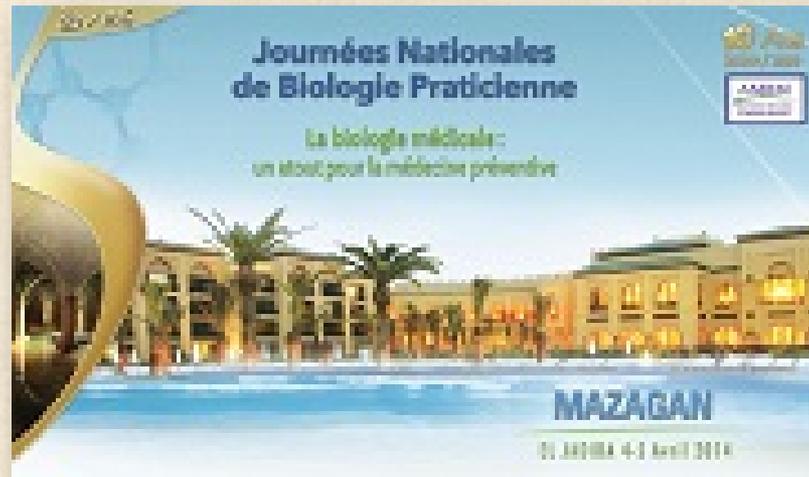


Les sérologies ToRC: quelle interprétation et quels commentaires fournir Discussion de cas cliniques



L. Grangeot-Keros

Université Paris-Sud, Laboratoire de Virologie,
Centre National de Référence OMS rubéole, Centre national des Infections Rubéoleuses Materno-foetales
Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Infections ToRC

Microorganismes inclus dans l'acronyme ToRC:

To: *Toxoplasma gondii*

R: Rubella virus

C: Cytomegalovirus (CMV)

A l'origine, **O** dans ToRC = "other" infections:
[Varicelle, Érythrovirus B19 (Parvovirus B19), Syphilis...]

Rôle du laboratoire

➤ **Détermination du statut immunitaire (IgG)**

➤ **Diagnostic d'une infection:**

- chez la femme enceinte
- chez le foetus/le nouveau-né

Diagnostic de l'infection maternelle

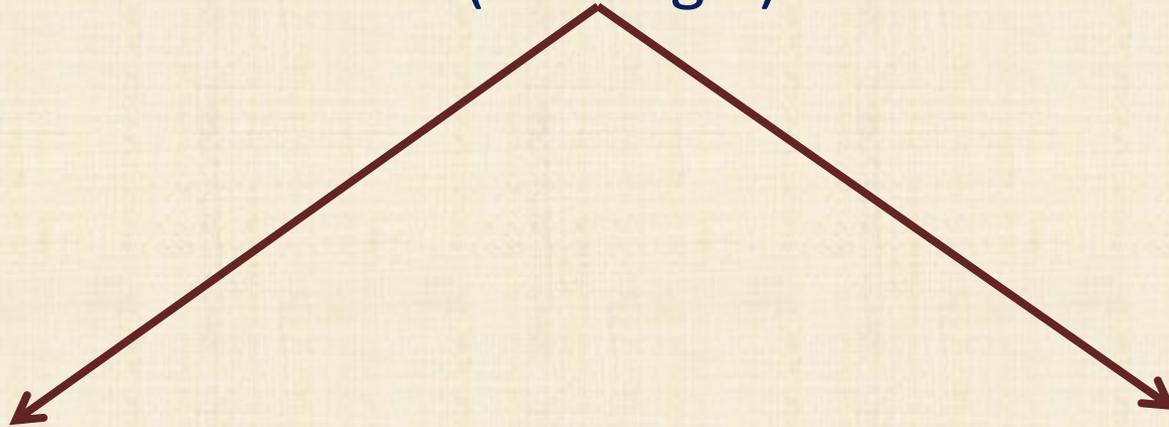
➤ **Diagnostic d'une primo-infection : +++**

➤ **Diagnostic d'une infection secondaire** (réinfection /réactivation) : ±

- ✓ Diagnostic difficile, voire impossible
- ✓ Conséquences fœtales : faibles ou nulles

Diagnostic de l'infection maternelle au laboratoire

Dépistage des anticorps (sérologie)



Détermination du statut immunitaire



IgG

Diagnostic d'une primo-infection



IgG, IgM

Détection des IgG spécifiques

Techniques

ELISA et techniques similaires +++

Résultats

UA/mL
CMV

UI/mL
Rubéole
Toxoplasmose

Résultats différents
en fonction de la technique utilisée

~~Résultats identiques
Quelle que soit la technique utilisée~~

Évaluation externe de la qualité : IgG rubéole résultats

Ancienne
infection/
vaccination

Techniques	Seuil UI/mL	IgG (moyenne) UI/mL		
		CQ1	CQ2	CQ3
Abbott Architect	10	46.9	44.8	21.6
Abbott AxSYM	10	76.7	75.7	44.5
Beckman Access/DXI	15	115	63.2	56.7
DiaSorin Liaison	11	117	31.2	62.3
Siemens Immulite	10	130	54.4	56
Biomérieux Vidas	15	131.5	93.9	57.9
Ortho Vitros	10	326	49.3	143.3
Roche: Cobas 6000/Elecsys/Modular	10	383	255.8	89.9
Siemens Advia Centaur	10	> 500	110.8	180.7

Évaluation externe de la qualité : IgG toxoplasmose résultats

Techniques	Seuil (UI/mL)	IgG (moyenne) UI/mL	
		CQ1	CQ2
ABBOTT Architect	3	66	17
BIOMERIEUX Vidas	8	109	54
BECKMAN Access/DXI	10,5	138	70
ABBOTT AxSYM	3	166	28
SIEMENS Advia Centaur	10	244	74
ROCHE	"30"	556	268

Comparaison des trousse de détection des IgG rubéole (2013) *Allemagne, France, Italie*

325 échantillons pré-testés négatifs, retestés avec 9 trousse

- Immuno-blot Mikrogen (technique de référence)
- Dxl Beckmann-Coulter
- Architect Abbott
- VIDAS bioMérieux
- Enzygnost Siemens
- LXL Diasorin
- Cobas 6000 Roche
- Centaur Siemens
- Serion



Résultats (1)

	Immuno- blot	Dxl	Architect	VIDAS	Enzygnost	LXL	Cobas 6000	Centaur	Serion
	Mikrogen	Beckman - Coulter	Abbott	bioMérieux	Siemens	Diasorin	Roche	Siemens	
Négatif	134/325 41%	-	207/325 64%	202/325 62%	152/325 47%	209/325 64%	135/325	158/325 48%	215/325 5 66%
Équivoque	-	-	107/325 33%	58/325 18%	49/325 15%	84/325 26%	-	51/325 16%	88/325 27%
Positif	191/325 59%	-	11/325 3%	65/325 20%	124/325 38%	32/325 10%	190/325 58%	116/325 36%	22/325 7%

Résultats (2)

I Blot	Dxl		Architect		VIDAS		Enzygnost		LXL		Cobas 6000		Centaur		Serion	
	Beckman - Coulter		Abbott		bioMérieux		Siemens		Diasorin		Roche		Siemens			
	E: 10-14		E: 5-9		E: 10-15		E: 5-6		E: 5-9		N<10		E: 5-10		E: 10-20	
P	11,1	E	1,8	N	13	E	16	P	21,9	P	4,3	N	42,1	P	28,4	P
P	12,8	E	4,3	N	13	E	6	E	5,4	E	11,6	P	11,1	P	7,36	N
P	12,2	E	4,1	N	11	E	5	E	8,8	E	10,5	P	25,1	P	14,5	E
P	9,4	N	5	E	10	E	6	E	3,5	N	60,4	P	10,7	P	8,11	N
P	9,8	N	7,6	E	13	E	8	P	5,5	E	5	N	11,7	P	10,8	E
P	7,7	N	4,8	N	9	N	5	E	6,3	E	61,1	P	13,3	P	9,35	N
P	6,8	N	4,2	N	7	N	5	E	<3	N	11,8	P	9,3	E	6,1	N
P	8,9	N	5	E	14	E	8	P	5,7	E	41,2	P	17,1	P	10,6	E
P	8,3	N	4,8	N	11	E	8	P	8,8	E	11,4	P	13,6	P	12,1	E
P	12	E	4,1	N	12	E	7	P	8,6	E	7,7	N	23,5	P	12,5	E
P	12,2	E	7	E	10	E	13	P	4,9	N	>500	P	14,1	P	10,8	E
P	9,5	N	6,1	E	12	E	8	P	4,4	N	19,2	P	7,4	E	11,4	E

Résultats (3)

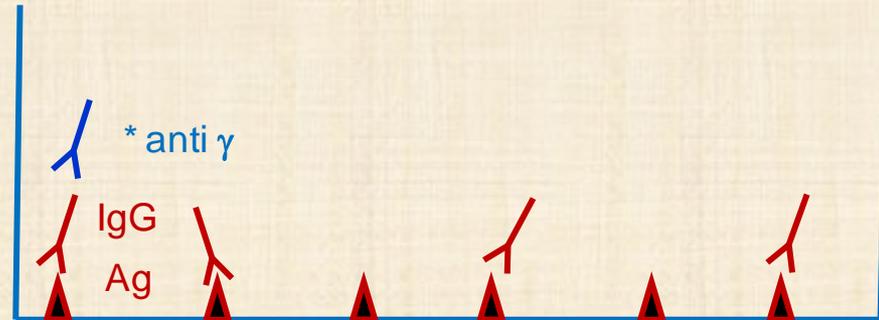
129/325 : 39,7 % négatifs avec toutes les trousse

I Blot	Dxl		Architect		VIDAS		Enzygnost		LXL		Cobas 6000		Centaur		Serion	
	Beckman -Coulter		Abbott		bioMérieux		Siemens		Diasorin		Roche		Siemens			
	E: 10-14		E: 5-9		E: 10-15		E: 5-6		E: 5-9		N<10		E: 5-10		E: 10-20	
N	0,2	N	0,3	N	0	N	0	N	<3	N	0	N	0,6	N	1,29	N
N	0,2	N	0,4	N	0	N	0	N	<3	N	0	N	0,2	N	0,67	N
N	0,2	N	0,5	N	1	N	1	N	<3	N	0	N	0,3	N	1,87	N
N	0,3	N	0,3	N	0	N	0	N	<3	N	0	N	<0,2	N	0,77	N
N	0,2	N	0,2	N	0	N	1	N	<3	N	0	N	0,3	N	0,89	N
N	0,1	N	0,4	N	0	N	1	N	<3	N	0	N	0,9	N	0,57	N
N	0,5	N	0,5	N	0	N	1	N	<3	N	0	N	0,3	N	1,61	N
N	0,2	N	0,2	N	0	N	1	N	<3	N	0	N	0,8	N	0,8	N
N	0,4	N	0,1	N	0	N	1	N	<3	N	0	N	<0,2	N	0,67	N
N	0,2	N	0,3	N	0	N	1	N	<3	N	0	N	0,2	N	0,93	N

Des résultats différents: pourquoi ?

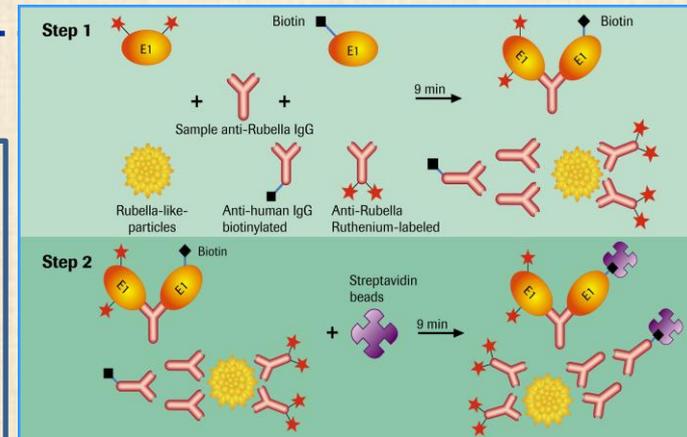
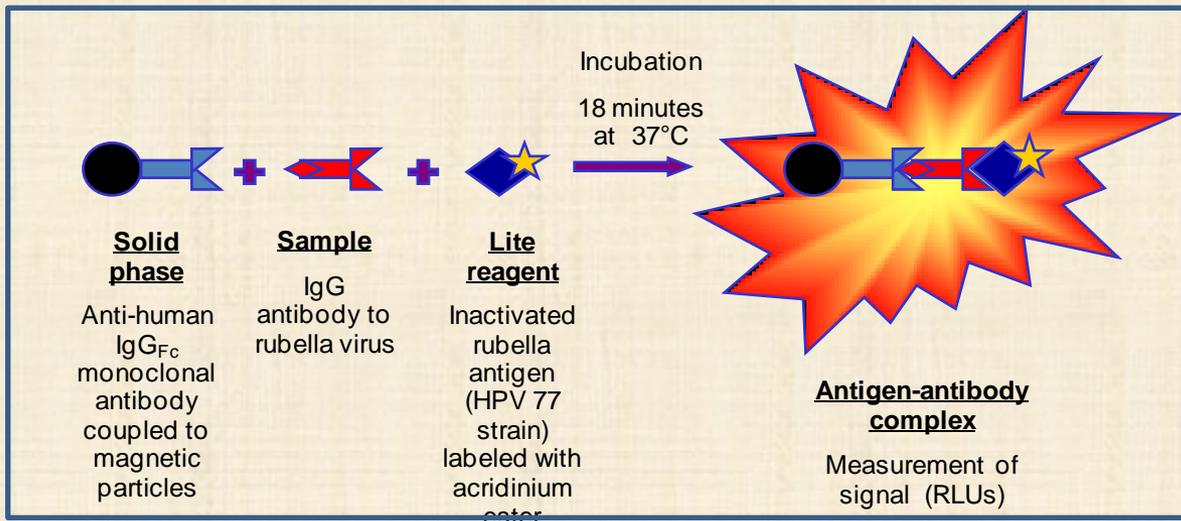
➤ tests classiques :

- **antigène** : virus total
- **format du test** : indirect



➤ Tests de “nouvelle génération” :

- **antigènes**: virus recombinant, protéines recombinantes
- **format du test**: sandwich, compétition , capture...
- **autres ...**



Problèmes

En fonction des tests utilisés:

Résultats différents



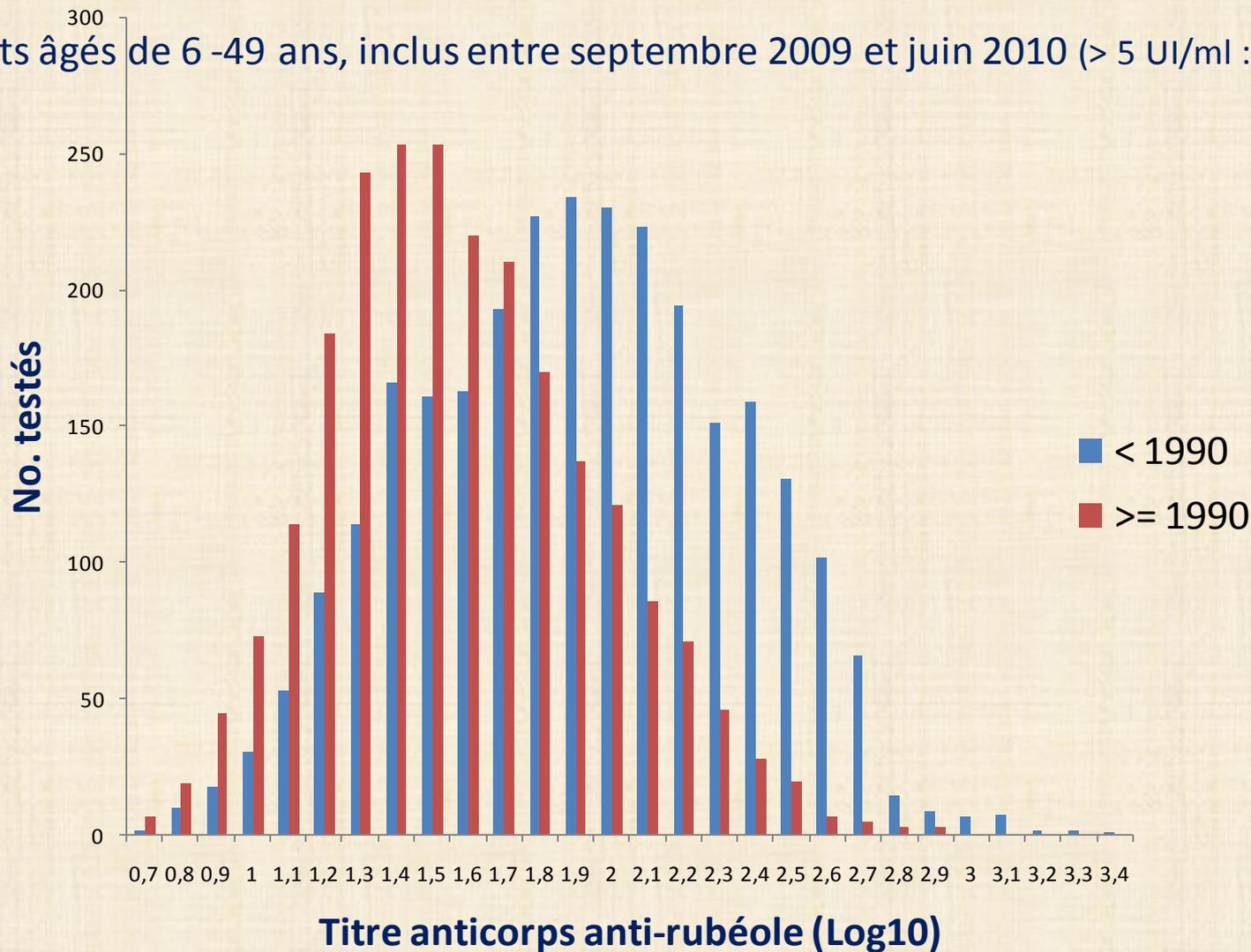
Détermination du statut immunitaire / études de séroprévalence

Prise en charge de
la femme enceinte

Politique vaccinale
(pour la rubéole)

Distribution des IgG anti-rubéole selon la date de naissance

5 300 sujets âgés de 6 -49 ans, inclus entre septembre 2009 et juin 2010 (> 5 UI/ml : N = 5079)



Problèmes

En fonction des tests utilisés:

Résultats différents



Diagnostic

Cas clinique N°1

En juin 2009 (8SA), une sérologie de la rubéole est effectuée chez Madame L. dans un laboratoire A :

Résultats : IgG < 10 UI/mL (seuil : 10 UI/mL)

Fausse couche en juillet 2009

Nouvelle grossesse en octobre 2009 et nouvelles sérologies effectuées :

- 02 novembre, laboratoire B : IgG : 10 UI/mL (seuil : 10 UI/mL)
- 10 décembre, Laboratoire C : IgG : 224 UI/mL (seuil : 10 UI/mL)

Quelle est votre conclusion ou votre attitude ? (une ou plusieurs réponses possibles)

- A- Séroconversion, primo-infection rubéoleuse
- B- Mesure de l'avidité des IgG sur le sérum du 2 novembre
- C- Recherche des IgG rubéoleuses sur un nouveau prélèvement
- D- Demande de renseignements cliniques nécessaire
- E- Autre

Sérologie

Diagnostic d'une infection

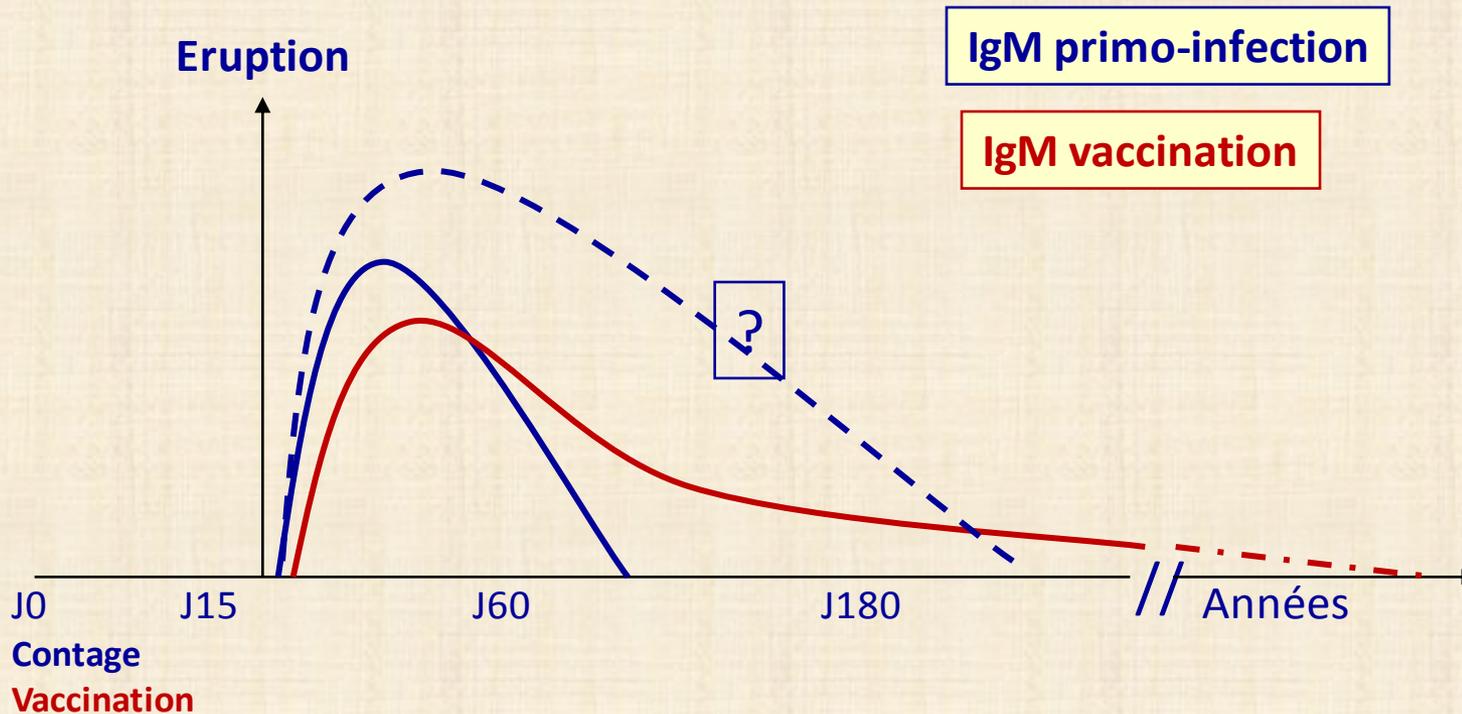
- IgG spécifiques
- IgG/IgM spécifiques
- Mesure de l'avidité des IgG

Détection des IgM spécifiques

- Primo-infection récente (persistance des IgM ?)
- Vaccination récente (persistance des IgM ?)
- Réinfection/réactivation
- Stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire
- Réactions croisées (infection à CMV, toxoplasmose)

Persistence des IgM spécifiques

Rubéole



Persistance des IgM spécifiques

Infection à CMV

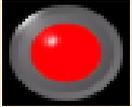
Date	IgG (UI/mL) Seuil: 0.6	IgM Seuil: 30
11 Octobre	< 0.2	< 8
15 Novembre	1.1	188
07 Janvier	2.9	156
07 Février	2.9	130
07 Mars	3.2	115
04 Avril	4.4	125

Longue

Toxoplasmose → Souvent, des années

Persistance des IgM spécifiques

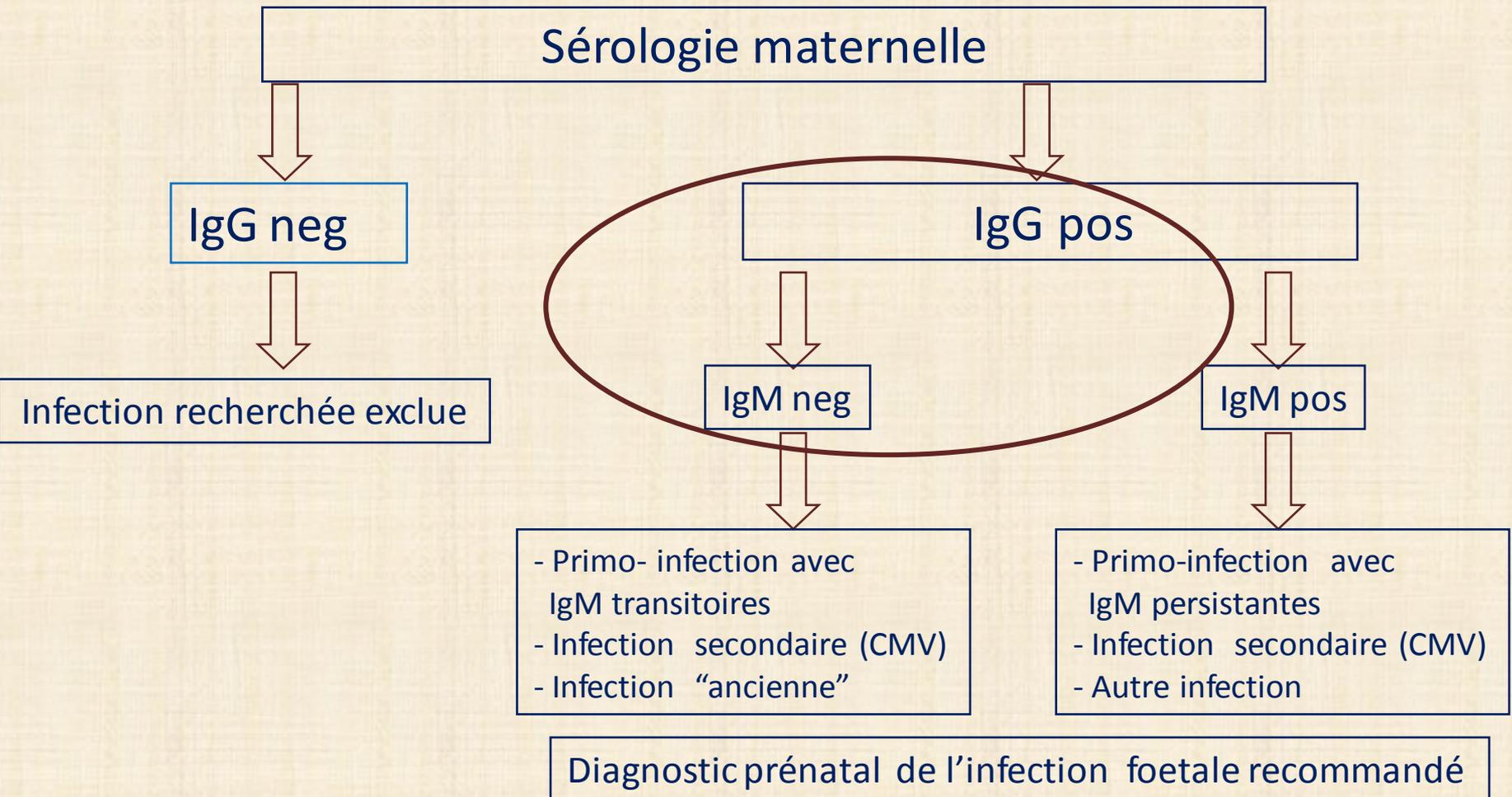
Infection à CMV / Toxoplasmose



Parfois, moins d'un mois

Persistance des IgM spécifiques

Anomalies échographiques



Cas clinique N°2

Lors de l'échographie systématique pratiquée à 22 SA chez Madame B., il est mis en évidence un très grand retard de croissance intra-utérin. Parmi les causes possibles, une infection à CMV est envisagée et une sérologie est prescrite.

Les résultats du laboratoire sont les suivants :

CMV IgG : 6 UI/mL (seuil : 0,6 UI/mL)

CMV IgM : < 8 UA/mL (seuil : 30 UA/mL)

Conclusion du laboratoire : infection ancienne

Quelle est votre conclusion ou votre attitude ? (une ou plusieurs réponses possibles)

A- Primo-infection à CMV post-conceptionnelle exclue

B- Diagnostic anté-natal de l'infection congénitale à CMV nécessaire pour conclure

C- Réinfection à CMV

D- Deuxième sérologie CMV nécessaire pour conclure

E- Examens complémentaires nécessaires pour conclure

Cas clinique N°3

A 6 semaines d'aménorrhée, il a été prescrit, à Madame A., des sérologies CMV, EBV, toxoplasmose, en raison de l'observation d'adénopathies cervicales, d'une fatigue persistante et d'une fièvre modérée.

Les résultats du laboratoire sont les suivants :

CMV IgG : >22 UI/mL (seuil : 0,6 UI/mL)

CMV IgM : 210 UA/mL (seuil : 30 UA/mL)

EBNA : 140 UA/mL (seuil : 20 UA/mL)

VCA IgG : 202 UA/mL (seuil : 20 UA/mL)

VCA IgM : >160 UA/mL (seuil : 40 UA/mL)

Toxoplasmose IgG : 60 UI/mL (seuil : 6 UI/mL)

Toxoplasmose IgM : 2,17 (seuil : 1)

Conclusion du laboratoire : présence d'IgG et d'IgM anti-CMV, anti-EBV, anti-toxoplasme !!!

Cas clinique N°3

Quelle est votre conclusion ? (une ou plusieurs réponses possibles)

A- Infection à CMV

B- Infection à EBV

C- Toxoplasmose

D- Infection à CMV et toxoplasmose concomitantes

E- Examens complémentaires nécessaires pour conclure

Présence d' IgG et d'IgM spécifiques

Examens complémentaires



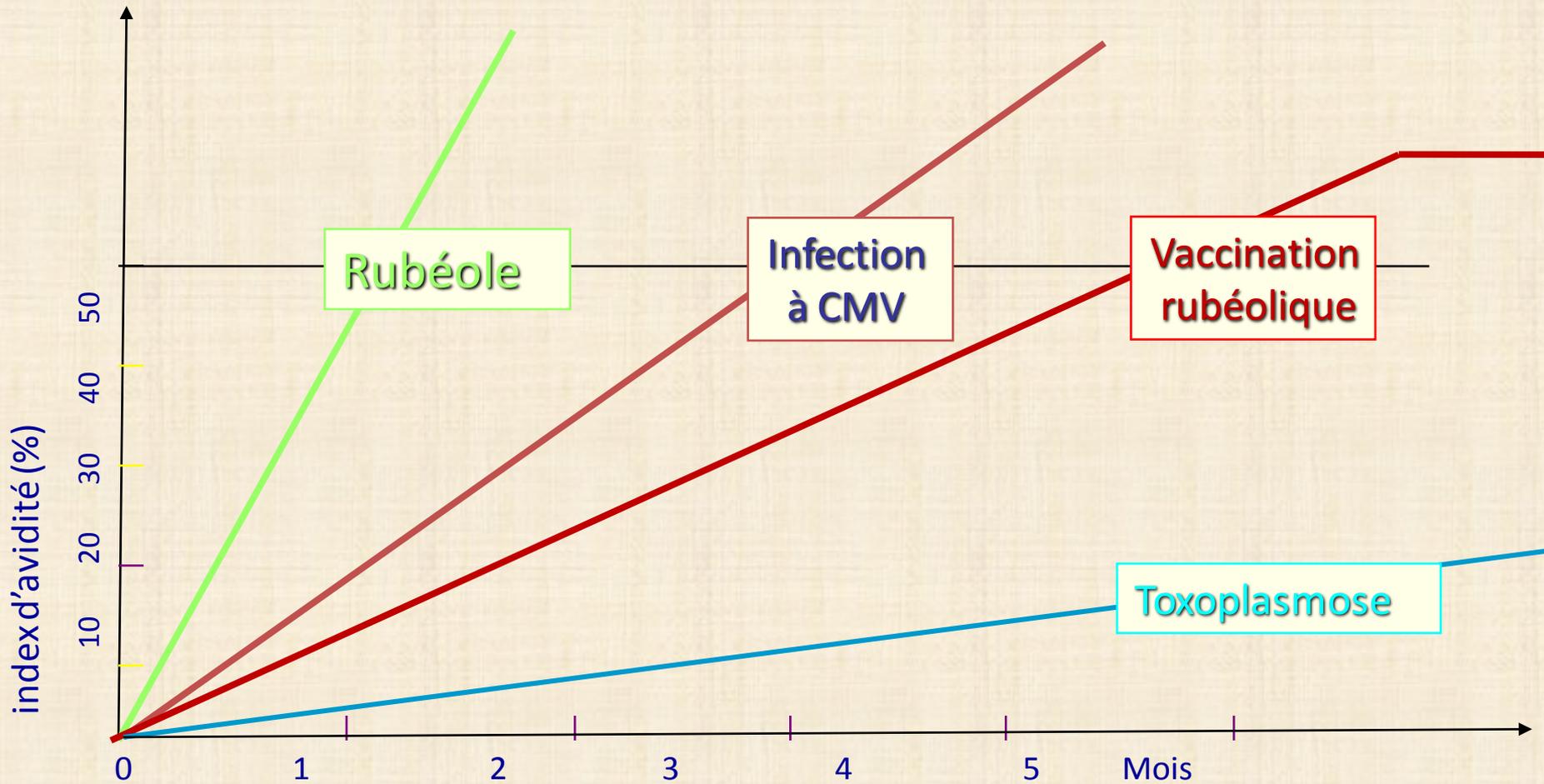
Mesure de l'avidité des IgG

Mesure de l'avidité des IgG

Fonction :

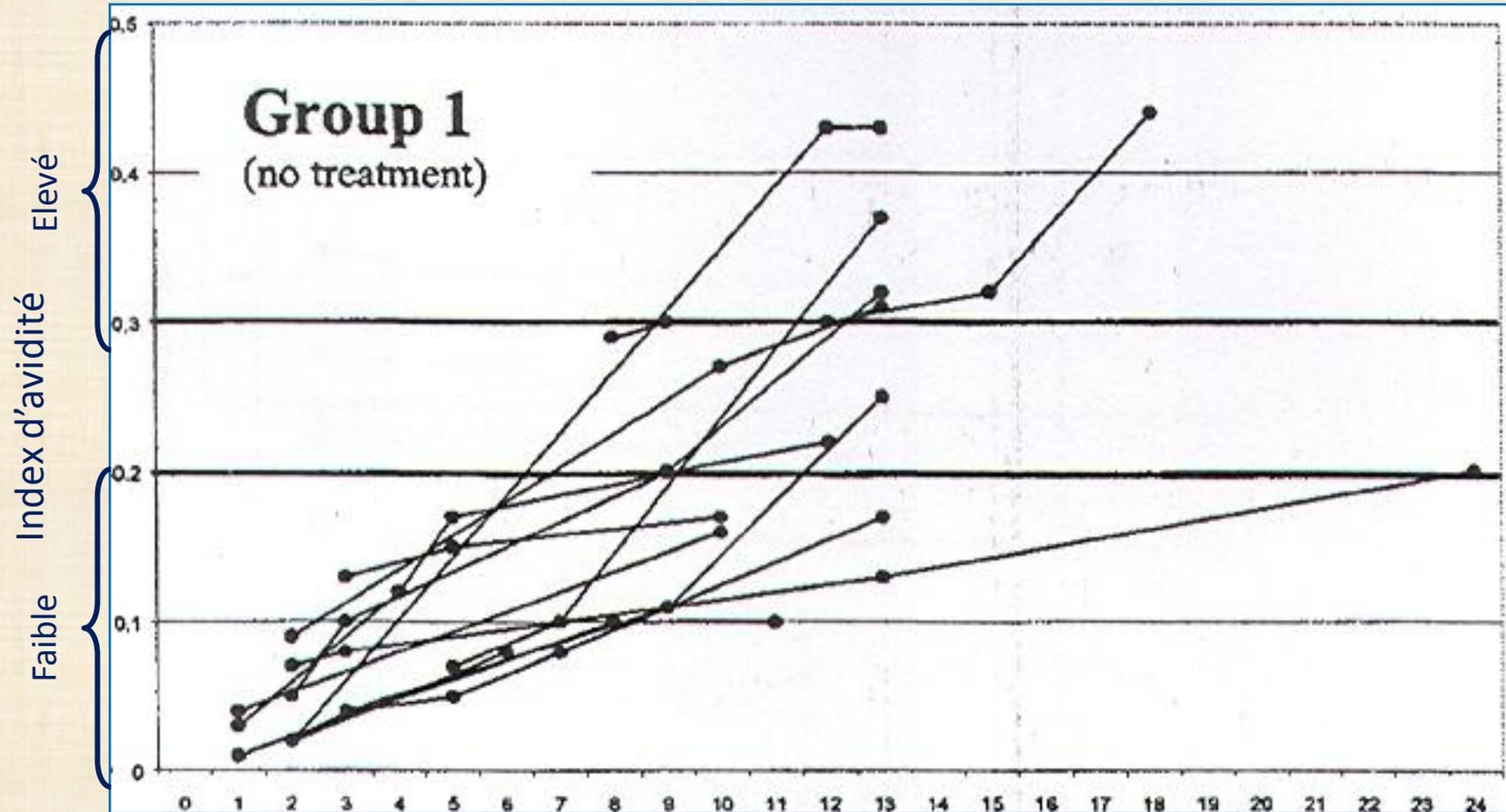
- de l'ancienneté de l'infection
- du germe en cause
- du patient testé
- de la technique utilisée +++

Mesure de l'avidité des IgG



Mesure de l'avidité des IgG

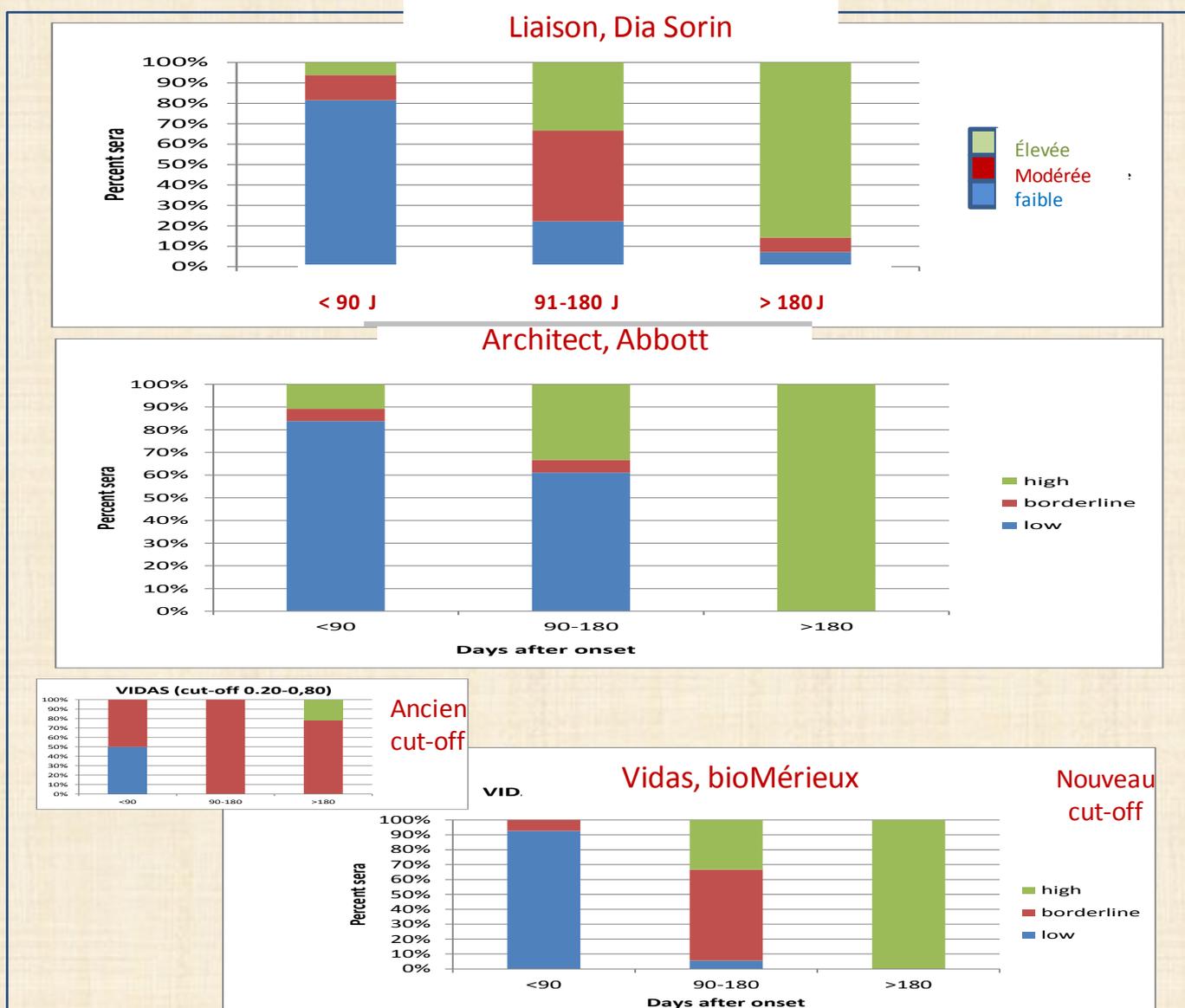
Toxoplasmose



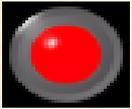
Mois après le début de l'infection

Mesure de l'avidité des IgG

Exemple: l'infection à CMV: Vidas bioMérieux



Mesure de l'avidité des IgG



Ne jamais mesurer l'avidité
si la concentration des IgG spécifiques est trop faible

Le rôle du laboratoire dans les infections ToRC

en pratique

Dépistage systématique

Pendant la grossesse

IgG ?

IgG et IgM ?

Fonction de la séroprévalence / du contexte épidémiologique

Exemple, en France

Toxoplasmose

Séroprévalence modérée

IgG+ IgM mensuellement

Prévention, diagnostic

Rubéole

Séroprévalence élevée

IgG

Essentiellement: vaccination en post-partum

Dépistage systématique

Rubéole

IgG

IgG -

IgG +

2^{ème} échantillon

≈ 20^{ème} SA

IgG -

IgG +

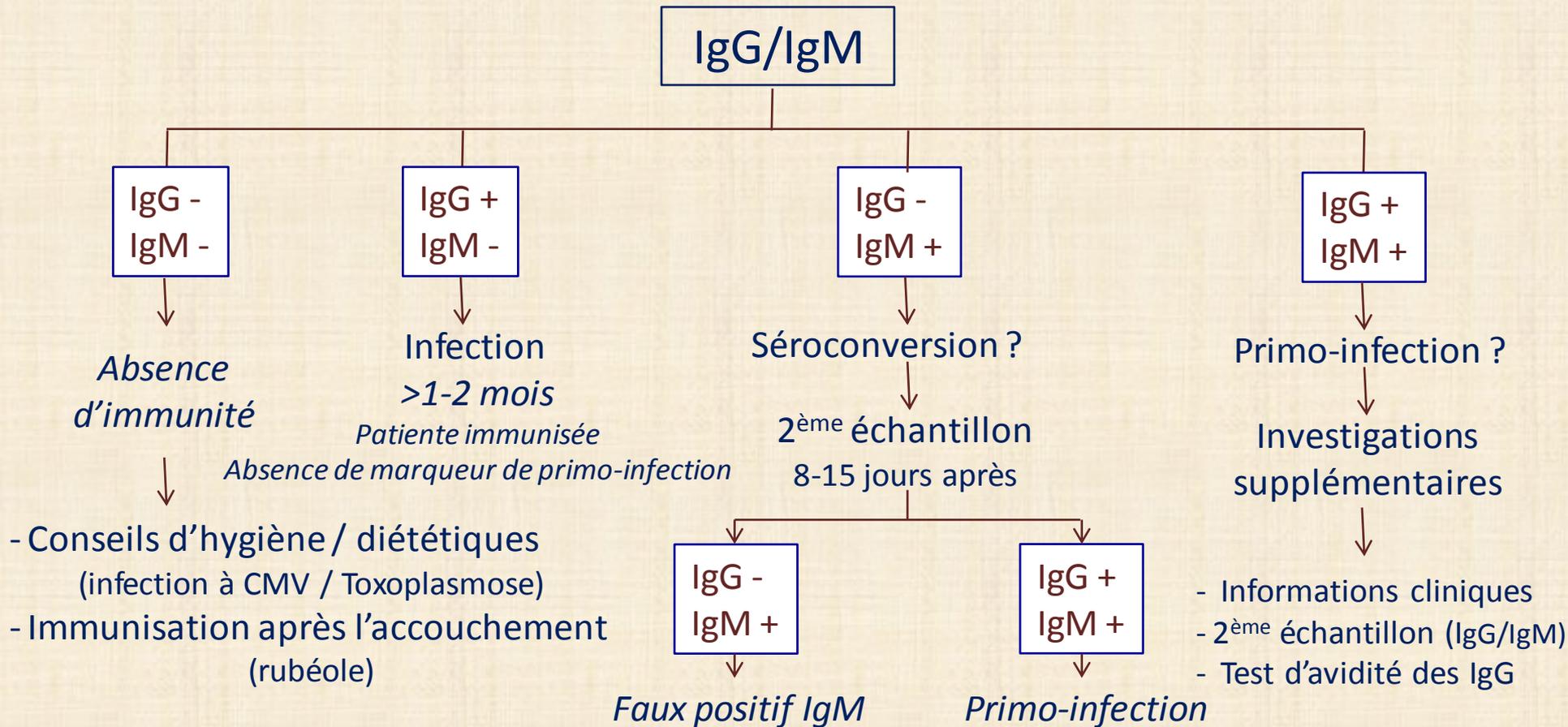
Patiente immunisée
Résultats à interpréter
en fonction du contexte
clinique

Immunisation

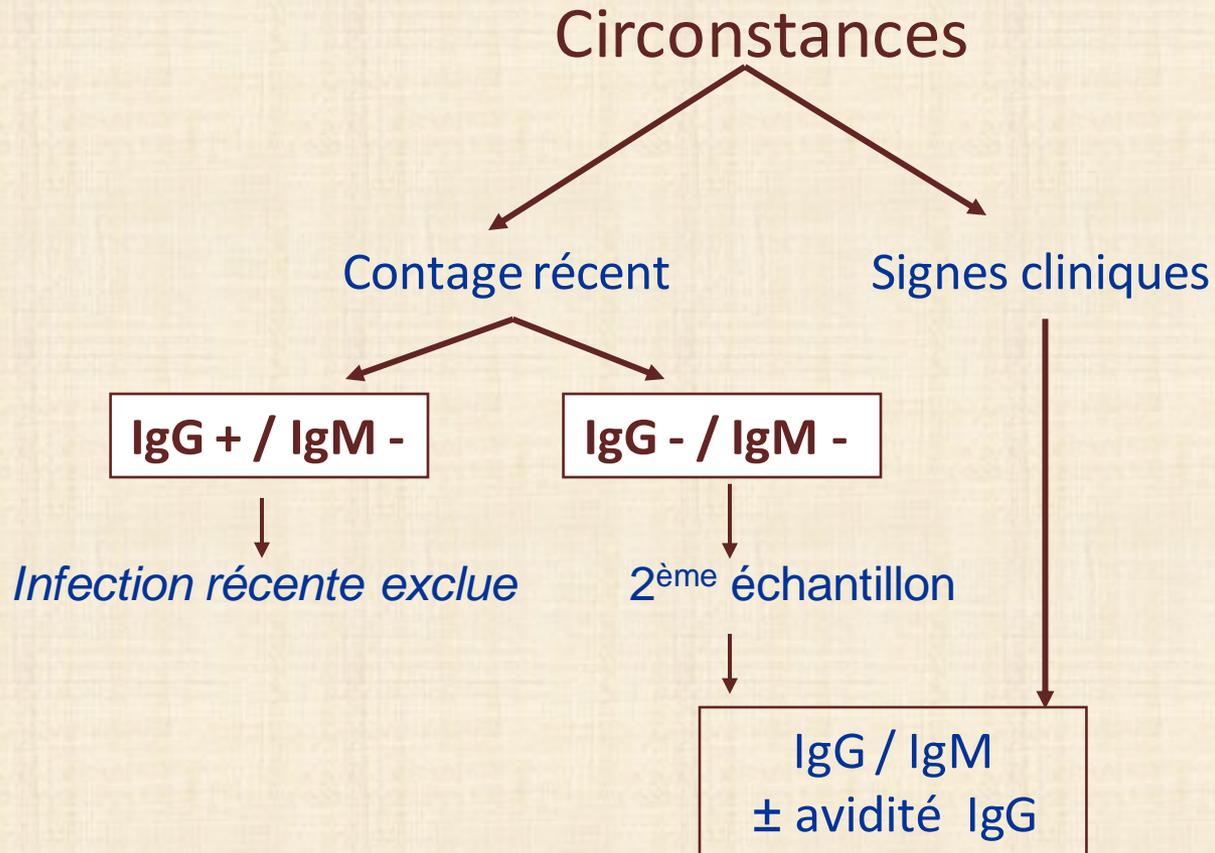
Séroconversion

après l'accouchement (IgM, avidité IgG)

Dépistage systématique



Diagnostic



Recherche des IgG spécifiques

Conclusion

➤ **IgG négatives:** absence d'anticorps ou absence d'immunité

➤ **IgG équivoques:** à considérer comme non immunisée

➤ **IgG discordantes** (un test positif/un test négatif)

Que conclure ????

Fonction de l'infection considérée :

- rubéole : très probablement immunisée

- toxoplasmose, infection à CMV : à considérer comme non immunisée

Technique de référence pour rubéole et toxoplasmose :

Western-blot / Immunobot

Recherche des IgM spécifiques

Conclusion

En général

- **IgM équivoques**: à considérer comme positives
- **IgM discordantes** (un test positif/un test négatif)
 - Que conclure ????
 - Par prudence, considérer le résultat comme positif
 - Faire des examens complémentaires (mesure de l'avidité des IgG)
 - Demander un nouveau prélèvement (IgG / IgM)

Cas clinique N°4

Lors de sa précédente grossesse (2012), une sérologie de la rubéole effectuée chez Madame C. s'était révélée négative

En 2014, une nouvelle sérologie est effectuée à 8 SA

Le résultat de cette deuxième sérologie est le suivant :

IgG positives (80 UI /mL)

IgM positive (1,5; seuil des positivité 1,2)

Quelle est votre conclusion ou votre attitude ? (une ou plusieurs réponses possibles)

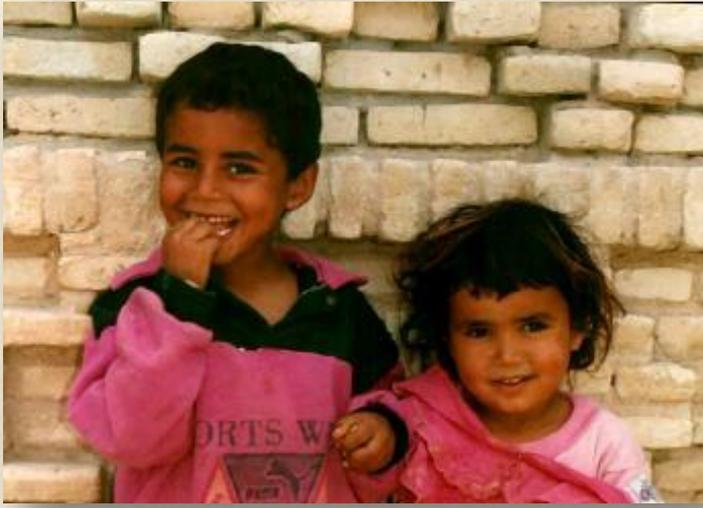
A- Primo-infection rubéoleuse

B- Nouveau prélèvement pour étudier de la cinétique des IgM spécifiques

C- Nouveau prélèvement pour étudier de la cinétique des IgG spécifiques

D- Mesure de l'avidité des IgG

E- Demander des renseignements cliniques



شكرا جزىلا



Merçi beaucoup pour votre attention