (BioRad®)	IE (IC)	Se = 100% Sp = 99.9%	Se = 97.9% Sp = 92.6%		oui
IgM ISAGA	Toxo-ISAGA IgM (BioMérieux®)	ISAGA	Se = 78.26% Sp = 96.9%	Se: 44-87% Sp: 78-100%		oui
IgM ICT	NA	ISAGA	NA		Se: 71%	NA
IgM Architect	Architect™ Toxo IgM (Abbott®)	IE (CMIA)	Se = NP Sp = 99.89%	Se = 80.9% Sp = 99.7%		non
IgM Vidas	VIDAS® TOXO IgM (BioMérieux®)	IE (ELFA)	Se = 90% Sp = 99.25%	Se = 65% Sp = 99.7%		non
IgA Platelia	Platelia™ Toxo IgA (BioRad®)	IE (IC)	Se = NP Sp = 99.8%	Se = 53% Sp = 91%		oui
IgA ISAGA	Toxo-ISAGA IgA (BioMérieux®)	ISAGA	Se = 86.84% Sp = 89.24%	Se: 53-72.5% Sp: 78-97%		oui
IgA ICT	NA	ISAGA	NA		Se: 62%	NA

≤ 1 an : technique commerciale validée pour le suivi des enfants jusqu'à 1 an,

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; NP : Non Précisé,

NA : Non Applicable (technique laboratoire),

En vert : valeurs calculées spécifiquement pour les diagnostics de TC

Techniques ImmunoEnzymatique (IE) :

- ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay),
- CMIA (Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay),
- IC (ImmunoCapture)

Sources bibliographiques :

- IgM Platelia, IgM Architect et IgM Vidas (80) ;
- IgA Platelia (81) ;
- WB, IgM et IgA ISAGA (82);
- ELIFA, IgM et IgA ICT (83).

Document 3 : Exemples de protocoles régionaux relatifs au suivi et à la prise en charge des suspicions de TC chez les femmes enceintes et les nouveau-nés.

- Protocole n°1 (p. 112): « *Recommandations pour la prévention et la prise en charge de la toxoplasmose per-gravidique et post-natale* », Réseau Sécurité Naissance - Naître ensemble Pays de la Loire, élaboré par la Commission obstétricale et la Commission du diagnostic anté-natal (collaboration de gynécologues-obstétriciens, pédiatres et biologistes du CHU Nantes, du CHU Angers et du CH Le Mans), version du 28 décembre 2006 (en application lors de l'étude, et en cours d'actualisation).

- Protocole n°2 (p. 125): « *Diagnostic, prévention et traitement de la toxoplasmose congénitale* », élaboré en collaboration entre le laboratoire de Parasitologie-Mycologie, les services de Gynécologie-Obstétrique et de Pédiatrie, le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, et la Pharmacie du CHU de Grenoble, version en cours de signature.

- Protocole n°3 (p. 132): « *Prévention et prise en charge de la toxoplasmose congénitale* », recommandations du Groupe Toxoplasmose du CHU de Reims, version 2017 accessible à l'adresse : <http://guide-laboratoire.chu-reims.fr/analyses/32941>

- Protocole n°4 (p. 135): « *Recommandations pour prise en charge du nouveau-né de mère ayant présenté une infection toxoplasmique en cours de grossesse* », Réseau Naître en Alsace, Protocole régional de néonatalogie validé par la commission de travail des protocoles de néonatalogie (élaboré en collaboration entre le laboratoire de Parasitologie-Mycologie, les services de Gynécologie-Obstétrique, de Pédiatrie et d'Ophthalmologie du CHU de Strasbourg, des CH de Mulhouse, Haguenau, Saverne, et de la Clinique Adassa), version du 29 janvier 2015.



Réseau Sécurité Naissance - Naître ensemble Pays de la Loire

Commission obstétricale Commission du diagnostic anté-natal

Recommandations pour la prévention et la prise en charge de la toxoplasmose per-gravidique et post-natale

Version du 28 décembre 2006

Groupe de travail : N. WINER, gynéco-obstétricien, CHU Nantes ; C. BOSCHER, pédiatre, CHU Nantes ; F. GAY-ANDRIEU, parasitologue, CHU Nantes ; B. CIMON, parasitologue, CHU Angers ; J. GUITTET, pédiatre, CHU Angers ; P. PENN, parasitologue, CHU Angers ; F. BIQUARD, gynéco-obstétricien, CHU Angers ; C. SALONNE, gynéco-obstétricien, CH Le Mans ; M-T CHEVE, gynéco-obstétricien, CH Le Mans ; E. BOYER, parasitologue, CH Le Mans ; H. BOUVET, pédiatre, CH Le Mans ; B. BRANGER, médecin coordinateur, Réseau « Sécurité Naissance – Naître ensemble » des Pays de la Loire et les membres de la Commission obstétricale du 19 octobre 2006.

I. Références (en ordre alphabétique)

1. AFFSA. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Décembre 2005. www.afssa.fr/ftp/afssa/34487-34488.pdf. 318 pages
2. Ambroise-Thomas P, Schweitzer M, Pinon JM, Thiebaugeorges O. Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up Bull Acad Natl Med. 2001;185(4):665-83; discussion 684-8.
3. Brezin AP, Thulliez P, Couvreur J, Nobre R, Mcleod R, Mets MB. Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis.. Am J Ophthalmol. 2003; 135 :779-84.
4. Couvreur J. Problems of congenital toxoplasmosis. Evolution over four decades. Presse Med. 1999 ; 28:753-7
5. Kieffer F, Thulliez P, Brezin A, Nobre R, Romand S, Yi-Gallimard E, Voyer M, Magny JF. Treatment of subclinical congenital toxoplasmosis by sulfadiazine and pyrimethamine continuously during 1 year: apropos of 46 cases]. Arch Pediatr. 2002; 9:7-13.
6. Nobre R. Journées Périnatalogie 1997
7. Peyron F, Wallon M, Bernardoux C. Long-term follow-up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. N Engl J Med. 1996; 334: 993-4.
8. Robert-Gangneux F, Kieffer F. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la toxoplasmose congénitale. La lettre du gynécologue 2002 ; 268 : ?
9. Roizen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E, Mets MB, Stein L, Patel D, Meier P, et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. Pediatrics. 1995;95:11-20
10. 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.
11. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, Peyron F. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. Pediatrics. 2004;113:1567-72

II. Abréviations

- AG : âge gestationnel
- Cp : comprimé
- Gél : gélule
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- M : million
- UI : unités internationales
- SA : semaines d'aménorrhée
- SC : séro-conversion toxoplasmique
- PCR : polymerase chain reaction

III. Diagnostic biologique de la toxoplasmose chez la femme enceinte et l'enfant¹

A. Surveillance sérologique chez la femme enceinte

1. Objectifs

- Evaluer précisément le statut immunitaire des patientes pour définir le groupe à risque : femmes enceintes séronégatives
- Surveiller les patientes à risque avec une sérologie mensuelle jusqu'à l'accouchement
- Dépister précocement une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse
- Dater l'infection toxoplasmique par rapport à la grossesse en évaluant l'ancienneté de la séroconversion en cas de 1^{ère} sérologie positive avec IgG et IgM en début de grossesse

2. Méthodes : stratégie sérologique chez la femme enceinte

La stratégie sérologique comporte une première étape systématique de dépistage associée, en seconde intention, à la réalisation de tests complémentaires.

La première étape est réalisée dans tout laboratoire d'analyses de biologie médicale, les tests complémentaires permettant l'expertise des difficultés sérologiques sont pris en charge par des laboratoires spécialisés. Pour la Région des Pays de la Loire, plusieurs protocoles sont proposés dans les laboratoires de Parasitologie-Mycologie des C.H.U. d'Angers et de Nantes, ainsi que dans le laboratoire de Microbiologie du C.H.G. Le Mans

3. Stratégie du laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU d'Angers

Tableau I : Méthodes et acronymes

Tests G et M	Méthode immunoenzymatique sur automate AxSYM® (Abbott Diagnostics)
Test au latex	Ac totaux / agglutination (Pastorex Toxo®, bioMérieux)
IgM (ISAGA)	IgM / immunocapture-agglutination (Toxo-ISAGA®, bioMérieux)
IgA (IC-Agg)	IgA / immunocapture-agglutination (méthode artisanale)
ADHS	IgG / Agglutination Directe Haute Sensibilité (ToxoScreen-DA®, bioMérieux)
Avidité IgG	Méthode sur automate Vidas® (Vidas-Avidity®, bioMérieux)

- 1^{er} temps : Tests de dépistage systématiques → Tests G et M par méthode immunoenzymatique automatisée (MEIA AxSYM)
- 2^{ème} temps : Tests complémentaires : selon les résultats des tests de dépistage
 - ✓ Test G positif/Test M négatif ⇒ test au latex : *confirme l'immunité*
 - ✓ Test G positif/Test M positif ⇒ Avidité des IgG + IgA (IC-Agg) : *précise le stade de l'infection toxoplasmique.*
 - ✓ Test G négatif/Test M positif ⇒ IgM (ISAGA) + IgA (IC-Agg) : *confirme ou infirme une séroconversion débutante.*

¹ Auteurs : B. CIMON, P. PENN, F. GAY-ANDRIEU, E. BOYER

- ✓ Taux IgG limite ou faible (2 à 6 UI/ml)/Test M négatif ⇒ ADHS : *précise le statut immunitaire (immunité ancienne ou absence d'immunité)*
- ✓ Taux IgG élevé (> 100 UI/ml)/Test M négatif ⇒ Avidité des IgG + IgA (IC-Agg) : *différencie rebond sérologique et séroconversion atypique*

4. Stratégie du Laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU de Nantes :

- 1^{er} temps : Tests de dépistage systématiques → Tests G et M par méthode immunoenzymatique automatisée (MEIA AxSYM)
- 2^{ème} temps : Tests complémentaires → tout résultat positif en IgG ou en IgM par méthode MEIA est confirmé par une technique de 2^{ème} intention, respectivement le test IgG ou le test IgM ELFA sur Vidas
 - ✓ Test G négatif/Test M positif ⇒ IgM (ISAGA) +/- IgA (EIA) : *confirme ou infirme une séroconversion débutante.*
 - ✓ Test G positif/Test M positif ⇒ Avidité des IgG +/- IgA (EIA) : *précise le stade de l'infection toxoplasmique.*
 - ✓ Test G limite ou faible (2 à 6 UI/ml)/Test M négatif ⇒ ADHS : *précise le statut immunitaire.*

Ces algorithmes ne sont pas figés, d'autres associations de tests pouvant être effectuées face à des situations particulières.

5. Stratégie du Laboratoire de Microbiologie du CH Le Mans

Tableau II : Méthodes et acronymes

Tests G et M MEIA	Méthode MEIA sur automate AxSYM® (Abbott Diagnostics)
Tests G et M ELFA	Méthode ELFA sur automate VIDAS® (bioMérieux)
IgM (ISAGA)	IgM / immunocapture-agglutination (Toxo-ISAGA®, bioMérieux)
IgA	Méthode EIA : IgA Platelia Toxo® (Biorad)
ADHS	Agglutination Directe Haute Sensibilité (ToxoScreen-DA®, bioMérieux)
Avidité IgG	Méthode sur automate Vidas® (Vidas-Avidity®, bioMérieux)

- 1^{er} temps : Tests de dépistage systématiques → tests G et M par méthode immunoenzymatique automatisée (ELFA Vidas)
- 2^{ème} temps : Tests complémentaires
 - ✓ Test de confirmation IgM (ISAGA)
 - ✓ Test de datation de l'infection toxoplasmique : Avidité des IgG

Certains échantillons de sérums peuvent être adressés au Laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU d'Angers pour confirmation de l'expertise sérologique

B. Diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale

1. Indication

- Séroconversion toxoplasmique survenue pendant la grossesse, à l'exclusion des situations particulières suivantes :
 - ✓ Séroconversion survenue à la période péri-conceptionnelle (période allant de 1 mois avant le début de la grossesse à 15 jours après)
 - ✓ Séroconversion survenue après 26 semaines d'aménorrhée

2. Méthodes de diagnostic biologique prénatal

Dans la Région des Pays de la Loire, seuls les Laboratoires de Parasitologie-Mycologie des CHU d'Angers et de Nantes possèdent l'agrément ministériel autorisant la pratique du diagnostic biologique prénatal de la toxoplasmose. Pour le CH Le Mans, il existe une convention avec le CHU d'Angers pour la réalisation des analyses de diagnostic biologique prénatal de la toxoplasmose.

- *Type de prélèvement* : liquide amniotique
- *Date du prélèvement* : Entre la 18^{ème} et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée, en respectant un délai de 4 semaines minimum après la séroconversion
- *Documents administratifs* obligatoires (adressés avec le prélèvement)
 - ✓ Fiche de renseignements : résultats des sérologies réalisées chez la mère, traitement en cours, signes échographiques éventuels
 - ✓ Attestation de consultation préalable : complétée et signée par le médecin préleveur
 - ✓ Formulaire de consentement de la femme enceinte
- *Modalités de prélèvement* et d'acheminement au laboratoire
 - ✓ 2 flacons stériles contenant chacun 10 ml de liquide amniotique
 - ✓ Le liquide amniotique doit parvenir au plus vite au laboratoire, si possible dans les 4 heures qui suivent le prélèvement
- *Techniques biologiques*
 - ✓ 1^{er} flacon : Recherche du génome de *Toxoplasma gondii* par PCR et détection de 2 séquences sur le gène B1 de *Toxoplasma gondii*
 - ✓ 2^{ème} flacon : Inoculation intrapéritonéale à un lot de souris
- *Délais de réponse des analyses biologiques*
 - ✓ PCR au CHU d'Angers : série hebdomadaire. Un premier résultat est rendu le mardi après-midi pour tout prélèvement parvenu au laboratoire au plus tard le lundi en début d'après-midi.
 - ✓ PCR au CHU de Nantes : tous les jours de la semaine, du lundi au vendredi. Le délai de rendu de résultat est actuellement de 3 jours ouvrables (délai maximum).

- ✓ Inoculation à la souris : Prélèvement sanguin à J21 et J42 : recherche d'anticorps sériques par ADHS. Surveillance des souris pour diagnostic direct si elles développent de l'ascite (recherche de toxoplasmes en microscopie optique dans l'ascite).

C. Diagnostic néonatal de toxoplasmose congénitale

1. Indications :

- Nouveau-né dont la mère a fait une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse quelle que soit la date de la séroconversion (y compris les séroconversions péri-conceptionnelles) et quel que soit le résultat du diagnostic biologique prénatal.
- Nouveau-né dont la mère, séronégative vis-à-vis de la toxoplasmose pendant la grossesse, s'est positivée (contrôle effectué à l'accouchement).

2. Prélèvements et techniques

- Bilan à l'accouchement
 - ✓ *Sang* de la mère à l'accouchement (*5 ml sur tube sec*)
Sérologie : IgG (MEIA), IgM (ISAGA), IgA (IC-Agg) (échantillon utilisé pour immunoblot / sang enfant J4).
 - ✓ *Placenta*
Inoculation à la souris : recueillir la totalité du placenta et des membranes (et au minimum 200g), dans un seau propre, hermétique, sans conservateur (Bouin, formol), puis transmettre au plus vite au laboratoire (avant transmission, conserver à 4°C mais ne pas congeler).
 - ✓ *Sang de cordon* (non prélevé au CH Le Mans pour raisons techniques) (*3 ml sur tube sec sans gel*)
Sérologie : IgG (MEIA), IgM (ISAGA), IgA (IC-Agg). Inoculation à la souris à partir du caillot.

Lors de l'accouchement, il est indispensable d'adresser rapidement ces prélèvements au laboratoire. Pour des raisons pratiques, la recherche du parasite sur le placenta est transmise par les Laboratoires des CHU d'Angers et CH Le Mans au Laboratoire de Parasitologie-Mycoologie du CHU de Nantes.
- Bilan à la période néonatale
 - ✓ *Sang* de l'enfant prélevé entre J4 et J10 (*3 ml sur tube sec*)
Sérologie : IgG (MEIA), IgM (ISAGA), IgA (IC-Agg), profils immunologiques comparés (PIC) mère-enfant par immunoblot
Au CH Le Mans, l'immunoblot est remplacé par une détermination de la charge immunitaire : l'analyse est pratiquée par le Laboratoire de l'Institut de Puériculture de Paris auquel les prélèvements sont adressés.
 - ✓ LCR de l'enfant (en cas d'indication spécifique : signe d'appel neurologique) (*flacon stérile*)
Biochimie + Parasitologie (PCR)

D. Surveillance de l'enfant

1. Indications

- Enfant né de mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse : surveillance minimale d'un an.
- Enfant ayant présenté des signes biologiques de toxoplasmose congénitale (même si la toxoplasmose est infraclinique) ; surveillance au delà de la première année.

2. Surveillance sérologique

- Fréquence
 - ✓ une sérologie de contrôle entre J15 et 2 mois
 - ✓ contrôles sérologiques à 3, 6, 9 mois et à 1 an (rythme calqué sur celui des consultations). Il est capital de surveiller l'enfant jusqu'à négativation complète de la sérologie pour affirmer qu'il n'a pas été contaminé.
- Techniques
 - ✓ Sang de l'enfant (3 ml sur tube sec)Sérologie : dosage systématique des 3 isotypes à l'aide de techniques adaptées au contexte de l'enfant :
 - IgG (MEIA) avec reprise systématique du sérum antérieur,
 - IgM (ISAGA),
 - IgA (IC-Agg).Ces critères imposent que la surveillance sérologique de l'enfant soit réalisée dans le même laboratoire capable, en outre, de mettre en œuvre les techniques sérologiques appropriées. Au CH Le Mans : dosage de 2 isotypes (IgG et IgM) au laboratoire + envoi du sérum à l'Institut de Puériculture de Paris pour détermination de la charge immunitaire jusqu'à négativation des sérologies.
- Sérothèque : conservation à – 80°C de tous les sérums de ces enfants

3. Interprétation des résultats d'analyses

Pour permettre une interprétation optimale des résultats des analyses biologiques, il est important que le biologiste dispose de la totalité des informations cliniques et paracliniques. Il est donc souhaitable que les *conclusions des examens* cliniques, radiologiques et ophtalmologiques soient communiquées régulièrement au laboratoire qui assure le suivi biologique de l'enfant.

IV. Séroconversion maternelle toxoplasmique per-gravidique²

A. Objectifs

- Prise en charge obstétricale d'une séroconversion maternelle toxoplasmique per gravidique.

B. Domaine d'application

- Toutes les femmes dont le statut sérologique toxoplasmique est négatif en début de grossesse.

C. Destinataires

- Personnel médical du service de gynécologie obstétrique : gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, internes, échographistes

D. Indications

1. Séroconversion péri-conceptionnelle

La période péri-conceptionnelle s'étend de 1 mois avant la conception supposée jusqu'à 15 jours après. En cas de séro-conversion :

- Instaurer un traitement par Spiramycine : 9 M UI/j
- Surveillance échographique mensuelle
 - ✓ Si apparition de signe d'appel échographique :
 - amniocentèse à un AG \geq 18 SA : PCR et inoculation à la souris
 - IRM cérébrale fœtale à 32 SA
- Bilan maternel à l'accouchement
- Bilan de l'enfant en période néonatale

2. Séroconversion maternelle du 1^{er} et 2^{ème} trimestre (→ 26 SA)

- Traitement initial précoce par Spiramycine
- Surveillance échographique mensuelle
- Amniocentèse terme \geq 18 SA et 4 SA après la datation de la séroconversion
 - ✓ Si PCR négative : poursuite de la surveillance échographique + Spiramycine
 - ✓ Si PCR positive : traitement par pyriméthamine et sulfadiazine en cure discontinue (voir chapitre V)
- IRM cérébrale fœtale
 - ✓ Sur signe d'appel échographique
 - ✓ Si PCR positive
- Bilan maternel à l'accouchement
- Bilan de l'enfant en période néonatale

² Auteurs : F. BICQUARD, C. SALONNE, B. CIMON, J. GUITTET

3. Séroconversion maternelle à partir de 26 SA

- Surveillance échographique mensuelle
- Traitement par pyriméthamine et sulfadiazine selon protocole (chapitre V)
- Bilan à l'accouchement
- Bilan néonatal et suivi post-natal prolongé de l'enfant
- IRM cérébrale fœtale sur signe d'appel échographique

4. Bilan à l'accouchement

- A la mère
 - ✓ Sang : 5 ml sur tube sec : marqueurs sérologiques (IgG, IgM, IgA) et western blot. Pour le western-blot, le sang de la mère prélevé à l'accouchement est analysé comparativement au sang de l'enfant prélevé entre J4 et J10
- Sang du cordon
 - ✓ 3 ml sur tube sec sans gel. Marqueurs sérologiques (IgG, IgM, IgA)
- Placenta :
 - ✓ frais, conservé à 4°C : recueillir la totalité du placenta et des membranes, au minimum 200g, dans un seau propre, hermétique, sans conservateur (Bouin, formol), puis transmettre au plus vite au laboratoire. Avant transmission, conserver à 4°C mais ne pas congeler
 - ✓ Transport en Parasitologie dans les 24H
 - ✓ Inoculation à la souris.

5. Prescription des traitements et surveillance

- Spiramycine : Rovamycine® 3M UI cp pelliculé : 3/j
- Pyriméthamine et sulfadiazine : Malocide® 50 mg cp : 1/j et Adiazine® 500 mg cp : 6/j
 - ✓ Cure discontinue de 4 semaines en alternance avec 2 semaines de Rovamycine®
- Acide folinique, soit :
 - ✓ Lederfoline® solution buvable à 50 mg : 1/semaine (non remboursé)
 - ✓ Folinoral® gél 25 mg : 2/semaine (remboursé)
- Surveillance NFS, plaquettes : 1/semaine. Risque de pancytopenie

E. Evaluation

- Bilan annuel en fonction de l'évolution des données acquises de la science.

V. Prise en charge du nouveau-né en cas de séro-conversion toxoplasmique pendant la grossesse³

A. Les prélèvements

1. Le placenta

- Recueillir la totalité du placenta et des membranes dans un seau propre, hermétique, sans conservateur, notamment pas de Bouin.
- Transmettre au plus vite au laboratoire de Parasitologie (moins de 24 H).
- Avant transmission, conserver à + 4 °C (ne pas congeler).

2. **Sang du cordon** : 3 ml sur tube sec pour sérologie

3. **Sang de la mère** : 5 ml sur tube sec pour sérologie

4. **Sang de l'enfant prélèvement entre J4 et J10** : 3 ml sur tube sec pour sérologie

5. **Ponction lombaire à J2 - J3** (à ne plus faire systématiquement, c.f. infra) : 1 tube pour chimie LCR

B. Les autres examens complémentaires

- Sérologie sang de la mère et sang de cordon : IgG - IgM – IgA,
- Nouvelle sérologie enfant (avec Western blot) + NGFS – plaquettes entre J4 et J10,
- Placenta pour une inoculation à la souris,
- Fond d'œil,
- Radiographie du crâne,
- Echographie transfontanellaire,
- Scanner cérébral en cas de chorio-rétinite,
- Ponction lombaire seulement si chorio-rétinite ou calcifications cérébrales pour une recherche d'hyperprotéinorachie.

C. Modalités du traitement

Deux modalités sont proposées :

1. Malocid® et Adiazine®

- Pyriméthamine = Malocid® : comprimé à 50 mg
 - ✓ 1 mg/kg/j tous les 3 ou 4 jours⁴ (ex : 12 mg tous les 4 jours pour NN de 3 kg)
- Sulfadiazine = Adiazine® : comprimé à 500mg
 - ✓ 75 à 100 mg/Kg/j tous les jours, en deux prises

³ Auteur : J. GUITTET

⁴ Une équipe propose une prise tous les jours pour éviter les oublis (mêmes doses au total)

➤ Acide folinique

- ✓ Folate de Calcium Dakota® (remboursé 100% pharmacie CHU) : ampoule forme injectable de 5 et 25 mg à donner per os
- ✓ Folinoral® ou Osfolate® (remboursé 65% en officine : gélules de 5 et 25 mg)
- ✓ Posologie :
 - 10 mg tous les 3 à 4 jours si poids inférieur à 5 kg
 - 25 mg tous les 3 à 4 jours si poids supérieur à 5 kg

2. Fansidar®

- 1 cp = 25 mg de Pyriméthamine + 500 mg de Sulfadoxine
- ✓ 1 cp/20 kg
 - ✓ 1 prise tous les 10 jours
 - ✓ associé à Folate de calcium® ou Osfolate® ou Folinoral®
10 à 25 mg tous les 10 jours

3. Corticothérapie

- Célestène® : 10 gouttes/kg/jour pendant un mois à dose dégressive
- ✓ Indication : protéinorachie > 1,5 gr/l, chorio-rétinite oedémateuse évolutive

4. Surveillance des effets secondaires

- Hématologiques

- Ils surviennent par effet anti-folique de la pyriméthamine. Il s'agit essentiellement d'une neutropénie (fréquence de 50 %), favorisée par une infection virale et le traitement par Bactrim®, toujours réversible.

➤ Dépistage : faire NGFS + plaquettes

- ✓ tous les 8 - 15 jours si Malocid® - Adiazine®
- ✓ tous les mois si Fansidar®

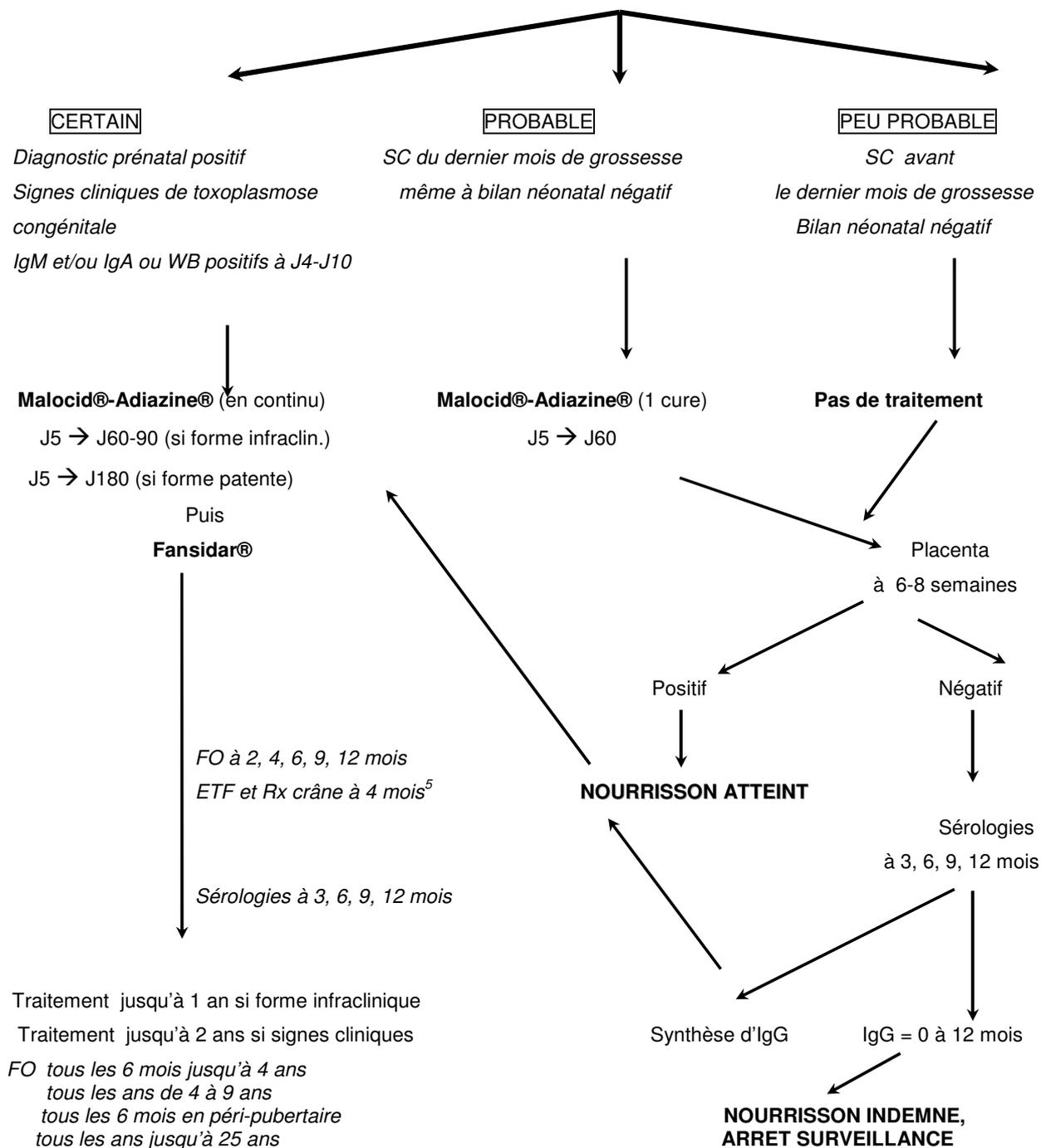
➤ Prise en charge

- ✓ Neutrophiles entre 750 à 1000/mm³ (µL) : continuer traitement antiparasitaire et 10 mg par jour Folate de calcium® ou Folinoral®
- ✓ Neutrophiles < 750 /mm³ : arrêter traitement antiparasitaire et 10 à 25 mg par jour Folate de calcium® ou Folinoral® pendant 8 jours. Reprendre traitement quand neutrophiles > 1000 /mm³.
- ✓ Attention au déficit en G6PD si origine ethnique en faveur.

- Dermatologiques

- Effets en lien avec les sulfamides.
- Toxidermie : syndrome de Stevens – Johnson (Adiazine®) ou syndrome de Lyell (Fansidar®).

DIAGNOSTIC DE TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE DU NOUVEAU-NE



⁵ A discuter, pour une équipe, si l'enfant n'est pas symptomatique

VI. Recommandations d'hygiène générale chez la femme enceinte⁶

Ces recommandations s'appliquent également dans la prévention d'autres risques infectieux (*Listeriose*)

Recommandations indispensables		Précisions
Hygiène personnelle	Se laver les mains : - surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné, - avant chaque repas.	Brossage des ongles recommandé.
Hygiène domestique	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.	Faire particulièrement attention aux jeunes chats, surtout s'ils chassent, et aux chats errants.
Hygiène alimentaire	Bien cuire tout type de viande (y compris la volaille et le gibier). En pratique, une viande bien cuite a un aspect extérieur doré, voire marron, avec un centre rose très clair, presque beige et ne laisse échapper aucun jus rosé. Lors de la préparation des repas, laver à grande eau les légumes et les plantes aromatiques, surtout s'ils sont terreux et consommés crus.	Une viande bien cuite correspond à une température à cœur comprise entre 68 et 72 °C. Eviter la cuisson des viandes au four à micro-ondes.
	Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail.	Précautions particulièrement renforcées pour les végétaux constamment souillés par de la terre et consommés crus; radis, salade, fraises, champignons.
Recommandations complémentaires		
Congélation	La congélation des denrées d'origine animale à des températures inférieures à -18°C (surgélation) permet la destruction des kystes, et peut être proposée comme recommandation complémentaire de prévention.	
Repas en dehors du domicile	Ne consommer de viande que bien cuite. Eviter les crudités. Préférer les légumes cuits.	
Autres recommandations (relevant de la précaution)		
Aliments déconseillés	Lait de chèvre cru.	
	Viande marinée, saumurée ou fumée.	Risque exceptionnel mais avéré.
	Huîtres, moules et autres mollusques consommés crus.	Risque potentiel. Risque hypothétique à confirmer.

⁶ AFFSA. Décembre 2005. Tableau 44 – page 259

	Diagnostic, prévention et traitement de la toxoplasmose congénitale
---	--

I. Objet

La découverte d'une primo-infection ou séroconversion toxoplasmique chez une femme enceinte, à l'occasion du dépistage sérologique mensuel, doit faire craindre la possibilité de survenue d'une infection fœtale. Le but de cette procédure est de décrire les modalités de surveillance et de diagnostic, ainsi que les mesures préventives et curatives de la toxoplasmose congénitale.

II. Secteurs et professionnels concernés

Selon les recommandations de l'HAS, en cas de séroconversion, la femme devra être orientée, dans les plus brefs délais, vers un centre clinique de référence présentant une expertise connue dans le domaine de la toxoplasmose congénitale. Pour l'arc alpin, le centre d'expertise est :

le Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, CS10 217, 38043 GRENOBLE Cedex 09:

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Institut de Biologie et Pathologie :
Tel. 04 76 76 54 90, Fax. 04 76 76 52 28

HFricke-Hidalgo@chu-grenoble.fr
MPBrenierPinchart@chu-grenoble.fr
CGarnaud@chu-grenoble.fr
Hpelloux@chu-grenoble.fr

Gynécologie Obstétrique, Hôpital Couple-Enfant
Tel. 04 76 76 54 10, Fax. 04 76 76 59 45
cthong-vanh@chu-grenoble.fr

Pédiatrie, Hôpital Couple-Enfant
Tel. 04 76 76 54 69 Fax. 04 76 76 58 30
CBost-Bru@chu-grenoble.fr,
CEpiard@chu-grenoble.fr

Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), Hôpital Couple-Enfant
Tel. 04 76 76 54 82, Fax. 04 76 76 88 50
djean@chu-grenoble.fr

Pharmacie
Tel. 04 76 76 54 97
LForoni@chu-grenoble.fr
CChapuis@chu-grenoble.fr

III. Contenu

1 Absence d'immunité chez une femme enceinte

1.1 Pendant la grossesse

- Suivi sérologique tous les mois.
- Information de la mère sur les mesures préventives (voir fiche de recommandations).

1.2 A l'accouchement

- Contrôle sérologique de la mère **à l'accouchement et 1 mois après.**

2 Séroconversion chez une femme enceinte

2.1 Contamination toxoplasmique : périconceptionnelle à 6 SA

- Traitement par Spiramycine (**Rovamycine**[®]) (3g/j ou 9MUI/j en 3 prises) jusqu'à l'accouchement.
- Echographies toutes les 5 semaines (7, **12**, 17, **22**, 27, **32**, 37 SA) à la recherche de signe d'atteinte cérébrale, notamment calcifications intracrâniennes, ou de fœtopathie.

2.2 Contamination toxoplasmique : après 6 SA et avant 36 SA

- Traitement par Spiramycine (**Rovamycine**[®]) (3g/j ou 9MUI/j en 3 prises).
- Echographies toutes les 5 semaines (7, **12**, 17, **22**, 27, **32**, 37 SA)
- Amniocentèse (20 à 40 ml)

A partir de 18 SA jusqu'à 38 SA.

1 mois minimum après la date présumée de la contamination maternelle.

La date de l'amniocentèse est également discutée en fonction de la date du terme et du risque de rupture des membranes.

Sa réalisation nécessite le consentement de la patiente et une attestation d'information par le prescripteur.

Dans le liquide amniotique : recherche d'ADN toxoplasmique par **PCR** (résultat en moins d'une semaine) et de toxoplasmes par **inoculation aux souris** (résultat en 6 semaines).

. Absence de toxoplasme ou d'ADN toxoplasmique dans le liquide amniotique

* Traitement par Spiramycine (**Rovamycine**[®]) (3g/j ou 9MUI/j en 3 prises) jusqu'à l'accouchement

* Echographies toutes les 5 semaines (**12, 17, 22, 27, 32, 37 SA**).

. Présence de toxoplasmes ou d'ADN toxoplasmique dans le liquide amniotique

Traitement par l'association Pyriméthamine–Sulfadiazine

Pyriméthamine (Malocide[®]) 1 comprimé/jour (soit 50mg/j) en 1 prise
 + **Sulfadiazine (Adiazine**[®]) 6 comprimés/jour (soit 3g/j) en 3 prises
 + **Folinate de calcium : Folinoral**[®] gélule 5 ou 25 mg ou **Lederfoline**[®] cp 5, 15 ou 25 mg (50 à 75 mg/semaine)

Ou

Traitement par l'association Pyriméthamine–Sulfadoxine (gélules à faire préparer)

Pyriméthamine 50 mg tous les 10 jours
Sulfadoxine 1g tous les 10 jours en une prise
 + **Folinate de calcium : Folinoral**[®] gélule 5 ou 25 mg ou **Lederfoline**[®] cp 5, 15 ou 25 mg (50 à 75 mg/semaine)

Surveillance du traitement :

- S'assurer de l'absence de déficit en G6PD avant traitement
- **Une numération – formule sanguine et le dosage des transaminases seront réalisés à J0 et une NFS tous les 15 jours pendant la période du traitement.**
 En cas de neutropénie, arrêter le traitement anti-toxoplasmique et poursuivre l'administration de Folinate de Calcium. Contrôler la NFS 15 jours plus tard et reprendre le traitement en fonction du taux des polynucléaires.
- Assurer une diurèse alcaline abondante (eau de Vichy Célestins ou Vichy Saint-Yorre).
- Dans le cas de manifestations allergiques cutanées graves, arrêt immédiat et définitif du traitement

* Echographies toutes les 5 semaines (**12, 17, 22, 27, 32, 37 SA**).

2.3 Contamination toxoplasmique : après 36 SA

Trois possibilités sont discutées :

1- Réalisation d'un diagnostic prénatal (voir ci-dessus la conduite à tenir selon les résultats de l'amniocentèse).

2- Traitement anti-toxoplasmique **par l'association Pyriméthamine–Sulfadiazine**

Pyriméthamine (Malocide[®]) 1 comprimé/jour (soit 50mg/j) en 1 prise

Sulfadiazine (Adiazine®) 6 comprimés/jour (soit 3g/j) en 3 prises
 + **Folate de calcium : Folinoral®** gélule 25 mg ou **Lederfoline®** cp 15 ou 25 mg (50 à 75 mg/semaine)

Ou

Traitement par l'association Pyriméthamine–Sulfadoxine (gélules à faire préparer)

Pyriméthamine 50 mg tous les 10 jours
Sulfadoxine 1g tous les 10 jours en une prise
 + **Folate de calcium : Folinoral®** gélule 5 ou 25 mg ou **Lederfoline®** cp 5, 15 ou 25 mg (50 à 75 mg/semaine)

Surveillance du traitement :

- S'assurer de l'absence de déficit en G6PD avant traitement
- **Une numération – formule sanguine et le dosage des transaminases seront réalisés à J0 et une NFS tous les 15 jours pendant la période du traitement.**
 En cas de neutropénie, arrêter le traitement anti-toxoplasmique et poursuivre l'administration de Folate de Calcium. Contrôler la NFS 15 jours plus tard et reprendre le traitement en fonction du taux des polynucléaires.
- Assurer une diurèse alcaline abondante (eau de Vichy Célestins ou Vichy Saint-Yorre).
- Dans le cas de manifestations allergiques cutanées graves, arrêt immédiat et définitif du traitement.

3- Déclenchement de l'accouchement si les conditions obstétricales et la maturité fœtale le permettent.

2.4 En présence d'anomalies échographiques (avec dilatation ventriculaire et/ou calcifications hépatiques, ascite...)

- IRM cérébrale anténatale

* Possibilité d'IMG (interruption médicale de grossesse) à discuter dans le cadre du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Sur les produits de l'IMG (cerveau, foie, ascite), **recherche de toxoplasmes par PCR et inoculation à la souris.**

* ou si l'IMG n'est pas réalisée, traitement par l'association Pyriméthamine–Sulfadiazine ou Pyriméthamine-Sulfadoxine selon les modalités ci-dessus.

3 Diagnostic néonatal, suivi et traitement des enfants suspects de toxoplasmose congénitale

Tout nouveau-né dont la mère a été infectée pendant la grossesse ou en période péri-conceptionnelle par *Toxoplasma gondii* doit bénéficier d'un diagnostic néonatal.

Des cas particuliers de femmes avec immunodépression sévère nécessitent aussi un diagnostic néonatal même lors d'une infection toxoplasmique avant la grossesse.

3.1 A la naissance

Bilan biologique

Pour la recherche d'arguments biologiques en faveur d'une toxoplasmose congénitale (présence d'IgM, d'IgA, d'Ig néosynthétisées, augmentation des IgG dans le sang de l'enfant, présence d'ADN ou de toxoplasmes dans le placenta)

* Sang du cordon

* Sang de la mère à l'accouchement

* Sang de l'enfant le jour de sortie de la maternité

pour la détection des IgM (ELISA-Vidas, ELISA-Architect, ISAGA), IgG (ELISA-Vidas, ELISA-Architect), IgA (ISAGA), Ig néosynthétisées (Western blot)

* placenta (200 g minimum dans pot stérile étanche, conservé à +4°C et délai de transport : < 48h) pour recherche d'ADN toxoplasmique (PCR) et de toxoplasmes (inoculation aux souris exceptée pour les séroconversions périconceptionnelles).

Si le diagnostic prénatal était positif par la méthode d'inoculation aux souris, la recherche de toxoplasmes dans le placenta est inutile.

Bilan clinique et neurologique

* Mesure du périmètre crânien

* Fond d'œil

* Echographie transfontanellaire

Décision thérapeutique

* Absence d'argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale

Pas de traitement, mais suivi sérologique systématique et information précise du médecin de famille.

* Présence d'arguments clinico-biologiques en faveur d'une toxoplasmose congénitale

Traitement anti-toxoplasmique pendant 1 an par l'association **Pyriméthamine–Sulfadiazine** (gélules à faire préparer)

Pyriméthamine (Malocide®) 1 mg/kg/j, en une prise pendant 2 mois,

puis 0,5 mg/kg/j pendant 10 mois

Adiazine® (Sulfadiazine) 100 mg/kg/j en 2 prises (matin et soir)

+ **Folinate de calcium : Folinoral®** gélule 25 ou **Lederfoline®** cp 25 mg (50 mg en 2 prises de 25mg /semaine)

Ou

Traitement anti-toxoplasmique pendant 1 an par l'association **Pyriméthamine–Sulfadoxine** (gélules à faire préparer)

Pyriméthamine 1,25 mg/kg tous les 10 jours

Sulfadoxine 25 mg/kg tous les 10 jours

+ **Folinate de calcium : Folinoral®** gélule 25 ou **Lederfoline®** cp 25 mg (50 mg en 2 prises de 25mg /semaine)

Surveillance du traitement :

➤ S'assurer de l'absence de déficit en G6PD avant traitement (selon origine ethnique et de la notion d'un ictère en période néonatale)

➤ **Une numération – formule sanguine et le dosage des transaminases seront réalisés à J0 et une NFS à J15, J30, M1 puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement.**

En cas de neutropénie ($PNN < 800/mm^3$), arrêter le traitement anti-toxoplasmique et poursuivre l'administration de Folinate de Calcium. Contrôler la NFS 15 jours plus tard et reprendre le traitement en fonction du taux des polynucléaires ($PNN > 800/mm^3$).

➤ Dans le cas de manifestations allergiques cutanées graves, arrêt immédiat et définitif du traitement.

3.2 Poursuite du suivi de l'enfant

* *Absence d'argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale*

Bilan biologique

* Sang de l'enfant à 1 mois puis tous les 2 mois jusqu'à négativation des taux d'IgG confirmée sur une dernière sérologie 1 mois plus tard.

Sérologie (ELISA-Vidas, ELISA-Architect, ISAGA) et **Western blot** (uniquement à 1 et 3 mois).

* 2 sérologies négatives à 2 mois d'intervalle : arrêt des contrôles sérologiques

= Absence de toxoplasmose congénitale.

Bilan ophtalmologique

Pas de fond d'œil en dehors de celui à la naissance.

Décision thérapeutique

Pas de traitement.

* Présence d'argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale

Bilan biologique

* Sang de l'enfant à 1 mois puis tous les 2 mois jusqu'à 1 an, puis à 18 mois et 2 ans.

Sérologie (ELISA-Vidas, ELISA-Architect, ISAGA) et **Western blot** (uniquement à 1 et 3 mois).

Bilan ophtalmologique

* Fond d'œil tous les 3 mois pendant l'année de traitement puis à 18 mois et à 2 ans, puis 1 fois par an jusqu'à la fin de la puberté.

Décision thérapeutique

* Poursuite du traitement anti-toxoplasmique pendant 12 mois.

Remarque

Si **rebond sérologique sur le contrôle réalisé à 18 mois**, refaire un fond d'œil.

Reprise du traitement **seulement** devant l'apparition de signes cliniques.

PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

Recommandations du Groupe Toxoplasmose du CHU de Reims – Coordonnateur : Pr. I. Villena

1. TOXOPLASMOSE EN COURS DE GROSSESSE

CRITERES IMMUNOLOGIQUES

Une séroconversion toxoplasmique se définit par l'apparition d'anticorps IgG anti-toxoplasmiques avec sérologie antérieure négative.

Pour toute suspicion de toxoplasmose en cours de grossesse, il est recommandé de faire étudier les sérologies par un laboratoire disposant de techniques performantes pour estimer la date de contamination par rapport à la date de conception. Les laboratoires de Parasitologie de CHU membres du CNR de la toxoplasmose sont référents dans le domaine.

PRISE EN CHARGE

- Thérapeutique : **Spiramycine** (Rovamycine®) **9 Millions U/J** jusqu'au résultat d'amniocentèse.
- **Amniocentèse** réalisable après 18 semaines d'aménorrhée, avec délai minimum de quatre semaines après l'infection, **en concertation avec le laboratoire de Parasitologie référent**.
- **Echographies de morphologie fœtale** au minimum **mensuelles**. Informations, conseils, avis sur la surveillance échographique : contacter le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) dont votre centre dépend.

RESULTATS ET CONSEQUENCES

- **Résultats d'amniocentèse négatifs, échographies normales** : maintien de la **spiramycine** jusque l'accouchement
- **Diagnostic prénatal positif** (biologie et/ou échographie) : Informations, conseils, avis : contacter le CPDPN dont votre centre dépend.
 - ⇒ **Arrêt de la spiramycine, substituée** par :

Malocide®	Pyriméthamine	50 mg / jour en une prise
Adiazine®	Sulfadiazine	3 g / jour en trois prises
Folinoral® ou Lederfoline®	Acide folinique	50 mg par semaine en débutant le jour du traitement

- S'assurer de l'absence de déficit en G6PD avant traitement
- Contrôler la NFS à J0 et J15, puis tous les 15 jours pendant la période du traitement
- En cas de neutropénie (PN < 800 /mm³), arrêter le traitement anti-toxoplasmique et poursuivre l'administration d'acide folinique. Contrôler 15 jours plus tard.
- Reprendre le traitement lorsque les PN sont > 800 / mm³.
- Dans le cas de manifestations allergiques cutanées graves, arrêt immédiat et définitif du traitement

- ⇒ **Echographies de morphologie fœtale** tous les 15-21 jours + avis CPDPN

En cas d'IMG ou de mort fœtale in utero, si consentement des parents, la recherche de toxoplasmes sur les produits d'avortement et/ou fœtus peut être effectuée au laboratoire de Parasitologie.

2. BILAN A L'ACCOUCHEMENT

PRELEVEMENTS A REALISER (joindre à ces prélèvements la prescription médicale correspondante)

- Placenta (voir consignes page 3)
- Sang maternel : 10 ml sur tube sec (pour étude immunologique).
- Sang de cordon : 5 ml sur tube sec (pour étude immunologique).
- Sang de cordon : 5 ml sur EDTA (pour amplification génique)
- Sang de l'enfant : 2 ml sur tube sec (pour étude immunologique).

3. SURVEILLANCE PEDIATRIQUE de tout enfant issu d'une grossesse à risque toxoplasmique

PAS D'ARGUMENT DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE

- **Abstention thérapeutique** sous couvert d'une surveillance bioclinique adéquate : contrôle du fond d'œil et suivi sérologique à 1, 2 et 3 mois puis 6, 9 et 12 mois.

**SI L'ATTEINTE CONGENITALE EST DEMONTREE AU COURS DE LA SURVEILLANCE,
INTRODUCTION DE L'ENFANT DANS LE SCHEMA THERAPEUTIQUE CI-DESSOUS.**

ENFANTS ATTEINTS DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE

- **Thérapeutique** : que le diagnostic ait été porté en période anténatale ou après la naissance, le traitement curatif postnatal, reposant sur une association pyriméthamine + sulfamides prescrit pour une durée de 12 mois, est le suivant :

Malocide®	Pyriméthamine	1 mg / kg / jour en 1 prise pendant 2 mois, puis 0,5 mg/kg / jour les 10 mois suivants
Adiazine®	Sulfadiazine	100 mg / kg /jour en 2 à 3 prises
Folinoral® ou Lederfoline®	Acide folinique	50 mg en 2 prises de 25 mg par semaine et en débutant le jour du traitement

- ⇒ S'assurer de l'absence de déficit en G6PD avant traitement.
- ⇒ Contrôler la NFS à J0 et J15, puis tous les 15 jours pendant la période du traitement intensif puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement.
- ⇒ En cas de neutropénie (PN < 800 /mm³), arrêter le traitement anti-toxoplasmique et poursuivre l'administration d'acide folinique. Contrôler 15 jours plus tard.
- ⇒ Reprendre le traitement lorsque les PN sont > 800 / mm³.
- ⇒ Dans le cas de manifestations allergiques cutanées graves, arrêt immédiat et définitif du traitement.

NB : Des négativations transitoires de la sérologie peuvent survenir sous traitement : ne pas en tenir compte et ne pas interrompre le traitement.

- **Assurer une surveillance clinique, ophtalmologique et sérologique à 1, 2, 3 mois puis tous les 3 mois pendant la durée du traitement.**
 - **Après l'arrêt du traitement** : poursuivre la **surveillance clinique et ophtalmologique**
 - ⇒ Tous les 3 mois pendant la deuxième année
 - ⇒ Tous les 6 mois pendant la troisième année
 - ⇒ Puis tous les ans
 - ⇒ Ne traiter qu'en cas de mise en évidence de lésions actives ou de récives à l'examen du fond d'œil. Dans ce cas, reprendre un traitement pendant 3 mois et contrôler la cicatrisation des lésions.
- NB : un rebond sérologique sans manifestation oculaire associée ne justifie pas la reprise du traitement.

**CONSIGNES de TRANSMISSION d'un PLACENTA pour INOCULATION à la SOURIS
en vue du DIAGNOSTIC de TOXOPLASMOSE CONGENITALE**

Attention : Ne pas mettre de formol !

1° Prévenir le Laboratoire de Parasitologie du CHU de Reims (03.26.78.42.20) de l'envoi du placenta.

2° Dans un récipient à usage unique, rigide, incassable et fermant hermétiquement (type seau pour pièce anatomique),

- introduire le **placenta entier**.
- le **recouvrir** d'une solution de 500 mL de **sérum physiologique stérile** additionné de 1 flacon de **pénicilline 5 M UI** (ou à défaut ampicilline) et 1 ampoule de **gentamicine 10 mg** (ou équivalent) .
- **Coller sur le récipient une étiquette d'identification de la patiente** (Nom, prénom, nom de naissance, date de naissance, date du prélèvement).

Le placenta ainsi conditionné **doit être expédié sans délai*** au **Laboratoire de Parasitologie du CHU de Reims, accompagné d'une prescription** médicale signée (demande de recherche de toxoplasmes par inoculation à la souris), les conditions d'**emballage** devant par ailleurs **respecter la réglementation** en vigueur (rappel dans l'encadré ci-dessous).

** En cas d'impossibilité d'expédition immédiate (fin de semaine ou jour férié), le **placenta dûment conditionné doit être stocké à +4°C**, pendant **72 heures maximum**, et adressé au Laboratoire en **envoi urgent** [transport à température ambiante si acheminement possible dans les 24h, au-delà transport à +4°C recommandé].*

**EN CAS DE NON RESPECT DES CONDITIONS D'ACHEMINEMENT,
LE PLACENTA NE POURRA PAS ETRE TRAITE.**

Règles d'emballage

d'après le Guide pratique sur l'application du règlement relatif au transport des matières infectieuses.

Emballage, étiquetage et documents de transport : système du "triple emballage"

Ce système se compose de trois couches successives :

1° Récipient primaire. Il contient la matière; il doit être étanche (ne pas fuir) et étiqueté. Il est enveloppé de suffisamment de matériau absorbant pour pouvoir absorber tout le liquide s'il venait à se casser. Les récipients primaires peuvent contenir jusqu'à 500 ml chacun, le volume total du colis ne devant pas excéder 4 litres.

2° Emballage secondaire. Il s'agit d'un deuxième récipient résistant, étanche (ne fuyant pas), destiné à renfermer et à protéger le(s) récipient(s) primaire(s). Plusieurs récipients primaires enveloppés peuvent être mis dans un récipient secondaire. Il faut alors utiliser suffisamment de rembourrage pour caler les récipients primaires et de matériau absorbant pour absorber tout le liquide s'ils venaient à fuir ou se casser.

3° Un emballage extérieur. Le récipient secondaire (ainsi que les formulaires donnant des indications sur l'échantillon et les lettres) sont mis dans un emballage extérieur qui les protège contre les détériorations externes (chocs ou eau) pendant le transport.

L'étiquetage de l'emballage extérieur pour l'expédition d'échantillons de diagnostic doit comporter les éléments suivants : une plaque-étiquette avec les informations suivantes :

- > **nom, adresse et numéro de téléphone du destinataire**
- > **nom, adresse et numéro de téléphone de l'expéditeur**
- > **la déclaration suivante "Matière biologique de catégorie B - UN 3373", marquage :**

UN3373

Planification du transport : L'expéditeur a la responsabilité d'assurer, pour toutes les matières infectieuses et les échantillons de diagnostic, l'exactitude de la désignation, de l'emballage, de l'étiquetage et de la documentation.



Protocole régional de néonatalogie

Recommandations pour prise en charge du nouveau-né de mère ayant présenté une infection toxoplasmique en cours de grossesse

Version validée par la commission de travail des protocoles de néonatalogie le 29/01/15

Rédacteur : Dr B. ESCANDE, médecin coordinateur

Groupe de travail : C. BOLENDER (CH Haguenau), C. CAILLAUD (CH Saverne), E. CANDOLFI, D. FILISETTI & O. VILLARD (HUS – Laboratoire de parasitologie, Centre National de Référence de la Toxoplasmose), A. GRAAF (CH Saverne), M. JERNITE (CMCO, Cl Ste Anne), J. NAKLEH (CH Mulhouse), Z. MANSOUR (Cl Adassa), M. SIDLOVSKI (CH Haguenau), A. SAUER (Ophtalmologie, HUS), C. SPEEG-SCHATZ (Ophtalmologie, HUS).

Champ d'application

Ces recommandations concernent les nouveau-nés des établissements et maternités d'Alsace.

Les personnels concernés sont les pédiatres, sages-femmes des maternités, puéricultrices, infirmières, tous médecins et/ou sages-femmes intervenant en maternité auprès de nouveau-nés.

Population concernée et rappel épidémiologique

Tout nouveau-né d'une mère qui a fait une infection toxoplasmique pendant la grossesse ou dans le mois l'ayant précédée (vérifier les résultats sérologiques : apparition d'IgM puis d'IgG). Des cas rares de toxoplasmose congénitale ont été décrits dans les 6 mois après une infection toxoplasmique symptomatique chez femme alors qu'elle n'était pas encore enceinte. Pour les femmes séronégatives jusqu'à l'accouchement, s'assurer de contrôler le résultat de la sérologie effectuée en péripartum un mois après l'accouchement.

Le risque de contamination foetale augmente avec l'âge de la grossesse < 5 % au 1^{er} trimestre, 10-20 % au 2^{ème} trimestre et > 50% au 3^{ème} trimestre (90 % près du terme). Le taux global de transmission est de 29 %. Il est nul si la femme est immunisée avant la conception (hormis quelques cas rarissimes de réactivation chez les femmes immunodéprimées).

Forte diminution de la séroprévalence chez la femme enceinte depuis 50 ans en France (80 % dans les années 60, 43,8 % en 2003 ; elle est de 29 % en Alsace) ; cette séroprévalence augmente avec l'âge de la mère (31 % pour les moins de 20 ans ⇒ 58,2 % pour les plus de 39 ans).

Après une infection toxoplasmique en cours de grossesse, un traitement par Rovamycine® est mis en place et une amniocentèse pour PCR sur liquide amniotique est proposée 4 semaine plus tard (et après 18 SA). Le diagnostic de toxoplasmose congénitale (TC) en anténatal repose la positivité de la PCR, et/ou l'apparition de signes échographiques évocateurs (abcès et calcifications cérébrales, hydrocéphalie, microcéphalie, ascite...) ⇒ un traitement par Adiazine® et Malocide® est alors introduit chez la femme enceinte en fonction du terme.

Important+++ : PCR sur LA : spécificité : 100 %, sensibilité : 60-90 % selon les études.

En 2007, mise en place d'un système de surveillance épidémiologique de la toxoplasmose congénitale par un réseau de laboratoires en France (TOXOSURV), sous l'égide de l'InVS et du Centre

National de Référence de la toxoplasmose (recueil systématique et continu des cas de toxoplasmose congénitale)

- ⇒ **prévalence de la toxoplasmose congénitale en France en 2012 : 2,58/10 000 naissances (204 cas) (1,35/10 000 diagnostic à la naissance (130 cas (?)))**
- ⇒ **léthalité liée à la toxoplasmose congénitale : 6,4 % (12 IVG/IMG ou MFIU)**
- ⇒ **morbidité globale : 8,5 % (7 atteintes sévères, 15 TC symptomatiques à la naissance, 12 chorioretinites à la naissance)**

Conduite à tenir chez le nouveau-né

Quelle que soit la date de la séroconversion pendant la grossesse et quel que soit le résultat de l'amniocentèse, il est impératif de **faire un bilan complet à TOUS les nouveau-nés** (une amniocentèse négative en cours de grossesse n'exclut pas une toxoplasmose congénitale).

La pratique de ce bilan complet n'est jamais urgente (ETF, fond d'œil), à fortiori si l'enfant est cliniquement sain.

L'hospitalisation n'est pas systématique pour réaliser le bilan, même si le diagnostic de toxoplasmose congénital (TC) est certain ; l'hospitalisation ne s'impose qu'en cas de TC symptomatique (ce qui est rare).

- Examen clinique par un pédiatre (système nerveux, œil, abdomen).
- ETF, radiographie du crâne : recherche calcifications ou autre anomalie ± scanner, IRM.
- Fond d'œil : impératif, le plus tôt possible, en tous cas dans les 10 premiers jours : recherche d'une chorioretinite (ATTENTION : des hémorragies rétinienues néonatales peuvent rendre le diagnostic difficile).
- Ponction lombaire non indiquée sauf si suspicion d'atteinte neurologique ⇒ PCR sur LCR et albuminorachie.
- Adresser en au *Laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicale des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg** ou tout autre laboratoire réalisant les examens de biologie médicale recommandés** avec mention «**suspicion de toxoplasmose congénitale**»
 - Liquide amniotique (15 ml dans un récipient sec stérile étanche) : PCR Toxoplasma
 - Sang de la mère (5 ml sur tube SST) : sérologie toxoplasmose
 - Sang du cordon ou sang périphérique du nouveau-né :
 - Sérologie IgM (incluant la technique ISAGA) et IgG + Western Blot (1 ml sur tube SST)
 - PCR (5 ml sur EDTA) : PCR Toxoplasma

ETIQUETER SYSTEMATIQUEMENT LA FEUILLE DE DEMANDE DE L'ENFANT AVEC SA PROPRE IDENTITE MAIS INDIQUER AUSSI CELLE DE SA MERE (surtout si les deux ne portent pas le même nom de famille)

* **Adresse** : Laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicale, Plateau Technique de Microbiologie, Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 rue Koeberlé, 67000 Strasbourg. Tél. 03 69 55 03 33

** **Consulter la fiche spécifique « TOXOPLASMOSE** : sérologie : nouveau-né / enfant < 1 an » en indiquant « Toxoplasmose » dans le Guide des Examens de Laboratoire à l'adresse <http://www.chru-strasbourg.fr/gel>

NB :

- Western-Blot : profil comparatif IgG et IgM mère et enfant.
- Durant les jours fériés et week-end, les échantillons doivent être conservés au réfrigérateur à + 4°, le transport s'effectuant à +20°C.
- Les examens de PCR Toxoplasma dans le LA à la naissance, dans le sang du cordon ou dans le sang périphérique ainsi que le western-blot comparatif ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie. En conséquence, ils seront facturés à la mère en cas d'accouchement / consultation hors des HUS (PCR Toxoplasma : 129,60 € [cotation = 480 B Hors Nomenclature]; Western-blot 86,40 € [cotation = 320 B Hors Nomenclature) sauf si l'établissement où elle accouche / consulte accepte de prendre en charge ces coûts.

Traitement : indications

- **La TC est certaine** (diagnostic anténatal avec PCR positive) **ou très probable** (fœtus présentant des calcifications ou des abcès cérébraux, nouveau-né symptomatique dès la naissance [convulsions, hydrocéphalie, hypotonie...])
 ⇒ **Un traitement doit être débuté ou poursuivi** dès la naissance sans attendre les résultats du bilan néo-natal (Adiazine®, Malocide®)
- **Il n'y a pas d'argument formel pour une TC à la naissance** (PCR/LA négative en pré et néo-natal ; Western-Blots mère-enfant identique en IgG (et en IgM en cas de présence d'IgM chez l'enfant), examen clinique, ETF, fond d'œil : normaux ; IgM négatifs et IgA)
 ⇒ **l'enfant ne reçoit aucun traitement**, en particulier la Rovamycine® est inutile
 ⇒ **une surveillance clinique et biologique doit être mise en place** (cf. infra)

Traitement : modalités

Le traitement est débuté sur la base d'arguments cliniques et/ou paracliniques de TC. Le traitement de routine proposé en France est un traitement long (12 mois)

- **forme infraclinique ou patente modérée (< 3 calcifications + 1 foyer oculaire) :**

Un déconditionnement par le pharmacien est nécessaire (cp ⇒ gélules)

- ✓ Malocide® (Pyriméthamine) : 1 mg/kg/jour en 1 prise per os
 - ✓ Adiazine® (Sulfadiazine) : 80-100 mg/kg/jour en 2-3 prises per os
 - ✓ Ac. Folinique (Folinoral®) : 50 mg/semaine per os ou 5 mg/jour
- } pendant 2 mois ½

- ✓ Puis les 10 mois restant idem sauf diminution du Malocide® à 1 mg/kg 3 x/semaine (Lu-Me-Ve).

- **forme patente sévère (> 3 calcifications, > 1 foyer oculaire, signes neurologiques ±)**

Même traitement sauf Malocide® 1 mg/kg/jour pendant 6 mois puis allègement à 3x/semaine les 6 mois restant.

Discussion : Célestène® 0,125 mg/kg/jour pendant 1 mois si chorioretinite évolutive ou anomalie écho ou albuminorachie – LCR > 1,45 g/l..

- **Alternative possible** : traitement par **Fansidar®**. Ce traitement se présente sous forme d'un comprimé quadrisécable ; la posologie est de ¼ de cp pour 5 kg de poids à écraser et à donner en une prise tous les 10j avec un peu de lait (toujours associé à l'acide folinique). La régularité des prises /10 j est primordiale pour éviter une toxicité ou une inefficacité. La formulation du Fansidar® pose un problème de sécurité thérapeutique dans la mesure où la posologie n'est pas bien adaptée. Il peut être possible de négocier avec la pharmacie la réalisation d'un reconditionnement pour fabriquer des **gélules pour 1kg (sulfadoxine : 25 mg + pyriméthamine : 1,25 mg) et 5 kg (sulfadoxine : 125 mg + pyriméthamine : 6,25 mg)** afin de permettre une adaptation précise de la dose par rapport au poids de l'enfant.
- **Actuellement un essai thérapeutique national (étude TOSCANE) cherche à vérifier l'équivalence thérapeutique d'un traitement raccourci à 3 mois (réservé aux formes infracliniques ou modérées).**

Surveillance

● Surveillance du nouveau-né non traité :

Un premier RDV doit être pris 3 à 4 semaines après la sortie de maternité pour une évaluation clinique et un contrôle sérologique (Ig G et Ig M anti-toxoplasmose incluant la technique ISAGA). **ATTENTION** : il est hautement souhaitable de réaliser les sérologies dans le même laboratoire (ex. Laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicale / Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) pour le suivi car les techniques et les kits de dosage utilisés peuvent varier d'un laboratoire à l'autre, ce qui rend l'interprétation des résultats extrêmement difficile, voire impossible.

La surveillance sérologique est mensuelle et s'attachera à vérifier la diminution régulière (de moitié tous les mois) du titre des anticorps IgG (à priori d'origine maternelle) jusqu'à négativation des IgG spécifiques (en général vers 6-8 mois selon le taux initial) sans apparition d'IgM. Un dernier contrôle sérologique négatif à 3 mois d'intervalle infirme le diagnostic de TC.

Un fond d'œil à 4 ou 5 mois est souhaitable jusqu'à ce que le diagnostic soit infirmé.

Avertissement: en cas de **sortie précoce** du nouveau-né, avant le résultat de la sérologie initiale, pensez à lire le résultat dès obtention : un western blot avec profils d'IgG ou d'IgM différents, une PCR *Toxoplasma* positive dans le liquide amniotique ou dans le sang du cordon ou dans le sang périphérique du nouveau-né signifieraient un diagnostic de TC avec nécessité de convoquer l'enfant en urgence pour une prise en charge thérapeutique.

● Surveillance des nouveau-nés traités :

✓ NFS par 15 jours puis plus espacées si bonne tolérance.

Recherche neutropénie et thrombopénie.

Fenêtre thérapeutique de 10-15 jours si :
Neutropénie < 800/mm³
Plaquettes < 100 000/mm³

✓ Suivi au cours de la première année :

Clinique ; rendez-vous systématique à 1 mois pour synthèse diagnostic et thérapeutique.

Fond d'œil/3-4 mois

Il n'est pas nécessaire de suivre la sérologie des enfants traités. (Celle-ci peut d'ailleurs se négativer transitoirement en cours de traitement, sans remettre en cause le diagnostic de TC).

✓ Arrêt du traitement à 1 an

Un effet rebond sérologique et habituel après arrêt du traitement mais n'a aucune signification pathologique. Il est donc préférable de ne pas pratiquer de sérologie de contrôle, ce qui n'a que pour effet d'inquiéter inutilement les parents.

✓ Surveillance ultérieure

Clinique

Fond d'œil à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, puis 2 fois/an jusqu'à 4-5 ans puis 1 fois/an toute la vie. (*voir ordonnance type de mydriatique en annexe 1*)

Les familles doivent être éduquées à une surveillance des signes d'atteinte du champ visuel.

Références Bibliographiques

- Centre National de Référence de la Toxoplasmose : <http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr>
- ROMAND S, JACQUEMARD F, NOBRA R, THULLIEZ Ph. Toxoplasmose et grossesse. Mtp, 1998, 1 ; 481-88.
- Ferret N. Marty P. Lefichoux Y. Prise en charge clinique de la toxoplasmose congénitale. Arch Pediatr 2003 ; 10 (hors-série n°1) : 42-4.
- Garcia-Meric P. Franck J. Toxoplasmose congénitale. Perinatalogie 2007 ; 243-55.
- Filisetti D, Cocquerelle V, Pfaff A, Villard O, Candolfi E. Placental testing for Toxoplasma gondii is not useful to diagnose congenital toxoplasmosis. Pediatr Infect Dis J. 2010 Jul;29(7):665-7.



Nom:

Prénom :

Date de naissance:

Sexe : F M

ORDONNANCE

Tropicamide collyre:

Instiller une goutte toutes les dix minutes dans les deux yeux en commençant une heure avant le rendez-vous de fond d'œil.

A _____, le

Dr

Cachet et signature du prescripteur

BIBLIOGRAPHIE

1. Robert-Gangneux F, Darde M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 1 avr 2012;25(2):264-96.
2. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clin Microbiol Rev.* 4 janv 1998;11(2):267-99.
3. Joiner KA, Roos DS. Secretory traffic in the eukaryotic parasite *Toxoplasma gondii*: less is more. *J Cell Biol.* 13 mai 2002;157(4):557-63.
4. Joiner KA, Dubremetz JF. *Toxoplasma gondii*: a protozoan for the nineties. *Infect Immun.* 4 janv 1993;61(4):1169-72.
5. Baum J, Papenfuss AT, Baum B, Speed TP, Cowman AF. Regulation of apicomplexan actin-based motility. *Nat Rev Microbiol.* août 2006;4(8):621-8.
6. Céréde O, Dubremetz JF, Soète M, Deslée D, Vial H, Bout D, et al. Synergistic role of micronemal proteins in *Toxoplasma gondii* virulence. *J Exp Med.* 2 juill 2005;201(3):453-63.
7. Carruthers VB. Host cell invasion by the opportunistic pathogen *Toxoplasma gondii*. *Acta Trop.* févr 2002;81(2):111-22.
8. Boothroyd JC, Dubremetz J-F. Kiss and spit: the dual roles of *Toxoplasma* rhoptries. *Nat Rev Microbiol.* janv 2008;6(1):79-88.
9. Blader IJ, Koshy AA. *Toxoplasma gondii* Development of Its Replicative Niche: in Its Host Cell and Beyond. *Eukaryot Cell.* 8 janv 2014;13(8):965-76.
10. Hakimi M-A, Bougdour A. *Toxoplasma's* ways of manipulating the host transcriptome via secreted effectors. *Curr Opin Microbiol.* août 2015;26:24-31.
11. Darde ML, Bouteille B, Pestre-Alexandre M. Isoenzymic Characterization of Seven Strains of *Toxoplasma Gondii* by Isoelectrofocusing in Polyacrylamide Gels. *Am J Trop Med Hyg.* 1 déc 1988;39(6):551-8.
12. Cristina N, Dardé ML, Boudin C, Tavernier G, Pestre-Alexandre M, Ambroise-Thomas P. A DNA fingerprinting method for individual characterization of *Toxoplasma gondii* strains: combination with isoenzymatic characters for determination of linkage groups. *Parasitol Res.* 1995;81(1):32-7.

13. Howe DK, Honoré S, Derouin F, Sibley LD. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* juin 1997;35(6):1411-4.
14. Su C, Khan A, Zhou P, Majumdar D, Ajzenberg D, Dardé M-L, et al. Globally diverse *Toxoplasma gondii* isolates comprise six major clades originating from a small number of distinct ancestral lineages. *Proc Natl Acad Sci.* 4 oct 2012;109(15):5844-9.
15. Lorenzi H, Khan A, Behnke MS, Namasivayam S, Swapna LS, Hadjithomas M, et al. Local admixture of amplified and diversified secreted pathogenesis determinants shapes mosaic *Toxoplasma gondii* genomes. *Nat Commun* [Internet]. 7 janv 2016;7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729833/>
16. Taylor S, Barragan A, Su C, Fux B, Fentress SJ, Tang K, et al. A Secreted Serine-Threonine Kinase Determines Virulence in the Eukaryotic Pathogen *Toxoplasma gondii*. *Science.* 15 déc 2006;314(5806):1776-80.
17. Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessières M-H, Thulliez P, Filisetti D, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis.* 2002;186(5):684–689.
18. Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, et al. Severe Acquired Toxoplasmosis in Immunocompetent Adult Patients in French Guiana. *J Clin Microbiol.* 11 janv 2002;40(11):4037-44.
19. Saeij JPJ, Collier S, Boyle JP, Jerome ME, White MW, Boothroyd JC. *Toxoplasma* co-opts host gene expression by injection of a polymorphic kinase homologue. *Nature.* 18 janv 2007;445(7125):324-7.
20. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation [Internet]. AFSSA; 2005 p. 316. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>
21. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brézin AP, Thulliez P, et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Eurosurveillance.* 24 juin 2010;15(25):19600.
22. Centre National de Référence de la Toxoplasmose. Rapport annuel d'activités du Centre National de Référence de la Toxoplasmose [Internet]. CNR Toxoplasmose; 2017. Disponible sur: <http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2018/03/Rapport-Act-CNR-Toxoplasmose-2016-DEF.pdf>
23. Nogareda F, Le Strat Y, Villena I, De Valk H, Goulet V. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980–2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect.* août 2014;142(08):1661-70.

24. Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis – Recent developments. *Exp Parasitol.* 1 janv 2010;124(1):10-25.
25. Vaudaux JD, Muccioli C, James ER, Silveira C, Magargal SL, Jung C, et al. Identification of an Atypical Strain of *Toxoplasma gondii* as the Cause of a Waterborne Outbreak of Toxoplasmosis in Santa Isabel do Ivaí, Brazil. *J Infect Dis.* 15 oct 2010;202(8):1226-33.
26. Marty P, Bongain A, Rahal A, Thulliez P, Wasfi D, Lambert JC, et al. Prenatal diagnosis of severe fetal toxoplasmosis as a result of toxoplasmic reactivation in an HIV-1 seropositive woman. *Prenat Diagn.* 1 mai 1994;14(5):414-5.
27. Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Carellos EVM, Romanelli RMC, Vitor RWA, Carneiro ACAV, et al. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochoroiditis during pregnancy – an underestimated event? *J Pediatr (Rio J).* févr 2010;86(1):85-8.
28. Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet.* 12 juin 2004;363(9425):1965-76.
29. Demar M, Hommel D, Djossou F, Peneau C, Boukhari R, Louvel D, et al. Acute toxoplasmoses in immunocompetent patients hospitalized in an intensive care unit in French Guiana. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2012;18(7):E221-231.
30. Petersen E, Kijlstra A, Stanford M. Epidemiology of Ocular Toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 1 avr 2012;20(2):68-75.
31. Boothroyd JC, Grigg ME. Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease? *Curr Opin Microbiol.* 1 août 2002;5(4):438-42.
32. Garweg JG, Sobottka Ventura AC, Halberstadt M, Silveira C, Muccioli C, Belfort Jr. R, et al. Specific antibody levels in the aqueous humor and serum of two distinct populations of patients with ocular toxoplasmosis. *Int J Med Microbiol.* 22 août 2005;295(4):287-95.
33. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. *Am J Ophthalmol.* 1 déc 2003;136(6):973-88.
34. de-la-Torre A, Sauer A, Pfaff AW, Bourcier T, Brunet J, Speeg-Schatz C, et al. Severe South American Ocular Toxoplasmosis Is Associated with Decreased Ifn- γ /Il-17a and Increased Il-6/Il-13 Intraocular Levels. *Jardim A, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 21 nov 2013;7(11):e2541.
35. Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, du Mazaubrun C, Thulliez P, et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. *Bull Epidémiologique Hebd [Internet].* 17 déc 1996;(n°51). Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/1996/9651/index.html>

36. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R, SYROCOT study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet* [Internet]. 19 janv 2007;369. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/science/article/pii/S0140673607600725?via%3Dihub>
37. Centre National de Référence de la Toxoplasmose. Surveillance de la Toxoplasmose [Internet]. CNR Toxoplasmose. Disponible sur: http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=246
38. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study. *PLoS Med* [Internet]. 12 oct 2010;7(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2953528/>
39. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et la toxoplasmose oculaire [Internet]. HAS; 2017 février p. 80. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-02/argumentaire_toxoplasmose_me_to.pdf
40. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés - Patients infectés par le VIH, greffés de cellules souches hématopoïétiques et transplantés d'organe [Internet]. HAS; 2017 mai p. 87. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir108/argumentaire_toxoplasmose_id.pdf
41. Derouin F. Anti-toxoplasmosis drugs. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. oct 2001;2(10):1368-74.
42. Diana J, Vincent C, Peyron F, Picot S, Schmitt D, Persat F. *Toxoplasma gondii* regulates recruitment and migration of human dendritic cells via different soluble secreted factors. *Clin Exp Immunol*. 1 sept 2005;141(3):475-84.
43. Courret N, Darche S, Sonigo P, Milon G, Buzoni-Gâtel D, Tardieux I. CD11c- and CD11b-expressing mouse leukocytes transport single *Toxoplasma gondii* tachyzoites to the brain. *Blood*. 1 janv 2006;107(1):309-16.
44. Melo MB, Jensen KDC, Saeij JPJ. *Toxoplasma gondii* effectors are master regulators of the inflammatory response. *Trends Parasitol*. nov 2011;27(11):487-95.
45. Gigley JP, Fox BA, Bzik DJ. Cell-Mediated Immunity to *Toxoplasma gondii* Develops Primarily by Local Th1 Host Immune Responses in the Absence of Parasite Replication. *J Immunol*. 15 janv 2009;182(2):1069-78.

46. Yamamoto M, Okuyama M, Ma JS, Kimura T, Kamiyama N, Saiga H, et al. A Cluster of Interferon- γ -Inducible p65 GTPases Plays a Critical Role in Host Defense against *Toxoplasma gondii*. *Immunity*. 24 août 2012;37(2):302-13.
47. Hunter CA, Sibley LD. Modulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii* virulence effectors. *Nat Rev Microbiol*. nov 2012;10(11):766-78.
48. Awasthi A, Carrier Y, Peron JPS, Bettelli E, Kamanaka M, Flavell RA, et al. A dominant function for interleukin 27 in generating interleukin 10-producing anti-inflammatory T cells. *Nat Immunol*. déc 2007;8(12):1380-9.
49. Stumhofer JS, Silver JS, Laurence A, Porrett PM, Harris TH, Turka LA, et al. Interleukins 27 and 6 induce STAT3-mediated T cell production of interleukin 10. *Nat Immunol*. déc 2007;8(12):1363-71.
50. Sauer A, Pfaff AW, Villard O, Creuzot-Garcher C, Dalle F, Chiquet C, et al. Interleukin 17A as an effective target for anti-inflammatory and antiparasitic treatment of toxoplasmic uveitis. *J Infect Dis*. oct 2012;206(8):1319-29.
51. Sauer A, Rochet E, Lahmar I, Brunet J, Sabou M, Bourcier T, et al. The local immune response to intraocular *Toxoplasma* re-challenge: less pathology and better parasite control through Treg/Th1/Th2 induction. *Int J Parasitol*. août 2013;43(9):721-8.
52. Garweg JG, Candolfi E. Immunopathology in ocular toxoplasmosis: facts and clues. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. mars 2009;104(2):211-20.
53. Lahmar I, Abou-Bacar A, Abdelrahman T, Guinard M, Babba H, Yahia SB, et al. Cytokine Profiles in Toxoplasmic and Viral Uveitis. *J Infect Dis*. 15 avr 2009;199(8):1239-49.
54. Pfaff AW, de-la-Torre A, Rochet E, Brunet J, Sabou M, Sauer A, et al. New clinical and experimental insights into Old World and neotropical ocular toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. févr 2014;44(2):99-107.
55. Sauer A, Villard O, Creuzot-Garcher C, Chiquet C, Berrod J-P, Speeg-Schatz C, et al. Intraocular Levels of Interleukin 17A (IL-17A) and IL-10 as Respective Determinant Markers of Toxoplasmosis and Viral Uveitis. Papasian CJ, éditeur. *Clin Vaccine Immunol*. janv 2015;22(1):72-8.
56. Liesenfeld O, Kosek J, Remington JS, Suzuki Y. Association of CD4+ T cell-dependent, interferon-gamma-mediated necrosis of the small intestine with genetic susceptibility of mice to peroral infection with *Toxoplasma gondii*. *J Exp Med*. 1 août 1996;184(2):597-607.
57. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and Function of T-Cell-Mediated Immunity during *Toxoplasma gondii* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 10 janv 1998;11(4):569-88.

58. Sher A, Collazzo C, Scanga C, Jankovic D, Yap G, Aliberti J. Induction and regulation of IL-12-dependent host resistance to *Toxoplasma gondii*. Immunol Res. juin 2003;27(2-3):521-7.
59. Aliberti J, Jankovic D, Sher A. Turning it on and off: regulation of dendritic cell function in *Toxoplasma gondii* infection. Immunol Rev. 1 oct 2004;201(1):26-34.
60. Korbel DS, Finney OC, Riley EM. Natural killer cells and innate immunity to protozoan pathogens. Int J Parasitol. déc 2004;34(13-14):1517-28.
61. Gazzinelli RT, Wysocka M, Hieny S, Schariton-Kersten T, Cheever A, Kühn R, et al. In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with *Toxoplasma gondii* succumb to a lethal immune response dependent on CD4+ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN-gamma and TNF-alpha. J Immunol. 15 juill 1996;157(2):798-805.
62. Suzuki Y, Sher A, Yap G, Park D, Neyer LE, Liesenfeld O, et al. IL-10 Is Required for Prevention of Necrosis in the Small Intestine and Mortality in Both Genetically Resistant BALB/c and Susceptible C57BL/6 Mice Following Peroral Infection with *Toxoplasma gondii*. J Immunol. 15 mai 2000;164(10):5375-82.
63. Mordue DG, Monroy F, Regina ML, Dinarello CA, Sibley LD. Acute Toxoplasmosis Leads to Lethal Overproduction of Th1 Cytokines. J Immunol. 15 oct 2001;167(8):4574-84.
64. Aliberti J, Bafica A. Anti-inflammatory pathways as a host evasion mechanism for pathogens. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. sept 2005;73(3-4):283-8.
65. Dard C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart M-P, Pelloux H. Relevance of and New Developments in Serology for Toxoplasmosis. Trends Parasitol. juin 2016;32(6):492-506.
66. Desmots G. [Prevention of toxoplasmosis: observations on follow-up experience in France]. Prog Clin Biol Res. 1985;163B:333-7.
67. Elefant E. [Placental immunoglobulin transfer]. Bull Acad Natl Med. nov 2012;196(8):1601-12.
68. Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. BMC Infect Dis. 24 juin 2014;14:349.
69. 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. sept 2001;160(9):534-40.
70. Prusa A-R, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 10 juill 2017;11(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503164/>

71. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IMX, Rassi AR, Gomes MBF, Costa TL, et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis.* 18 janv 2014;14:33.
72. Remington JS, McLeod R, Wilson CB, Desmonts G. CHAPTER 31 - Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, éditeurs. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn (Seventh Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011 [cité 16 oct 2018]. p. 918-1041. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416064008000316>
73. Mahmoudi S, Mamishi S, Suo X, Keshavarz H. Early detection of *Toxoplasma gondii* infection by using a interferon gamma release assay: A review. *Exp Parasitol.* 1 janv 2017;172:39-43.
74. Marangoni A, Capretti MG, De Angelis M, Nardini P, Compri M, Foschi C, et al. Evaluation of a New Protocol for Retrospective Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis by Use of Guthrie Cards. *J Clin Microbiol.* août 2014;52(8):2963-70.
75. de Castro Zacche-Tonini A, Fonseca GSF, de Jesus LNNP, Barros GB, Coelho-Dos-Reis JGA, Béla SR, et al. Establishing tools for early diagnosis of congenital toxoplasmosis: Flow cytometric IgG avidity assay as a confirmatory test for neonatal screening. *J Immunol Methods.* 2017;451:37-47.
76. Villard O, Jung-Étienne J, Cimon B, Franck J, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, et al. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 : conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. *Feuill Biol.* janv 2011;(298):7.
77. Décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal [Internet]. 92-143 févr 14, 1992. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000540419>
78. Candolfi E, Bessières MH, Marty P, Cimon B, Gandilhon F, Pelloux H, et al. Determination of a new cut-off value for the diagnosis of congenital toxoplasmosis by detection of specific IgM in an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* mai 1993;12(5):396-8.
79. Dard C, Chemla C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart M-P, Baret M, Mzabi A, et al. Late diagnosis of congenital toxoplasmosis based on serological follow-up: A case report. *Parasitol Int.* avr 2017;66(2):186-9.
80. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Help in the Choice of Automated or Semiautomated Immunoassays for Serological Diagnosis of Toxoplasmosis: Evaluation of Nine Immunoassays by the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Gilligan PH, éditeur. *J Clin Microbiol.* déc 2016;54(12):3034-42.
81. Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* mars 2009;104(2):389-92.

82. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. J Clin Microbiol. oct 2016;54(10):2448-54.
83. Pinon JM, Chemla C, Villena I, Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, et al. Early Neonatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: Value of Comparative Enzyme-Linked Immunofiltration Assay Immunological Profiles and Anti-*Toxoplasma gondii* Immunoglobulin M (IgM) or IgA Immunocapture and Implications for Postnatal Therapeutic Strategies. J CLIN MICROBIOL. 1996;34:5.

**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LEMOINEPrénom : Jean-Philippe

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 20/09/2018

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.