



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences de la nature et de la vie, et des sciences de la terre et
de l'univers
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : sciences biologiques

Référence/ 2025

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : parasitologie

Présenté et soutenu par :

Rania Midoune

Le Mercredi 18 juin 2025

Étude bibliographique de la relation entre deux maladies parasitaires (Paludisme, et Toxoplasmose) et les malformations chez les nouveau-nés

Jury :

Mme Dalal Belkhiri	MCA	Université Mohamed Khider de Biskra	Présidente
Mme Cherifa Guellati	MAA	Université Mohamed Khider de Biskra	Rapporteur
Mme Hamida Nadjji	MAA	Université Mohamed Khider de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2024-2025

Remerciements

C'est avec une profonde gratitude et une émotion sincère que je dédie ce travail à Mme **Cherifa Guellati**. Son accompagnement éclairé, sa bienveillance constante et la finesse de ses conseils ont été pour moi une source précieuse de motivation et d'enrichissement. Sa rigueur scientifique, doublée d'une rare humanité, m'a guidée avec délicatesse et exigence sur le chemin de l'accomplissement. À elle, je dis merci, du fond du cœur et avec le plus grand respect.

Je tiens également à remercier chaleureusement **Monsieur Chekara Bouziani**, Chef du département des Sciences de la Nature et de la Vie, pour son appui et sa disponibilité.

Ma reconnaissance s'étend également à **Mme. Dalal Belkhiri** et à l'ensemble des membres du jury, pour leur temps, leur expertise, et la richesse de leurs remarques qui ont contribué à enrichir et finaliser ce mémoire avec justesse.

رانية

Dédicaces

Je tiens à exprimer mes plus profonds et sincères remerciements à mes parents, piliers inébranlables de ma vie. **À mon père**, héros discret dont la sagesse et la force ont toujours été une source d'inspiration, et à **ma mère**, femme admirable et combattante infatigable, je dois un amour inconditionnel, une patience infinie et un soutien sans faille. Leur présence constante et leurs encouragements bienveillants ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail.

Je n'oublie pas **mes frères**, Sohaib, Hicham, Akram et Ihab, dont le soutien, la complicité et l'affection m'ont accompagné à chaque étape de ce parcours.

Un merci particulier à Sara, ma belle soeur, pour sa gentillesse et son attention précieuse.

Je souhaite également exprimer toute ma tendresse à ma nièce Eline et à mon neveu Rayan Sajed, pour leur présence lumineuse, qu'elle ait été physique ou à distance.

À Nihad, merci pour ta présence, ton écoute et ton soutien, mais toujours réconfortant.

Enfin, à toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenue et encouragée tout au long de mon parcours académique, je vous adresse ma reconnaissance la plus sincère. Merci du fond du cœur.

رانية

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

INTRODUCTION.....	1
Partie 1 : Recherche Bibliographique	3
CHAPITRE I.....	4
I. Toxoplasmose (<i>Toxoplasma gondii</i>).....	5
I.1 Toxoplasmoses et grossesse.....	5
I.2 Transmission de toxoplasmose vers l'enfantes.	5
I.3 Morphologie de <i>Toxoplasma gondii</i>	6
I.4 Physiopathologie et mécanismes immunitaires dans la toxoplasmose acquise et congénitale ..	6
I.5 Conséquences de la toxoplasmose congénitale non traitée :.....	6
II. Paludisme pendant la grossesse (MALARIA).....	7
II.1 Transmission de plasmodium.....	8
II.2 Mécanismes du paludisme congénital.....	8
CHAPITRE II.....	9
I. Définition des malformations congénitale.	10
II. Types des malformations congénitales.	10
III. Les causes de malformation congénitale.	10
A. Causes endogènes :.....	11
B. Causes exogènes :	11
IV. Facteurs de risque des malformations congénitales :.....	11
V. Aspects cliniques de principales malformations congénitales :.....	12
1) Malformations congénitales du système nerveux :.....	12
D. Spinabifida :.....	13
2) Les malformations cardiovasculaires :.....	13
3) Malformations congénitales de l'appareil respiratoire :.....	14
C. Kyste bronchogénique :	14
D. Atrésie choanale :	14
4) Malformations congénitales de l'appareil digestif :	15
Partie 2 : Partie expérimentale	16
Article 01: Genotype of 86 <i>Toxoplasma gondii</i> Isolates Associated with Human Congenital Toxoplasmosis, and Correlation with Clinical Findings (Ajzenberg et al., 2002).	26
1. Cas de toxoplasmose congénitale.....	26
2. Liens entre génotype et gravité clinique (Tableau 1)	26
3. Cas particuliers.....	27

Article 02 : Congénital Malaria (Devgan et <i>al.</i> , 2007).....	28
Article 03: Congenital malaria: The least known consequence of malaria in pregnancy. (Menendez et <i>al.</i> , 2007).	30
Article 04: Congenital Malaria in Calabar, Nigeria: The Molecular Perspective.....	30
2. Exposition maternelle au paludisme	31
Résultats de la PCR : parasitémie congénitale et placentaire	32
2. Parasitémie placentaire.....	32
Article 05 : Causes of Congenital Malformations (Toufaily et <i>al.</i> , 2018).	35
Article 06: Congenital malaria by <i>Plasmodium falciparum</i> (Del Castillo et <i>al.</i> , 2020).....	40
Article 07 : Congénital Transmission of Apicomplexan Parasites. (Rojas-Pirela et	43
Article 08: Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of Congénital infections. (Dubey et <i>al.</i> , 2021).	43
Article 09: Adverse pregnancy outcomes are associated with <i>Plasmodium vivax</i> malaria in a prospective cohort of women from the Brazilian Amazon. (Dombrowski et <i>al.</i> , 2021).....	46
Article 10 : Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. (Bollani et <i>al.</i> , 2022).....	51
Article 11: Long-Term Outcomes in Children with Congenital Toxoplasmosis—A Systematic Review (Garweg et <i>al.</i> , 2022).....	53
Article 12 : Congénital cérébral malaria: à masquerader in a neonate (Nwaneli et <i>al.</i> , 2022).....	55
Article 13 : Congenital Brain Malformations: An Integrated Diagnostic Approach.(Chaudhari et <i>al.</i> , 2022).	56
Article 14: Congenital malaria: The least known consequence of malaria in pregnancy (Hassan et <i>al.</i> , 2023).	57
Article 15 : Congenital <i>Plasmodium vivax</i> in a 3-day-old neonate: a case report (Gedefaw et <i>al.</i> , 2024).....	58
CONCLUSION.....	59
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	62
Annexe.....	ii
RESUME	

Tableau	Titre	Page
1	Caractéristiques cliniques des patients atteints de <i>toxoplasmose gondii</i> .	25
2	Causes reconnues chez le nourrisson atteint	34
3	Causes environnementales de malformation	36
4	Infection congénitale à <i>T. gondii</i> chez l'homme selon le dépistage prénatal.	44
5	Caractéristiques démographiques des mères participant à l'étude, selon l'infection et le trimestre gestationnel de la première infection.	47

Figure	Titre	Page
Figure 1	Relation entre la grossesse et le paludisme maternel périphérique, Placentaire et Congénital.	30
Figure 2	Prévalence du paludisme placentaire selon la parité.	31
Figure 3	Description des participants à l'étude et définitions. (A) Organigramme détaillant les critères d'exclusion appliqués avant l'analyse des données ; (B) Définitions des partitions de grossesse utilisées dans le rapport. Infection mixte : infections à <i>P. vivax</i> et à <i>P. falciparum</i> survenant au même moment ou à des moments différents de la grossesse ; w : semaines ; j : jours.	45
Figure 4	Dépistage sérologique de la toxoplasmose congénitale.	51

BWH: Brigham and Women's Hospital

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Le cytomégalovirus

CRP : Protéine C-Réactive

HDC : Hernie Diaphragmatique Congénitale

HDC : hernie diaphragmatique congénitale

IVG : d'interruptions volontaires de grossesse

MS : Marqueurs Microsatellites

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

RM : Résonance Magnétique

SPN : soins prénatals

TORCH : Toxoplasmose, Autres, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpès

TPI-SP : la sulfadoxine-pyriméthamine

UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund

WHO : World Health Organization

INTRODUCTION

Les malformations congénitales représentent un problème de santé publique mondial, affectant environ 6 % des naissances vivantes chaque année, avec des conséquences pouvant aller de handicaps permanents à la mortalité néonatale **(OMS, 2020)**. Si plusieurs facteurs sont impliqués dans leur survenue génétiques, environnementaux ou nutritionnels, les infections maternelles pendant la grossesse figurent parmi les causes évitables les plus importantes **(Kwapisz et al., 2014)**. Certaines infections parasitaires, comme la toxoplasmose et le paludisme, peuvent traverser la barrière placentaire et induire des anomalies fœtales graves.

Toxoplasma gondii, un protozoaire intracellulaire, est l'agent étiologique de la toxoplasmose congénitale. Lorsqu'une primo-infection survient chez une femme enceinte, elle peut provoquer des atteintes neurologiques, une chorioretinite, une hydrocéphalie ou des calcifications intracrâniennes chez le fœtus **(Montoya et Liesenfeld, 2004)**. De même, *Plasmodium falciparum*, parasite responsable de la forme la plus sévère du paludisme, est impliqué dans des cas de retard de croissance intra-utérin, d'anémie fœtale et, plus rarement, de malformations par hypoxie chronique **(Desai et al., 2007)**.

Les maladies parasitaires constituent un enjeu de santé publique en Algérie, en raison des conditions environnementales et des pratiques sanitaires dans certaines régions. Parmi les plus importantes, la leishmaniose cutanée, causée par *Leishmania major*, est endémique dans les zones arides et semi-arides, provoquant des lésions cutanées chroniques **(Harrat et al., 2005)**. De plus, des cas de toxoplasmose, liés à *Toxoplasma gondii*, représentent un risque majeur pour les femmes enceintes et leurs fœtus **(Khaldi et al., 2014)**.

Bien que l'Algérie ait éliminé la transmission locale du paludisme, des cas importés continuent d'être signalés, nécessitant une vigilance accrue dans les régions frontalières avec le Sahel **(WHO, 2019)**. Ces maladies mettent en évidence l'importance d'une surveillance épidémiologique renforcée et de mesures de prévention, notamment le contrôle des vecteurs, l'éducation sanitaire et l'amélioration des infrastructures de santé.

L'objectif d'une étude sur les malformations congénitales causées par des parasites est d'identifier les espèces responsables, d'analyser leurs effets sur le fœtus, de comprendre leurs mécanismes pathogéniques et d'évaluer les facteurs de risque pour proposer des stratégies de prévention et de prise en charge efficaces, particulièrement dans les régions endémiques.

Ce mémoire est structuré en deux grandes parties. La première partie, de nature théorique, repose sur une recherche bibliographique approfondie portant sur les malformations congénitales et leur lien avec certaines infections parasitaires, notamment la toxoplasmose et le paludisme. Elle vise à établir les fondements scientifiques nécessaires à la compréhension du sujet. La seconde partie est consacrée à l'analyse des données. Elle débute par un chapitre intitulé Matériel et Méthodes, qui présente la démarche méthodologique adoptée pour l'analyse critique de quinze articles scientifiques traitant des malformations congénitales d'origine parasitaire. Cette analyse est suivie par un chapitre Résultats et Discussion, dans lequel les principales observations issues de la revue sont exposées, interprétées et mises en perspective. Le travail se conclut par une discussion générale qui récapitule les enseignements majeurs de l'étude, en souligne les limites et propose des pistes pour des recherches futures.

Partie 1 : Recherche bibliographique

CHAPITRE I.

PARASITAIRES ET

MALFORMATIONS

I. Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*).

La toxoplasmose, causée par le parasite protozoaire *Toxoplasma gondii*, est une zoonose mondiale, et les infections sont largement répandues chez les humains et les animaux (**Dubey et Beattie, 2002 ; Dubey, 2010**).

Elle peut entraîner des complications graves chez les individus de tous âges, notamment chez ceux dont le système immunitaire est affaibli et les bébés (**RobertGangneux et Dardé, 2012 ; Torgerson et Mastroiacovo, 2013 ; Peyron et al., 2016 ; Dardé et al., 2020 ; McLeod et al., 2020**).

Malgré une baisse de la séoprévalence en Europe au cours des vingt dernières années, un taux extrêmement élevé demeure observable dans plusieurs nations (**McLeod et al., 2020**).

I.1 Toxoplasmoses et grossesse.

Une infection par le *Toxoplasma gondii* pendant la grossesse peut, dans environ un tiers des situations, entraîner une infection du fœtus (**Desmonts et al., 1989**). Lorsque l'infection fœtale est contractée durant le dernier trimestre de grossesse, elle peut mener à une toxoplasmose subclinique, à des calcifications intracrâniennes isolées ou à une pathologie chorioretinienne.

Lors du troisième trimestre de la grossesse, le taux de transmission s'accroît de 30 % à six mois gestationnels pour atteindre près de 100 % au cours de la dernière semaine. (**Dunn et al., 1999**).

I.2 Transmission de toxoplasmose vers l'enfantes.

La toxoplasmose est une maladie omniprésente à l'échelle mondiale et figure parmi les affections parasitaires les plus répandues (**Remington et al., 2001**).

Quand une infection primaire se produit durant la grossesse, l'infection congénitale est souvent asymptomatique, mais lorsqu'elle présente des symptômes, elle peut entraîner des troubles neurologiques, une déficience visuelle ou même la mort (**Gilbert et Peckham, 2002**).

I.3 Morphologie de *Toxoplasma gondii*.

Toxoplasma gondii est un parasite coccidien qui se développe obligatoirement à l'intérieur des cellules. Il effectue son développement de conversation à conversation, d'hôte intermédiaire en hôte intermédiaire ou de conversation vers un hôte intermédiaire. Le toxoplasme se propage via les tachyzoïtes, les bradyzoïtes cloisonnés ou les sporozoïtes présents dans les oocystes. Une infection pendant la grossesse peut entraîner une infection congénitale, dont le symptôme clinique le plus courant est la chorioretinite. Le parasite protozoaire *Toxoplasma gondii*, omniprésent, vit à l'intérieur des cellules (**Heckendorn , 2021**).

Une infection durant la grossesse peut causer une infection chez le fœtus, la complication dominante de la toxoplasmose congénitale est la rétinchoroïdite. Il s'introduit dans le macrophage en 15 secondes grâce à un processus actif, distinct de la phagocytose (**Goudjil et Thiziri, 2023**). Ces formes, que l'on retrouve dans le sang, les liquides biologiques et les tissus, sont des parasites intracellulaires obligatoires et fragiles qui se font détruire par l'acidité de l'estomac. Elles ne peuvent pas se transmettre par voie orale, mais elles le peuvent par voie sanguine au fœtus dans le cas de la toxoplasmose congénitale (**Graine et al., 2024**).

I.4 Physiopathologie et mécanismes immunitaires dans la toxoplasmose acquise et congénitale

Peu importe la méthode d'infection, la première étape implique la propagation dans le corps, Les toxoplasmes infiltrent les cellules du système histiomonocytaire et s'y reproduisent. Ils sont par la suite relâchés de leurs cellules et envahissent les cellules voisines, se répandant ainsi dans l'ensemble du corps. L'organe qui est touché en premier lieu, c'est le foie, les hépatocytes sont le lieu de multiplication des toxoplasmes, la prolifération se produit ensuite dans les tissus lymphoïdes, les poumons, le cerveau, le tissu musculaire et la **réine** (**Garcia-Méric et al., 2010**).

I.5 Conséquences de la toxoplasmose congénitale non traitée :

Dans une étude européenne qui a suivi une cohorte de 293 nourrissons infectés congénitalement qui ont reçu un traitement prénatal, le risque de décès ou de développement de

Symptômes neurologiques graves a été réduit d'environ 75 % (**Cortina-Borja et al.,2010**). De plus, les nourrissons de mères traitées pendant la grossesse avaient 25,7 % de risque de mourir ou de développer des symptômes neurologiques graves, contre 60 % de risque que ces événements se produisent sans traitement. Cependant, comme il y avait une incertitude sur le moment où la séroconversion maternelle s'est produite, cette étude doit être considérée avec prudence. Bien que les études montrent une amélioration des symptômes avec le traitement (**McLeod et al.,2007; Roizen et al.,1995**).

Les médicaments utilisés pour traiter l'infection congénitale ont des effets secondaires. Le principal effet indésirable de la pyriméthamine est la neutropénie (**McAuley et al.,2000**), D'autres effets secondaires possibles comprennent l'hépatotoxicité, l'anémie aplasique, la leucopénie, la suppression de la moelle osseuse liée à la dose, la thrombocytopénie et une réaction d'hypersensibilité. La sulfadiazine peut provoquer une dermatite allergique, de l'urticaire et une neutropénie. Les nouveau-nés non traités qui présentent une forme légère ou subclinique de la maladie à la naissance présentent un risque accru de complications (**Sever et al., 1988**). Bien que la complication tardive la plus courante de la toxoplasmose congénitale soit la chorioretinite, d'autres complications possibles sont la microcéphalie, les convulsions, la perte auditive neurosensorielle, le dysfonctionnement moteur, le dysfonctionnement cérébelleux (**Sever et al., 1988**), le ralentissement de la croissance et les anomalies endocriniennes (**Setian et al., 2002 ; Meenken et al., 1995**).

II. Paludisme pendant la grossesse (MALARIA).

Le paludisme est une maladie aiguë affaiblissante due à des protozoaires parasites appartenant au genre *Plasmodium*, qui sont transmis par les moustiques de l'espèce *Anopheles*. D'après le récent rapport de l'Organisation mondiale de la santé (**OMS**), en 2020, la maladie a entraîné 241 millions d'infections et 627 000 morts à travers le monde.

On estime que 627 000 décès sont attribuables au paludisme, ce qui représente une part disproportionnée du PIB mondial, soit 96% des décès. (**Mandelbrot et al.,2021**).

Plasmodium vivax est l'espèce la plus répandue à l'échelle mondiale parmi celles qui provoquent des infections chez l'homme, et elle est la principale cause de maladie en dehors de l'Afrique subsaharienne, notamment en Asie du SudEst, en Asie du Sud, en Amérique et en Afrique du Nord-Est (**Adams, 2017**).

II.1 Transmission de plasmodium.

Le paludisme se transmet principalement de façon horizontale, mais peut aussi être transmis par transfusion sanguine ou de manière verticale, de la mère au fœtus. Cette étude se focalise sur le paludisme congénital, qui est plus fréquent dans les régions de faible endémicité, où l'immunité acquise des femmes enceintes est plus faible, tandis qu'il reste rare dans les zones à forte prévalence (**Murphy et al.,2001**).

Cela repose en grande partie sur le constat que rares sont les nouveau-nés qui manifestent une maladie clinique durant les premières semaines de leur existence (**Covel et al.,1952**).

L'efficacité du placenta à servir de barrière contre les globules rouges infectés de la mère est attribuée à la rareté de la transmission congénitale (**Akindede, 1993**) .au transfert passif d'anticorps maternels (**De Silva, 1982**).

Cependant, des rapports récents suggèrent que le paludisme congénital n'est pas aussi rare chez les nouveau-nés en Afrique subsaharienne qu'on le pensait auparavant (**Fischer, 1997**), et que la maladie peut rester non diagnostiquée pendant une longue période chez un malade nourrisson (**Kain et al., 1998**).

II.2 Mécanismes du paludisme congénital.

Les mécanismes et le moment de la transmission verticale sont mal compris. Mécanismes postulés pour la maladie congénitale la transmission comprend la transfusion maternelle au fœtus circulation soit pendant la grossesse, soit au moment d'accouchement, pénétration directe à travers les villosités chorionales, ou par séparation prématurée du placenta (**De Silva et al.,1982**). Diverses études soutiennent chacune de ces hypothèses (**Malviya et Shurin , 1984**) Étant donné la rareté du paludisme chez les bébés, il est généralement admis que le placenta joue un rôle de barrière efficace empêchant le passage des parasites du paludisme du sang maternel au sang fœtal. Cela amène à penser que la transmission pourrait se faire lors de l'accouchement ou pendant le travail, ce qui serait alors le mécanisme probable (**Ahmed et al., 1998**).

CHAPITRE II.
GÉNÉRALITÉS SUR LES
MALFORMATIONS

I. Définition des malformations congénitale.

Les malformations congénitales désignent des troubles génétiques et/ou développementaux qui se manifestent durant le processus de développement embryonnaire. Les termes anomalies congénitales, malformations congénitales et anomalies congénitales sont interchangeables et font référence aux maladies structurales, comportementales, fonctionnelles et métaboliques. Elles sont visibles dès la naissance, provoquent une morbidité significative et représentent une cause prépondérante de mortalité chez les nouveau-nés et les nourrissons. Leur origine est liée à des facteurs environnementaux génétiques tels que ceux d'ordre physique, chimique et biologique (**Pierpont et al., 2018**).

II. Types des malformations congénitales.

1) Malformations primaires : Ce sont des troubles du développement de l'organe qui sont attribuables à des anomalies génétiques. Elles se classifient en trois catégories : anomalies associées à des mutations génétiques, à des anomalies chromosomiques, ou à des facteurs environnementaux (**Igor et al., 2017**).

2) Malformations secondaires : Elles sont liées à une interruption du développement normal d'un organe causée par un agent tératogène, tel qu'un agent infectieux (bactérie, virus), une substance chimique ou des radiations ionisantes (**Igor et al., 2017**).

3) Poly malformations : Elles sont caractérisées par la combinaison d'au moins deux malformations congénitales, qui constituent soit : une séquence ; un groupement d'anomalies dérivant d'une anomalie initiale, un syndrome malformatif ; un ensemble d'anomalies sans lien entre elles mais résultant de la même cause, ou une association ; l'apparition de deux malformations distinctes ne correspondant ni à un syndrome ni à une séquence (**Igor et al., 2017**).

III. Les causes de malformation congénitale.

Des études établissant les nombreuses causes différentes d'une malformation spécifique soulignent l'hétérogénéité de l'étiologie, illustrant le fait que certains ont une origine génétique composante et d'autres reflètent les facteurs environnementaux.

Une étude similaire sur les causes des malformations a récemment été réalisée par **Shanmugam et ses collaborateurs (2017)**. Ils ont examiné 5504 nourrissons atteints de malformations congénitales dans une recherche reposant sur la population de 270 878 naissances.

A. Causes endogènes :

- **Les anomalies chromosomiques** : les anomalies chromosomiques peuvent toucher n'importe quel chromosome, y compris les chromosomes sexuels, affectent le nombre ou la structure des chromosomes (El Mhabrech, 2014).

- **Les anomalies génétiques** : de petites modifications (mutations) peuvent se produire dans un gène donné, dans ce cas, la structure des chromosomes n'est pas altérée, en revanche, d'autres sont à l'origine de troubles graves tels que l'anémie falciforme, la mucoviscidose ou une dystrophie musculaire (El Mhabrech, 2014).

B. Causes exogènes :

- **Infectieuses** : Les infections maternelles sont une cause fréquente de malformations congénitales, regroupées sous l'acronyme **TORCH** (Toxoplasmose, Autres, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpès) (Belanger et al., 2022). Le cytomégalovirus (**CMV**) est l'infection la plus courante, entraînant des complications comme une restriction de croissance, des calcifications cérébrales ou une hépatosplénomégalie. La rubéole, évitable par vaccination, peut provoquer des fausses couches ou un syndrome de rubéole congénitale si elle survient au premier trimestre (Grant et al., 2019).

- **Médicamenteuse** : Elles sont moins fréquentes.

La thalidomide est sans doute la plus célèbre, utilisée par les femmes enceintes comme médicament antiémétique, et elle est à l'origine de graves malformations cardiaques, notamment la phocomélie (Lubala et al., 2012).

- **Radiations ionisantes** : Elles peuvent être responsables de mutations des gonocytes, de carcinogenèse de l'embryon, d'une aplasie thyroïdienne. La période sensible pour le SNC se situe entre 105 et 185 pour des doses de 50 rads, au niveau des gonades le seuil est de 5 à 10 rads, 100 rads des malformations certaines (Lubala et al., 2012).

- **Des causes multifactorielles** : Certaines malformations résultent de l'association des plusieurs causes génétiques et environnementaux à la fois (Lubala et al., 2012).

IV. Facteurs de risque des malformations congénitales :

- **L'âge** : L'âge avancé (âge > 35 ans) joue un rôle important dans la survenue des malformations congénitales (Redin et al., 2017).

- **Le sexe du nouveau-né** : Plusieurs études ont établi une corrélation entre le genre et une hausse statistiquement significative du risque de malformations congénitales. Toutefois, certaines d'entre elles présentaient plusieurs contraintes méthodologiques, notamment l'absence d'ajustement pour d'autres facteurs de risque liés aux malformations congénitales (**Sokal, 2014**).

- **Le diabète** : Les données actuelles indiquent qu'il y a une association entre le diabète sucré non maîtrisé et une hausse statistiquement marquée du risque de diverses malformations congénitales, y compris les anomalies cardiaques, intestinales et les malformations du tube neural (**Eidem, 2010**).

- **Le Tabac** : La consommation de tabac durant la grossesse est un facteur de risque de malformations congénitales (**Nicoletti et al., 2014**).

- **La dépression** : Les études évaluant l'association entre la dépression traitée et une augmentation statistiquement significative du risque des malformations congénitales ont montré des résultats contradictoires (**Bérard et al., 2017 ; Teissier et al., 2016**).

- **L'alcool** : Il y a certaines études qui suggèrent un lien entre la consommation d'alcool durant le premier trimestre de la grossesse et une hausse statistiquement importante du risque de malformations congénitales ; néanmoins, une bonne partie de ces informations proviennent de recherches effectuées sur des populations déjà vulnérables (**Payne et al., 2005 ; Allen et al., 2007**).

- **La caféine** :

Des recherches animales ont démontré que l'ingestion de caféine à des quantités importantes (100 à 200 mg/kg) pourrait accroître la probabilité de certaines anomalies congénitales précises telles que les déformations relatives aux membres, les fentes du palais et les malformations du système nerveux central (**Fujii et al., 1996 ; Dong et al., 2012**).

- **L'acide folique** : Les bénéfices d'une supplémentation en acide folique dans la prévention de la survenue de malformations du système nerveux central et cardiaque ont largement été démontrés dans la littérature (**Stanley et al., 2016 ; Xu et al., 2016**).

V. Aspects cliniques de principales malformations congénitales :

Selon CIM-10 les malformations congénitales sont classées en :

1) Malformations congénitales du système nerveux :

A. Anencéphalie : L'anencéphalie est une malformation létale causée par la non-fermeture du neuropore antérieur, entraînant l'absence de crâne et de cortex cérébral. Elle constitue 40 % des malformations du tube neural, juste après le spina bifida, avec une prévalence

d'environ 1 pour 1000 naissances. Le diagnostic est possible dès le premier trimestre (11e-14e semaine d'aménorrhée) par échographie. Les causes sont variées : iatrogènes, toxiques, métaboliques, nutritionnelles, et rarement chromosomiques (**Baudry et al., 2024**).

B. Exencéphalie : C'est le fait d'avoir l'encéphale hors de la boîte crânienne. Une hernie du cerveau recouverte par du tégument (dure-mère épaisse et souvent angiomateuse), à la faveur d'une dysraphie totale de la voute crânienne (acrânie). C'est une forme prédominante des encéphalocèles. Du fait de l'aplasie de la voute crânienne, il est possible d'observer le cerveau et les méninges suspendus dans le liquide amniotique via une échographie prénatale. L'exencéphalie progresse vers l'anencéphalie (**Baudry et al., 2024**).

C. Encéphalocèle : Une encéphalocèle est une anomalie kystique qui se manifeste soit de manière pédiculée, soit de manière sessile et qui fait saillie à travers une brèche anormale dans la boîte crânienne. Elle peut renfermer une hernie des méninges et du tissu cérébral (on parle alors d'encéphalocèle ou de méningo-encéphalocèle) ou, à l'inverse, seulement une hernie des méninges (méningocèle crânienne). L'emplacement le plus courant pour une encéphalocèle est la région occipitale (**Bedard et al., 2024**).

D. Spinabifida :

Le spina bifida est une malformation congénitale touchant le système nerveux central, résultant d'une fermeture partielle du tube neural à 28 jours de grossesse et entraînant une défaillance de la colonne vertébrale osseuse (**Sacco, 2019**).

E. Hydrocéphalie : L'hydrocéphalie est un trouble de l'hydrodynamique du liquide céphalorachidien (LCR), qui entraîne une dilatation active des ventricules. Cela provoque une macrocrairie chez le nouveau-né et le nourrisson (**Salem, 2020**).

2) Les malformations cardiovasculaires :

Une fraction des cardiopathies congénitales peut être dépistée in utéro, lors des échographies de contrôle du bon développement foetal. Plus tard, devant des symptômes, évocateurs, plusieurs examens peuvent être pratiqués.

Avant tout, cela implique une investigation du cœur par le biais de l'imagerie : la radiographie, l'échographie ou encore l'imagerie par résonance magnétique demeurent des examens privilégiés. Par la suite, l'électrocardiographie peut être utilisée pour analyser le rythme cardiaque (**Salem, 2020**).

3) Malformations congénitales de l'appareil respiratoire :**A. L'hypoplasie pulmonaire :**

C'est une malformation congénitale rare qui se manifeste par un développement incomplet du tissu pulmonaire. On observe une perturbation des échanges gazeux et une défaillance respiratoire causée par la réduction du nombre de voies respiratoires et d'alvéoles.

B. Hernie diaphragmatique : La hernie diaphragmatique congénitale (**HDC**) est caractérisée par l'absence de formation totale ou partielle d'une coupole diaphragmatique, ce qui conduit à la localisation de certains viscères abdominaux dans le thorax lors des phases essentielles du développement pulmonaire fœtal. Elle affecte approximativement un enfant sur 3000 nés vivants (**Benach et al., 2011**).

C. Kyste bronchogénique :

Les kystes bronchogéniques sont des anomalies qui se produisent lors du développement embryonnaire de l'arbre trachéobronchique. Leur diagnostic est généralement aisé sur les examens d'imagerie (**Britt, 2016**).

D. Atrésie choanale :

L'atrésie choanale congénitale bilatérale osseuse est une anomalie rare qui se manifeste par la conservation d'une barrière osseuse entre les fosses nasales et le nasopharynx. Le diagnostic repose sur l'absence de détection de la buée et est corroboré par une endoscopie nasale, tandis que l'intervention thérapeutique est chirurgicale (**Boulahroud et al., 2022**).

E. La séquestration pulmonaire : C'est une anomalie congénitale qui se caractérise par un poumon accessoire non opérationnel détaché de l'arbre bronchique, avec une vascularisation assurée par la circulation systémique. On distingue une variante intra-lobaire et extra-lobaire. Selon la définition, la séquestration pulmonaire extra-lobaire est bornée par sa propre plèvre (**Frey, 2018**).

F. La malformation adénomatoïde kystique : C'est une lésion pulmonaire hamartomateuse qui présente des composantes kystiques et adénomateuses. On la diagnostique souvent chez les nouveau-nés. La présence de cette malformation au sein d'une séquestration pulmonaire a été décrite chez l'enfant et une origine embryologique commune est suspectée (**Frey, 2018**).

4) Malformations congénitales de l'appareil digestif :

- **Anomalies de tube digestif** : Le diagnostic anténatal, peut se faire par simple observation directe de la lésion ou indirectement à l'échographie. Recherche systématique en salle de naissance, par une sonde ou radio du thorax et de l'abdomen. Le traitement est chirurgical (**Lezzar, 2022**).

- **Atrésie intestinale** : L'atrésie grêlique est une malformation congénitale rare touchant le duodénum, le jéjunum ou l'iléon. Son diagnostic prénatal par échographie dépend de la localisation de l'obstruction : 52 % pour le duodénum, 40 % pour le jéjuno-iléal et 29 % pour le côlon. Le signe de la "double bulle" est particulièrement utile pour détecter l'atrésie duodénale. Le traitement repose sur une intervention chirurgicale. (**Saba et al., 2022**).

- **L'omphalocèle** : L'omphalocèle résulte d'une fermeture incomplète de la paroi abdominale antérieure, entraînant une protrusion abdominale partiellement recouverte par une membrane péritonéale et un amnios. Le diagnostic prénatal est généralement réalisé dès le premier trimestre par échographie, tandis que le diagnostic postnatal repose sur des observations cliniques. (**Lauwers, 2019**).

Partie 2 : Partie expérimentale

CHAPITRE III.
MATÉRIELS ET
MÉTHODES

Titre d'article	Lieu de l'étude	Paramètre étudiée	Méthodologie
Genotype of 86 <i>Toxoplasma gondii</i> Isolates Associated with Human Congenital Toxoplasmosis, and Correlation with Clinical Findings. (Ajzenberg et al., 2002)	Hôpital de l'Archet, Nice, France	Le génotype de <i>Toxoplasma gondii</i>: déterminé l'analyse de 8 marqueurs microsatellites et 6 marqueurs isoenzymatiques	L'étude a analysé 86 isolats de <i>Toxoplasma gondii</i> provenant de cas de toxoplasmose congénitale. Ces isolats ont été collectés principalement en France et analysés génétiquement par PCR à l'aide de huit marqueurs microsatellites pour identifier leur génotype (Annexe ii). Les résultats ont révélé une diversité génétique avec deux groupes cloniques principaux. Les données cliniques incluaient les résultats de tests sérologiques, échographies prénatales et analyses parasitologiques.
Congenital Malaria (Devgan et al., 2007)	Military Hospital, Meerut Cantt.	-Présence d'infection congénitale à <i>Plasmodium vivax</i> -Réponse au traitement antipaludique chez le nouveau-né -Évolution clinique et biologique à court terme. -Manifestations cliniques associées à l'infection congénitale.	Le cas clinique a été étudié à partir de l'observation d'un nouveau-né prématuré, né par césarienne pour hémorragie placentaire. Une évaluation clinique et respiratoire initiale a été réalisée, suivie d'examens biologiques, dont un frottis sanguin qui a révélé une infection à <i>Plasmodium vivax</i> . Un traitement par chloroquine a été administré selon le protocole, et un suivi post-traitement a confirmé la disparition de la parasitémie et une évolution normale jusqu'à deux mois.

Congenital malaria: The least known consequence of malaria in pregnancy. (Menendez et al., 2007).	Spain	Décrire deux cas de malaria congénitale causée par <i>Plasmodium falciparum</i> et rappeler l'importance de considérer cette infection comme un diagnostic différentiel de la sepsis néonatale, surtout chez les nouveau-nés de mères ayant vécu ou voyagé dans des zones endémiques.	Deux cas de malaria congénitale par <i>Plasmodium falciparum</i> ont été étudiés. Les nouveau-nés, initialement diagnostiqués et traités pour une sepsis néonatale sans succès, ont bénéficié d'un frottis sanguin qui a révélé la présence du parasite. Après confirmation, ils ont été traités par quinine intraveineuse avec amélioration clinique. Les antécédents maternels de paludisme pendant la grossesse ont été recherchés pour établir le lien épidémiologique. L'étude repose sur l'observation clinique, l'examen parasitologique et l'analyse du contexte maternel.
Congenital Malaria in Calabar, Nigeria: The Molecular Perspective (Oduwole et al., 2011)	Hospital, Calabar, Nigeria	La prévalence du paludisme congénital, détectée par PCR nichée ciblant le gène 18S de l'ARN ribosomal de <i>Plasmodium</i>.	L'étude a analysé des échantillons de sang de mères et nouveau-nés à Calabar, Nigeria, pour détecter le paludisme congénital par PCR. Les échantillons de sang du cordon et placenta ont été prélevés après l'accouchement pour identifier les parasites.
Causes of Congenital Malformations (Toufaily et al., 2018).	Hospital for Children, Boston	-Présence de malformations congénitales chez les nouveau-nés, fœtus mort- nés ou issus d'IVG -Examens cliniques et autopsies pour identifier les malformations -Résultats d'analyses chromosomiques (tests prénataux et postnataux) -Antécédents familiaux et	Les malformations congénitales ont été identifiées à partir des examens cliniques, des dossiers médicaux et des autopsies. Les diagnostics ont été confirmés par deux cliniciens. Des analyses chromosomiques, parfois issues de laboratoires externes, ont complété les données. Les malformations avec regroupement familial ont été classées comme d'origine multifactorielle. L'étude s'appuie sur le programme de surveillance du Boston Lying-In Hospital (Annexe iii)

		fréquence des malformations dans la fratrie -Classification des malformations selon leur origine (multifactorielle, familiale)	
Congenital malaria by <i>Plasmodium falciparum</i> (Del Castillo et al., 2020)	Colombie.	Cette étude est de décrire deux cas de malaria congénitale causée par <i>Plasmodium falciparum</i> et de souligner l'importance d'inclure cette infection dans le diagnostic différentiel de la sepsis néonatale, notamment chez les nouveau-nés issus de mères ayant vécu ou voyagé dans des zones endémiques de paludisme.	Cette étude décrit deux cas cliniques de malaria congénitale causée par <i>Plasmodium falciparum</i>. Les deux nouveau-nés, nés dans une zone non endémique, ont initialement été diagnostiqués comme présentant un sepsis néonatal et traités par antibiotiques sans amélioration clinique. Après une semaine, un frottis sanguin a permis d'identifier des trophozoïtes de <i>Plasmodium falciparum</i>, conduisant à l'administration de quinine intraveineuse avec amélioration rapide de l'état clinique. L'analyse du contexte maternel a révélé que les deux mères avaient été exposées au paludisme pendant la grossesse, l'une ayant été asymptomatique après traitement et l'autre présentant une malaria sévère à l'accouchement. Cette approche souligne l'importance d'inclure la malaria congénitale dans le diagnostic différentiel de la sepsis néonatale, surtout chez les enfants nés de mères ayant vécu ou voyagé dans des zones endémiques.

Congenital Transmission of Apicomplexan Parasites. (Rojas-Pirela et al.,2021)	Santiago, Chili	Types de parasites étudiés Plasmodium Babesia Toxoplasma Neospora	Cette revue explore les maladies congénitales causées par les apicomplexes, un groupe de parasites unicellulaires responsables d'infections graves chez l'homme et l'animal. Ces pathogènes, dont Plasmodium, Babesia, Toxoplasma et Neospora, peuvent infecter les femmes enceintes, avec des conséquences néfastes pour la mère, le fœtus et le placenta. Malgré leur importance, les mécanismes de franchissement de la barrière placentaire restent mal compris. L'article met en lumière les interactions entre ces parasites et le placenta, soulignant son rôle potentiel dans la pathogenèse (Annexe iv).
Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of Congénital infections. (Dubey et al., 2021)	CHU Reims Ardenne. France.	-Taux d'infection congénitale. -Sévérité clinique chez l'enfant. -Caractéristiques parasitaires (Variabilité génétique des souches de <i>Toxoplasma gondii</i>)	L'estimation de l'incidence de la toxoplasmose congénitale cliniquement manifeste repose sur trois approches principales : l'analyse des cas observés, les calculs fondés sur le taux d'infection maternelle pendant la grossesse, et le dépistage des nouveau-nés à la naissance. L'article s'appuie principalement sur des données issues du dépistage prénatal des femmes enceintes. Bien que certaines données datent de 10 à 40 ans, elles restent pertinentes pour fournir une vision globale de la situation. Les cas liés à des épidémies aiguës ou à des programmes spécifiques comme celui de Chicago ont été exclus pour éviter les biais. La comparaison des taux de transmission congénitale entre les pays est limitée par les différences méthodologiques, notamment les types de tests utilisés (séroconversion maternelle, diagnostic néonatal) (Annexe vi), et les hypothèses sur le taux de transmission mère-fœtus, parfois estimé à 50 %. Seuls la France et l'Autriche ont mis en place un dépistage

			obligatoire, tandis que d'autres pays, comme le Brésil, fournissent des données issues d'études hospitalières ponctuelles.
Adverse pregnancy outcomes are associated with <i>Plasmodium vivax</i> malaria in a prospective cohort of women from the Brazilian Amazon. (Dombrowski et al., 2021)	Brazil	Infection à <i>Plasmodium vivax</i> Présence d'anticorps IgG anti-PvMSP119 : utilisée comme marqueur D'exposition à <i>P. vivax</i> Facteurs inflammatoires et angiogéniques : • ANG-2 (angiopoïétine-2) • C5a (protéine du complément)	Une étude de cohorte a été menée entre 2013 et 2015 en Amazonie brésilienne, auprès de 600 femmes enceintes suivies jusqu'à l'accouchement (Annexe vii). Des données cliniques et des prélèvements sanguins ont été recueillis à plusieurs moments de la grossesse. Le paludisme a été diagnostiqué par microscopie et PCR. À la naissance, des données sur la mère, le nouveau-né, le placenta et le sang ont été collectées. Seules les femmes infectées par <i>P. vivax</i> et les non infectées ont été incluses dans l'analyse finale.
Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. (Bollani et al., 2022)	Italie.	-Risque de transmission mère-enfant. -Méthodes de dépistage prénatal. -Stratégies thérapeutiques.	Les auteurs ont effectué une recherche approfondie dans la base de données PubMed jusqu'au 6 mars 2022, afin d'identifier les études portant sur la toxoplasmose congénitale chez les nouveau-nés. Ils ont inclus différents types de publication. ✓ Études de cohorte. ✓ Études transversales. ✓ Études cas-témoins. ✓ Revue de la littérature. ✓ Consensus d'experts. ✓ Séries de cas.
Long-Term Outcomes in Children with Congenital Toxoplasmosis—A Systematic Review (Garweg et al., 2022).	Service de Gynécologie-Obstétrique, Colombes, France.	Faire le point sur les connaissances actuelles concernant les conséquences à long terme de la toxoplasmose congénitale (TC), même en l'absence de symptômes à la	Les auteurs ont réalisé une revue systématique de la littérature le 28 juillet 2022, en consultant plusieurs bases de données : PubMed, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, Google Scholar et Scopus. L'objectif était d'identifier toutes les études prospectives et rétrospectives portant sur la toxoplasmose congénitale et ses conséquences à long terme. Au total, 31 articles de recherche provenant

		naissance, afin d'éclairer les décisions cliniques sur la prise en charge optimale des grossesses à risque et des enfants infectés.	de différents pays ont été inclus. La sélection s'est basée sur l'évaluation des auteurs concernant la pertinence et la qualité des données liées aux séquelles de la toxoplasmose chez l'enfant.
Congenital cerebral malaria: a masquerader in a neonate (Nwaneli et al., 2022)	Nigeria	Le paludisme cérébral congénital (PCC) , ou Congénital Cérébral Malaria (CCM) Ce paramètre est observé à travers un cas clinique rare, documentant un nouveau-né atteint de PCC.	Un nouveau-né de 5 jours a présenté une jaunisse, une mauvaise succion et des signes neurologiques. Les examens ont révélé une hyperbilirubinémie sévère et des parasites du paludisme <i>P. falciparum</i> dans le sang, conduisant à un diagnostic de paludisme cérébral congénital. Le bébé a été traité par artésunate et a montré une amélioration. La mère, également testée positive au paludisme, a reçu un traitement. Le bébé a été suivi pendant un an sans séquelles neurologiques.
Congenital Brain Malformations: An Integrated Diagnostic Approach. (Chaudhari et al., 2022).	Columbus.	- Malformatives , dues à un développement anormal dès les premières étapes de la formation du cerveau. - Destructives , causées par une lésion survenue pendant la grossesse. - Migratoires , liées à une mauvaise migration des neurones vers leur position finale.	L'article propose une approche simplifiée du diagnostic des malformations cérébrales congénitales, combinant l'examen clinique, l'imagerie cérébrale (notamment l'IRM) et les tests génétiques. Les anomalies détectées sont classées en trois types (malformatives, destructives, migratoires) à l'aide d'ontologies radiologiques standardisées. Une corrélation est ensuite établie entre les images, les stades du développement embryonnaire et les mécanismes génétiques. Cette méthodologie permet un diagnostic plus précis et une meilleure planification de la prise en charge.

Congenital malaria: The least known consequence of malaria in pregnancy. (Hassan et al.,2023).	Babylon, Iraq	Cette recherche, présentée au Centre hospitalier universitaire Babylone de maternité et de pédiatrie d'Al-Hilla, entre 2017 et 2021, visait à déterminer la prévalence et les caractéristiques des anomalies congénitales chez les nouveau-nés, ainsi que les facteurs maternels et environnementaux associés.	Cette étude, de conception descriptive, s'appuie sur les données démographiques du registre statistique de la ville d'Al-Hilla, en Irak, de 2017 à 2021. Le registre couvre les naissances vivantes et les mort-nés. Des informations maternelles et néonatales concernant le sexe, le poids à la naissance, la consanguinité parentale et l'âge maternel ont également été enregistrées.
Congenital <i>Plasmodium vivax</i> in a 3-day-old neonate: a case report (Gedefaw et al., 2024)	Ethiopia	Le paludisme congénital à <i>Plasmodium vivax</i>, à travers un cas clinique néonatal.	Un nouveau-né de 3 jours a été référé à l'hôpital universitaire de Gondar pour fièvre, baisse de la succion et altération de l'état mental. L'historique périnatal a été collecté, incluant les antécédents maternels, les soins prénataux (4 visites, supplémentation en fer et acide folique, vaccination antitétanique, dépistage VIH et IST négatifs) et les conditions d'accouchement (accouchement spontané, score d'Apgar normal, poids de naissance de 3 300 g).

CHAPITRE IV.
RESULTATS
ET DISCUSSION

Article 01: Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* Isolates Associated with Human Congenital Toxoplasmosis, and Correlation with Clinical Findings (Ajzenberg et al., 2002).

 Resultats:

Dans une population de 86 isolats de *T. gondii*, trois marqueurs microsatellites (**MS**), TUB2, TgM-A et W35487, présentaient un faible polymorphisme (2 à 3 allèles), tandis que les cinq autres marqueurs MS étaient plus polymorphes, avec entre 7 et 16 allèles (**Annexe ii**). Parmi ces isolats, seuls 6 paires partageaient un génotype identique sur l'ensemble des 8 marqueurs. En revanche, 74 isolats affichaient un génotype unique.

Les 48 isolats qui n'ont pas été soumis à l'analyse isoenzymatique partageaient des profils MS similaires à ceux de 25 isolats appartenant aux zymodèmes 2 ou 4. En considérant les trois types génétiques principaux définis dans la section Matériel et Méthodes, on observe la répartition suivante : **Type II** : 73 isolats (84,88 %), **Type III** : 2 isolats (2,33 %), **Type I** : 7 isolats (8,14 %) : **Génotypes atypiques** : 4 isolats (4,65 %).

1. Cas de toxoplasmose congénitale

- **À Limoges**, sur une période de 14 ans, 26 des 28 cas de toxoplasmose congénitale (92,86 %) étaient dus à des isolats de type II, les 2 autres étant de type III. Aucun type I ni génotype atypique n'a été détecté.

- **À Paris**, seuls des isolats de **type II** ont été identifiés sur 6 ans.

2. Liens entre génotype et gravité clinique (Tableau 1)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients atteints de toxoplasmose gondii.

Clinical finding(s)	Time of maternal infection, weeks	No. of cases				
		<i>T. gondii</i> type				Total
		I	II	III	Atypical	
Fetal death	2–11 ^a	—	6	—	—	6
Newborn death (historical cases)	Unknown	1	2	—	—	3
Severe toxoplasmosis at birth or medical abortion	7–17	2	16	—	3	21
Asymptomatic or benign toxoplasmosis	15–38	—	43	2	—	45
Child not infected, placenta positive	14–20 ^b	4	—	—	—	4
No clinical data available	10–31	—	6	—	1	7
Total		7	73	2	4	86

^a One reactivation during AIDS.

^b One reinfection or reactivation.

- **Décès fœtal** : 6 cas, dont 5 après infection maternelle précoce et 1 après réactivation chez une femme atteinte du sida. Tous les isolats impliqués étaient de **type II**.
- **Décès néonatal** : 3 cas impliquant un isolat de type I et deux de type II.
- **Avortements thérapeutiques** : 17 cas, tous consécutifs à une infection maternelle au 1er ou 2e trimestre. Dans ces cas, le parasite a été détecté dans les tissus fœtaux, avec des lésions inflammatoires disséminées fréquentes.
- **Formes sévères de toxoplasmose à la naissance** : 4 cas, dont 2 d'hydrocéphalie isolée, 1 d'hydrocéphalie avec microphthalmie, et 1 avec calcifications intracrâniennes, ascite et hypotrophie.

3. Cas particuliers

Quatre isolats (P, ENT, FAJI, PIL) ont été obtenus à partir de placentas (ou sang de cordon pour l'isolat P) par inoculation à la souris. Pour trois d'entre eux, l'infection maternelle est survenue entre 14 et 20 semaines d'aménorrhée. Le cas PIL semble lié à une réinfection ou réactivation chez une femme immunodéprimée.

Les mères ont été traitées uniquement par spiramycine (sauf pour le cas PIL, sans traitement), sans diagnostic prénatal. À la naissance, aucun signe clinique ou sérologique d'infection n'a été observé chez les nouveau-nés. Toutefois, du fait de l'isolement du parasite dans le placenta, trois nourrissons ont été traités (sulfamides + pyriméthamine). Le quatrième (PIL) ne l'a pas été. Tous sont devenus séronégatifs entre 7 et 10 mois, ce qui suggère une absence d'infection congénitale active. Ces quatre isolats étaient tous de type I, avec une forte virulence chez la souris.

Discussion :

Cette discussion souligne que le génotype II de *Toxoplasma gondii* est majoritaire dans les cas de toxoplasmose congénitale en France, représentant environ 73,68 % des isolats étudiés. Ce résultat est cohérent avec des études similaires réalisées sur des collections disparates, où le génotype II est fréquemment associé à la majorité des infections humaines. Cependant, des disparités apparaissent dans les études menées dans d'autres pays, notamment en Espagne, où une prévalence plus élevée de génotypes non-II a été rapportée dans un échantillon limité. Ces

différences pourraient refléter des variations épidémiologiques régionales ou des biais dans la sélection des échantillons.

Les génotypes atypiques et le génotype I, bien que moins fréquents, sont particulièrement associés aux formes graves ou fatales de toxoplasmose congénitale. Par exemple, les cas impliquant ces souches sont souvent marqués par des lésions sévères (neuro-ophtalmologiques, hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes) ou des issues fatales, notamment lorsque l'infection maternelle survient au premier trimestre. En revanche, les infections subcliniques ou bénignes survenant après une infection tardive sont principalement associées au génotype II, renforçant son lien avec des formes moins graves.

Une comparaison avec d'autres études internationales montre des nuances intéressantes. En Espagne, une prévalence notable de souches de type I a été observée dans une petite cohorte, suggérant des variations géographiques dans la distribution des génotypes. De plus, des études sur des modèles animaux et des infections chez d'autres espèces, comme les ovins, confirment également la prédominance du génotype II dans les avortements et les infections graves. Ces résultats contrastés montrent l'importance d'une approche globale et multisectorielle pour comprendre l'épidémiologie de *T. gondii*.

Enfin, la discussion met en avant l'importance des outils de typage génétique pour différencier les souches et éviter des erreurs d'identification dues à des méthodes moins discriminantes comme l'analyse du locus SAG2. Bien que les marqueurs microsatellites permettent une meilleure résolution génétique, ils restent insuffisants pour caractériser toutes les souches atypiques, ce qui souligne le besoin de développer de nouveaux outils. La conclusion appelle à des études élargies incluant des échantillons internationaux, une analyse précise des histoires cliniques et des expérimentations in vitro pour mieux comprendre les mécanismes de transmission transplacentaire et les réponses immunitaires spécifiques à chaque génotype. Cette approche comparative permettra d'expliquer les variations épidémiologiques et d'orienter les stratégies thérapeutiques et de prévention à l'échelle mondiale.

Article 02 : Congénital Malaria (Devgan et al., 2007).

Resultats :

Un nouveau-né de sexe masculin est né prématurément à 34 semaines par césarienne d'urgence, suite à une hémorragie placentaire chez une mère de 26 ans, primigeste. Il pesait 2 100 g et a nécessité une ventilation transitoire à la naissance, suivie d'un soutien respiratoire en PPC pendant 54 heures pour une tachypnée transitoire du nouveau-né, sans signes de maladie des

membranes hyalines. Il a également présenté une hyperbilirubinémie physiologique modérée (bilirubine maximale de 16 mg/dl), traitée par photothérapie pendant 24 heures.

À l'examen, la rate était à peine palpable et les bilans biologiques étaient normaux. Le diagnostic de paludisme congénital à *Plasmodium vivax* a été posé suite à un frottis sanguin positif chez le nouveau-né, bien que la mère soit asymptomatique et négative au frottis. Le traitement par chloroquine a permis une clairance parasitaire en 7 jours. L'enfant est sorti en bon état, allaité exclusivement, et présentait un développement normal avec une bonne croissance au suivi à deux mois.

Discussion :

Selon **Covell (1950)**, Le paludisme congénital est rare, avec un taux d'incidence de 0,3 % chez les mères immunisées et de 7,4 % chez les mères non immunisées. D'après l'étude épidémiologique de **Mcgregor (1989)**, Tous ces enfants présentaient de la fièvre et la majorité souffraient d'hépto-splénomégalie, d'anémie et de thrombopénie. **Santhanakrishnan et al., (1984)**, Ont rapporté deux cas de paludisme congénital diagnostiqués au cours des quatre premiers mois de vie dans une étude portant sur 221 enfants atteints de paludisme.

Dans notre cas, le parasite du paludisme a été détecté accidentellement au cours des sept premiers jours de vie, comme l'ont rapporté **Kothare et al., (1987)**. Un nouveau-né âgé de 22 jours présentait des antécédents de fièvre et d'ictère sur une durée de trois jours avant son admission, accompagnés de splénomégalie, d'anémie et de thrombopénie.

L'examen du frottis sanguin a révélé la présence de gamétocytes de *Plasmodium vivax*, et le traitement a consisté en une administration de chloroquine et de primaquine sur une période de 14 jours (**Baspina et al., 2006**). Il est à noter que les manifestations classiques du paludisme sont souvent absentes chez le nouveau-né. En effet, ces parasites dépendent des réticulocytes pour leur multiplication, mais ces cellules sont peu nombreuses chez les nouveau-nés en raison d'une diminution de l'érythropoïèse postnatale. Dans ce cas particulier, le nouveau-né présentait une détresse respiratoire, une complication peu courante mais bien documentée dans la littérature (**Akindele et al., 1993**). Chez les femmes enceintes atteintes de paludisme, le placenta est

fréquemment impliqué. Cependant, le mode exact de transmission au nourrisson reste incertain : il pourrait survenir via une voie transplacentaire ou par contact direct avec le sang maternel lors de l'accouchement. Par ailleurs, la majorité des cas de paludisme congénital sont associés à des épisodes de paludisme aigu chez la mère.

Article 03: Congenital malaria: The least known consequence of malaria in pregnancy. (Menendez et *al.*, 2007).

 Resultats:

Le paludisme congénital, bien que longtemps sous-estimé, se révèle plus fréquent qu'on ne le pensait dans les zones endémiques grâce à l'utilisation accrue de techniques moléculaires comme la PCR. Sa prévalence, variant de 0 % à 23 %, est influencée par plusieurs facteurs, notamment l'immunité maternelle, les infections placentaires et les conditions socio-environnementales. Chez les nourrissons, les manifestations cliniques incluent l'anémie, la fièvre, l'hépatosplénomégalie et parfois des troubles neurologiques, bien que la maladie soit souvent asymptomatique à la naissance.

Les impacts potentiels sur la santé à long terme incluent une susceptibilité accrue au paludisme et des effets sur le développement fœtal, comme le retard de croissance intra-utérin et la prématurité. La prévention repose sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées et de traitements préventifs intermittents chez les femmes enceintes, tandis que la prise en charge chez les nouveau-nés implique des traitements antipaludiques adaptés, comme la quinine ou les dérivés de l'artémisinine. Ce contexte met en évidence la nécessité de recherches supplémentaires pour mieux comprendre les mécanismes de transmission et établir des recommandations standardisées pour le diagnostic et la gestion clinique.

Article 04: Congenital Malaria in Calabar, Nigeria: The Molecular Perspective (Oduwale et *al.*, 2011).

 Resultats :

1. Caractéristiques générales des participantes

L'étude a inclus 204 couples mère–nouveau-né. L'âge moyen des mères était de $27 \pm 5,5$ ans. La quasi-totalité (98 %) des femmes ont bénéficié de soins prénatals (SPN), avec une majorité (65 %) s'inscrivant au deuxième trimestre. Les SPN ont été majoritairement effectués dans des CHU (77,5 %). Parmi les mères, 43,6 % étaient multipares, 31,9 % primipares et 24,5 % séquencées.

Chez les nouveau-nés, la répartition des sexes était équilibrée (50,5 % filles, 49,5 % garçons). Le poids moyen à la naissance était de $3,16 \pm 0,49$ kg, et l'âge gestationnel moyen de $39,5 \pm 1,2$ semaines.

2. Exposition maternelle au paludisme

Pendant la grossesse, 146 mères (71,6 %) ont eu au moins un épisode de paludisme clinique : 23 % au 3^e trimestre, 19,6 % au 2^e, et 14,7 % au 1^{er}. Sept mères (3,4 %) ont été infectées pendant plus d'un trimestre. Malgré cela, seules 50 femmes (24,5 %) ont reçu un traitement préventif intermittent (TPI-SP), et 64,2 % n'ont pris aucune prophylaxie (**Figure 1**).

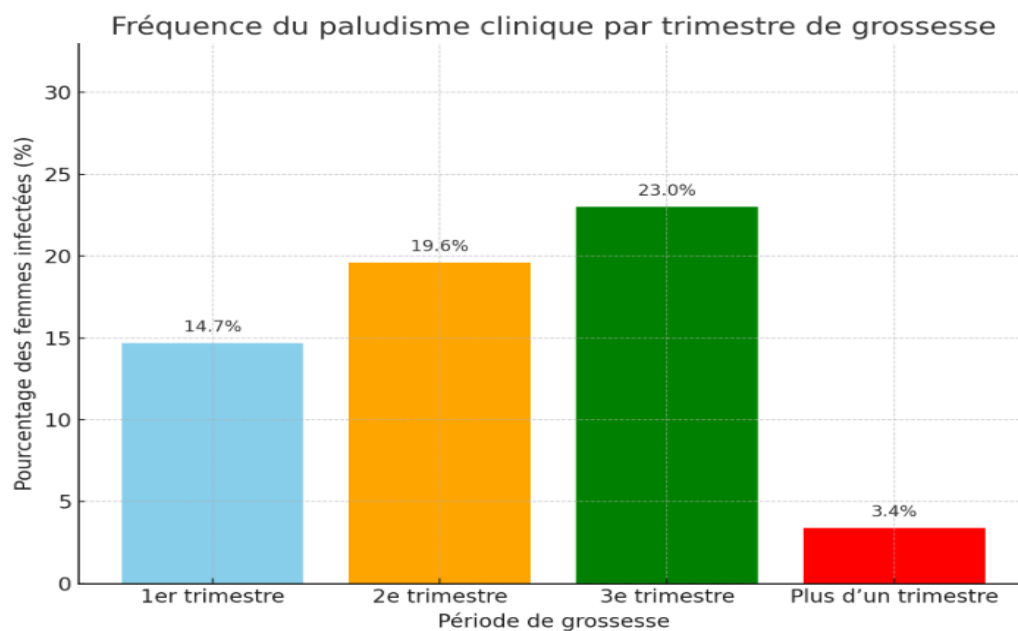


Figure 1 : Relation entre la grossesse et le paludisme maternel périphérique, placentaire et congénital.

Résultats de la PCR : parasitémie congénitale et placentaire

1. Parasitémie chez les nouveau-nés

- 4 nouveau-nés (2,0 %) avaient une parasitémie à *Plasmodium falciparum* détectée dans le sang de cordon ombilical.
- La parasitémie était plus fréquente chez les nouveau-nés de mères primigestes (3,1 %) que chez ceux de mères multipares ou séquencées (χ^2 , $p < 0,0001$).
- Il n'y avait pas de différence significative en fonction du sexe du bébé ou de la présence de paludisme clinique chez la mère.

2. Parasitémie placentaire

- 20 placentas (9,8 %) étaient positifs à *P. falciparum* par PCR.
- La prévalence variait selon la parité : 12,4 % chez les multigravides, 9,2 % chez les primigestes, 6 % chez les sécondigravides.
- Le paludisme placentaire était détecté quel que soit le trimestre d'infection, avec une proportion comparable (~10 %) dans chaque période.
- Il y avait une association significative entre le paludisme placentaire et la transmission congénitale : 10 % des bébés de mères atteintes de paludisme placentaire étaient infectés, contre 1,1 % en l'absence de paludisme placentaire ($p = 0,0487$) (**Figure 2**).

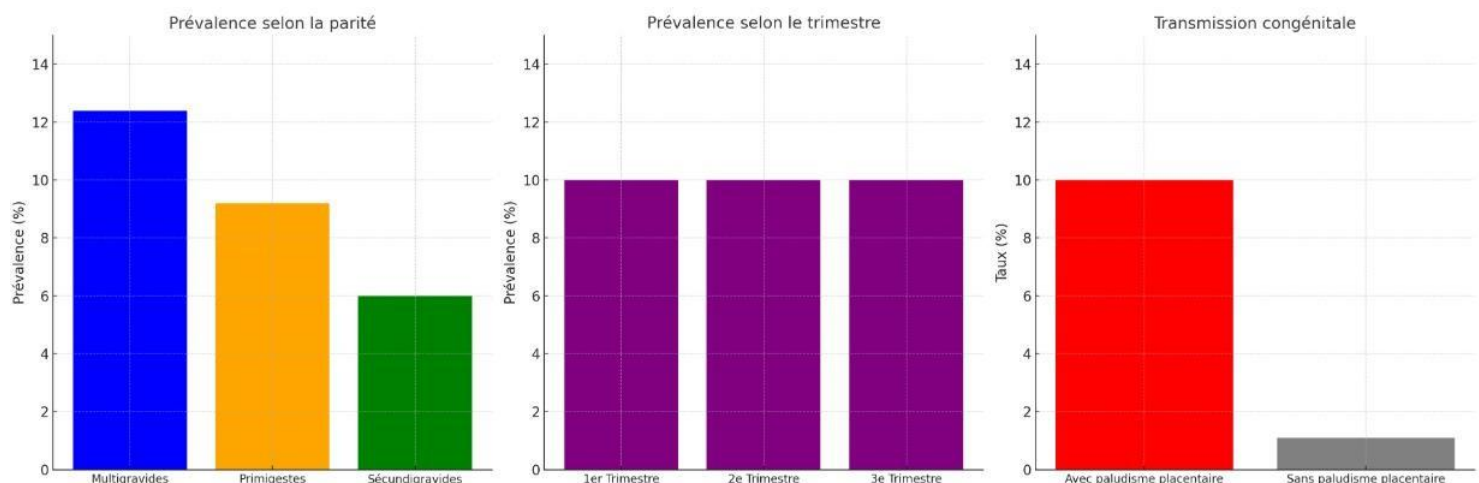


Figure 2 : Prévalence du paludisme placentaire selon la parité.

 Discussion :

Cette étude a révélé une prévalence relativement faible du paludisme congénital (2,0 %) par rapport aux études antérieures menées à Calabar, qui rapportaient des taux de 3 % et 7,6 % respectivement (**Bassey et al., 2005 ; Ezeoke et al., 1985**). D'autres recherches menées au Nigeria ont également indiqué des taux de prévalence plus élevés, variant entre 5,1 % et 46,7 % Selon **Obiajunwa et al., (2005)** et **Mukhtar et al., (2006)** Les taux élevés observés dans ces études antérieures pourraient s'expliquer par des facteurs tels que la méthodologie employée ou le niveau d'expertise des microscopistes, puisque ces travaux reposaient exclusivement sur la méthode microscopique.

Selon **Durrheim et ses collègues (1997)**, ont souligné que la précision du diagnostic du paludisme repose sur l'utilisation de techniques appropriées, de réactifs de qualité, de microscopes en bon état de fonctionnement et sur la compétence des microscopistes. Une analyse approfondie des études ayant rapporté les taux les plus élevés a révélé des insuffisances notables, tant dans la qualité des rapports que dans la réalisation des procédures de laboratoire.

Dans la présente étude, 814 échantillons ont été analysés à l'aide de la PCR, une méthode capable de détecter une parasitémie à faible intensité. La principale distinction entre cette étude et les précédentes réside dans l'absence de confirmation par PCR dans les études antérieures mentionnées.

La PCR est une méthode de diagnostic plus sensible et plus spécifique que la microscopie (**Berry et al., 2005**), La faible prévalence du paludisme congénital observée dans cette étude pourrait également être due à sa conception (transversale) ; ainsi, des échantillons de sang uniques n'ont été prélevés que dans les 24 heures suivant la naissance. D'autres études ayant suivi des bébés pendant des périodes plus longues après la naissance ont signalé une prévalence plus élevée du paludisme congénital. (**Egwunyenga et al., 1997**). Une étude réalisée dans le nord du Nigéria a rapporté une prévalence de 2,82 % dans les 7 jours suivant la naissance. En revanche, une étude multicentrique menée au Nigéria (**Falade et al., 2007**), où des échantillons sanguins ont été prélevés dans les 4 heures suivant l'accouchement, a enregistré une prévalence plus faible de 1,1 % dans les centres du sud-ouest, bien que la prévalence nationale globale ait été estimée à 5,1 %. Ces

observations suggèrent que la prévalence est généralement plus faible lorsque le prélèvement sanguin est effectué dans les premières heures après la naissance, par rapport aux taux enregistrés le septième jour.

Une explication possible de la faible prévalence du paludisme congénital observée dans cette étude réside dans l'utilisation de mesures prophylactiques par les participantes. Environ un tiers d'entre elles avaient recours à des stratégies préventives, telles que le traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine (**TPI-SP**), l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, ou une combinaison des deux. Ces interventions ont été démontrées comme efficaces pour réduire la prévalence du paludisme congénital et améliorer les issues de grossesse (**Falade et al., 2007 ; Gies et al., 2009**). Par ailleurs, certaines mères ayant contracté le paludisme pendant leur grossesse avaient reçu des traitements antipaludiques, ce qui pourrait également expliquer la faible parasitémie détectée dans cette étude.

Il a été observé que la prévalence du paludisme congénital était significativement plus élevée chez les nouveau-nés de mères primipares par rapport à ceux de mères multipares, un résultat en accord avec une étude multicentrique menée au Nigéria (**Falade et al., 2007**). Dans cette étude, la prévalence de la parasitémie placentaire était de 9,8 %, tandis que celle de la parasitémie périphérique maternelle atteignait 6,9 %. Ces deux types de parasitémie étaient positivement corrélés à l'incidence du paludisme congénital, corroborant les résultats d'autres études qui soulignent le rôle des parasites *Plasmodium falciparum* présents dans le sang périphérique maternel et le placenta dans la transmission congénitale.

Cependant, une observation intrigante de cette étude est que les mères multigravides présentaient des taux plus élevés de parasitémie périphérique et étaient plus susceptibles de développer une parasitémie placentaire que les mères primipares, ce qui diffère des résultats rapportés dans d'autres études (**Egwunyenga et al., 1997 ; Mwangoka et al., 2008**). Cette divergence reste inexpliquée. Il est probable que la taille relativement modeste de l'échantillon ait limité la puissance statistique de l'étude, rendant difficile toute conclusion définitive à partir de ces observations.

Article 05 : Causes of Congenital Malformations (Toufaily et al., 2018).

 Resultats :

Les résultats obtenus pour l'échantillon de 41 ans sont très proches de ceux observés au cours des dix premières années de surveillance, **Tableau 3**, Les malformations d'origine mendélienne sont cohérentes avec les données de la base *Mendelian Inheritance in Man* (**Amberger et al., 2015**). Une différence notable dans notre analyse actuelle est la classification distincte de la polydactylie postaxiale de type B, que nous avons traitée séparément et mise en évidence, contrairement aux dix premières années où elle était incluse dans la catégorie des anomalies « familiales ». Ce type de polydactylie, considéré comme léger, touche environ 1 % des nouveau-nés noirs, contre seulement 1 sur 3 000 chez les nouveau-nés blancs. Cette fréquence reflète la plus grande diversité raciale de la population observée à Boston, comparée à celle, plus homogène, de l'Utah étudiée par **Feldkamp et al. (2017)**.

Tableau 2 : Causes reconnues chez le nourrisson atteint.

	1972-74 1979-1985 ^b (n = 69,277)	1972-74 1979-2012 ^c (n = 289,365)
Single mutant genes	48 (3.1%)	110 (1.6%)
(Postaxial polydactyly, type B)	^d	545 (7.8%)
Chromosome abnormalities	157 (10.1%)	825 (11.8%)
Multifactorial inheritance/familial	581 (37.5%)	1461 (20.8%)
Malformation syndromes	N/A	87 (1.2%)
Vascular disruption	39 (2.5%)	105 (1.5%)
Environmental factors	49 (3.2%)	238 (3.4%)
Twinning	6 (0.4%)	36 (0.5%)
Unknown cause	669 (43.2%)	3,613 (51.5%)
Total	1549	7020

Dans le cadre du programme de surveillance active des malformations du Brigham and Women's Hospital (**BWH**), nous avons utilisé un système de classification à quatre niveaux de gravité : létal (par exemple l'anencéphalie), sévère et handicapant (comme le syndrome de Down), modéré et réparable (telles que les fentes labio-palatines), et léger (notamment la polydactylie postaxiale de type B). Certains programmes de surveillance peuvent choisir d'exclure cette dernière en raison de sa bénignité.

Les malformations d'origine multifactorielle ou familiale représentent la plus grande part des cas (20,8 %), bien qu'elles ne soient pas attribuables à une cause unique. Il est probable que ces anomalies soient mieux catégorisées dans les futures études, à mesure que les recherches permettront de définir de nouvelles classifications.

Par ailleurs, les malformations liées à des facteurs environnementaux concernaient principalement des enfants nés de mères atteintes de diabète sucré prégestationnel, ce qui rejoint les conclusions de **Feldkamp et al., (2017)** dans la population de l'Utah (**Tableau 3**). Le nombre de cas de syndrome d'alcoolisation fœtale aurait probablement été plus élevé si des méthodes de dépistage prénatal plus poussées et des examens physiques mieux ciblés avaient été appliqués.

Tableau 3 : Causes environnementales de malformation.

1. Infants of pregestational diabetic mothers	183 ^a
2. Intrauterine infection	
a) Cytomegalovirus	6
b) Toxoplasmosis	2
3. Exposures to teratogens	
a) Fetal alcohol syndrome	12
b) Anticonvulsant drugs ^a	29 ^b
c) Misoprostol	2 ^c
d) Chorionic villus sampling procedure	1 ^c
e) Dilation and curettage procedure	2 ^c
f) Anticoagulant warfarin	1 ^d
Total	238

Discussion :

Cette étude, portant sur 289 365 naissances, présentait plusieurs limites. Tout d'abord, en se limitant aux données diagnostiques des cinq premiers jours de vie, les résultats d'examens complémentaires, tels que les échocardiogrammes, les consultations en urologie ou les analyses génétiques, n'ont pas été inclus. Ensuite, les avancées diagnostiques significatives réalisées entre 1972 et 2012, comme l'analyse des mutations génétiques et l'utilisation de micropuces chromosomiques, n'ont été appliquées qu'à un nombre restreint de nourrissons atteints. Une utilisation plus large de ces techniques aurait amélioré la précision et la spécificité des diagnostics. Par ailleurs, le séquençage complet du génome aurait pu permettre d'identifier davantage de mutations causales.

De plus, dans les années 1980, environ 20 % des nourrissons présentant des malformations provenaient de grossesses interrompues volontairement par les parents (**Peller et al., 2004**). Selon **Thomas et al., (2016)**, Ces fœtus étaient souvent porteurs d'anomalies plus graves et cette interruption limite l'évaluation détaillée du phénotype. Par ailleurs, aucun examen approfondi des

nourrissons malformés n'a été mené dans le cadre d'une étude de recherche. Un tel examen aurait pu révéler des éléments diagnostiques cruciaux, manqués lors des examens de routine, et aboutir à des investigations définitives. Enfin, il n'a pas été possible de conserver l'ADN des fœtus, des mortinaissances et des nourrissons vivants atteints, ce qui a restreint les analyses génétiques ultérieures.

D'après l'étude de **Holmes, (2012)**. L'évaluation de nombreux nourrissons présentant des malformations courantes a mis en lumière l'hétérogénéité étiologique de certaines d'entre elles, telles que le myéloméningocèle, la fente labio-palatine, l'hypospadias, la fente palatine isolée, l'atrésie de l'œsophage et la hernie diaphragmatique congénitale (**HDC**). Cette observation souligne que les cliniciens doivent s'attendre à identifier plusieurs causes distinctes pour une même malformation. Cette diversité étiologique revêt une importance pratique. Par exemple, l'analyse des anomalies de réduction des membres a permis de distinguer un sous-groupe attribuable à des ruptures vasculaires, établissant ainsi un taux de prévalence de référence utile pour évaluer l'exposition du fœtus à des facteurs de risque.

Lors du diagnostic prénatal, le prélèvement de villosités choriales a été associé à une augmentation notable des anomalies des membres attribuées à des ruptures vasculaires (**Golden et al., 2003**). L'analyse des nourrissons présentant des anomalies du tube neural illustre également l'importance de distinguer les diverses causes possibles d'une malformation courante. Pour identifier les nourrissons susceptibles de bénéficier d'une supplémentation en multivitaminés et en folates avant la conception, il est essentiel d'exclure les cas liés à des facteurs tels que le diabète maternel, l'exposition prénatale au valproate, des anomalies chromosomiques ou des syndromes mendéliens (**Holmes et al., 1976**).

Un avantage majeur d'un programme de surveillance active des malformations réside dans l'examen systématique de chaque nourrisson atteint, qu'il s'agisse de nouveau-nés vivants, de mortinaissances ou de cas issus d'interruptions volontaires de grossesse (**IVG**). Cette approche permet d'identifier des observations rares, imprévues mais cruciales, et d'assurer une documentation rapide. Parmi les cas notables :

1. Des nourrissons issus de deux familles informées, décédés peu après la naissance, avec des antécédents familiaux similaires. Ces cas ont permis, grâce à la collaboration avec des pathologistes, d'identifier et de décrire deux nouveaux phénotypes héréditaires (**Holmes et al., 1997**).
2. L'évaluation d'un fœtus présentant des déficiences sévères des membres, permettant l'analyse histologique des « protubérances » liées à des anomalies terminales transversales (**Drapkin et al., 2003**).
3. L'observation rare d'une grossesse poursuivie après une dilatation et un curetage, fournissant des informations inédites sur les anomalies associées (**Holmes, 1995**).

Les études précédentes estimaient que 10 % des malformations observées au cours de la première année de vie étaient dues à des facteurs environnementaux, tels que les maladies maternelles, les infections intra-utérines, les médicaments, les radiations à forte dose ou l'hyperthermie (**Kalter et Warkany, 1983 ; Brent, 2001**). Toutefois, des analyses plus récentes ont révisé ces chiffres à la baisse, identifiant des causes environnementales pour seulement 4,1 % à 3,4 % des cas (**Feldkamp et al., 2017**). Ces chiffres pourraient être sous-estimés, notamment pour les nouveau-nés atteints du syndrome d'alcoolisation fœtale ou exposés aux anticonvulsivants. Les études sur des nourrissons exposés à des médicaments tels que le valproate, la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital auraient pu renforcer les liens entre ces substances et les malformations associées.

Les avancées récentes dans le domaine de la génétique, notamment les microréseaux chromosomiques et le séquençage du génome ou de l'exome entier, offrent de nouvelles perspectives sur les causes des malformations congénitales. Par exemple :

- Une étude sur 58 nourrissons atteints de malformations cardiaques congénitales (2011-2012) a révélé que 6,7 % présentaient des anomalies détectées par analyse chromosomique, et 22,2 % supplémentaires par micropuce chromosomique (**Bachman et al., 2015**).
- Le séquençage exomique de 1 213 nourrissons atteints de cardiopathie congénitale (CC) a identifié des mutations de novo altérant les protéines chez 20 % des enfants présentant des CC associées à des troubles neurodéveloppementaux, et chez 2 % des cas isolés (**Homsy et al., 2015**).

De manière similaire, l'analyse de l'ADN de nourrissons atteints de hernie diaphragmatique congénitale (**HDC**) a permis d'identifier un excès de variants de novo perturbateurs dans 21 % des cas présentant des malformations multiples, et dans 12 % des HDC isolées (**Longoni et al., 2017**). Ces variants étaient souvent localisés dans des gènes exprimés dans le diaphragme et le cœur en développement. Ces avancées, en cours pour d'autres malformations congénitales, pourraient réviser les classifications étiologiques actuelles et affiner notre compréhension des causes des malformations.

Article 06 : Congenital malaria by *Plasmodium falciparum* (Del Castillo et al., 2020).

Resultats :

Ces deux cas cliniques illustrent des formes de paludisme congénital à *Plasmodium falciparum* diagnostiquées chez des nouveau-nés dans une zone non endémique (Pasto, Colombie). Le premier cas concerne une fille de 25 jours, présentant depuis deux jours un ictère, de la fièvre, une irritabilité et une diminution de l'appétit. Née à 38 semaines par césarienne pour Oligo hydramnios et faible poids de naissance (2 115 g), elle présentait à l'examen une pâleur, un ictère, des pétéchies, une fièvre et une hépatosplénomégalie.

Les examens biologiques ont montré une leucopénie, une thrombopénie, une réticulocytose, une hyperbilirubinémie et une CRP élevée, évoquant un syndrome inflammatoire sévère. Les hypothèses initiales incluaient un sepsis néonatal et une infection à STORCH, mais tous les tests étaient négatifs. La mère a ensuite rapporté un épisode de paludisme à *P. falciparum* traité par quinine à 22 semaines de grossesse, lors d'un voyage en zone endémique (Urabá). Le test rapide de dépistage chez le nouveau-né était positif pour *P. falciparum*, confirmé par une goutte épaisse montrant 5 400 trophozoïtes/ μ L. Un traitement par quinine IV (10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 3 jours) a été instauré avec une clairance parasitaire complète et une sortie sans complications.

Le deuxième cas concerne une autre fille, née prématurément à 36 semaines d'une mère atteinte de paludisme grave et de sepsis obstétrical. L'accouchement a eu lieu par césarienne d'urgence en raison d'un état fœtal préoccupant et d'un oligohydramnios sévère. À la naissance, la nouveau-née présentait une détresse respiratoire, une hypotonie, une hypothermie et une cyanose,

et a été admise en soins intensifs. Les examens initiaux montraient une leucocytose sans anomalies hématologiques majeures. Un traitement antibiotique a été débuté. Cependant, à J7, une pancytopenie est apparue (leucopénie, anémie et thrombopénie), et la goutte épaisse a mis en évidence 83 trophozoïtes/ μ L de *P. falciparum*. Un traitement par quinine a été administré (dose de charge de 20 mg/kg, suivie de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 3 jours), entraînant une élimination complète du parasite. L'évolution a été favorable, avec une sortie sans complications.

Discussion :

Nous avons décrit deux nourrissons atteints de MC due à *P. falciparum*, nés dans une zone non endémique du paludisme et présentant un oligohydramnios et un faible poids de naissance. Le diagnostic a été posé par frottis sanguin épais et le traitement par quinine 1 μ . L'une d'elles était asymptomatique et l'autre présentait un paludisme grave à l'accouchement. Les zones de transmission du paludisme se situent en dessous de 1 700 m d'altitude en Colombie ; les nouveau-nés sont nés et sont restés à Pasto, située à 2 527 m d'altitude, ce qui exclut une infection néonatale. Le paludisme peut provoquer une maladie grave chez les femmes enceintes sans immunité préalable ou peu immunisées, ainsi que chez les femmes originaires de zones non endémiques se rendant dans des zones endémiques (**Michaels et al., 2019**).

Selon **Bauserman et ses collègues (2019)**, dans les zones de forte transmission, les nouvelles mères produisent des anticorps et sont partiellement protégées lors des grossesses suivantes, ce qui n'est pas le cas dans les zones de faible transmission, *P. falciparum* envahit les érythrocytes de tous âges, présente une parasitémie élevée¹³ et une séquestration placentaire par les érythrocytes parasités due à l'interaction du sulfate de chondroïtine A et de la protéine μ AR2CSA (antigène de surface μ ariant 2-CSA) , d'après les recherches **Bauserman et al., (2019)** et **Wylie et al., (2019)** ,Ceci active l'inflammation, la migration des monocytes et la libération de facteurs humains susceptibles de favoriser un accouchement prématuré.

L'épaississement placentaire, la diminution du transport transplacentaire des nutriments et de la production hormonale, l'altération de l'angiogenèse, les modifications de la muqueuse villositaire et du flux sanguin utérin et placentaire détériorent la croissance fœtale Le risque de transmission verticale est de 1 à 4 %¹³. La transmission transplacentaire des anticorps IgG, de l'hémoglobine

foetale et les faibles pressions partielles d'oxygène dans la circulation foetale constituent des mécanismes de défense¹⁵. L'Organisation mondiale de la Santé (**OMS**) recommande la quinine et la clindamycine pour le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* au cours du premier trimestre de la grossesse et une association thérapeutique à base d'artémisinine aux trimestres suivants.

Dans le cas n° 1, la femme enceinte a reçu de la quinine à 22 semaines de grossesse, un traitement qui s'est avéré moins efficace que les dérivés de l'artémisinine¹⁶ et, bien qu'il traverse le placenta, il n'est pas thérapeutique pour le fœtus selon des recherche par **Quinine et ses collaborateurs en 2019**,

Les symptômes et signes non spécifiques du cas n° 1 peuvent être attribués à une infection tardive pendant la grossesse et à la nécessité de plusieurs cycles érythrocytaires pour déclencher la maladie. Les manifestations cliniques surviennent entre 10 et 28 jours après la naissance. 80 % des patients présentent de la fièvre, une anémie et une splénomégalie, et un tiers présentent un ictère et une hyperbilirubinémie¹⁸. Dans le cas 2, l'infection est survenue au cours des derniers trimestres de la grossesse. La femme enceinte souffrait d'un paludisme grave et le nouveau-né était prématuré, avec un faible poids de naissance, une détresse respiratoire et une hypoglycémie. Le cycle de réplication asexuée des érythrocytes de *P. falciparum* se déroule dans la circulation foetale, libérant des mérozoïtes toutes les 48 heures (**Vásquez et al., 2012**).

Selon la recommandation de l'**OMS** pour le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* chez les enfants de moins de 5 kg est une polythérapie à base d'artémisinine à des doses égales à celles des enfants de plus de 5 kg. L'artésunate, l'artéméther ou la quinine sont indiqués pour le traitement du paludisme grave.

Les recommandations nationales préconisent l'utilisation de l'association artéméther-luméfántrine pour les enfants pesant plus de 5 kg, et de la combinaison quinine-clindamycine pour ceux pesant moins de 5 kg. Toutefois, l'emploi de la clindamycine est déconseillé chez les nouveau-nés, d'après **Ministerio et al., (2012)**. L'artéméther est disponible sous forme de comprimés, tandis que l'artésunate n'était pas accessible dans le pays au moment de ce cas. Les nouveau-nés ont été pris en charge conformément aux recommandations locales. Dans le cas 2, classé comme un

paludisme grave, un traitement par quinine a été administré. Le pronostic varie en fonction de plusieurs facteurs, notamment l'espèce de *Plasmodium*, la région géographique, l'immunité de la femme enceinte et le niveau de parasitémie (Gulasi et al., 2016).

Article 7 : Congénital Transmission of Apicomplexan Parasites. (Rojas-Pirela et al., 2021).

 Resultats :

L'article met en lumière la gravité du paludisme congénital, une complication rare mais sérieuse de l'infection palustre pendant la grossesse. Dans certaines zones endémiques, jusqu'à 35 % des femmes enceintes peuvent être exposées au parasite, ce qui contribue chaque année à plus de 10 000 décès maternels et entre 75 000 et 200 000 décès néonataux dans le monde. Sur le plan physiopathologique, la malaria congénitale résulte de la séquestration des globules rouges infectés par le parasite *Plasmodium* dans l'espace intervilloux du placenta, accompagnée d'une infiltration de cellules immunitaires et du dépôt d'hémozoïne, un pigment noir typique du paludisme. Cette accumulation entraîne une inflammation placentaire, altérant la structure et la fonction de l'organe, ce qui nuit aux échanges entre la mère et le fœtus.

En conséquence, des complications comme l'avortement, la mortinaissance, le retard de croissance intra-utérin et le faible poids de naissance peuvent survenir. L'article souligne également que les femmes enceintes pour la première fois sont plus vulnérables à l'infection, car elles n'ont pas encore développé une immunité spécifique contre les parasites du placenta, contrairement aux femmes multigestes. Enfin, la distribution des espèces responsables varie selon les régions : *P. falciparum* et *P. vivax* dominant en Afrique et en Inde, *P. malariae* et *P. vivax* en Europe, *P. vivax* en Amérique du Sud, tandis que *P. ovale*, plus rare, se retrouve surtout en Afrique tropicale et sur certaines îles du Pacifique.

Article 08: Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of Congénital infections. (Dubey et al., 2021).

 Resultats :

L'estimation de l'incidence de la toxoplasmose prénatale cliniquement manifeste peut être obtenue par trois approches : les cas cliniques rapportés, les calculs fondés sur les taux d'infection

pendant la grossesse, et le dépistage néonatal. Les données issues du dépistage des mères durant la grossesse constituent la base principale des estimations présentées dans **le Tableau 4**. Toutefois, ce tableau n'inclut pas les cas survenus lors d'épidémies aiguës de toxoplasmose ni les données de la grande étude collaborative menée à Chicago aux États-Unis. Les pays disposant de programmes de dépistage prénatal ou postnatal fournissent généralement des données plus précises, bien que la majorité des études référencées aient été menées il y a 10 à 40 ans. Parmi les pays ayant un dépistage obligatoire des femmes enceintes, seuls l'Autriche et la France se distinguent. Les comparaisons entre pays restent limitées à cause des différences méthodologiques, certaines études ne rapportant que la séroconversion sans confirmation d'infection congénitale. En l'absence de données directes, une estimation théorique basée sur un taux de transmission materno-fœtale de 50 % est parfois utilisée. Au Brésil, malgré l'absence de dépistage national, des études locales en milieu hospitalier ont permis de recueillir des données utiles, également résumées dans **le Tableau 4**.

Tableau 4 : Infection congénitale à *T. gondii* chez l'homme selon le dépistage prénatal.

Country	No. screened (years)	Infected children	Incidence rate	Symptomatic children ^b	Reference
Australia	18 908 (1986–1989)	3	1:6300	0	Walpole <i>et al.</i> (1991)
Austria	63 416 pregnant women (2000–2007)	66 pregnant with primoinfection	Seroconversion rate in mothers 0.17%; no data on congenital infection	No data	Sagel <i>et al.</i> (2011)
Austria	5545	4 ^c	1:1386	No data	Prusa <i>et al.</i> (2013)
Austria	1 387 680 (1992–2008)	141	1: 10 000	7 died/terminated (4 spontaneous abortion, 2 hydrocephalus terminations, 1 porencephaly). Of the 17 live infants all had ICC, including microphthalmos in 2; 12 had neurological deficits within the first year of life	Prusa <i>et al.</i> (2015b)
Brazil	>364 130 (1995–2009)	>195 (newborn screening)	5–23/10 000	Data summarized in Dubey <i>et al.</i> (2012)	Neto <i>et al.</i> (2004); The SYROCOT (2007); Gilbert <i>et al.</i> (2008)
Brazil (Minas Gerais)	146 307 (2006–2007)	190 (newborn screening)	13: 10 000	>142 (142 RC, 39 ICC, 12 hydrocephalus, 10 microcephaly, 46 hearing loss, 4 died)	Vasconcelos-Santos <i>et al.</i> (2009); de Resende <i>et al.</i> (2010)
Brazil (Sergipe)	15 204 (1999) newborns	6 (newborn screening)	4: 10 000	4 (3 RC, 1 ICC)	Inagaki <i>et al.</i> (2012)
Brazil (Goiás)	246-newborns (2003–2011)	162 (prenatal screening)	No data	128 (50 RC, 51 ICC, 19 brain ventriculomegaly or hydrocephalus, 66 severe generalized disease, 13 blinds, 7 died)	Avelino <i>et al.</i> (2014)
Brazil (Paraná)	31 (2000–2010)	29 (prenatal or postnatal screening)	No data	26 symptomatic at 1 month (16 RC, 13 ICC, 6 hydrocephalus, 2 microphthalmia, 1 microcephaly, 3 hearing loss)	Capobianco <i>et al.</i> (2014)
Brazil (Rio Grande do Sul)	41 305 (2004–2014)	24 (prenatal screening)	6: 10 000	19 (13 RC, 9 ICC, 1 hydrocephalus, 5 microcephaly, 5 hearing loss, 1 cataract, 1 spastic). Of 5 children born asymptomatic, 3 remained IgG at 12 months, 1 became IgG negative at 15 months, and 1 lost to follow-up	Bischoff <i>et al.</i> (2016)
Brazil (Rondônia)	102 963 (4 years)	126 (newborn screening)	12: 10 000	126 newborns with symptoms suggestive of congenital toxoplasmosis	Paraguassú-Chaves <i>et al.</i> (2019)
France	30 768	36	1:854	7 (RC 7, CNS 1)	Philippe <i>et al.</i> (1988)
France	Children from 1206 infected mothers (1987–2000)	366	No data	65 (ICC 24, RC 46)	The SYROCOT (2007)
France	818 700 (2007)	272 ^a	3.4: 10 000	11 prenatal (6 abortions, 5 fetal deaths), 28 symptomatic (ICC 21, 3 hydrocephalus, 4 macular chorioretinitis)	Villena <i>et al.</i> (2010)
France	Children from 1,624 infected mothers (1992–2008)	207 ^d	No data	32 (RC), 22 (ICC), 5 hydrocephalus, 2 hepatosplenomegaly	Wallon <i>et al.</i> (2013)
Germany	262 912 (1999–2002)	55	1:4762	12 (ICC 5, RC 2, ICC and RC 4, hydrocephalus, ICC and RC 1)	Schmidt <i>et al.</i> (2006)
Greece	63 suspected (2006–2009)	21	4.5–5.1 per 100 000 births	14 confirmed and 7 probable cases. 10 symptomatic at birth (RC in 5)	Aptouramani <i>et al.</i> (2012)
Hungary	17 735 (1987–1994)	0	No data	No data	Szénási <i>et al.</i> (1997)
Italy	28 247 (1996–2000)	2	1: 14 123	0 at birth, new RC in 3 in 1-year follow-up	Valcavi <i>et al.</i> (1995)
Italy	Children from 43 infected mothers (1996–2000)	15	No data	3 (ICC 3, RC 3)	The SYROCOT (2007)
Morocco	48 890 (2015)	21	4–8/10 000 births	No data	El-Bissati <i>et al.</i> (2018)
The Netherlands	28 049 (1987–1988)	12	No data	3 (ICC 1, RC 3)	Gilbert and Peckham (2001), The SYROCOT (2007)
The Netherlands	10 008 (2006)	18	No data	No follow-up	Kortbeek <i>et al.</i> (2009)
Norway	35 940 (1992–1993)	11	No data	1 (RC with loss of vision)	Jenum <i>et al.</i> (1998)
Norway	Children from 33 infected mothers (1992–1994)	17	No data	6 (ICC 4, RC 3)	The SYROCOT (2007)
Panama	2,326 pregnant women screening and newborn babies testing (2017–2018)	9	3.8/1000 live births	No data	Flores <i>et al.</i> (2021)

Article 09: Adverse pregnancy outcomes are associated with *Plasmodium vivax* malaria in a prospective cohort of women from the Brazilian Amazon. (Dombrowski et al., 2021).

 Resultats :

Sur les 600 femmes enceintes initialement incluses dans l'étude principale, 329 (54,8 %) ont été retenues pour l'analyse finale après application des critères d'exclusion et identification des espèces de parasites du paludisme par PET-PCR d'après **la figure 3**. Parmi elles, 170 femmes (51,7 %) n'étaient pas infectées, tandis que 159 (48,3 %) étaient infectées par *Plasmodium vivax* durant la grossesse. Le profil sociodémographique des participantes, réparties selon le trimestre de la première infection, est présenté dans **le Tableau 5**. Cette stratification étant pertinente en raison de l'association entre le moment de l'infection et les issues défavorables de la grossesse. Les femmes infectées étaient généralement plus jeunes, avaient un niveau d'éducation plus faible, et résidaient plus fréquemment en milieu rural. Des différences significatives ont également été observées selon l'occupation, bien qu'aucune différence notable n'ait été relevée concernant le nombre de grossesses antérieures. Ces variables ont été prises en compte comme facteurs explicatifs dans les analyses de régression logistique et linéaire, en raison de leur hétérogénéité et de leur potentiel effet de confusion.

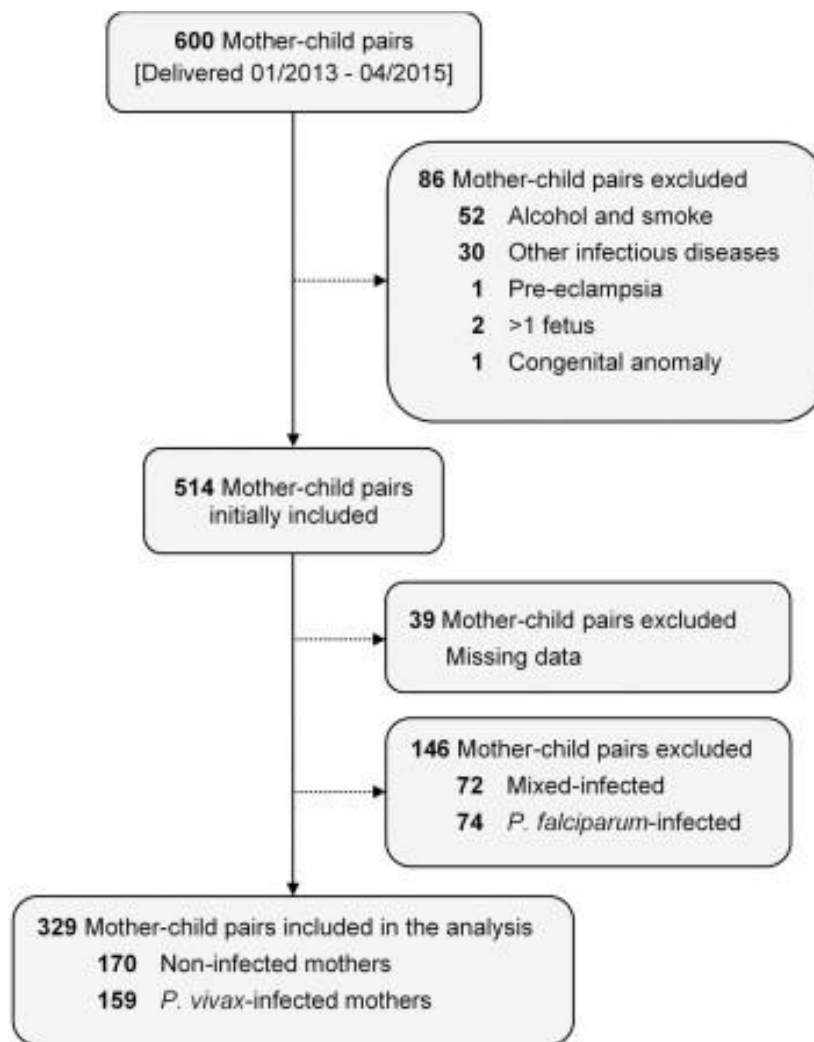


Figure 3 Description des participants à l'étude et définitions. (A) Organigramme détaillant les critères d'exclusion appliqués avant l'analyse des données ; (B) Définitions des partitions de grossesse utilisées dans le rapport. Infection mixte : infections à *P. vivax* et à *P. falciparum* survenant au même moment ou à des moments différents de la grossesse ; w : semaines ; j : jours.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des mères participant à l'étude, selon l'infection et le trimestre gestationnel de la première infection.

Characteristics	Non-Infected (N = 170)	<i>P. vivax</i> (N = 159)	<i>p</i> -value ^a	<i>P. vivax</i> - 1 st tri (N = 52)	<i>p</i> -value ^b	<i>P. vivax</i> - 2 nd tri (N = 54)	<i>p</i> -value ^c	<i>P. vivax</i> - 3 rd tri (N = 53)	<i>p</i> -value ^d
Age, years, median (IQR)	23.0 (19.0–28.0)	21.0 (17.0–26.0)	0.002	22.5 (18.0–25.0)	0.12	19.0 (17.0–26.0)	0.002	21.0 (17.0–26.0)	0.01
Gravidity, median (IQR)	2.0 (1.0–3.0)	2.0 (1.0–3.0)	0.38	2.0 (1.0–3.0)	0.13	1.0 (1.0–3.0)	0.31	2.0 (1.0–3.0)	0.11
Education level, n (%)			< 0.0001		0.001		0.004		< 0.0001
No education	0	3 (1.9)		0		0		3 (5.7)	
Primary	7 (4.1)	17 (10.7)		4 (7.7)		4 (7.4)		9 (17.0)	
≥ Secondary	163 (95.9)	139 (87.4)		48 (92.3)		50 (92.6)		41 (77.3)	
Occupation, n (%) ^e			0.001		0.18		0.03		< 0.0001
Farmer	3 (1.8)	9 (5.7)		4 (7.9)		1 (1.8)		4 (7.5)	
Housewife	77 (45.3)	86 (54.1)		22 (43.1)		30 (55.6)		34 (64.2)	
Student	36 (21.2)	41 (25.8)		12 (23.5)		16 (29.6)		13 (24.5)	
Other occupation	54 (31.7)	22 (13.8)		13 (25.5)		7 (13.0)		2 (3.8)	
Rural residence, n (%)	8 (4.7)	44 (27.7)	< 0.0001	12 (23.1)	< 0.0001	16 (29.6)	< 0.0001	16 (30.2)	< 0.0001

Les infections à *Plasmodium vivax* survenues au premier trimestre de la grossesse sont significativement associées à des issues défavorables, suggérant un impact délétère sur le développement fœtal. L'analyse par régression logistique multiple a révélé que ces infections augmentent de manière marquée le risque de naissance prématurée (aOR = 8,12), de faible poids de naissance (LBW) (aOR = 4,34), ainsi que de faible poids de naissance chez les nouveau-nés nés à terme (aOR = 4,75). De plus, ces infections sont liées à une réduction du périmètre crânien (aOR = 3,58) et de la taille du nouveau-né (aOR = 4,48). Bien qu'aucune différence globale n'ait été observée dans le poids et la taille à la naissance, des écarts significatifs ont été constatés pour le périmètre crânien et thoracique chez les enfants nés de mères infectées au premier trimestre comparés à ceux nés de mères non infectées. Ces résultats suggèrent que les infections précoces à *P. vivax* compromettent la croissance fœtale et augmentent les risques de naissance prématurée, probablement en raison des manifestations cliniques de la malaria gestationnelle.

Les femmes enceintes infectées par *Plasmodium vivax* présentaient plusieurs caractéristiques cliniques notables. Celles infectées au premier trimestre ont accouché plus tôt que les femmes non infectées (âge gestationnel médian : 39,0 semaines vs. 40,0 semaines, $p = 0,006$) et ont montré un gain de poids maternel significativement plus faible (10,0 kg vs. 13,5 kg, $p = 0,004$).

Ces résultats corroborent les liens observés entre les infections précoces et les issues défavorables telles que la naissance prématurée et le faible poids de naissance. Bien que l'anémie soit fréquente chez les femmes infectées par *P. vivax*, une réduction significative de l'hématocrite n'a été observée que dans le groupe global des femmes infectées (34,8 % vs. 36,6 %, $p = 0,008$), avec une fréquence accrue d'anémie clinique au troisième trimestre (28,3 % vs. 14,1 %, $p = 0,02$). De plus, les femmes infectées déclaraient plus d'épisodes de paludisme avant la grossesse actuelle, et celles infectées au premier trimestre avaient une probabilité plus élevée de subir trois infections ou plus durant la gestation. Si la parasitémie initiale était similaire entre trimestres, elle tendait à diminuer lors des infections ultérieures. Enfin, la présence de pigment malarique (hémotoïne) était rare dans les placentas examinés, ce qui suggère que les effets indésirables observés dans cette cohorte sont davantage liés à des effets systémiques qu'à une infection placentaire directe.

L'impact potentiel de la réponse immunitaire humorale sur les issues défavorables liées à la malaria à *Plasmodium vivax* durant la grossesse reste mal compris. Dans cette étude, les chercheurs ont évalué le rôle des anticorps dirigés contre le fragment C-terminal de la protéine de surface du mérozoïte 1 (PvMSP1₁₋₉), considérée comme un marqueur d'exposition antérieure au parasite. Afin de mieux isoler les effets de l'immunité acquise avant la grossesse, les femmes enceintes ayant connu plusieurs épisodes de paludisme pendant la gestation ont été exclues de l'analyse.

Les résultats ont montré que les femmes infectées par *P. vivax* et ayant déjà été exposées au parasite présentaient des titres d'IgG significativement plus élevés que les femmes non infectées mais également exposées auparavant (médiane [IQR] : 65,1 vs. 4,0, $p < 0,0001$), ce qui confirme la valeur de PvMSP1₁₋₉ comme indicateur d'immunité acquise.

Cependant, malgré cette réponse immunitaire détectable, aucune corrélation significative n'a été observée entre les niveaux d'anticorps anti-PvMSP1₁₋₉ et les issues de grossesse. En particulier, les femmes infectées qui possédaient ces anticorps n'ont pas montré de différences statistiquement significatives en ce qui concerne le poids à la naissance, la taille du nouveau-né, ni les périmètres crânien et thoracique par rapport aux femmes infectées ne présentant pas ces anticorps. Ces observations suggèrent que la présence d'IgG spécifiques à PvMSP1₁₋₉, bien qu'elle reflète une exposition antérieure à *P. vivax*, ne confère pas de protection mesurable contre les complications associées à l'infection pendant la grossesse.

Ainsi, les résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle les issues défavorables associées à *P. vivax* pendant la grossesse, notamment les naissances prématurées, le faible poids de naissance et la croissance fœtale altérée, sont probablement dues à des mécanismes physiopathologiques systémiques ou à des perturbations de la structure et de la fonction placentaire, plutôt qu'à une défaillance immunitaire humorale. Cela souligne la nécessité de poursuivre les recherches pour identifier d'autres antigènes ou mécanismes immunitaires impliqués dans la protection maternelle contre la malaria gestationnelle à *P. vivax*.

Discussion :

Selon l'étude de **Umbers et Aitken en 2011**, Le MiP est considéré comme un problème de santé publique dans le monde entier, car il constitue un facteur de risque important d'avortement, de mortinatalité, de faible poids de naissance et d'anémie maternelle *Plasmodium vivax*, bien que moins sévère que *P. falciparum*, est associé à des complications gestationnelles importantes, notamment des anomalies placentaires et un faible poids des nouveau-nés. Contrairement à *P. falciparum*, il ne déclenche pas une réponse immunitaire spécifique liée à la grossesse, ce qui pourrait s'expliquer par l'absence de protéines associées à la gestation dans son génome. Les infections précoces, souvent négligées, ont des effets critiques sur le développement fœtal, mettant en évidence un besoin urgent de recherches ciblées pour mieux comprendre son impact sur la santé maternelle et néonatale.

Dans notre étude, les infections à *P. vivax* au premier trimestre ont été associées à un faible poids de naissance et à une réduction de la taille du nouveau-né. La proportion de grossesses avec un faible poids de naissance que nous avons observée concordait avec d'autres études menées **en Amérique latine (Tobo'n-castañ et al., 2011 ; Valle, 2011)**, et dans d'autres zones de transmission de *P. vivax*.

Les résultats de cette étude sont pertinents car le faible poids de naissance est fortement associé à la morbidité et à la mortalité néonatales, à l'inhibition de la croissance et aux troubles cognitifs chez l'enfant, ainsi qu'aux maladies chroniques à l'âge adulte **(UNICEF,2004)**.

Cependant, une étude précédente menée **Pincelli et ses collaborateurs en (2018)**, portant sur la même population d'étude a rapporté qu'un épisode prénatal de paludisme à *P. vivax* au cours d'un autre trimestre que le premier trimestre était suffisant pour altérer le développement du fœtus, aggravé par une exposition récurrente aux parasites pendant la grossesse.

Les données de l'étude révèlent une réduction significative de l'hématocrite chez les femmes enceintes atteintes de *Plasmodium vivax*, ce qui reflète un impact notable sur la santé maternelle. Toutefois, aucun cas d'anémie maternelle sévère n'a été documenté.

Ces résultats, combinés aux complications gestationnelles telles que les anomalies placentaires et la diminution du poids des nouveau-nés, soulignent les conséquences systémiques de l'infection par *P. vivax* pendant la grossesse. Ils mettent également en évidence l'importance d'approfondir les recherches sur les mécanismes sous-jacents, notamment dans les contextes de faible transmission où l'acquisition d'une immunité liée à la gestation reste incertaine. Les lésions placentaires et les modifications histopathologiques sont souvent difficiles à observer chez les femmes enceintes infectées par *P. vivax*, probablement en raison de la faible taille de l'échantillon rapporté dans les études de **Yanow et ses collègues en (2016)**, **Souza et al., (2013)**.

Article 10: Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. (Bollani et al., 2022).

Resultats :

1. Épidémiologie et Transmission

- **Agent infectieux :** *Toxoplasma gondii*, parasite intracellulaire transmis principalement par ingestion de viande crue, de fruits ou légumes contaminés, ou contact avec les excréments de chats.
- **Transmission congénitale :** survient lorsque la mère est infectée pour la première fois pendant la grossesse. Le parasite traverse le placenta.
- **Risque de transmission :**
 - 1er trimestre : faible (~10%), mais conséquences fœtales graves.
 - 3e trimestre : transmission jusqu'à 90%, mais symptômes plus modérés.

- **Prévalence globale** : ~1,5 cas pour 1 000 naissances vivantes, plus élevée en Amérique du Sud, Moyen-Orient, pays à faible revenu.

2. Diagnostic prénatal

- **Dépistage sérologique** : IgG et IgM chez la mère (**Figure 4**)
 - IgG+ / IgM- = infection ancienne.
 - IgG- / IgM+ = infection récente ou faux positif.
- **Tests de confirmation** : avidité des IgG, immunoblot, PCR.
- **Diagnostic fœtal** : PCR sur liquide amniotique (à partir de 18 SA) → très spécifique.
- **Échographies de suivi** : recherche de calcifications, hydrocéphalie, anomalies cérébrales.

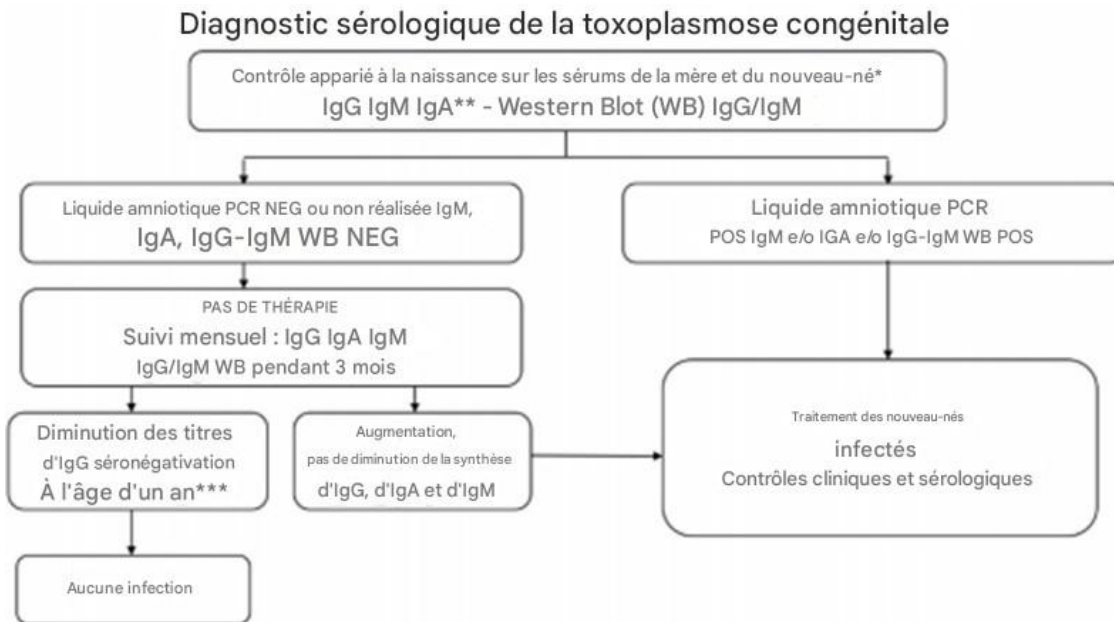


Figure 4: Dépistage sérologique de la toxoplasmose congénitale.

3. Diagnostic postnatal et signes cliniques chez le nouveau-né

- **Signes cliniques** : souvent asymptomatique à la naissance (85 %), mais risque de séquelles oculaires ou neurologiques.

- **Symptômes possibles :** chorioretinite, calcifications cérébrales, hydrocéphalie, retard psychomoteur, anémie, hépatosplénomégalie.

- **Tests biologiques :**

- IgM et IgA néonatales (produites par l'enfant).
- Western blot comparatif mère-enfant.
- Imagerie : échographie transfontanellaire, IRM, EEG.

Article 11: Long-Term Outcomes in Children with Congenital Toxoplasmosis—A Systematic Review (Garweg et al., 2022).

 Resultats:

Les atteintes oculaires et neurologiques chez les enfants atteints présentent des différences significatives selon les régions et les conditions de traitement. Sur le plan oculaire, les lésions rétinoblastomateuses sont fréquentes, touchant environ 30 % des enfants en Europe, où elles sont généralement unilatérales et non invalidantes. En revanche, en Amérique du Sud, plus de 70 % des enfants développent des lésions souvent bilatérales et centrales, avec une perte de vision fréquente. Les récurrences oculaires concernent plus de 50 % des cas, même après traitement, et de nouvelles lésions peuvent apparaître jusqu'à 12 ans après la naissance. Cependant, en Europe, un traitement précoce permet généralement de préserver une bonne qualité de vie et une fonction visuelle satisfaisante.

Sur le plan neurologique, les enfants traités précocement en Europe et en Amérique du Nord présentent un faible taux d'anomalies (10 à 15 %), souvent modérées, avec un bon pronostic, tandis que les enfants non traités ou traités tardivement, particulièrement en Amérique du Sud, peuvent développer des séquelles graves dans jusqu'à 77 % des cas, incluant hydrocéphalie, retard mental et épilepsie. Une imagerie cérébrale normale à la naissance est prédictive d'une meilleure évolution, et un traitement débuté avant 2 mois améliore significativement les capacités cognitives et motrices.

Le pronostic est influencé par plusieurs facteurs : les souches virulentes, le retard diagnostique et les conditions socio-économiques faibles aggravent les séquelles, tandis que le

dépistage prénatal, un traitement postnatal prolongé (12 mois) et un suivi régulier jusqu'à 8–10 ans permettent d'améliorer considérablement les résultats visuels et neurologiques.

Discussion :

Le risque de transmission verticale et la répartition de la charge parasitaire dans les tissus fœtaux diffèrent selon l'espèce parasite concernée. Bien que les modèles animaux ne reproduisent pas exactement les conditions humaines, ils fournissent des informations essentielles sur certains aspects spécifiques de la toxoplasmose congénitale. Ces modèles, comme le mentionnent **Vargas et al., (2016)**, restent une source précieuse pour approfondir notre compréhension des mécanismes biologiques et immunitaires impliqués, tout en soulignant la nécessité de recherches supplémentaires directement axées sur les cas humains.

Comme chez l'homme, le risque et la gravité de l'infection congénitale sont liés à l'âge gestationnel de l'infection maternelle dans les modèles murins de toxoplasmose, et un nombre plus faible de kystes tissulaires de *Toxoplasma* a été rapporté dans la rétine saine que dans le cerveau (**Lahmar et al., 2010 ; Wang et al., 2011**). Le type de souche de *Toxoplasma gondii* joue un rôle clé dans le risque de transmission verticale et la gravité des manifestations congénitales. Les patients sud-américains, en particulier, présentent une forme clinique plus sévère avec un risque cinq fois plus élevé de développer des lésions oculaires larges et centrales. Contrairement à ce qui était autrefois pensé, les récurrences de toxoplasmose, bien qu'observées dans les formes congénitales et acquises, ne sont pas un indicateur spécifique d'une infection congénitale.

Les cohortes d'enfants traités précocement, avant ou après la naissance, ont montré de meilleurs résultats, particulièrement depuis les années 1990, où les pratiques diagnostiques et thérapeutiques se sont améliorées. Avant cette période, les diagnostics étaient plus lents, notamment en raison de l'utilisation de méthodes comme l'inoculation à la souris, retardant le début du traitement et augmentant le nombre de cas non traités ou diagnostiqués tardivement.

Actuellement, dans certains pays européens, le traitement commence dès la confirmation de la séroconversion maternelle pour réduire le risque de transmission fœtale et atténuer la gravité des manifestations congénitales. Cependant, comme aucun traitement n'est efficace contre les

bradyzoïtes, le risque de récurrence et les manifestations tardives persistent, même après traitement. Ces constats soulignent la nécessité d'un suivi clinique à long terme pour détecter d'éventuels effets tardifs.

Article 12 : Congénital cérébral malaria: à masquerader in a neonate (Nwaneli et al., 2022).

 Resultats :

Un nouveau-né âgé de 5 jours a été diagnostiqué avec un paludisme cérébral congénital causé par *Plasmodium falciparum*, caractérisé par une parasitémie élevée de 8 341 parasites/ μ L. Les symptômes cliniques incluaient un ictère, une mauvaise succion, une somnolence, des apnées, un coma et une posture opisthotonique. Initialement, le diagnostic était celui d'un sepsis néonatal, mais il a été corrigé après la détection de parasites sur un frottis sanguin. Le traitement, comprenant de l'artésunate administré par voie intraveineuse, suivi d'une combinaison artésunate–amodiaquine par voie orale, a conduit à une guérison complète. À un an de suivi, l'enfant avait récupéré entièrement, sans séquelles neurologiques. La mère, asymptomatique, a été testée positive au test rapide HRP2, révélant une infection à *P. falciparum* passée inaperçue pendant la grossesse.

 Discussion :

Le paludisme congénital est défini par la présence de parasites paludéens dans le sang du cordon ombilical ou dans un frottis périphérique d'un nourrisson dans les 7 jours suivant la naissance (Olupot et al., 2018 ; Vedang et Mohite, 2010). Ce cas illustre une forme rare de paludisme cérébral congénital, avec des symptômes apparaissant dès le 3^e jour de vie et une parasitémie élevée (8 341 parasites/ μ L) confirmée le 5^e jour. Bien que généralement asymptomatique (Menendez et Mayor, 2007 ; Falade et al., 2007), le paludisme congénital peut se manifester par divers symptômes tels que l'anémie, la fièvre, une hépatosplénomégalie, une mauvaise alimentation, la léthargie, l'ictère et, plus rarement, des signes neurologiques graves (Mohan et al., 2016 ; Baspinar et al., 2016).

Dans ce cas, le nouveau-né présentait un coma prolongé, une posture opisthotonique et des crises d'apnée, des caractéristiques cliniques rappelant le neuropaludisme, une forme grave de paludisme à *P. falciparum* chez les enfants (**Idro et al., 2010**).

Cette présentation clinique est similaire à celle rapportée chez un nouveau-né indien atteint de paludisme cérébral congénital, bien que les schémas de convulsions diffèrent selon **Vedang et al., (2010)**. En raison du chevauchement des symptômes avec la méningite néonatale, le paludisme congénital est souvent diagnostiqué à tort comme une septicémie ou une méningite néonatale (**Newton, 2000**). Dans ce cas, comme dans d'autres, la découverte des hémoparasites a été faite par frottis sanguin, initialement réalisé pour évaluer la morphologie des globules rouges.

Le paludisme a été confirmé par microscopie (**Punta et al., 2010**), révélant une parasitémie élevée, signe d'une transmission in utero malgré une mère asymptomatique (**Breman, 2001**). Le traitement par artésunate a permis une guérison complète (**WHO, 2010**). La détection d'antigènes HRP2 maternels a confirmé la transmission verticale, soulignant l'intérêt du test antigénique rapide pour le dépistage précoce. Aucun effet neurologique n'a été observé, mais un suivi spécifique reste à définir.

Article 13 : Congenital Brain Malformations: An Integrated Diagnostic Approach.(Chaudhari et al., 2022).

Resultats :

Les approches diagnostiques des malformations congénitales du cerveau bénéficient de l'intégration de l'imagerie (échographie, IRM) et des tests génétiques, permettant une identification précoce et précise. Les anomalies sont classées en trois catégories principales : malformatives, destructrices et migratoires. Les malformations malformatives proviennent d'erreurs primaires de développement cérébral, tandis que les lésions destructrices résultent d'insultes acquises pendant le développement, telles que l'ischémie, les infections ou les traumatismes. Les anomalies migratoires, quant à elles, reflètent des troubles de la migration neuronale, avec des manifestations variées.

Les tests génétiques, notamment les panels de gènes, le séquençage de l'exome ou du génome complet, augmentent significativement le rendement diagnostique, surtout dans les cas complexes. Les tests cytogénétiques conservent leur utilité, bien que les technologies modernes comme l'analyse des microarrays et le séquençage de nouvelle génération soient désormais privilégiées. Ces avancées diagnostiques ont des applications cliniques cruciales, en permettant une meilleure prise en charge et des conseils génétiques adaptés pour les familles. Une collaboration multidisciplinaire entre radiologues, neurologues et généticiens est essentielle pour optimiser les résultats.

Article 14: Congenital malaria: The least known consequence of malaria in pregnancy (Hassan et *al.*,2023).

 Resultats :

Le paludisme congénital, une conséquence peu étudiée du paludisme pendant la grossesse, est plus fréquent qu'on ne le pensait, notamment dans les zones endémiques. Bien que souvent asymptomatique ou avec des symptômes retardés, il peut causer des anémies néonatales, des restrictions de croissance fœtale et des complications graves. La transmission, mal comprise, peut survenir in utero ou lors de l'accouchement. Des mesures préventives comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide et les traitements préventifs intermittents réduisent les infections placentaires, mais leur effet sur le paludisme congénital reste à confirmer. Le diagnostic et le traitement sont souvent insuffisants, en partie à cause de l'absence de protocoles clairs. Des recherches sont urgentes pour standardiser la définition, explorer les mécanismes de transmission et évaluer les conséquences à long terme afin d'améliorer les recommandations de prise en charge et de prévention.

**Article 15: Congenital *Plasmodium vivax* in a 3-day-old neonate: a case report
(Gedefaw et al., 2024).**

 Resultats :

Un cas rare de paludisme congénital causé par *Plasmodium vivax* a été rapporté chez un nouveau-né de 3 jours en Éthiopie. La transmission verticale de l'infection a été attribuée à des antécédents de paludisme chez la mère pendant la grossesse. Le nourrisson présentait une fièvre élevée, une diminution de la succion, une thrombocytopénie sévère (76 000/ μ L), une splénomégalie et un état général altéré, des symptômes qui imitaient initialement une septicémie néonatale. Le diagnostic a été confirmé par la présence de trophozoïtes de *P. vivax* sur un frottis sanguin, révélant une charge parasitaire de +2. Ce cas souligne l'importance de considérer le paludisme comme un diagnostic différentiel dans les zones endémiques. Le nouveau-né a été traité avec succès à l'aide d'artésunate et d'artéméther-luméfantrine, avec une amélioration clinique rapide après l'instauration du traitement antipaludique.

CONCLUSION

Cette étude a mis en lumière des aspects clés liés aux infections congénitales, notamment la toxoplasmose et le paludisme, en insistant sur leur épidémiologie, leurs mécanismes de transmission, et leurs impacts cliniques. Les résultats révèlent une prédominance des génotypes spécifiques dans certains contextes, tels que le type II de *Toxoplasma gondii* et *Plasmodium vivax* dans les régions endémiques. Ces génotypes sont associés à des conséquences variées, allant des formes bénignes à des séquelles graves, selon le moment de l'infection maternelle et les conditions de traitement.

La prévalence et la sévérité des maladies étudiées diffèrent en fonction de facteurs régionaux, immunologiques et génétiques, soulignant l'importance de stratégies localisées pour la prévention et la prise en charge. Par exemple, les avancées dans les techniques de diagnostic, comme la PCR, ont permis une meilleure détection des cas asymptomatiques ou atypiques, tandis que des lacunes dans l'accès aux soins et l'éducation sanitaire persistent dans certaines régions.

Les données collectées confirment l'importance d'une surveillance prénatale accrue, incluant des programmes de dépistage et une sensibilisation des populations à risque. De plus, elles mettent en avant la nécessité d'un suivi néonatal rigoureux pour limiter les séquelles à long terme. Par ailleurs, la complexité des mécanismes immunologiques et physiopathologiques sous-jacents appelle à des recherches complémentaires pour mieux comprendre les interactions entre les parasites et les hôtes.

En conclusion, cette étude souligne l'importance d'une approche intégrée, combinant des interventions médicales, des politiques de santé publique et des recherches ciblées, pour améliorer les résultats cliniques et réduire la charge des infections congénitales dans le monde.

Elle met également en évidence le rôle des infections congénitales dans l'apparition de malformations congénitales, en particulier dans des cas où des perturbations du développement embryonnaire sont observées en réponse aux agressions parasitaires. Ces observations soulignent la nécessité d'élargir les études pour inclure l'analyse des anomalies morphologiques associées.

Pour l'avenir, une exploration approfondie des interactions complexes entre les infections parasitaires, les facteurs génétiques et environnementaux pourrait fournir des perspectives comparatives intéressantes avec d'autres travaux. Ces recherches pourraient non seulement

éclairer les mécanismes sous-jacents mais aussi orienter la conception de nouvelles stratégies de prévention et de prise en charge adaptées aux différents contextes. Une harmonisation des méthodologies et une collaboration accrue entre les chercheurs à l'échelle mondiale seront essentielles pour maximiser l'impact de ces efforts.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adams, M. J., Lefkowitz, E. J., King, A. M., Harrach, B., Harrison, R. L., Knowles, N. J., ... & Davison, A. J. (2017).** Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Archives of virology*, 162(8), 2505-2538.
- Ahmed, S., & Sahinidis, N. V. (1998).** Robust process planning under uncertainty. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 37(5), 1883-1892.
- Ajzenberg, D., Cogné, N., Paris, L., Bessières, M. H., Thulliez, P., Filisetti, D., ... & Dardé, M. L. (2002).** Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *The Journal of infectious diseases*, 186(5), 684-689.
- Akindele, J. A., Sowunmi, A., & Abohweyere, A. E. J. (1993).** Congenital malaria in a hyperendemic area: a preliminary study. *Annals of tropical paediatrics*, 13(3), 273-276.
- Akindele, S. T. (2005).** Critical Analysis of Corruption and its Problems¹ in Nigeria. *the Anthropologist*, 7(1), 7-18.
- Allen, P. A., Houston, J. R., Pollock, J. W., Buzzelli, C., Li, X., Harrington, A. K., ... & Luciano, M. G. (2014).** Task-specific and general cognitive effects in Chiari malformation type I. *PloS one*, 9(4), e94844.
- Armstrong, J. F., Faccenda, E., Harding, S. D., Pawson, A. J., Southan, C., Sharman, J. L., ... & NC-IUPHAR. (2020).** The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2020: extending immunopharmacology content and introducing the IUPHAR/MMV Guide to MALARIA PHARMACOLOGY. *Nucleic acids research*, 48(D1), D1006-D1021.
- Aronica, E., Becker, A. J., & Spreafico, R. (2012).** Malformations of cortical development. *Brain pathology*, 22(3), 380-401.
- Bachman, S. P., Field, R., Reader, T., Raimondo, D., Donaldson, J., Schatz, G. E., & Nic Lughadha, E. (2019).** Progress, challenges and opportunities for Red Listing. *Biological Conservation*, 234, 45-55.

Badr, D. A., Picone, O., Bevilacqua, E., Carlin, A., Meli, F., Sibiude, J., ... & Vivanti, A. J. (2021). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and pregnancy outcomes according to gestational age at time of infection. *Emerging infectious diseases*, 27(10), 2535.

Baudry, J., de Lauzon-Guillain, B., El Rafei-Julia, R., Boudet-Berquier, J., Thebaut, C., Berlin, N., ... & Fiore, K. (2024). Actualisation de l'état des connaissances sur la prévention des anomalies de fermeture du tube neural par les folates.

Bauserman, M., Nowak, K., Nolen, T. L., Patterson, J., Lokangaka, A., Tshefu, A., ... & Bose, C. (2020). The relationship between birth intervals and adverse maternal and neonatal outcomes in six low and lower-middle income countries. *Reproductive health*, 17, 1-10.

Belanger Deloge, R., Zhao, X., Luna, P. N., Shaw, C. A., Rosenfeld, J. A., & Scott, D. A. (2023). High molecular diagnostic yields and novel phenotypic expansions involving syndromic anorectal malformations. *European Journal of Human Genetics*, 31(3), 296-303.

Bérard, A., Zhao, J. P., & Sheehy, O. (2017). Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ open*, 7(1), e013372.

Berry, S. N., & Colorafi, K. (2005). The impact of communication surrounding intrauterine congenital anomaly diagnoses: An integrative review. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 33(4), 301-311.

Bollani, L., Auriti, C., Achille, C., Garofoli, F., De Rose, D. U., Meroni, V., ... & Tzialla, C. (2022). Congenital toxoplasmosis: the state of the art. *Frontiers in pediatrics*, 10, 894573.

Calderón, J. G. D. C., & Silva, A. M. C. (2020). Congenital malaria by *Plasmodium falciparum*. *Revista chilena de pediatría*, 91(5), 749-753.

- Chatenever, A., & Calhoun Jr, J. C. (1952).** Visual examinations of fluid behavior in porous media-part i. *Journal of Petroleum Technology*, 4(06), 149-156.
- Chaudhari, B. P., & Ho, M. L. (2022, July).** Congenital brain malformations: an integrated diagnostic approach. In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 42, p. 100973). WB Saunders.
- Cortina-Borja, M., Tan, H. K., Wallon, M., Paul, M., Prusa, A., Buffolano, W., ... & European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). (2010).** Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Medicine*, 7(10), e1000351.
- Covell, G. (1950).** Congenital malaria. *Tropical Diseases Bulletin*, 47(12), 1147-1167.
- Dardé, B., Tang, A. M., Pereira, J. M., Roux, J. N., Dangla, P., Talandier, J., & Vu, M. N. (2020).** Effects of the initial granular structure of clay sealing materials on their swelling properties: experiments and DEM simulations. *EPJ Nuclear Sciences and Technologies*.
- Darie, H., & Haba, M. (1992).** Congenital malaria. *Medecine Tropicale: Revue du Corps de Sante Colonial*, 52(2), 175-178.
- De Silva, S. S. (1985).** Performance of *Oreochromis niloticus* (L.) fry maintained on mixed feeding schedules of differing protein content. *Aquaculture Research*, 16(4), 331-340.
- Dombrowski, J. G., Barateiro, A., Peixoto, E. P. M., Barros, A. B. C. D. S., Souza, R. M. D., Clark, T. G., ... & Marinho, C. R. F. (2021).** Adverse pregnancy outcomes are associated with *Plasmodium vivax* malaria in a prospective cohort of women from the Brazilian Amazon. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(4), e0009390.
- Dong, Y., Wang, R., Li, G., Chen, C., Chi, Y., & Chen, G. (2012).** Polyamine-functionalized carbon quantum dots as fluorescent probes for selective and sensitive detection of copper ions. *Analytical chemistry*, 84(14), 6220-6224.

Dubey, J. P., Murata, F. H. A., Cerqueira-Cézar, C. K., Kwok, O. C. H., & Villena, I. (2021). Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of congenital infections–CORRIGENDUM. *Parasitology*, 148(13), 1716-1716.

Dubey, J. P., Saville, W. J. A., Stanek, J. F., & Reed, S. M. (2002). Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in domestic cats from rural Ohio. *Journal of Parasitology*, 88(4), 802-803.

Dunn, A. L., Marcus, B. H., Kampert, J. B., Garcia, M. E., Kohl III, H. W., & Blair, S. N. (1999). Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness: a randomized trial. *Jama*, 281(4), 327-334.

Dureuil, B., Viïres, N., Veber, B., Pavlovic, D., Pariente, R., Desmonts, J. M., & Aubier, M. (1989). Acute diaphragmatic changes induced by starvation in rats. *The American journal of clinical nutrition*, 49(5), 738-744.

Eapen, N. A., & Heckendorn, R. B. (2021). Cutting path optimization for an automatic cutter in polynomial time using a 3/2 approximation algorithm. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 113, 3667-3679.

Egwunyenga, A. O., Ajayi, J. A., Nmorsi, O. P. G., & Duhlinska-Popova, D. D. (2001). Plasmodium/intestinal helminth co-infections among pregnant Nigerian women. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96, 1055-1059.

Eidem, I., Stene, L. C., Henriksen, T., Hanssen, K. F., Vangen, S., Vollset, S. E., & Joner, G. (2010). Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population- based study in Norway, 1999–2004. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 89(11), 1403-1411.

El Mhabrech, H., Zrig, A., Ksiaa, A., Salem, A. B., Hajjeji, A., Hmida, H. B., ... & Hafsa, C. (2014). Diagnostic anténatal des malformations digestives. *Feuilles de Radiologie*, 54(6), 339-348.

Elmore, S. A., Jones, J. L., Conrad, P. A., Patton, S., Lindsay, D. S., & Dubey, J. P. (2010). *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends in parasitology*, 26(4), 190-196.

Ezeoke, ACJ,* Ibanga, Ndima, J. & Braide, E. I. (1985).** Congenital malaria at University of Calabar Teaching Hospital with reference to haemoglobin and immunoglobulin. *Central african journal of medicine*, 31(12), 241-247.

Falade, C. O., Tongo, O. O., Ogunkunle, O. O., & Orimadegun, A. E. (2010). Effects of malaria in pregnancy on newborn anthropometry. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 4(07), 448-453.

Falade, C., Mokuolu, O., Okafor, H., Orogade, A., Falade, A., Adedoyin, O., ... & Callahan, M. V. (2007). Epidemiology of congenital malaria in Nigeria: a multi- centre study. *Tropical Medicine & International Health*, 12(11), 1279-1287.

Feldkamp, J. R. (2017). Inversion of an inductive loss convolution integral for conductivity imaging. *Progress In Electromagnetics Research B*, 74, 93-107.

Fischer, D. (1997). History of the international atomic energy agency. The first forty years.

Frey, W. H. (2018). The millennial generation. *A Demographic Bridge to America's Diverse Future*, 2018.

Gao, S. Y., Wu, Q. J., Sun, C., Zhang, T. N., Shen, Z. Q., Liu, C. X., ... & Zhao, Y. H. (2018). Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC medicine*, 16, 1-14.

Garcia-Méric, P., Franck, J., Dumon, H., & Piarroux, R. (2010). Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France: données actuelles. *La Presse Medicale*, 39(5), 530-538.

Garweg, J. G., Kieffer, F., Mandelbrot, L., Peyron, F., & Wallon, M. (2022). Long-term outcomes in children with congenital toxoplasmosis—a systematic review. *Pathogens*, 11(10), 1187.

Gedefaw, G. D., Worku, D. T., Ayenew, M. E., Abate, A. T., & Legesse, B. T. (2024). Congenital Plasmodium vivax in a 3-day-old neonate: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 18(1), 558.

Gilbert, R. E., & Peckham, C. S. (2002). Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen?. *Journal of Medical Screening*, 9(3), 135-141.

Golden, B. R., & Ma, H. (2003). Mutual forbearance: The role of intrafirm integration and rewards. *Academy of Management Review*, 28(3), 479-493.

Goudjil, T. (2023). *La séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la wilaya de Tizi-Ouzou* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Graine, A., Karnib, N., Grolleau, E., Bertout, A., Gaubert, J. P., & Larraillet, D. (2024, February). A Dynamic Approach for the Distribution Network Reconfiguration Problem. In *2024 IEEE Power & Energy Society Innovative Smart Grid Technologies Conference (ISGT)* (pp. 1-5). IEEE.

Grant, C., Gephart, S. M., & Rattray, N. (2024). Mothers' internet journeys through social, health care, and virtual systems when congenital anomalies are diagnosed in utero. *Nursing for Women's Health*, 28(4), 277-287.

Gulas, E., Wyśiadecki, G., Cecot, T., Majos, A., Stefańczyk, L., Topol, M., & Polguj, M. (2016). Accessory (multiple) renal arteries—Differences in frequency according to population, visualizing techniques and stage of morphological development. *Vascular*, 24(5), 531-537.

Holmes, R. B. (2012). *Geometric functional analysis and its applications* (Vol. 24). Springer Science & Business Media.

Igor, K. J., Nelly, K., Nguifo Fongang, E., Joseph, F., Serge, B., & de Paul, D. V. (2017). Épidémiologie des Malformations Congénitales visibles à la naissance à Yaoundé. *Health Sci. Dis*, 18(4), 53-62.

Kain, J. S. (2004). The Kain–Fritsch convective parameterization: an update. *Journal of applied meteorology*, 43(1), 170-181.

Kalter, H., & Kalter, H. (2007). Congenital Cardiovascular Malformations (pp. 57-59). Springer Netherlands.

Keller, C. C., Hittner, J. B., Nti, B. K., Weinberg, J. B., Kremsner, P. G., & Perkins, D. J. (2004). Reduced peripheral PGE 2 biosynthesis in Plasmodium falciparum malaria occurs through hemozoin-induced suppression of blood mononuclear cell cyclooxygenase-2 gene expression via an interleukin-10-independent mechanism. *Molecular Medicine*, 10, 45-54.

Kor, A., Baspinar, E., Karaca, S., & Keskin, S. (2006). The determination of growth in Akkeci (White goat) female kids by various growth models. *Czech Journal of Animal Science*, 51(3), 110.

Kothare, S. V., Kallapur, S. G., Irani, S. F., Prabhu, S. B., Gangal, P. S., & Agarwal, G. J. (1987). Congenital malaria (a report of 2 cases). *Journal of postgraduate medicine*, 33(3), 158-161.

Kuh, D., Bassey, E. J., Butterworth, S., Hardy, R., & Wadsworth, M. E. (2005). Grip strength, postural control, and functional leg power in a representative cohort of British men and women: associations with physical activity, health status, and socioeconomic conditions. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(2), 224-231.

Lahmar, S., Trifi, M., Naceur, S. B., Bouchhima, T., Lahouar, N., Lamouchi, I., ... & Torgerson, P. R. (2013). Cystic echinococcosis in slaughtered domestic ruminants from Tunisia. *Journal of Helminthology*, 87(3), 318-325.

Lauwers, F., Jalbert, F., Cavallier, Z., Prevost, A., Brandicourt, P., Roux, F., & Delanoe, F. (2019). PEEK-custom made implants for facial reconstruction of complex congenital malformations. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48, 16.

Lezzar, I., & Touabti, S. (2023). Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques du reflux vésico-urétéral primitif chez l'enfant (Doctoral dissertation, Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de médecine).

Lubala, T. K., Shongo, M. Y., Munkana, A. N., Mutombo, A. M., & Mbuyi, S. M. (2012). Congenital malformations in Lubumbashi (Democratic Republic of Congo): about 72 cases observed and advocacy for the development of a National Registry of Congenital Malformations and a National Reference Center for Human Genetics. *The Pan African Medical Journal*, 13, 84-84.

Malviya, S., & Shurin, S. B. (1984). Congenital Malaria. *Clinical pediatrics*, 23(9).

McAuley, E., Blissmer, B., Marquez, D. X., Jerome, G. J., Kramer, A. F., & Katula, J. (2000). Social relations, physical activity, and well-being in older adults. *Preventive medicine*, 31(5), 608-617.

McLeod, B. D., Weisz, J. R., & Wood, J. J. (2007). Examining the association between parenting and childhood depression: A meta-analysis. *Clinical psychology review*, 27(8), 986-1003.

Meenken, C., Assies, J., van Nieuwenhuizen, O., Holwerda-van der Maat, W. G., van Schooneveld, M. J., Delleman, W. J., ... & Rothova, A. (1995). Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *British journal of Ophthalmology*, 79(6), 581-584.

Menendez, C., & Mayor, A. (2007, June). Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 12, No. 3, pp. 207-213). WB Saunders.

Menendez, C., & Mayor, A. (2007, June). Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 12, No. 3, pp. 207-213). WB Saunders.

Michaels, M. G., La Hoz, R. M., Danziger-Isakov, L., Blumberg, E. A., Kumar, D., Green, M., ... & Wolfe, C. R. (2020). Coronavirus disease 2019: implications of emerging infections for transplantation. *American Journal of Transplantation*, 20(7), 1768-1772.

- Mukhtar, H. M., Ansari, S. H., Bhat, Z. A., Naved, T., & Singh, P. (2006).** Antidiabetic activity of an ethanol extract obtained from the stem bark of *Psidium guajava* (Myrtaceae). *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(8), 725-727.
- Murphy, W. J., Eizirik, E., O'Brien, S. J., Madsen, O., Scally, M., Douady, C. J., ... & Springer, M. S. (2001).** Resolution of the early placental mammal radiation using Bayesian phylogenetics. *Science*, 294(5550), 2348-2351.
- Mwangoka, G. W., Kimera, S. I., & Mboera, L. E. (2008).** Congenital *Plasmodium falciparum* infection in neonates in Muheza District, Tanzania. *Malaria Journal*, 7, 1-7.
- Nicoletti, D., Appel, L. D., Siedersberger, P., Guimarães, G. W., & Zhang, L. (2014).** Maternal smoking during pregnancy and birth defects in children: a systematic review with meta-analysis. *Cadernos de saude publica*, 30(12), 2491-2529.
- Nwaneli, E. I., Nri-Ezedi, C. A., Okeke, K. N., Edokwe, E. S., Echendu, S. T., & Iloh, K. K. (2022).** Congenital cerebral malaria: a masquerader in a neonate. *Malaria Journal*, 21(1), 34.
- Obiajunwa, P. O., Owa, J. A., & Adeodu, O. O. (2005).** Prevalence of congenital malaria in Ile-Ife, Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics*, 51(4), 219-222.
- Oduwole, O. A., Ejezie, G. C., Odey, F. A., Oringanje, C. M., Nwakanma, D., Bello, S., ... & Meremikwu, M. (2011).** Congenital malaria in Calabar, Nigeria: the molecular perspective. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 84(3), 386.
- Payne, A., & Frow, P. (2005).** A strategic framework for customer relationship management. *Journal of marketing*, 69(4), 167-176.
- Peyron, O., Combourieu-Nebout, N., Brayshaw, D., Goring, S., Andrieu-Ponel, V., Desprat, S., ... & Magny, M. (2017).** Precipitation changes in the Mediterranean basin during the Holocene from terrestrial and marine pollen records: a model–data comparison. *Climate of the Past*, 13(3), 249-265.
- Pierpont, M. E., Brueckner, M., Chung, W. K., Garg, V., Lacro, R. V., McGuire, A. L., ... & American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the**

Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine. (2018). Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 138(21), e653-e711.

Redin, C., Brand, H., Collins, R. L., Kammin, T., Mitchell, E., Hodge, J. C., ... & Talkowski, M. E. (2017). The genomic landscape of balanced cytogenetic abnormalities associated with human congenital anomalies. *Nature genetics*, 49(1), 36-45.

Remington, D. L., Thornsberry, J. M., Matsuoka, Y., Wilson, L. M., Whitt, S. R., Doebley, J., ... & Buckler IV, E. S. (2001). Structure of linkage disequilibrium and phenotypic associations in the maize genome. *Proceedings of the national academy of sciences*, 98(20), 11479-11484.

Robert-Gangneux, F., & Dardé, M. L. (2012). Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clinical microbiology reviews*, 25(2), 264-296.

Roizen, N., Swisher, C. N., Stein, M. A., Hopkins, J., Boyer, K. M., Holfels, E., ... & McLeod, R. (1995). Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*, 95(1), 11-20.

Rojas-Pirela, M., Medina, L., Rojas, M. V., Liempi, A. I., Castillo, C., Perez-Perez, E., ... & Kemmerling, U. (2021). Congenital transmission of apicomplexan parasites: a review. *Front Microbiol.* 2021; 12: 751648.

Saba, N., & Irshad, S. (2022). Etiology and Association of Congenital/Acquired Cataract, with Other Ocular Anomalies in Pakistani Population. *Pakistan Journal of Zoology*, 54(3).

Salem, M. A., Perez de Souza, L., Serag, A., Fernie, A. R., Farag, M. A., Ezzat, S. M., & Alseekh, S. (2020). Metabolomics in the context of plant natural products research: From sample preparation to metabolite analysis. *Metabolites*, 10(1), 37.

Santhanakrishnan, T. S. (1984). Tetrahedron report number 172: Biohydroxylation of terpenes in mammals. *Tetrahedron*, 40(19), 3597-3609.

- Setia, S., Mainzer, H., Washington, M. L., Coil, G., Snyder, R., & Weniger, B. G. (2002).** Frequency and causes of vaccine wastage. *Vaccine*, 20(7-8), 1148-1156.
- Sever, J. L., Ellenberg, J. H., Ley, A. C., Madden, D. L., Fuccillo, D. A., Tzan, N. R., & Edmonds, D. M. (1988).** Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics*, 82(2), 181-192.
- Shanmugam, M. K., Warriar, S., Kumar, A. P., Sethi, G., & Arfuso, F. (2017).** Potential role of natural compounds as anti-angiogenic agents in cancer. *Current vascular pharmacology*, 15(6), 503-519.
- Shiekedien, E. E. K., Aljohani, K. T. J., Alsaidalani, R. M. M., Alatiyyat, N. M., Almarwani, G. S. O., Alali, R. A. M., ... & Aljohani, A. J. S. (2024).** Prenatal Diagnosis for Congenital Malformations and Genetic Disorders. *International Journal of Medicine in Developing Countries*, 8(1), 297-297.
- Siemieniuk, R. A., Bartoszko, J. J., Zeraatkar, D., Kum, E., Qasim, A., Martinez, J. P. D., ... & Brignardello-Petersen, R. (2020).** Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *bmj*, 370.
- Sokal, R., Tata, L. J., & Fleming, K. M. (2014).** Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: A national population- based study and international comparison meta- analysis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 100(2), 79-91.
- Teissier, M., Larroque, H., & Robert-Granié, C. (2019).** Accuracy of genomic evaluation with weighted single-step genomic best linear unbiased prediction for milk production traits, udder type traits, and somatic cell scores in French dairy goats. *Journal of dairy science*, 102(4), 3142-3154.
- Thapar, R. K., Saxena, A., & Devgan, A. (2011).** Congenital malaria. *Medical Journal, Armed Forces India*, 64(2), 185.
- Thomas, D. T., Erdman, K. A., & Burke, L. M. (2016).** Nutrition and athletic performance. *Med. Sci. Sports Exerc*, 48(3), 543-568.

Torgerson, P. R., & Mastroiacovo, P. (2013). The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 91, 501-508.

Toufaily, M. H., Westgate, M. N., Lin, A. E., & Holmes, L. B. (2018). Causes of congenital malformations. *Birth defects research*, 110(2), 87-91.

Vasquez, A., Acevedo, H., & Ramírez, D. (2012). Sostenibilidad: Actualidad y necesidad en el sector de la construcción en Colombia.

Vlachou, D., Lycett, G., Sidén-Kiamos, I., Blass, C., Sinden, R. E., & Louis, C. (2001). *Anopheles gambiae* laminin interacts with the P25 surface protein of *Plasmodium berghei* ookinetes. *Molecular and biochemical parasitology*, 112(2), 229-237.

Annexe

Table 2. Microsatellite markers, polymerase chain reaction (PCR) primers, and allelic polymorphism in 86 isolates originating from human congenital toxoplasmosis.

Marker	Repeat sequence ^a	PCR primers (5'→3')	No. of alleles	Size range of alleles, ^b bp
<i>TUB2</i>	(TG) ₈	1: HEX-CCAAGTTCTTCCGTCATTTC 2: CCTCATTGTAGAACACATTGAT	2	124–126
<i>TgM-A</i>	(TG) ₉	1: 6-FAM-CATGTCCCTGTCGGTTTCTC 2: CGTAAATGCGGATGGAAACT	3	117–121
<i>W35487</i> ^c	(CT) ₁₀	1: 6-FAM-TGCTGCGGTCTTTTCTCTTC 2: AACATGCCGTTCCCTTCC	2	95–101
<i>N60608</i> ^c	(TA) ₁₃	1: 6-FAM-GAATCGTCGAGGTGCTATCC 2: AACGGTTGACCTGTGGCGAGT	7	131–145
<i>N82375</i> ^c	(TA) ₁₃	1: 6-FAM-TGCGTGCTTGTCAGAGTTC 2: GCGTCCTTGACATGCACAT	9	107–123
<i>N83021</i> ^c	(TA) ₁₁	1: 6-FAM-ACAACGACACCGCTATCTC 2: CTCTCTATACAGACCGATTGG	8	127–161
<i>N61191</i> ^c	(TA) ₁₁	1: 6-FAM-CCGTATCACCAGATCATGTT 2: CTCTCACCTGATGTTGATGTAA	16	118–160
<i>AA519150</i> ^c	(TA) ₁₃	1: HEX-GTTGTCTATGCTGTCGTGCG 2: CACCCATAAACGGTTACTGGTC	15	134–166

^a Number of dinucleotide repeats, as published in GenBank, for RH strain or ME49 strain.^b A complete listing of genotypes for all strains is available from the corresponding author.^c GenBank accession number.

TABLE 1. *Recognized Causes in Affected Infants^a*

	1972–74 1979–1985^b (<i>n</i> = 69,277)	1972–74 1979–2012^c (<i>n</i> = 289,365)
Single mutant genes	48 (3.1%)	110 (1.6%)
(Postaxial polydactyly, type B)	^d	545 (7.8%)
Chromosome abnormalities	157 (10.1%)	825 (11.8%)
Multifactorial inheritance/familial	581 (37.5%)	1461 (20.8%)
Malformation syndromes	N/A	87 (1.2%)
Vascular disruption	39 (2.5%)	105 (1.5%)
Environmental factors	49 (3.2%)	238 (3.4%)
Twinning	6 (0.4%)	36 (0.5%)
Unknown cause	669 (43.2%)	3,613 (51.5%)
Total	1549	7020

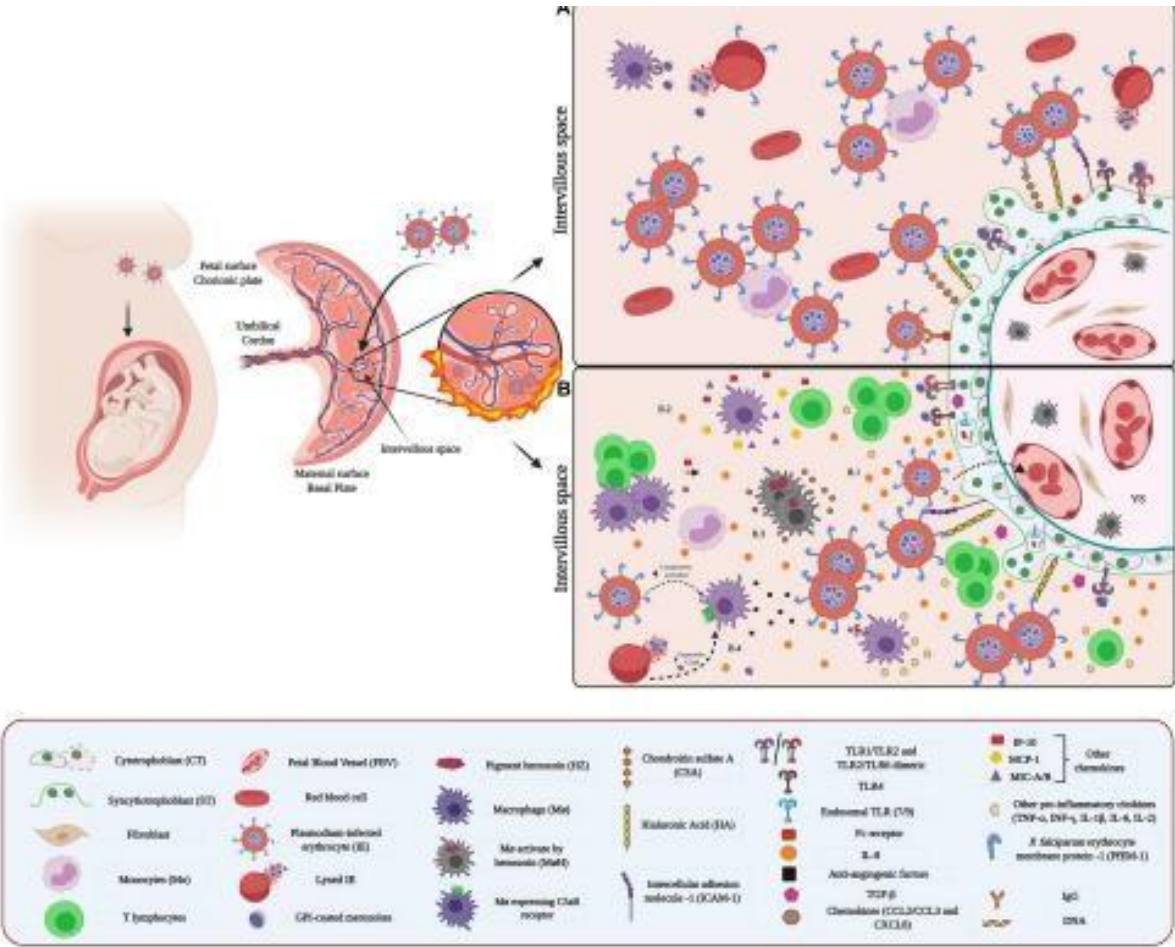


FIGURE 1 : Interaction hôte-pathogène entre Plasmodium et le placenta : (A) Adhésion et séquestration des IE parasitaires. Les IE expriment des protéines dérivées du parasite à leur surface. Par exemple, la famille de protéines PfEMP1 est fortement exprimée dans les IE placentaires et agit comme antigène de surface et ligand pour leur adhésion et leur séquestration. PfEMP1 se lie sélectivement à des récepteurs placentaires spécifiques tels que le CSA. D'autres molécules réceptrices, telles que HI et ICAM-1, exprimées dans le ST, participent au processus d'adhésion en tant que molécules clés. (B) Microenvironnement et réponse inflammatoire (B.1, B.2) L'inflammation dans le SIV est attribuée aux chimiokines et cytokines sécrétées par les cellules Mo, les lymphocytes T et le ST maternels. (B.3) L'hémozoïne du parasite induit l'activation de M8 et la libération subséquente de chimiokines. (B.4) Les schizontes activent C5 et se rompent, libérant des composants parasitaires contenant du GPI qui induisent l'expression de C5aR et activent M8.

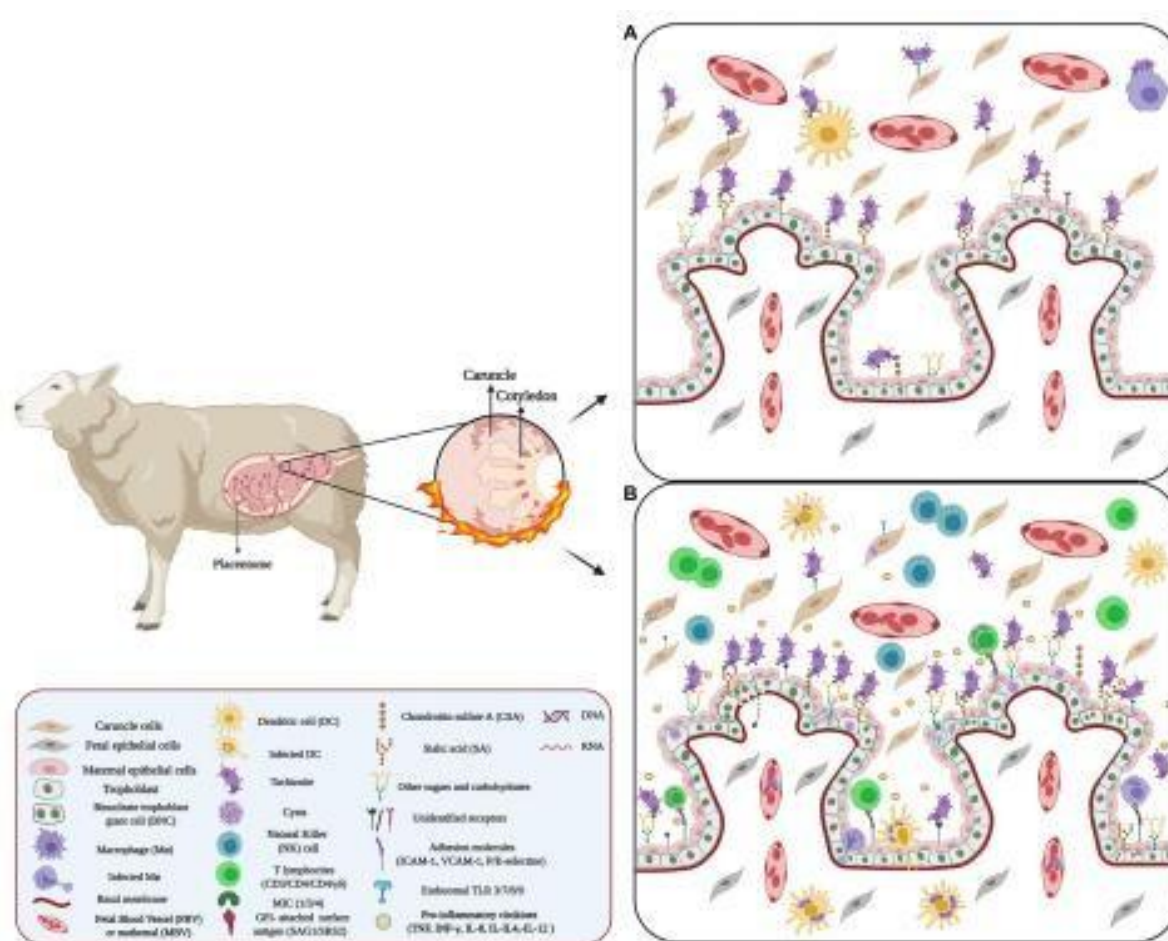


FIGURE 2 | Interaction hôte-pathogène entre *Neospora* et le placenta : (A) Adhésion de *Neospora*. L'adhésion de *Neospora* au placenta peut se faire par l'intermédiaire de protéines appartenant aux familles SAG, SRS et MIC. Ces protéines exprimées à la surface du parasite agissent comme antigènes de surface et ligands pour les molécules présentes à la surface des cellules placentaires. Ces protéines pourraient se lier aux protéoglycanes et aux molécules d'adhésion placentaire. (B) Microenvironnement et réponse inflammatoire contre *Neospora*. L'inflammation du système immunitaire intra-utérin et de la caroncule pourrait être attribuée aux chimiokines et cytokines sécrétées par les cellules maternelles Mo, les lymphocytes T, ainsi que les cellules ST et les cellules caronculeuses. Nombre de ces cytokines et chimiokines favorisent le recrutement cellulaire. De plus, l'infection de certaines cellules du système immunitaire maternel, telles que les cellules dendritiques et M8, par *Neospora* altère la migration de ces cellules, les utilisant comme chevaux de Troie.

Table 2. Congenital *T. gondii* infection in humans based on prenatal or postnatal screening^a

Country	No. screened (years)	Infected children	Incidence rate	Symptomatic children ^b	Reference
Australia	18 908 (1986–1989)	3	1:6300	0	Walpole <i>et al.</i> (1991)
Austria	63 416 pregnant women (2000–2007)	66 pregnant with primoinfection	Seroconversion rate in mothers 0.17%; no data on congenital infection	No data	Sagel <i>et al.</i> (2011)
Austria	5545	4 ^c	1:1386	No data	Prusa <i>et al.</i> (2013)
Austria	1 387 680 (1992–2008)	141	1: 10 000	7 died/terminated (4 spontaneous abortion, 2 hydrocephalus terminations, 1 porencephaly). Of the 17 live infants all had ICC, including microphthalmos in 2; 12 had neurological deficits within the first year of life	Prusa <i>et al.</i> (2015b)
Brazil	>364 130 (1995–2009)	>195 (newborn screening)	5–23/10 000	Data summarized in Dubey <i>et al.</i> (2012)	Neto <i>et al.</i> (2004); The SYROCOT (2007); Gilbert <i>et al.</i> (2008)
Brazil (Minas Gerais)	146 307 (2006–2007)	190 (newborn screening)	13: 10 000	>142 (142 RC, 39 ICC, 12 hydrocephalus, 10 microcephaly, 46 hearing loss, 4 died)	Vasconcelos-Santos <i>et al.</i> (2009); de Resende <i>et al.</i> (2010)
Brazil (Sergipe)	15 204 (1999) newborns	6 (newborn screening)	4: 10 000	4 (3 RC, 1 ICC)	Inagaki <i>et al.</i> (2012)
Brazil (Goiás)	246-newborns (2003–2011)	162 (prenatal screening)	No data	128 (50 RC, 51 ICC, 19 brain ventriculomegaly or hydrocephalus, 66 severe generalized disease, 13 blinds, 7 died)	Avelino <i>et al.</i> (2014)
Brazil (Paraná)	31 (2000–2010)	29 (prenatal or postnatal screening)	No data	26 symptomatic at 1 month (16 RC, 13 ICC, 6 hydrocephalus, 2 microphthalmia, 1 microcephaly, 3 hearing loss)	Capobianco <i>et al.</i> (2014)
Brazil (Rio Grande do Sul)	41 305 (2004–2014)	24 (prenatal screening)	6: 10 000	19 (13 RC, 9 ICC, 1 hydrocephalus, 5 microcephaly, 5 hearing loss, 1 cataract, 1 spastic). Of 5 children born asymptomatic, 3 remained IgG at 12 months, 1 became IgG negative at 15 months, and 1 lost to follow-up	Bischoff <i>et al.</i> (2016)
Brazil (Rondônia)	102 963 (4 years)	126 (newborn screening)	12: 10 000	126 newborns with symptoms suggestive of congenital toxoplasmosis	Paraguassú-Chaves <i>et al.</i> (2019)
France	30 768	36	1:854	7 (RC 7, CNS 1)	Philippe <i>et al.</i> (1988)
France	Children from 1206 infected mothers (1987–2000)	366	No data	65 (ICC 24, RC 46)	The SYROCOT (2007)
France	818 700 (2007)	272 ^a	3.4: 10 000	11 prenatal (6 abortions, 5 fetal deaths), 28 symptomatic (ICC 21, 3 hydrocephalus, 4 macular chorioretinitis)	Villena <i>et al.</i> (2010)
France	Children from 1,624 infected mothers (1992–2008)	207 ^d	No data	32 (RC), 22 (ICC), 5 hydrocephalus, 2 hepatosplenomegaly	Wallon <i>et al.</i> (2013)
Germany	262 912 (1999–2002)	55	1:4762	12 (ICC 5, RC 2, ICC and RC 4, hydrocephalus, ICC and RC 1)	Schmidt <i>et al.</i> (2006)
Greece	63 suspected (2006–2009)	21	4.5–5.1 per 100 000 births	14 confirmed and 7 probable cases. 10 symptomatic at birth (RC in 5)	Aptouramani <i>et al.</i> (2012)
Hungary	17 735 (1987–1994)	0	No data	No data	Szénási <i>et al.</i> (1997)
Italy	28 247 (1996–2000)	2	1: 14 123	0 at birth, new RC in 3 in 1-year follow-up	Valcavi <i>et al.</i> (1995)
Italy	Children from 43 infected mothers (1996–2000)	15	No data	3 (ICC 3, RC 3)	The SYROCOT (2007)
Morocco	48 890 (2015)	21	4–8/10 000 births	No data	El-Bissati <i>et al.</i> (2018)
The Netherlands	28 049 (1987–1988)	12	No data	3 (ICC 1, RC 3)	Gilbert and Peckham (2001), The SYROCOT (2007)
The Netherlands	10 008 (2006)	18	No data	No follow-up	Kortbeek <i>et al.</i> (2009)
Norway	35 940 (1992–1993)	11	No data	1 (RC with loss of vision)	Jenum <i>et al.</i> (1998)
Norway	Children from 33 infected mothers (1992–1994)	17	No data	6 (ICC 4, RC 3)	The SYROCOT (2007)
Panama	2,326 pregnant women screening and newborn babies testing (2017–2018)	9	3.8/1000 live births	No data	Flores <i>et al.</i> (2021)

Table 3. Allelic combinations of 3 less-polymorphic microsatellite (MS) markers associated with isoenzyme markers, and correspondence with types I, II, III, and atypical types, for a population of 86 isolates from human congenital toxoplasmoses.

Allelic combination of 3 MS markers				MS group	No. (%) of isolates	Type
EST <i>W35487</i> ^a	<i>TUB2</i>	<i>TgM-A</i>	Zymodeme(s)			
101	126	121	Z1	1	7 (8.14)	I
95	124	119	Z2, Z4	2	25 (29.07)	II
95	124	119	ND	2	48 (55.81)	II
95	124	117	Z3	2	2 (2.33)	III
95	124	117	Z8	2	1 (TONT)	Atypical
101	126	117	Z1	1	1 (GPHT)	Atypical
95	126	117	Z5	2	1 (MAS)	Atypical
95	124	121	Z2	2	1 (GANGI)	Atypical

NOTE. EST, expressed sequence tag; ND, not done.

^a GenBank accession number.

TABLE 2. *Environmental Causes of Malformations*

1. Infants of pregestational diabetic mothers	183 ^a
2. Intrauterine infection	
a) Cytomegalovirus	6
b) Toxoplasmosis	2
3. Exposures to teratogens	
a) Fetal alcohol syndrome	12
b) Anticonvulsant drugs ^a	29 ^b
c) Misoprostol	2 ^c
d) Chorionic villus sampling procedure	1 ^c
e) Dilation and curettage procedure	2 ^c
f) Anticoagulant warfarin	1 ^d
Total	238

ملخص :

أنجزت هذه المذكرة، خلال سنة 2024-2025 و الهدف منها دراسة العلاقة بين إصابة الامهات بمرضين طفيليين (توكسوبلازما والملاريا)، وإصابة المواليد الجدد بالتشوهات الخلقية. واعتمدنا فيها على تحليل خمسة عشر مقالا علميا، حيث ظهرت من خلال النتائج علاقات واضحة بين هذين الطفيليين وأنواع محددة من التشوهات الجنينية (84.88%) *Toxoplasma gondii* ، ومن (0 % الى 20 %) ملاريا خلقية. وتؤكد هذه النتائج على ضرورة المتابعة الدقيقة خلال فترة الحمل، بما في ذلك اجراء فحوصات للكشف عن الاصابات الطفيلية، وتطبيق تدابير وقائية ضد الملاريا للحوامل، وزيادة التوعية في المناطق المعرضة للخطر. وتشير النتائج ايضا الى ان فهم اليات المناعة واليات انتقال العدوى عبر المشيمة يمكن ان يفتح افاقا جديدة للوقاية من التشوهات الخلقية المرتبطة بالعدوى وكيفية التعامل معها. وفي هذا السياق، تبرز رؤيتان اساسيتان : اولاً، تطوير لقاحات موجهة ضد طفيلي المقوسات والملاريا يمكن ان يشكل حلا وقائيا مبتكرا وفعالا خاصة للنساء في سن الانجاب في المناطق الموبوءة؛ وثانياً، استخدام النماذج التنبؤية والوراثية قد يساعد في تحديد حالات الحمل عالية الخطورة، مما يساهم في تحسين استراتيجيات الفحص والتدخل الوقائي.

الكلمات المفتاحية: الاصابات الطفيلية، داء المقوسات، الملاريا، التشوهات الخلقية، المقوسات الغوندية، المتصورة.

Résumé :

Ce mémoire a été réalisé au cours de l'année 2024-2025 et vise à étudier la relation entre l'infection des mères par deux maladies parasitaires (la toxoplasmose et le paludisme) et l'apparition de malformations congénitales chez les nouveau-nés. L'étude repose sur l'analyse de quinze articles scientifiques, dont les résultats révèlent des liens clairs entre ces deux parasites et certains types spécifiques de malformations fœtales : environ (84,88 %) des cas sont liés à *Toxoplasma gondii*, tandis que les cas de paludisme congénital varient de (0 % à 20 %). Ces résultats soulignent la nécessité d'un suivi rigoureux durant la grossesse, incluant des examens de dépistage des infections parasitaires, l'application de mesures préventives contre le paludisme chez les femmes enceintes, ainsi qu'une sensibilisation accrue dans les zones à risque. Les données mettent également en lumière l'importance de la compréhension des mécanismes immunitaires et des voies de transmission placentaire, pouvant ouvrir de nouvelles perspectives pour la prévention et la gestion des malformations congénitales liées aux infections. Dans ce contexte, deux axes principaux émergent : Le développement de vaccins ciblés contre les parasites responsables de la toxoplasmose et du paludisme, constituant une solution préventive innovante et efficace, en particulier pour les femmes en âge de procréer vivant dans des zones endémiques ; et l'utilisation de modèles prédictifs et génétiques pour identifier les grossesses à haut risque, ce qui permettrait d'améliorer les stratégies de dépistage et d'intervention préventive.

Mots-clés : Infestations parasitaires, Toxoplasmose, Paludisme, Malformations congénitales, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium*.

Abstract :

This thesis was carried out during the 2024–2025 academic year and aims to examine the relationship between maternal infection with two parasitic diseases (toxoplasmosis and malaria) and the occurrence of congenital malformations in newborns. The study is based on the analysis of fifteen scientific articles, whose findings reveal clear associations between these two parasites and specific types of fetal abnormalities. Approximately (84.88%) of the cases were linked to *Toxoplasma gondii*, while instances of congenital malaria ranged from (0% to 20%). These results underscore the importance of rigorous prenatal monitoring, including screening for parasitic infections, implementing preventive measures against malaria in pregnant women, and increasing awareness in high-risk areas. The data also highlight the importance of understanding immune mechanisms and placental transmission pathways, which could open up new avenues for the prevention and management of infection-related birth defects. In this context, two main directions emerge: the development of targeted vaccines against the parasites responsible for toxoplasmosis and malaria, offering an innovative and effective preventive solution—particularly for women of childbearing age in endemic regions; and the use of predictive and genetic models to identify high-risk pregnancies, which would help improve screening strategies and preventive interventions.

Keywords: Parasitic infestations, Toxoplasmosis, Malaria, Congenital malformations, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium*.



Déclaration de correction de mémoire de master 2025

Référence du mémoire N°: / 2025 PV de soutenance N°: / 2025

Nom et prénom(en majuscule) de l'étudiant (e) : **MIDOUNE RANIA** : لقب و اسم الطالب (ة) : **ميدون رانيا**

La mention التقدير	Note(./20) العلامة	L'intitulé de mémoireالمذكورة عنوان
		Etude bibliographique de la relation entre deux maladies hereditaires : paludisme et toxoplasmose et les malformations chez les nouveau-nés

Déclaration et décision de l'enseignant promoteur : تصريح وقرار الأستاذ المشرف :

Déclaration :	تصريح :
Je soussigné (e), ELVELLA Chérif , (grade) à l'université de....., avoir examiné intégralement ce memoire après les modifications apportées par l'étudiant. J'atteste que : * le document a été corrigé et il est conforme au model de la forme du département SNV * toutes les corrections ont été faites strictement aux recommandations du jury. * d'autres anomalies ont été corrigées	أنا الممضي (ة) أسفله (الرتبة) بجامعة أصرح بأنني راجعت محتوى هذه المذكرة كليا مراجعة دقيقة وهذا بعد التصحيحات التي أجراها الطالب بعد المناقشة، وعليه أشهد بأن : * المذكرة تتوافق بشكلها الحالي مع النموذج المعتمد لقسم علوم الطبيعة والحياة. * المذكرة صححت وفقا لكل توصيات لجنة المناقشة * تم تدارك الكثير من الإختلالات المكتشفة بعد المناقشة

Décision :	قرار :
Sur la base du contenu scientifique, de degré de conformité et de pourcentage des fautes linguistiques, Je décide que ce mémoire doit être classé sous la catégorie	اعتمادا على درجة مطابقتها للنموذج ، على نسبة الأخطاء اللغوية وعلى المحتوى العلمي أقرر أن تصنف هذه المذكرة في الدرجة :
acceptable مقبول	exceptionnel متميز
ordinaire عادي	excellent ممتاز
bien حسن	très bien جيد جدا
X C	B
E	A
D	A+



الأستاذ المشرف

Handwritten signature

التاريخ

2025 / 10 / 01

Cette fiche doit être collée d'une façon permanente derrière la page de garde sur les copies de mémoire déposées au niveau de la bibliothèque universitaire