

Interprétation des sérologies pendant la grossesse

Master 2 Diplôme Inter-
Universitaire de Médecine Fœtale

14 novembre 2023

Marianne Leruez-Ville
Laboratoire de Microbiologie Necker
Centre de Référence du cytomégalo virus- Laboratoire associé

Interprétation des sérologies pendant la grossesse: quelques règles d'or

- En cas de problème d'interprétation: faire les sérologies successives dans le même laboratoire avec la même technique
- Si des difficultés persistent: s'adresser à un laboratoire expert
- Rechercher tous les sérums disponibles pendant la grossesse notamment celui du premier trimestre

Diagnostic d'une PI pendant la grossesse

- Séroconversion : meilleur moyen de diagnostiquer une primo-infection MAIS attention aux « fausses séroconversions »: liées à des valeurs autour de seuil (notamment rubéole)
- Présence d'IgM:
 - PI
 - MAIS: -IgM persistantes (CMV, Toxo)
-IgM vaccinale (rubéole)
-IgM de réactions croisées : non spécifiques: stimulation polyclonale du système immunitaire
- Si IgM+: dater l'infection : repose sur la mesure de l'avidité des IgG sur le sérum le plus précoce (premier trimestre)

Dispositions légales du diagnostic sérologique de la toxoplasmose

- Obligation du dépistage sérologique de la toxoplasmose au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse (1985)
- Femme enceinte séronégative pour la toxoplasmose : remise d'information écrite sur les mesures prophylactiques (1983)
- Obligation de la surveillance sérologique mensuelle pendant toute la grossesse des femmes séronégatives (depuis 1992)

Principe du diagnostic sérologique de la toxoplasmose

Cinétique des anticorps IgM et IgG

IgM :

- Détectables : **7 à 10 jours après la contamination**
- Maximum : à 1 mois
- Disparition entre 3 mois et 1 an, IgM persistantes possibles

IgG :

- Détectables : **15 à 21 jours après la contamination**
- Maximum à 2-3 mois puis plateau pendant un an 300-6000 UI/ml
- Diminution puis persistance à des taux résiduels toute la vie
2-300 UI/ml

Interprétation des sérologies de la toxoplasmose

Taux faibles d'IgG: 2*-9 UI/ml (* **fonction du seuil du test**)

Taux moyens d'IgG: 10-300 UI/ml

Taux élevés d'IgG : >300 UI/ml

- **IgG : 0 UI/ml et IgM : 0**

→ Absence d'anticorps, absence d'immunité

Mesures prophylactiques si femmes enceintes

- **IgG : 10-300 UI/ml et IgM : 0**

→ **Toxoplasmose ancienne probable à contrôler dans 3 semaines**

→ Si IgG stables dans le prélèvement suivant: immunité ancienne

→ Si IgG augmentent de façon significative soit taux X 2 en UI :
déterminer l'avidité sur le premier sérum

Interprétation des sérologies de la toxoplasmose

- **IgG ≥ 10 UI/ml et IgM + (confirmées): datation**
 - Test de l'avidité des IgG :
 - une avidité élevée exclue une infection récente (moins de 2 mois)
 - mais une avidité faible n'indique pas forcément une infection récente: dans ce cas faire une sérologie à 3 semaines
 - Sérologie à contrôler dans 10 jours et/ou 3 semaines
- Augmentation significative des IgG (x2 titre des IgG en UI
= infection < 2 mois)**

CAS TOXO 1

16 SA

- Elisa G 0
- Elisa M 0

– Seuil Elisa G : 10 UI/ml

– Seuil Elisa M : 1

Sérologie négative, absence d'immunité
Recommandations d'hygiène, suivi sérologique mensuel

CAS TOXO 1

	21 SA	16 SA
• Elisa G	0	0
• Elisa M	19	0
• ISAGA M	12	
– Seuil Elisa G : 10 UI/ml		
– Seuil Elisa M : 1		
– Seuil ISAGA M : 9		

Apparition d'IgM
Sérologie à contrôler dans 10-15 jours

CAS TOXO 1

	22 SA	21 SA	16SA
• Elisa G	0	0	0
• Elisa M	21	19	0
• ISAGA M	12	12	

- Seuil Elisa G : 10 UI/ml
- Seuil Elisa M : 1
- Seuil ISAGA M : 9

Sérologie à contrôler dans 10-15 jours

CAS TOXO 1

	24 SA	22SA	21SA	16SA
• Elisa G	39	0	0	0
• Elisa M	19	21	19	0

- Seuil Elisa G : 10 UI/ml
- Seuil Elisa M : 1

**Apparition d'IgM, puis d'IgG : séroconversion
Infection pdt la grossesse (17-20 SA)**

CAS TOXO 2

9 SA

- Elisa G

236

- Elisa M

32

- Seuil Elisa G : 10 UI/ml

- Seuil Elisa M : 1

Présence d'IgG et index élevé d'IgM
Mesure de l'avidité des IgG

CAS TOXO 2

9 SA

- Elisa G 236
- Elisa M 32
- Avidité BioRad® des IgG 10
- Seuil Elisa G : 10 UI/ml
- Seuil Elisa M : 1
- **Avidité élevée > 50 → infection de plus de 20 semaines**

Avidité équivoque 40-50

Avidité faible < 40

**Titres élevés d'IgG, index élevé d'IgM, avidité faible,
suspicion d'infection récente
Sérologie à contrôler dans 3 semaines**

CAS TOXO 2

	12 SA		9 SA
• Elisa G	714	//	236
• Elisa M	31	//	32
– Seuil Elisa G : 10 UI/ml			
– Seuil Elisa M : 1			

**Augmentation significative des IgG (infection < 2 mois)
Infection acquise au début de la grossesse vers 7 SA**

CAS TOXO 3

5 SA

- Elisa G 832
- Elisa M 8
- Isaga M 12

- Seuil Elisa G : 10 UI/ml
- Seuil Elisa M : 1

Titres élevés d'IgG, présence d'IgM, contrôler l'avidité

CAS TOXO 3

5 SA

- Elisa G 832
- Elisa M 8
- Isaga M 12
- Avidité BioRad® 42

- Seuil Elisa G : 10 UI/ml
- Seuil Elisa M : 1
- Seuil ISAGA M : 9
- **Avidité élevée > 50**

Avidité équivoque 40-50

Avidité faible < 40

**Titres élevés d'IgG, présence d'IgM, avidité intermédiaire
Sérologie à contrôler dans 3 semaines**

CAS TOXO 3

	12 SA		5 SA
• Elisa G	938	//	832
• Elisa M	6	//	8
• Avidité BioRad®	non fait		42

Stabilité des IgG entre 5 et 12 SA

Infection > 2 mois à 5 SA

Infection acquise antéconceptionnelle (au moins 3 semaines avant DDR)

Dispositions légales du diagnostic sérologique CMV pendant la grossesse: recommandations HCSP 2018

Evaluation d'experts sur l'intérêt du dépistage de l'infection
à CMV chez la femme enceinte :

“la sérologie CMV pendant la grossesse n'est pas recommandée”

Arguments invoqués

- Permettrait le diagnostic des PI: mais risque d'IVG?
- En cas de PI avérée: pas de traitement complètement validé en 2018: **MAIS ATTENTION depuis 2020: traitement VALIDE**
- Ne règle pas le pb des infections maternelles secondaires: 45% des nouveau-nés infectés en France sont infectés après infection maternelle secondaire non diagnostiquée par la sérologie

Le diagnostic de la primo-infection maternelle repose
sur une combinaison de marqueurs sérologiques
IgG, IgM, IgG avidité

Stratégie classique

IgG + IgM



Avidité des IgG si les IgM et les IgG positives

Les tests de dernière génération dosant les IgM (utilisés sur les plateformes automatisées)

- Bonne sensibilité pour diagnostiquer une PI récente:
 - > 98% si la PI < 2 mois
 - ≈ 85 à 95% pour les PI survenues entre 2 et 3 mois auparavant

ATTENTION: une sérologie faite en fin de 1er trimestre peut passer à côté d'une PI en début de grossesse

- Mauvaise valeur prédictive positive (50%):
 - IgM persistantes, réactions non spécifiques

ATTENTION: faire un test d'avidité en cas d'IgG et d'IgM positives

Cinétique des d'IgG anti CMV : à interpréter avec prudence
Exemples de cinétique d'infection du 1^{er} trimestre

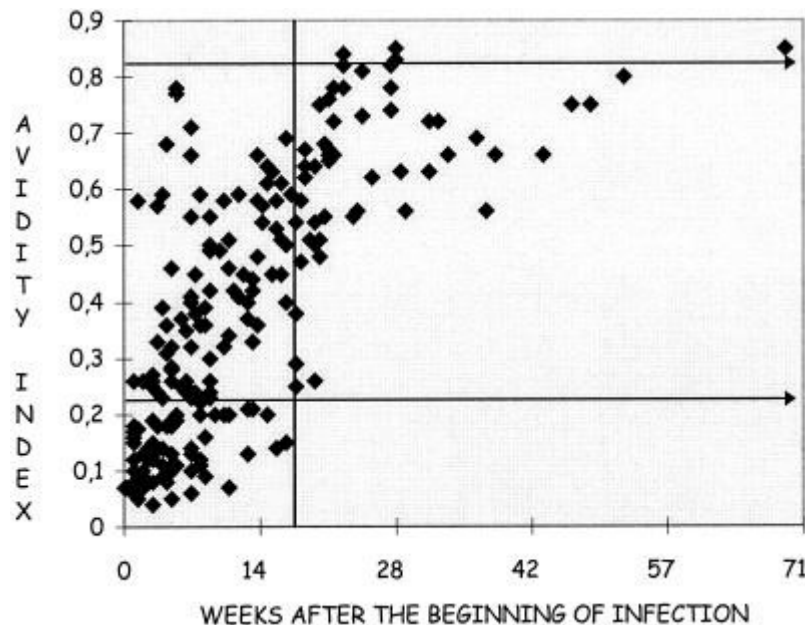
PI avec IgG stables

- **PI à 7 SA:** (Liaison XL)
 - 6 SA IgG<5 UA/ml (seuil 12), IgM=54UA/ml (seuil 22)
 - 8+2 SA: IgG=**41** UA/ml, IgM>140 UA/ml
 - 12+2 SA : IgG=**45** UA/ml, IgM=53 UA/ml
- **PI à 10-11 SA:** (Liaison XL)
 - 12 SA IgG=**46**, IgM=132, Avidité IgG ininterprétable
 - 13 SA IgG=**48**, IgM=125, Avidité IgG faible
- **PI T1?** (Abbott)
 - 11 SA IgG=**202** (seuil 1), IgM=3,96, avidité IgG faible
 - 17 SA, IgG=**207**, IgM=2,41, avidité IgG faible

PI avec ascension des IgG

- **PI à 7 SA:** (Liaison XL)
 - 8 SA: IgG=**22** UA/ml(seuil 12), IgM=68 UA/ml (seuil 22), avidité des IgG faible
 - 10 SA: IgG=**64** UA/ml; IgM=50 UA/ml, avidité des IgG faible
- **PI 3 SA:** (Roche)
 - 5+4 SA: IgG=**15** UA/ml (seuil 0,40), IgM=6,1 (ratio seuil 1), avidité des IgG faible
 - 12+5: IgG=**92** UA/ml , IgM =3,6, avidité des Igg intermédiaire
- **PI 10-11** (Beckman)
 - 12 SA: IgG=**37** UA/ml (seuil 11); IgM=7,25 (ratio > 1)
 - 15 Sa: IgG =**116** UA/ml ; IgM=3,44

L'index d'avidité des IgG : un test complémentaire indispensable



Baccard-Longere
Grangeot-Keros,
2001, Clin Diagn Lab Immunol

- Basé sur l'évaluation de l'affinité des IgG pour les antigènes CMV
 - Lors de la PI: les IgG ont une affinité faible pour les Ag CMV
 - La réponse IgG mature pendant une période de plusieurs semaines à plusieurs mois
 - Puis les IgG ont une affinité élevée qui se maintient toute la vie

Trousses commerciales : 3 interprétations

Avidité faible = PI de moins de 3 mois

Avidité élevée = exclue une PI dans les 3 derniers mois

Avidité Intermédiaire = ?

Pour une bonne interprétation de l'index d'avidité: à prescrire sur le premier sérum disponible

L'interprétation des tests d'avidité des IgG CMV reste difficile

- Une avidité élevée permet d'exclure une PI dans les 3 dernières mois

ATTENTION: La sensibilité n'est pas parfaite: des avidités élevées ont été rapportées chez 4 à 7% de femme ayant eu une PI de moins de 3 mois (Vidas, Liaison XL, Abbott)

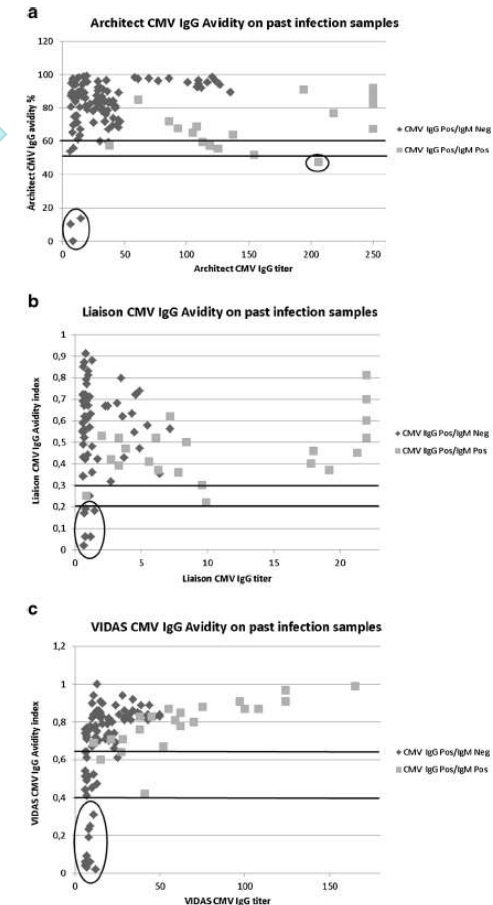
- Une avidité basse permet d'affirmer une PI dans les 3 derniers mois:

ATTENTION: La spécificité d'une avidité basse n'est que de 85% (proche de 100% pour Vidas, mais 85% pour Liaison XL et Abbott)

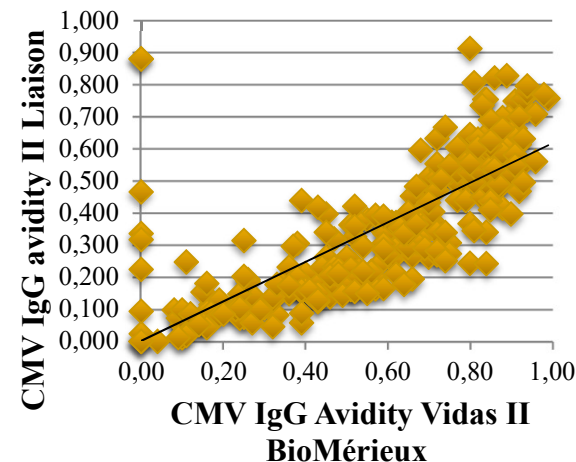
Attention sur l'interprétation des tests d'avidité en cas d'IgG à taux bas

- Infections anciennes : taux d'IgG bas et IgM négatives: l'avidité peut être faussement basse
- Infection récente : si taux d'IgG bas et IgM positive: l'avidité peut être faussement haute (Liaison II)

Fig. 1 CMV IgG avidity on past infection samples with the Architect assay (a), Liaison assay (b), and VIDAS assay (c)

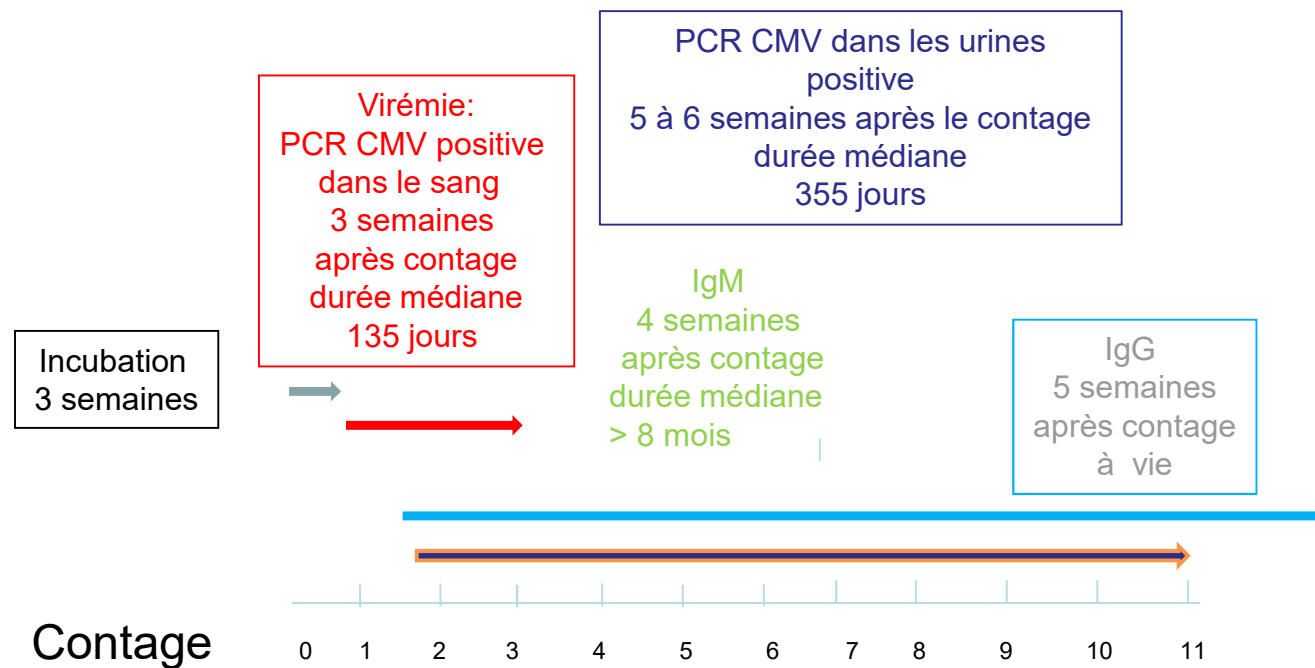


Berth et al, Eur J Clin Microbiol infect
2015



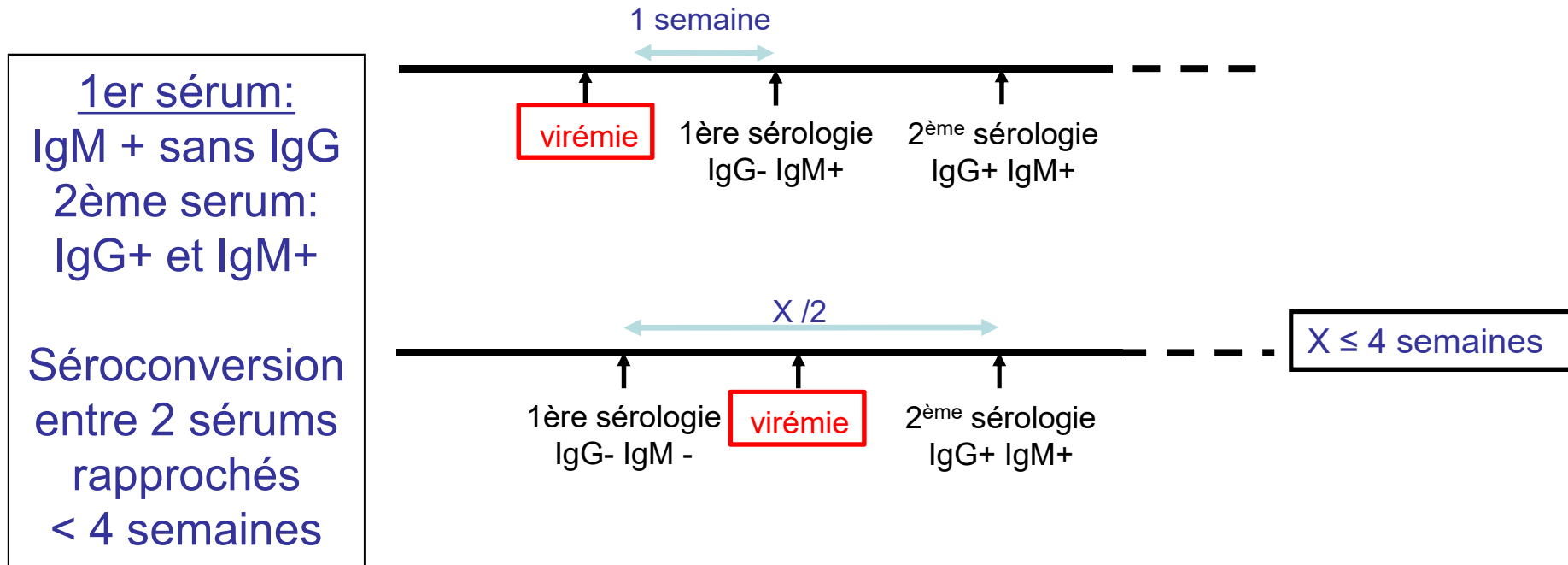
Sellier et al, J Clin Virol
2015

Marqueurs virologiques d'une primo-infection à CMV



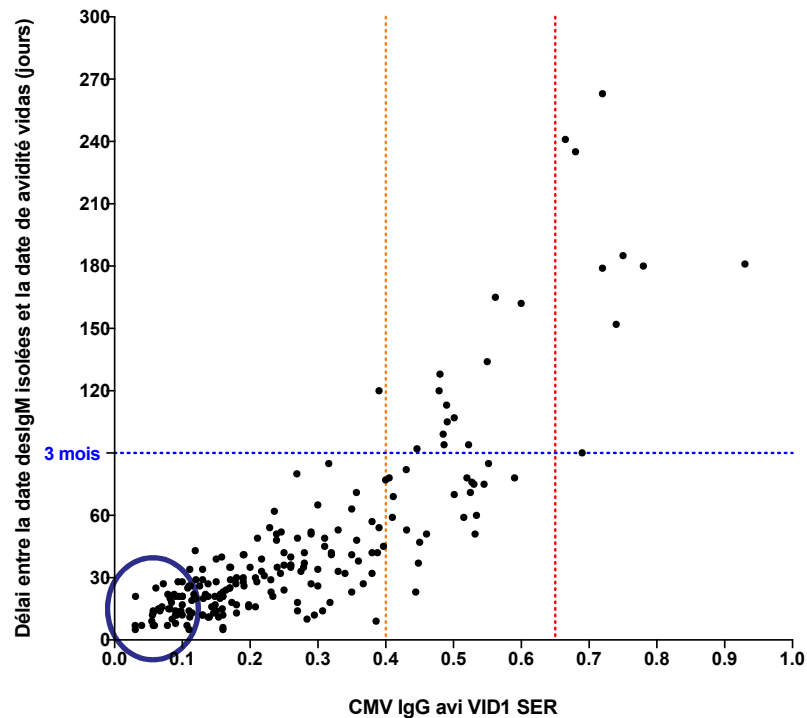
Comment dater une PI avec la sérologie?

2 situations “faciles”



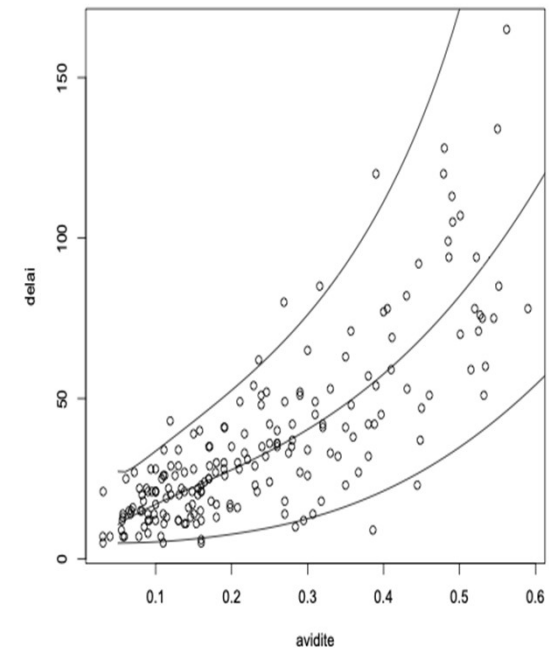
Dans les autres cas peut-on se fier
au résultat de l'avidité des IgG pour dater l'infection?

Corrélation entre le délai depuis la PI
et la valeur de l'avidité
dans 209 sérum de femmes
dont la date de PI est connue



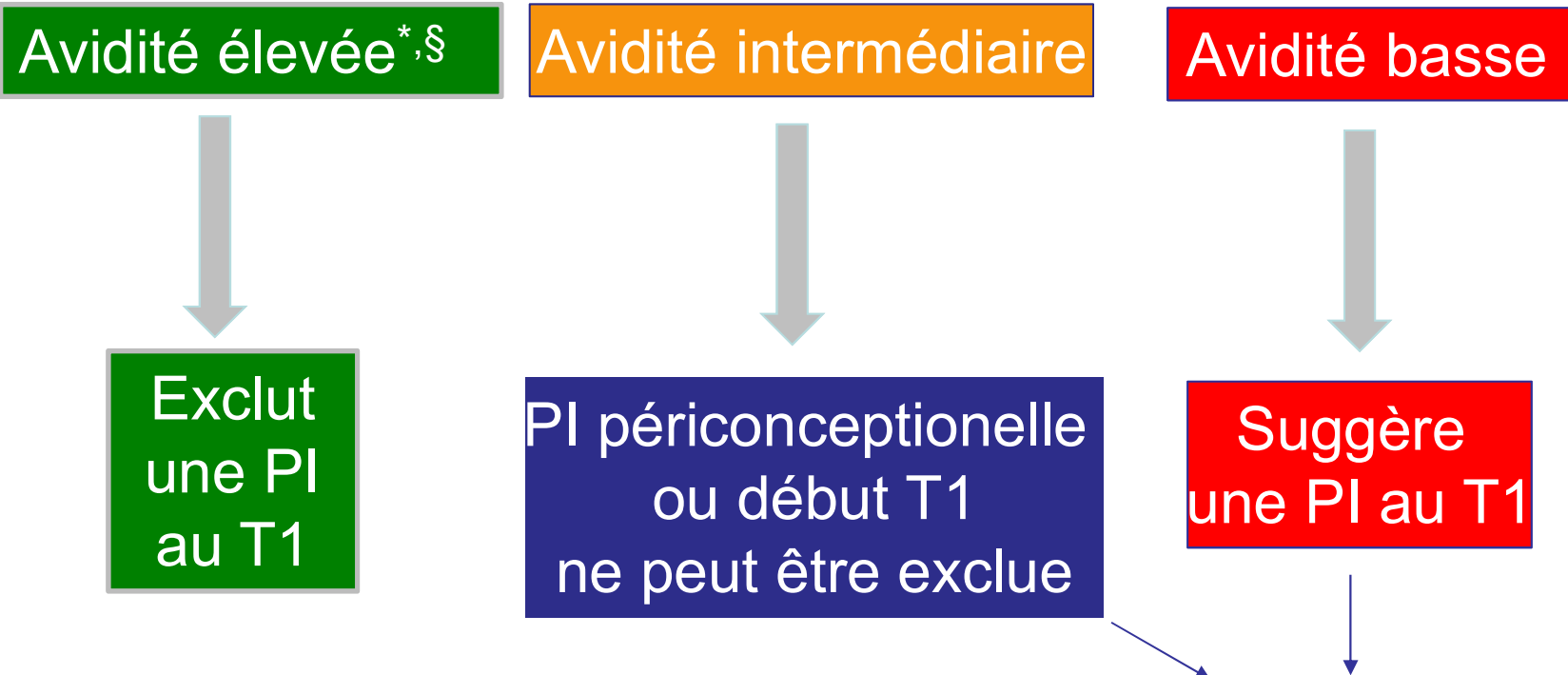
Avidité $\leq 10\%$: PI de moins de 1 mois
Avidité $\leq 20\%$: PI de moins de 6 semaines

Le degré d'incertitude
augmente
avec valeurs fortes d'avidité



Personal data M Leruez-Ville
and C Vauloup-Fellous

Comme la datation précise de la PI est difficile dans la plupart des cas nous proposons un algorithme pragmatique pour l'interprétation des sérologies avec IgG et IgM positives au 1er trimestre de la grossesse



*: attention au difficulté d'interprétation si taux d'IgG faible où tout début d'infection avec le Liaison XL
§ : attention aux IgM fugaces

Femmes éligibles à la prévention secondaire par valaciclovir

La sérologie CMV ne permet pas d'identifier
parmi les femmes séropositives avant leur grossesse
celles à risque d'accoucher d'un nouveau-né infecté

- 90% de ces femmes ne présentent pas d'IgM
- Leur titre des IgG reste stable
- L'avidité des IgG reste élevée et stable

CAS CMV N° 1

12 SA

- **IgG** Liaison Diasorin **63 (Pos)**
- **IgM** Liaison Diasorin **54 (Pos)**
 - Seuil IgG Diasorin Liaison XL: ≥ 14 U/ml, zone grise 12 à 14
 - Seuil IgM Diasorin Liaison XL ≥ 22 U/ml, zone grise 18 à 22

- 1) C'est une primo-infection certaine
- 2) Ce sont des IgM non spécifiques
- 3) Un prélèvement de contrôle dans 2 à 3 semaines pour évaluer la cinétique des IgG est utile
- 4) Un index d'avidité des IgG sur ce prélèvement doit être fait

Réponse(s) exacte(s): 4

Cas CMV 1 (12 SA)

- | | | |
|-------------------|---------------------|----------------|
| • Avidité des IgG | Liaison XL Diasorin | 0.079 (faible) |
| • Avidité des IgG | Vidas II Biomérieux | 0.19 (faible) |

1. C'est une primo-infection ayant eu lieu avant la grossesse
2. Il s'agit d'une primo-infection récente survenue au premier trimestre de la grossesse
3. Il s'agit d'une primo-infection périconceptionnelle
4. Un prélèvement de contrôle dans 2 à 3 semaines serait utile pour conclure

Réponse(s) exacte(s): 2

CAS CMV 2

12 SA

- IgG Liaison XL 70 (Pos)
- IgM Liaison XL 35 (Pos)
- Avidité II des IgG Liaison XL 0.450 (élevée)
- Avidité des IgG Vidas II Vidas 0.84 (élevée)

1. Une primo-infection pendant la grossesse est exclue
2. C'est une infection maternelle secondaire
3. Un prélèvement dans 2 à 3 semaines pour regarder la cinétique serait utile
4. C'est une primo-infection périconceptionnelle

Réponse(s) exacte(s): 1

CAS CMV 3

12 SA

- **IgG** Liaison XL Diasorin 83 (Pos)
- **IgM** Liaison XL Diasorin 35 (Pos)
- **Avidité II IgG** Liaison Diasorin 0,198 (Intermédiaire)
- **Avidité II IgG** Vidas Biomérieux 0,49 (Intermédiaire)

1. Ce profil élimine la survenue d'une primo-infection pendant la grossesse
2. Il s'agit d'une infection maternelle secondaire
3. Reprélèver dans 10 jours pour regarder la cinétique des marqueurs sérologiques
4. Une primo- infection périconceptionnelle ou en tout début de grossesse ne peut être exclu

Réponse(s) exacte(s): 4

CAS CMV 5

6 SA

- | | | |
|---------------------|----------------------|----------------------------|
| • IgG | Liaison XL Diasorin | 10 (négatif /proche seuil) |
| • IgM | Liaison XL Diasorin | 68 (Pos) |
| • Avidité II | IgG Liaison Diasorin | Ininterprétable |
| • Avidité II | IgG Vidas Biomérieux | Ininterprétable |

1. Présence d'IgM non spécifiques
2. IgM non spécifiques ou vraie primo-infection
3. Un contrôle sérologique dans 10 jours sera utile
4. Une PCR CMV sanguine pourrait être utile
5. Si la PCR CMV sanguine dans le sang total est négative cela élimine une primo-infection
6. Si la PCR CMV sanguine est positive, il s'agit d'une primo-infection

Réponses exactes: 2, 3,4,5,6

Cas CMV 5

	6 SA	12 SA
• IgG Liaison XL Diasorin	10 (Neg proche seuil)	41 (Pos)
• IgM Liaison XL Diasorin	68 (Pos)	45 (Pos)
• Avidité II IgG Liaison	Ininterprétable	0,230 (intermédiaire)
• Avidité II IgG Vidas	Ininterprétable	0,28 (faible)

Vraie séroconversion

Cas CMV 6

12 SA

- | | | |
|------------------|---------------------|-----------------|
| • IgG | Liaison XL Diasorin | <5 (Neg) |
| • IgM | Liaison XL Diasorin | 55 (Pos) |
| • Avidité II IgG | Liaison Diasorin | Ininterprétable |
| • Avidité II IgG | Vidas Biomérieux | Ininterprétable |

Quelle conduite adopter?

Refaire la sérologie dans 10 à 15 jours
PCR CMV sanguine (dans le sang total)

Cas CMV 6

	12 SA	14 SA
• IgG Liaison XL Diasorin	<5	<5
• IgM Liaison XL Diasorin	55 (Pos)	52 (Pos)
• Avidité II des IgG Liaison	Ininterprétable	Ininterprétable
• Avidité II IgG Vidas	Ininterprétable	Ininterprétable
• IgG Vidas	<6	<6
• PCR CMV sanguine	NF	Neg

Ce n'est pas une séroconversion: IgM non spécifiques

Cas CMV 7

22 SA

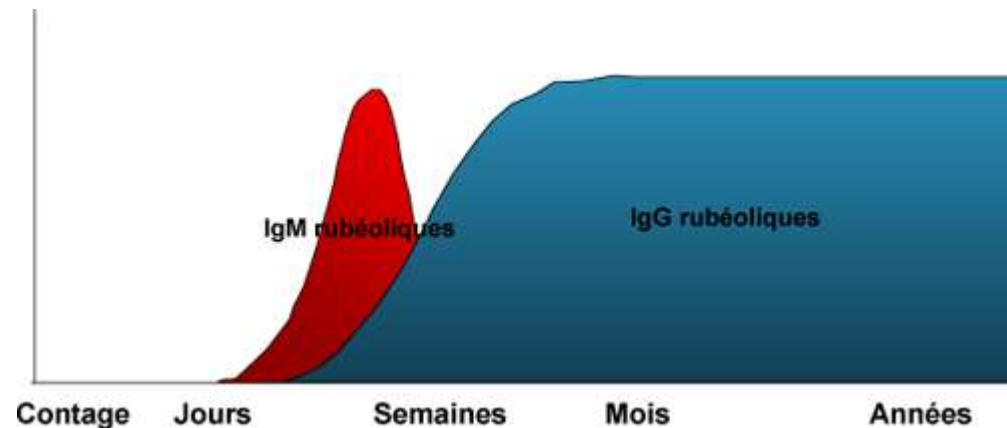
- IgG Liaison XL 91 (Pos)
- IgM Liaison XL 40 (Pos)
- Avidité II des IgG Liaison XL 0.315 (Elevée)
- Avidité des IgG Vidas II Vidas 0.66 (Elevée)

1. Ce profil sérologique élimine une primo-infection pendant la grossesse
2. Ce profil sérologique indique la survenue d'une primo-infection pendant la grossesse
3. Ce profil sérologique est difficile à interpréter et nécessite un contrôle dans 2 semaines
4. Quel conseil donner au médecin prescripteur?

Dispositions légales du diagnostic sérologique de la rubéole HAS 2009

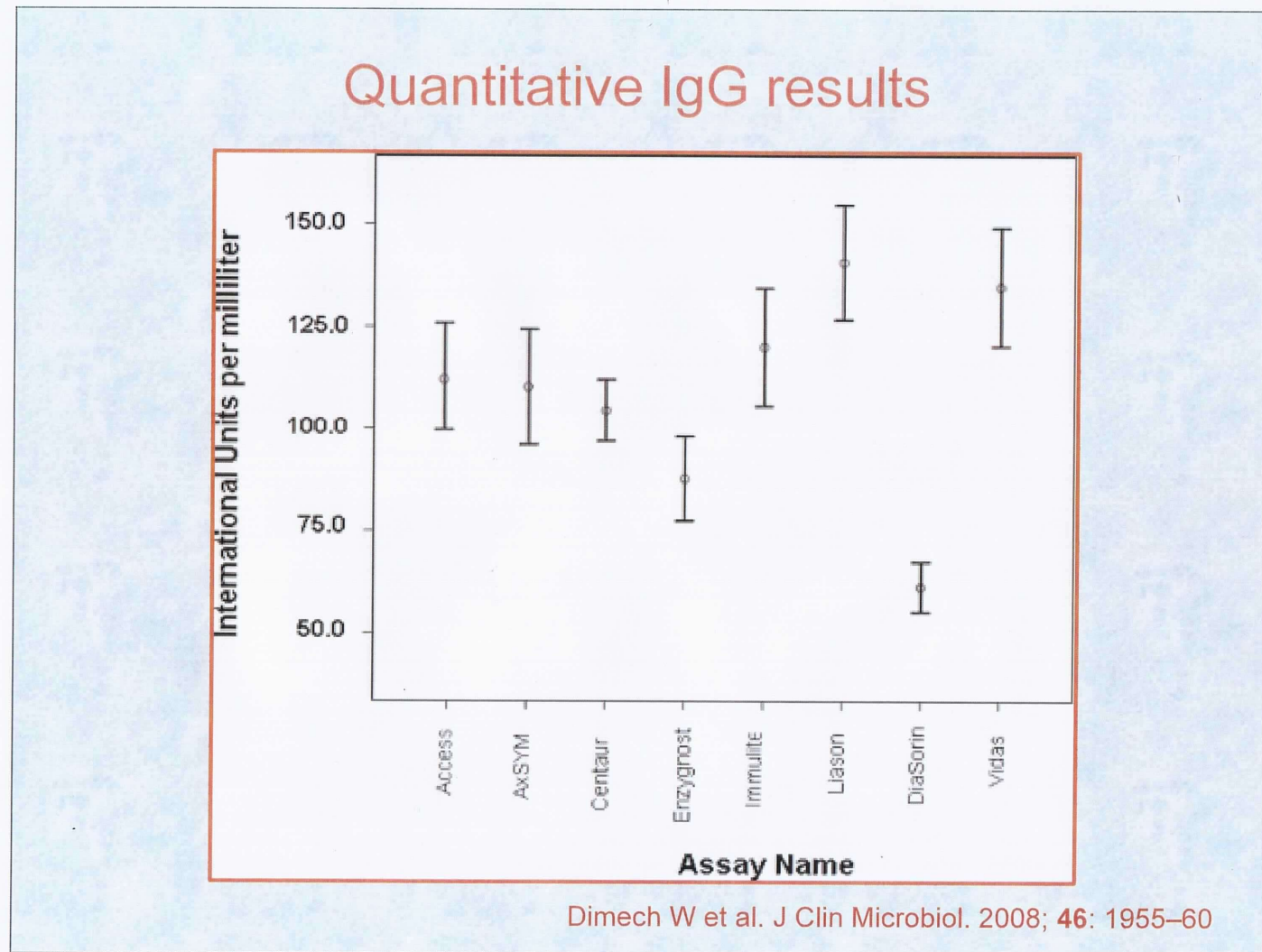
- Proposer sérologie rubéolique à la 1^{ère} consultation prénatale **en l'absence de preuve écrite de l'immunité et sauf si deux vaccinations documentées contre la rubéole ont été antérieurement réalisées**
- Pour déterminer le statut immunitaire vis à vis de la rubéole: détection des IgG spécifiques uniquement et réalisée sur un seul prélèvement
- Vaccination après l'accouchement avant la sortie de la maternité
- Femme enceinte séronégative pour la rubéole : contrôle sérologique à 20 SA

Interprétation sérologie rubéole pendant la grossesse



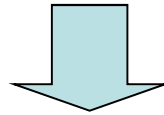
- IgG < 10 UI/ml (seuil recommandé) : patiente non immunisée.
- IgG > 10 UI/mL : Patiente immunisée.
- Taux stable d'IgG sur deux prélèvements à trois semaines d'intervalle n'élimine pas une infection récente: NE PAS FAIRE
- IgM + le plus souvent PI de moins de huit semaines. MAIS IgM + possibles si :
 - Réinfection
 - Stimulation polyclonale du système immunitaire
 - Persistantes > deux mois après une primo-infection
 - Persistantes > six mois après une vaccination
- En cas d'IgM+ : avidité des IgG

Moyenne et IC 95% des résultats pour 321 échantillons testés avec 8 tests différents



Differences entre les tests IgG rubéoles

- Nature différente des antigènes utilisés: virus total, virus recombinant, protéine
- Différent format: indirect, sandwich, compétition ou capture
- Essais de nouvelle génération sont plus sensibles et donnent des titres plus élevés



**Différentes interprétations pour un même échantillon :
surtout pour les sérums avec un taux bas d'anticorps
Immune/ non immune**



**Les sérums d'une même patiente doivent être testés
dans le même laboratoire**

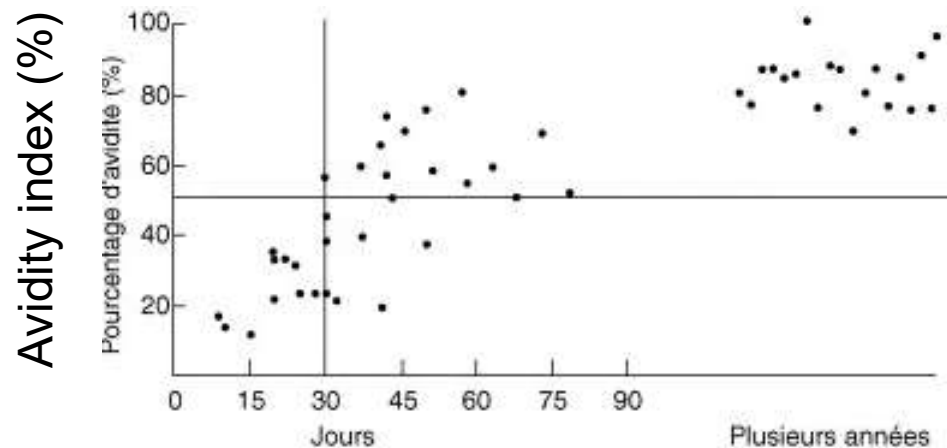
Diagnostic de PI maternelle: IgG + IgM

- En cas de contage, de symptômes maternels (rash) ou d'anomalies foetales
- IgG - IgM-: exclue une PI récente (moins de 2 mois)
Exception: PI très précoce: collecter un 2ème sérum +++
- IgG+ IgM+ ou IgG- IgM+: peut-être une PI récente mais pas toujours: IgM + le plus souvent PI de moins de huit semaines. MAIS IgM + possibles si :
 - Réinfection
 - Stimulation polyclonale du système immunitaire
 - Persistantes > deux mois après une primo-infection
 - Persistantes > six mois après une vaccination

Avidité des IgG anti-rubéole

- Basée sur l'évaluation de l'affinité des IgG aux antigènes rubéoliques
- Reste un test de laboratoire spécialisé

Avidité des IgG anti-rubéoles



jours après infection

- Les IgG rubéoliques mûrent plus vite que celles du CMV ou toxoplasmose
- Indice d'avidité faible: une primo-infection récente (moins de 1 à 2 mois)
- Indice intermédiaire ou haut : infection > 2-3 mois
- Après la vaccination: l'avidité mûrit plus lentement qu'après infection naturelle et se stabilise à des niveaux d'indice moyen.

Cas rubéole 1

	8 SA
Ig G Architect Abbot	<10 UI

IgG rubéole Architect Abbott seuil=10 UI/ml

Absence d'IgG spécifiques de la rubéole
A contrôler à 20 SA

Cas rubéole 1

	20 SA
Ig G Diasorin	20 UI
IgG rubéole Diasorin seuil=10 UI/ml	

Présence d'IgG spécifiques de la rubéole
Séroconversion?
Reprise des sérums dans le même
laboratoire

Cas rubéole 1

	20 SA	8 SA
Ig G Diasorin	20 UI	19 UI
IgM Vidas	Nég	Nég
IgG Architect	9 UI	8 UI
IgG rubéole Diasorin seuil=10 UI/ml		
IgG rubéole Architect seuil= 10UI/ml		

Présence d'un taux stable d'IgG spécifiques de la rubéole

Absence de séroconversion

Absence d'IgM

Problème des différences entre les techniques notamment pour les valeurs d'IgG proches du seuil

Cas rubéole 2: éruption chez une femme enceinte 12 SA pas de sérum antérieur

	12 SA	14 SA
IgG Diasorin	120 UI	140 UI
IgM Vidas	Positif (2.2)	Positif (2.2)
IgG rubéole Diasorin seuil=10 UI/ml		
IgM rubéole Vidas seuil ratio > 0.7		

Présence d'IgG et d'IgM de la rubéole
primo-infection?
Index d'avidité à réaliser

Cas rubéole 2: éruption à 10 SA chez une femme enceinte : sérum de 12 SA pas de sérum antérieur

	12 SA	14 SA
IgG Diasorin	120 UI	140 UI
IgM Vidas	Positif (2.2)	Positif (2.2)
Avidité	0.15	0.19
IgG rubéole Diasorin seuil=10 UI/ml		
IgM rubéole Vidas seuil ratio > 0.7		
Avidité <0.3= avidité faible		

Présence d'IgG et d'IgM de la
rubéole
Index d'avidité faible
primo-infection rubéolique à 9 SA