

# Sérologie de la toxoplasmose chez la femme enceinte : caractéristiques et pièges

## *Toxoplasma gondii serology in pregnant woman: characteristics and pitfalls*

P. Flori<sup>1,2</sup>

G. Chene<sup>3</sup>

M.-N. Varlet<sup>3</sup>

R. Tran Manh Sung<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pôle de biologie,  
Laboratoire de parasitologie,  
Hôpital Nord,  
CHU de Saint-Étienne

<sup>2</sup> Groupe Immunité des Muqueuses  
et Agents Pathogènes (GIMAP),  
Faculté de médecine Jacques Lisfranc,  
Saint-Étienne  
<pierre.Flori@chu-st-etienne.fr>

<sup>3</sup> Pôle Mère-Enfant, Hôpital Nord,  
CHU de Saint-Étienne

**Résumé.** Le programme de dépistage de la toxoplasmose congénitale repose principalement sur le screening sérologique des femmes enceintes séronégatives en début de grossesse et de leur suivi. Ce programme est particulièrement efficace puisque la majorité des cas de séroconversion obstétricale est diagnostiquée et secondairement suivie. Les techniques sérologiques évoluent et sont particulièrement nombreuses sur le marché. Les tests « IgG » sont de plus en plus spécifiques, parfois au détriment de leur sensibilité. Celle-ci est variable d'une technique à l'autre. En 2008, malgré la présence d'un étalon international, les titrages sont particulièrement variables rendant l'interprétation cinétique impossible entre 2 sérologies effectuées dans 2 séries, 2 techniques ou 2 laboratoires différents. En cas de discordance d'interprétation ou de valeur limite, il est particulièrement intéressant d'effectuer une technique de confirmation. Le dye test ou le western blot sont utiles dans ces cas et permettent d'éviter jusqu'à 2 à 8 % de suivis obstétricaux inutiles. Les tests IgM tendent à devenir de plus en plus sensibles et précoces. Ceux-ci mettent en évidence fréquemment des « IgM non spécifiques » ainsi que des « IgM résiduelles » (associées à un titre en IgG positif et stable). Dans ces cas, et en l'absence d'antériorité, une investigation complémentaire effectuée par un laboratoire spécialisé (ISAgA IgM ou IgA, technique d'avidité des IgG, agglutination différentielle...) est indispensable afin d'éviter toute erreur d'interprétation. Ces examens complémentaires ainsi que l'évolution sérologique (contrôle à 15 jours) permettent dans un grand nombre de cas, de rassurer totalement la patiente.

**Mots clés :** toxoplasmose, grossesse, sérologie, IgG, IgM, avidité

**Abstract.** Screening program of congenital toxoplasmosis depends principally on serological testing and follow-up of pregnant women with negative serology from the onset of pregnancy. This program is particularly efficient because the majority of cases of obstetrical seroconversion are diagnosed and followed up. Serological techniques have evolved with time and are many on the market. The "IgG" tests are more and more specific at the detriment of their sensitivity. The latter is variable from one technique to the other. In 2008, despite the presence of an international standard, serological titrations are particularly variable making interpretation of the kinetics impossible between two different series, two techniques or two laboratories. In cases of interpretation discordance or borderline values, it is useful to do a confirmatory technique. The dye test or the western blot are useful in these cases and prevent up to 2 to 8% of unnecessary obstetric follow up. IgM tests are beco-

Article reçu le 15 septembre 2008,  
accepté le 8 décembre 2008

Tirés à part : P. Flori

ming more and more sensitive and precocious. These tests frequently detect "non specific IgM" as well as "residual IgM" (associated with a stable positive IgG titre). In such cases and in the absence of a preceding positive result, a complementary test done by specialized laboratories (such as ISAgA IgM or IgA, IgG avidity test, differential agglutination, etc.) is indispensable in order to prevent any error of interpretation. These complementary tests as well as the serological evolution (control done in 15 days) permit, in a large number of cases, to reassure the patient with full confidence.

**Key words:** toxoplasmosis, pregnancy, serology, IgG, IgM, avidity

Chez la femme enceinte, une primo-infection par *Toxoplasma gondii* peut être à l'origine, dans 29 % des cas en moyenne [1], de toxoplasmose congénitale le plus souvent asymptomatique ou retardée mais pouvant être potentiellement grave. En France, malgré la diminution franche de la séroprévalence de la toxoplasmose, dont la moyenne nationale a été estimée à 44 % en 2003 contre 54 % en 1995, 64 % en 1983 et 80 % en 1960 [2, 3], notre pays reste particulièrement exposé au problème de toxoplasmose chez la femme enceinte. En effet, l'estimation récente du taux d'incidence chez les femmes enceintes reste à un niveau particulièrement élevé : de 6,1 à 7,2 ‰ en 2003 [3]. Ces chiffres ont été obtenus à partir d'une enquête épidémiologique nationale de femmes en âge de procréer et ont été estimés par modélisation à partir de leur séroprévalence et de leur âge. Ils ne permettent donc pas d'évaluer l'impact des mesures de prévention (conseils d'hygiène) proposées aux femmes enceintes. En l'attente de données plus précises et récentes transmises par le Centre national de référence (CNR) nouvellement mis en place [4], cette estimation ne peut être comparée qu'avec celle obtenue par l'Afssa en 2000 évaluant le nombre de séroconversions uniquement chez les femmes enceintes [5]. Dans cette étude, l'Afssa rapporte une incidence d'environ 3 ‰ (2 700 séroconversions/an), soit une valeur 2 fois plus faible que la précédente. Cette différence pourrait s'expliquer soit par l'impact des conseils d'hygiène, soit par des biais d'estimation (modalités de calcul différentes entre ces 2 types d'études, échantillons différents, études non contemporaines...).

Quoi qu'il en soit, le niveau d'incidence de la toxoplasmose chez la femme enceinte est nettement supérieur à celui des pays anglo-saxons et nordiques (1,7 ‰ en Norvège [6] ; < 1 ‰ au Royaume Uni [7]). Ces données justifient l'application du programme officiel de prévention instauré en 1978 et comprenant, depuis 1992, une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes dépourvues d'anticorps depuis leur déclaration de grossesse jusqu'à l'accouchement [8].

Ce programme de dépistage repose principalement sur les techniques sérologiques automatisées effectuées en routine et associant la recherche d'IgG et d'IgM spécifiques anti-Toxoplasma. Ces techniques sont particulièrement nombreuses [9].

La recherche d'IgG permet de définir la population à risque (patiente non immunisée) et est conditionnée par la qualité du test de détection des IgG. De nombreuses études comparatives ont été effectuées entre les différentes trousse commercialisées [9-15] et montrent des discordances malgré l'utilisation d'un étalon international [9, 13, 15].

Pour cette population à risque (IgG négatives), les tests de détection d'IgM anti-toxoplasmiques deviennent primordiaux : plus l'apparition des IgM est précoce, sensible et spécifique et plus la mise en route de la thérapeutique sera rapide et probablement efficace [16]. Les études comparatives des tests d'IgM sont aussi nombreuses [10-12, 17-20]. Cependant, l'absence d'étalon international et d'une technique de référence sensible et internationalement reconnue (*Gold-Standard*) rendent leurs interprétations difficiles [20, 21].

De nombreux autres paramètres peuvent compléter la recherche d'IgG et d'IgM [22, 23] : ceux-ci sont généralement effectués par des laboratoires spécialisés : l'index d'avidité des IgG, l'agglutination différentielle AC/HS, la recherche d'IgA et plus exceptionnellement la recherche d'IgE peuvent être réalisés en 2<sup>e</sup> intention dans certains cas difficiles. La diversité de ces marqueurs mais aussi et surtout la diversité des techniques rendent l'interprétation complexe. Dans ce contexte, nous proposons dans cet article de faire le point sur l'état des connaissances et sur les problèmes d'interprétation rencontrés au cours du suivi sérologique de la femme enceinte.

### Réglementation et nomenclature

Toute la prévention instaurée autour de cette infection congénitale repose sur le sérodépistage qui est réalisé selon un schéma bien précis [décrets 78-396 du 17 mars 1978 et

92-143 du 14 février 1992]. Ce schéma sérologique reposait sur le bilan prénuptial, et, si nécessaire, sur un suivi mensuel de la femme enceinte. Secondairement [décret 07-1787], le bilan prénuptial a été supprimé en 2007 car celui-ci ne concernait plus qu'un couple sur 2 environ.

Par contre le dépistage obligatoire et le suivi de la toxoplasmose au cours de la grossesse restent toujours d'actualité. Les textes stipulent la vérification du statut sérologique de la toxoplasmose systématiquement lors de la première visite anténatale en l'absence de documents écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise. Au cours de la grossesse, la sérologie toxoplasmose doit être répétée chaque mois dès lors que le premier examen est négatif. Cet examen est coté B60 (acte 1430) en l'absence d'antécédent, puis B40 (acte 1432) au cours d'un suivi. La détection des IgG doit être systématiquement couplée à un autre isotype (IgM).

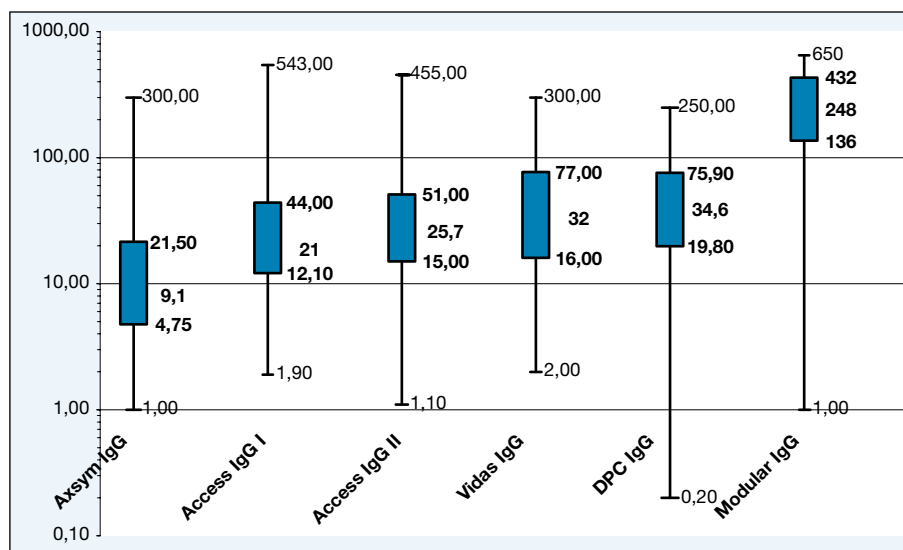
### Détermination d'un statut sérologique avant ou pendant le début de la grossesse : intérêt des IgG

La sérologie de la toxoplasmose faisait partie du bilan prénuptial. Actuellement, à défaut d'obligation légale, la prescription d'une sérologie toxoplasmose effectuée chez la femme avant toute grossesse peut être particulièrement

utile et permet de définir un statut sérologique. Une sérologie positive (IgG supérieures au seuil proposé) est considérée comme une bonne nouvelle puisqu'en l'absence de déficit immunitaire, ce statut (confirmé sur un second prélèvement) permet l'obtention d'un certificat d'immunisation excluant tout risque de transmission materno-fœtale pour l'ensemble des grossesses à venir et donc l'absence d'utilité de suivi sérologique obstétrical [8].

En l'absence d'antécédent connu (bilan prénuptial, sérologie antérieure à la grossesse), le statut sérologique de la toxoplasmose est déterminé lors de la première grossesse au moment de sa découverte. Malheureusement, la détermination de ce statut sérologique peut être retardée pour des raisons diverses : grossesses non suivies, absence de couverture sociale, manque d'informations, grossesse méconnue. Pour ces patientes « à part », chaque dossier doit être pris en charge et étudié au « cas par cas » par un laboratoire spécialisé.

Mais pour un suivi normal et en l'absence d'IgM, un titre positif en IgG (patiente immunisée) ou totalement négatif (patiente non immunisée, suivi nécessaire) permet de lever toute ambiguïté. Le niveau de positivité (titre en UI/mL) est malheureusement très variable d'une technique automatisée à l'autre (et donc inexploitable) et ceci malgré l'utilisation d'un étalon international (*figure 1*). En effet, dans une étude récente (406 sérums tout venant, 175 sérums positifs), la médiane des valeurs positives varie de 9,1 UI/mL (technique Toxo IgG AxSYM<sup>®</sup>, société Abbott) à 248,4 UI/mL



**Figure 1.** Etude comparative de 6 techniques automatisées : AxSYM<sup>®</sup> IgG (Abbott), Access IgG<sup>®</sup> I (commercialisée jusqu'en septembre 2008, Beckman Coulter), Access IgG<sup>®</sup> II (commercialisée depuis janvier 2008, Beckman Coulter), Vidas<sup>®</sup> IgG (bioMérieux), DPC IgG et Modular<sup>®</sup> IgG (Roche diagnostics) : répartition des titres IgG obtenue à partir de 175 sérums positifs (tout venant) confirmés par la technique western blot (technique LD-Bio western blot IgG-II). La valeur basse correspond au titre le plus faible révélé positif en western blot. La valeur haute correspond à la valeur maximum retrouvée (valeur correspondant à la limite de linéarité supérieure). Les trois valeurs intermédiaires en gras correspondent au premier, second (médiane) et troisième quartile (d'après Chatelain *et al.*, 2007).

(technique Toxo IgG Modular<sup>®</sup>, société Roche) [13]. La concordance globale de ces sérums positifs reste satisfaisante (92,4 %) du fait de la variabilité des seuils proposés de 3 UI/mL (technique Toxo IgG Axsym<sup>®</sup>) à 30 UI/mL (technique Toxo IgG Modular<sup>®</sup>). Ces discordances (7,6 % dans notre échantillon tout venant) peuvent atteindre 18,5 % à partir de sérums sélectionnés présentant un titre faible [15]. Dans ces cas (valeur discordante, valeur légèrement inférieure au seuil) une technique de confirmation semble nécessaire. À l'heure actuelle et dans ce cas, seuls 34 % des laboratoires non spécialisés utilisent une seconde technique (CNR-Toxoplasme, résultats non publiés correspondant à la région Alsace Lorraine). Ces laboratoires utilisent soit une technique automatisée de type Elisa (7 %), soit une technique d'agglutination (27 %). Les laboratoires qui utilisent une seconde technique Elisa devront choisir une technique de cinétique différente (antigène ou système de révélation différent). Les laboratoires qui utilisent une technique différente de confirmation telle que les techniques d'agglutination seront confrontés à une lecture certes rapide mais possiblement subjective (par rapport à l'Elisa). Par ailleurs, peu de références bibliographiques récentes permettent d'évaluer la qualité de ces techniques. C'est la raison pour laquelle le CNR a pour projet de les évaluer.

Dans ce cadre de confirmation, le test de référence est le Dye-Test de Sabin et Feldmann, mais ce dernier n'est réalisé que par quelques laboratoires spécialisés en France. Une alternative de choix a été proposée par la société LD-Bio commercialisant une technique western blot (LD-Bio-Toxo II IgG) présentant une excellente concordance avec le Dye test (spécificité 100 %, sensibilité 99,2 %) [15] et de ce fait pouvant être utilisée comme technique de confirmation particulièrement fiable. Ce test (simple d'utilisation) peut être utilisé de manière ponctuelle par un plus grand nombre de laboratoires.

Dans la plupart des cas, l'utilisation de ces techniques de confirmation (western blot, dye test) permet de mieux connaître les caractéristiques des techniques automatisées utilisées en routine [13, 15]. Ces récents travaux montrent le côté « hypersécuritaire » de la majorité des seuils proposés par les industriels induisant par conséquent une sensibilité beaucoup plus basse qu'attendue. Cette attitude confère à nos techniques une grande sécurité ou spécificité (pratiquement pas de femme enceinte faussement positive en IgG et donc non suivie par défaut) mais aussi malheureusement une sensibilité imparfaite (femme immunisée pour laquelle le titre en IgG ne permet pas d'affirmer l'immunisation).

Pour conclure, afin de déterminer un statut sérologique, il faut globalement respecter les règles suivantes :

– il faut connaître les caractéristiques de fiabilité de sa ou de ses techniques. La sensibilité, la spécificité, les valeurs

prédictives positives et négatives correspondent aux critères de fiabilité les plus importants. Ils sont malheureusement non récemment évalués ou souvent évalués par rapport à un autre test automatisé [11-24]. Dans ce cas, on parlera de sensibilité et spécificité relatives : ces caractéristiques sont alors dépendantes de la qualité du test de référence choisi ;

– l'interprétation d'un suivi sérologique doit être effectuée en utilisant la même technique dans le même laboratoire et dans la même série. En 2008, un titre en UI/mL n'est toujours pas reproductible d'une technique à l'autre. En cas de discordance (1<sup>er</sup> résultat inférieur au seuil, 2<sup>e</sup> résultat supérieur au seuil technique par exemple), une vérification des sérums repassés en parallèle dans la même série est indispensable. Dans un deuxième temps, un test de confirmation peut être effectué. Dans le cas contraire, il faut rester prudent dans nos commentaires : proposer par exemple « titre insuffisant pour affirmer l'immunisation » plutôt que « non immunisée ». Car en cas de changement de technique, changement de laboratoire, un changement de statut pourrait affoler inutilement la patiente et décrédibiliserait le ou les laboratoires impliqués ;

– dernier point, il ne faut surtout pas modifier le seuil proposé par le fabricant à la hausse. Cette habitude mise en place dans certains laboratoires n'a aucune raison d'être, à part d'induire des suivis inutiles. À noter que le test qui présente le seuil le plus bas (3 UI/mL) est la technique Axsym<sup>®</sup> : malgré ce niveau de positivité, cette technique présente une spécificité excellente à 99,6 %. Une modification du seuil de 3 UI/mL à 6 UI/mL (seuil proche de la plupart des autres tests) induirait chez 30 % des femmes séropositives un suivi inutile et donc des dépenses inutiles sans pour autant rattraper d'hypothétiques cas « faux positifs » qui peuvent présenter des titres élevés [13].

## Sérologie à problème

### *Première sérologie en début de grossesse avec IgM*

Dès la découverte de la grossesse, la présence d'IgM sur la première sérologie effectuée (premier trimestre de la grossesse) est un événement fréquent [14, 25]. Dans ce cas, il faut distinguer 2 situations à ne pas confondre (*figure 2*) :

- présence d'IgM sans IgG ;
- présence d'IgM avec IgG.

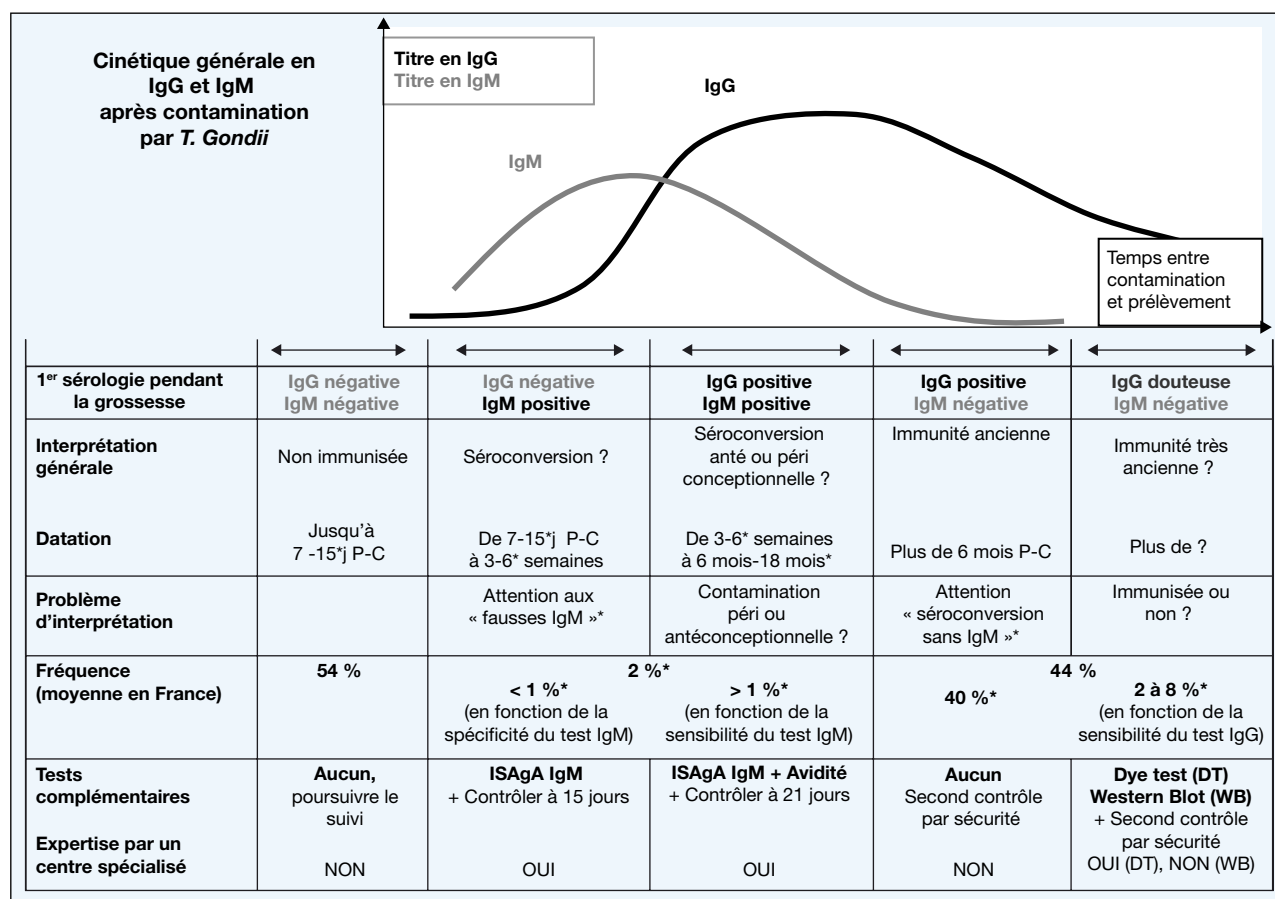
### **Présence d'IgM sans IgG : vraies ou fausses IgM ?**

Dans ce cas, la présence d'IgM sans IgG obtenue par une technique de screening (technique automatisée) doit être systématiquement confirmée par une technique plus spé-

cifique. En France, l'ISAgA® (bioMérieux, France) est considérée comme technique de référence et grâce à son principe de dosage par immunocapture, elle présente une bonne spécificité [26]. Cette confirmation par l'ISAgA® est indispensable avant d'alerter le médecin (et la patiente) d'une suspicion de séroconversion. En effet, le nombre de « sérologie toxoplasmose » chez la femme enceinte étant particulièrement élevé en France (séroprévalence en baisse et suivi obligatoire des femmes séronégatives), il n'est pas rare de détecter des IgM non spécifiques ou naturelles parmi ces nombreuses demandes [18]. La spécificité du test choisi de screening est donc primordiale et doit être excellente pour éviter d'être continuellement confronté à ces cas « faux positifs ». Les caractéristiques de fiabilité des techniques de screening (par rapport à l'ISAgA) sont variables et parfois difficiles à évaluer [20, 21]. À noter qu'une spécificité a priori correcte de 98,4 % (faux positif : 1 cas/60) est insuffisante puisqu'elle

induit une valeur prédictive positive très faible inférieure à 50 % [18]. Autres paramètres importants à considérer, la sensibilité et la précocité permettant une prise en charge de la séroconversion plus rapide. Ce paramètre, plus difficile à évaluer (à partir d'un nombre important de séroconversions), est cependant capital pour une prise en charge précoce de la femme enceinte, et peut conditionner l'absence de séquelles oculaires au long court de l'enfant en cas de toxoplasmose congénitale [16]. Quoiqu'il en soit, en cas de positivité IgM et confirmation par la technique ISAgA, il sera indispensable de proposer sans attendre un traitement prophylactique par spiramycine à la posologie de 3 x 3 MUI/j.

Un contrôle à 15 jours (et parfois nécessaire à 1 mois) permettra de confirmer la cinétique croissante des titres IgM et IgG. Dans certains cas, l'apparition des IgG peut être partiellement décapitée ou retardée, celle-ci sera variable en fonction de la technique utilisée [14].



**Figure 2.** Expertise d'une sérologie toxoplasmose effectuée en début de grossesse (1<sup>er</sup> trimestre) en l'absence d'antériorité. P-C : post contamination ; \* variable d'une technique à l'autre.

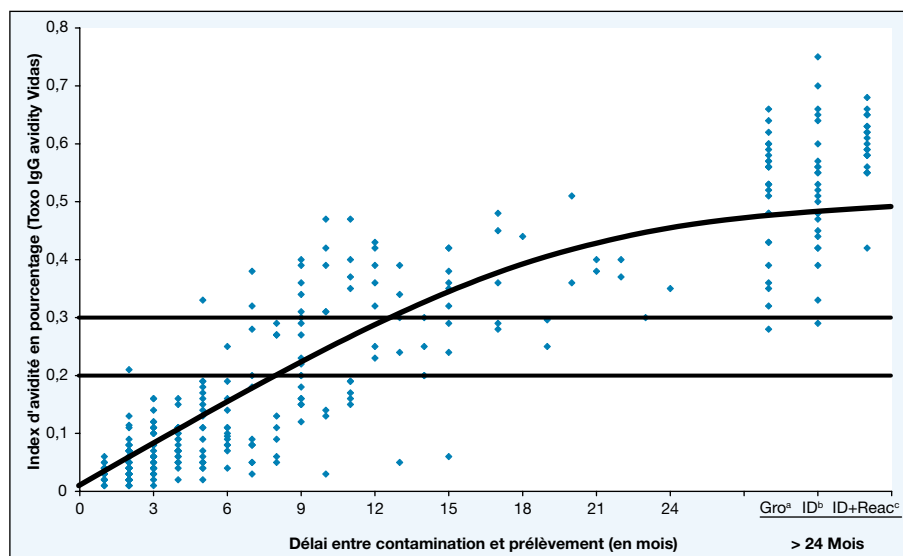
### Présence d'IgM avec IgG : contamination avant ou en début de grossesse ?

Cette situation semble être de plus en plus fréquente. Cette augmentation de fréquence est liée à une incidence de primo-infection chez la femme en âge de procréer toujours élevée en France [3], et surtout à une augmentation de sensibilité des tests IgM automatisés. Ces techniques sont de plus en plus sensibles et précoces [18], mais sont aussi capables de détecter des IgM résiduelles après primo-infection jusqu'à 1 an (voire plus) post-contamination [18, 25]. Dans ces cas, on ne parlera pas de « faux positif » mais de « positif tardif en IgM ».

Cette fréquence est particulièrement importante pour les Centres hospitalo-universitaires qui ont l'habitude de contrôler un grand nombre de sérologies à problème : elle peut être largement supérieure à 1 % des femmes suivies dans certains laboratoires [13].

Dans ces cas, l'interprétation est délicate : la contamination a-t-elle eu lieu avant ou pendant le début de la grossesse ? En l'absence d'antériorité, il est souvent nécessaire d'effectuer des paramètres complémentaires : la recherche d'IgA [10, 19, 27], voire plus rarement d'IgE [19, 27] peut être informative. Mais, dans ce contexte, le test le plus fréquemment réalisé est l'index d'avidité (évalué à partir des IgG anti *Toxoplasma gondii*) [27, 28]. Ce test n'est valide qu'à partir d'un seuil limite en IgG (15 UI/mL pour la technique d'avidité Vidas®). Il correspond à un test d'exclusion permettant, dans de nombreux cas, d'éliminer tout risque de séroconversion pendant la grossesse et donc de toxoplas-

mose congénitale. En effet, un index d'avidité supérieur au seuil proposé permet d'affirmer « à 100 % » que la contamination toxoplasmique de la femme enceinte est antérieure à 3 ou 4 mois (en fonction du test utilisé) et donc antérieure à la grossesse si ce premier prélèvement a lieu en début de grossesse. Dans plus d'un cas sur 2 [14, 28], l'index d'avidité présente une valeur élevée et permet de rassurer totalement la patiente qui s'est contaminée avant sa grossesse. Cette technique est fiable, il est exceptionnel d'avoir une valeur élevée associée à une contamination récente [29]. Par contre, il est fréquent d'avoir une valeur faible lors d'une contamination ancienne [14, 28-31]. Pour la technique Vidas® bioMérieux, que l'on utilise en routine, le seuil d'avidité est atteint en moyenne vers 11-14 mois post contamination, ce qui confère à cette technique une grande sécurité d'interprétation [14, 30, 31]. La tendance évolutive de ce test est présentée sur la figure 3. En connaissance de cause, il peut être utile d'effectuer d'autres techniques de datation d'évolution plus rapide : l'évaluation de la cinétique différentielle des IgG titrées avec 2 techniques différentes utilisant 2 antigènes différents peut être informative. C'est le principe de la technique d'agglutination différentielle AC/HS utilisée par quelques laboratoires spécialisés. Cela peut être aussi le titrage de 2 techniques automatisées différentes utilisant des antigènes différents et par conséquent ayant des cinétiques différentes (tableau 1) [22, 23]. Nous avons récemment publié une étude comparant la cinétique d'évolution du ratio de 2 techniques (AxSYM IgG d'apparition précoce et Access IgG d'apparition tardive) à l'index d'avidité [14]. Cette étude nous a



**Figure 3.** Evolution cinétique de l'index d'avidité obtenue à partir de 384 sérums sélectionnés. 334 sérums proviennent de 79 suivis de séroconversion toxoplasmose chez la femme enceinte, 50 provenant de sérums de patients immunodéprimés (d'après Flori *et al.*, 2008). <sup>a</sup>Gro : suivi de grossesse ; <sup>b</sup>ID : patients immunodéprimés ; <sup>c</sup>ID+Reac : patients immunodéprimés présentant une réactivation sérologique à *T. gondii*.

**Tableau 1.** Cinétique comparée des titres sérologiques obtenus à partir du test Access Toxo-IgG et du test Axsym Toxo-IgG à partir de 334 sérums sélectionnés provenant de 79 femmes enceintes présentant une séroconversion et 50 patients immunodéprimés présentant une sérologie positive (d'après Flori *et al.*, 2008).

Délai après contamination mois $\pm$ 15 jours	Nombre de sérums	Access IgG		Axsym IgG	
		Nombre positive (%)	Moyenne IgG IU/mL ( $\pm$ SE)	Nombre positive (%)	Moyenne IgG IU/mL ( $\pm$ SE)
<b>Partie 1. Suivis de séroconversion</b>					
1	50	24* (48 %)	10,6 ( $\pm$ 1,7)	41* (82 %)	29,0 ( $\pm$ 5,5)
2	55	52 (95 %)	95,6 ( $\pm$ 17,1)	54 (98 %)	183 ( $\pm$ 28,9)
3	36	36 (100 %)	211 ( $\pm$ 36,8)	36 (100 %)	422 ( $\pm$ 67,1)
4-5	45	45 (100 %)	295 ( $\pm$ 67,5)	45 (100 %)	299 ( $\pm$ 56,5)
6-8	41	36 (88 %)	228 ( $\pm$ 82,9)	41 (100 %)	230 ( $\pm$ 62,5)
9-12	43	42 (98 %)	225 ( $\pm$ 74,9)	43 (100 %)	142 ( $\pm$ 39,4)
13-24	34	34 (100 %)	219 ( $\pm$ 74,2)	34 (100 %)	105 ( $\pm$ 29,2)
<b>Partie 2. Séroconversion &gt; 24 mois</b>					
Femme enceinte	30	30 (100 %)	33,9 ( $\pm$ 6,0)	28 (93 %)	17,4 ( $\pm$ 2,6)
ID <sup>a</sup>	30	29 (97 %)	26,9 ( $\pm$ 4,7)	28 (93 %)	12,3 ( $\pm$ 1,8)
ID avec réactivation	20	20 (100 %)	912 ( $\pm$ 340)	20 100 %	325 ( $\pm$ 101)

<sup>a</sup> ID : patients immunodéprimés ; \*  $\chi^2$  test ;  $p < 0,001$ .

montré l'intérêt d'un tel ratio intertechniques : celui-ci serait d'évolution plus rapide que l'index d'avidité [14].

Pour conclure et en pratique quotidienne, il faut bien comprendre que ces techniques de datation sont complexes, nombreuses, et d'interprétation délicate : elles sont l'apanage des laboratoires spécialisés qui sont confrontés régulièrement et fréquemment à des cas de séroconversions ou de sérologies à problème (*figure 2*).

#### Modification du titre des IgG et/ou des IgM au cours du suivi sérologique

La modification d'un titre sérologique en IgG et/ou en IgM est souvent considérée comme une suspecte et est secondairement traduite par la femme enceinte comme une contamination vis-à-vis de *Toxoplasma gondii*. Il est donc primordial de différencier les différentes situations suivantes.

#### Modification cinétique uniquement du titre en IgG

On ne parlera pas des rares cas de réactivation sérologique chez la femme enceinte (doublement au moins du titre sérologique sans IgM) qui n'ont pas, a priori, de conséquence pour la femme enceinte immunocompétente et son fœtus, mais uniquement du changement de statut ou séroconversion en IgG, avec la même technique et dans la même série (de négatif à positif). Dans ce cas, ayant éliminé un problème d'identification, de non reproductibilité interséries, intertechniques, ou interlaboratoires, il peut s'agir :

- soit d'une immunisation passive (administration d'immunoglobulines polyclonales en cas d'allo-immunisation antiplaquettes par exemple ou de pathologie associée) [32, 33] ;
- soit d'une exceptionnelle séroconversion sans IgM ou avec des traces d'IgM [11, 18]. À noter qu'en cas de

contamination toxoplasmique, le titre en IgM est très variable en fonction du délai entre séroconversion et prélèvement, d'une technique à l'autre mais aussi d'une patiente à l'autre [18]. Un moyen simple de différencier une immunisation passive d'une séroconversion sans IgM en l'absence de renseignements cliniques est d'effectuer une technique d'avidité qui, en cas de séroconversion, va présenter une valeur basse inférieure au seuil, alors qu'elle est systématiquement supérieure au seuil en cas d'immunisation passive (données personnelles).

#### Modification cinétique (séroconversion) des IgG et des IgM

Dans ce cas, la modification (d'une valeur négative à une valeur positive) en IgG et IgM (avec la même technique et dans la même série) est la preuve d'une primo-infection. Dans ce contexte et pour la datation de cette primo-infection chez la femme enceinte, il ne faut pas confondre « la date du prélèvement » et « la date de contamination toxoplasmique » car, en cas de présence d'IgG, la contamination a lieu au moins 2-3 semaines avant le prélèvement. La positivité des IgG a lieu en général entre 2-3 et 6 semaines post contamination [10, 11, 14] et est très variable d'une technique à l'autre : par exemple, le test IgG Axsym<sup>®</sup> Abbott se positive très précocement (entre 2 et 3 semaines), alors que le test IgG Access<sup>®</sup> Beckman Coulter et Vidas<sup>®</sup> bioMérieux [11, 14] se positive beaucoup plus tardivement (entre 5 et 6 semaines).

#### Modification cinétique uniquement des IgM

Dans ce cas, comme dans le cas d'un premier sérum présentant des IgM, le premier réflexe est de s'assurer de la spécificité des IgM détectées (avec la même technique et

dans la même série) grâce à la réalisation d'un ISAgA ; cette confirmation réalisée, il faudra, de la même manière instaurer un traitement prophylactique par spiramycine et proposer un contrôle sérologique à 15 jours (et parfois nécessaire à 1 mois) pour confirmer la primo-infection à *T. gondii* (apparition des IgG).

### Conclusion

Au cours du suivi sérologique de la toxoplasmose chez la femme enceinte (débuté au premier trimestre de la grossesse), le biologiste non spécialisé est souvent confronté à des problèmes d'interprétation nécessitant des investigations complémentaires : par ordre décroissant de fréquence, les problèmes identifiés sont :

– la détermination d'un statut dans le cas de résultat proche d'un seuil IgG (zone grise) : dans ce cas, une seconde technique est souvent utile. L'utilisation d'une technique de confirmation sensible telle que le western blot ou le dye test pourra être particulièrement utile pour éviter un suivi inutile et coûteux. Le western blot étant simple de réalisation et d'interprétation, il pourra être réalisé par un laboratoire spécialisé ou non ;

– la présence d'IgM et d'IgG sur un premier prélèvement : dans ce cas l'index d'avidité, voire d'autres techniques complémentaires, permettront de rassurer un grand nombre de patientes. Ces techniques devront être réalisées sur le premier sérum et, de préférence, par un laboratoire spécialisé qui présente un recrutement suffisant. Ce résultat sera confirmé par l'évolution cinétique à 21 jours grâce à un second prélèvement ;

– la présence d'IgM (sans IgG) en technique de screening sur un premier prélèvement ou au cours du suivi sérologique : dans ce cas, un ISAgA réalisé par un laboratoire spécialisé est indispensable et permet de différencier une réelle séroconversion débutante d'une fausse positivité. De la même manière, ce résultat sera confirmé par l'évolution cinétique à 15 jours grâce à un second prélèvement.

Les réelles séroconversions toxoplasmiques avec apparition successive d'IgM et d'IgG sont certes nombreuses (2 700 cas/an évalués en 2000 en France) mais de fréquence beaucoup plus faible que les problèmes cités ci-dessus. Il est donc primordial de ne pas faire l'amalgame entre « problèmes d'interprétation » et « séroconversion » pour ne pas affoler inutilement les patientes concernées. L'attitude rationnelle du biologiste (et secondairement du médecin) permettra d'éviter tout stress inutile vis-à-vis de cette infection congénitale qui reste de loin l'infection la plus connue et crainte par les femmes enceintes.

### Références

1. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis : risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999 ; 353 : 1829-33.
2. Carme B, Tirard-Fleury V. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France : séroprévalence, taux de séroconversion et niveau de connaissances des mesures préventives. Tendances 1965-1995. *Méd Mal Infect* 1996 ; 26 : 431-6.
3. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003. *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 14 : 117-21.
4. Villena I. Enjeux et missions du Centre National de Référence de la Toxoplasmose. *Spectra Biologie* 2008 ; 165 : 17-22.
5. Afssa. Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii*. « Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation ». Maisons Alfort : Afssa, 2005 : 20.
6. Stray-Pedersen B. Prevention of congenital toxoplasmosis in Norway. *Arch Ped* 2003 (Suppl. 1) : 23-4.
7. Joynson DHM. Congenital toxoplasma infection in the UK. *Arch Ped* 2003 (Suppl. 1) : 27-8.
8. Ambroise Thomas P, Schweitzer M, Pinon JM, Thiebaugeorges O. La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Evaluation des risques. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né. *Bull Acad Natl Med* 2001 ; 185 : 665-88.
9. Petithory JC, Milgram M, Janot C, Maisonneuve P, Miguères ML, Charlier N, et al. A. Réévaluation de 40 trousse de réactifs pour la détection des anticorps anti-toxoplasmose de type IgG. *Rev Fr Lab* 1998 ; 301 : 59-64.
10. Jenum PA, Stray Pedersen B. Development of specific immunoglobulins G, M, and A following primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 2907-13.
11. Goubet S, Pelloux H, Fricker-Hidalgo H, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. Sérodiagnostic de la toxoplasmose : comparaison de la trousse Elisa AxSYM (Abbott) avec la trousse Vidas (bioMérieux), l'immunofluorescence indirecte et l'ISAgA. *Ann Biol Clin* 1999 ; 57 : 481-4.
12. Petersen E, Borobio MV, Guy E, Liesenfeld O, Meroni V, Naessens A, et al. European multicenter study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 1570-4.
13. Chatelain R, Maudry A, Belleste B, Hafid J, Raberin H, Tran Manh Sung R, et al. Comparaison de 4 tests automatisés : les tests Toxo IgG I et II Access® (Beckman Coulter), AxSYM® (Abbott) et Vidas® (bioMérieux) à partir de 406 sérums tout venant. Que dire des seuils proposés. Nice : Congrès SFP et SFMM, 2007.
14. Flori P, Belleste B, Crampe C, Maudry A, Patural H, Chauleur C, et al. A technique for dating toxoplasmosis in pregnancy and comparison with the Vidas anti-toxoplasma IgG avidity test. *Clin Microbiol Infect* 2008 ; 14 : 242-9.
15. Franck J, Garin YJ, Dumon H. LDBio-Toxo II immunoglobulin G western blot confirmatory test for anti-toxoplasma antibody detection. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 2334-8.
16. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy - a multicenter study of impact on fetal transmis-



- sion and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 410-5.
17. Wilson M, Remington J, Clavet C, Varney G, Press C, Ware D. Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 3112-5.
18. Flori P, Hafid J, Raberin H, Patural H, Varlet MN, Tran Manh Sung R. Intérêt du nouveau test Access® Toxo IgM (II) dans l'interprétation sérologique de la toxoplasmose au cours de la grossesse. *Ann Biol Clin* 2002 ; 60 : 65-72.
19. Kodym P, Machala L, Rohacova H, Sirocka B, Maly M. Evaluation of a commercial IgE ELISA in comparison with IgA and IgM ELISAs, IgG avidity assay and complement fixation for the diagnosis of acute toxoplasmosis. *Clin Microbiol Infect* 2007 ; 13 : 40-7.
20. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, et al. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) *Toxoplasma* antibody tests and importance of confirmatory testing : the platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 174-8.
21. Pelloux H, Fricker-Hidalgo H, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. Detection of anti-*Toxoplasma* immunoglobulin M in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 2187.
22. Robert-Gangneux F, Kieffer F. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la toxoplasmose congénitale. *Lettre Infect* 2001 ; 16 : 143-50.
23. Pralong F. Toxoplasmose et grossesse : le point sur le suivi sérologique. *Gynecol Obstet Fertil* 2002 ; 30 : 237-43.
24. Sickinger E, Gay-Andrieu F, Jonas G, Schultess J, Stieler M, Smith D, et al. Performance characteristics of the new ARCHITECT Toxo IgG and Toxo IgG Avidity assays. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 ; 62 : 235-44.
25. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy : implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004 ; 132 : 541-8.
26. Naot Y, Remington JS. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii* : use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1980 ; 142 : 757-66.
27. Roberts A, Hedman K, Luyasu V, et al. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 ; 20 : 467-74.
28. Flori P, Tardy L, Patural H, Bellele B, Varlet MN, Hafid J, et al. Reliability of immunoglobulin G antitoxoplasma avidity test and effects of treatment on avidity indexes of infants and pregnant women. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004 ; 11 : 669-74.
29. Fricker-Hidalgo H, Saddoux C, Suchel-Jambon AS, Romand S, Foussadier A, Pelloux H, et al. New Vidas assay for *Toxoplasma*-specific IgG avidity : evaluation on 603 sera. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006 ; 56 : 167-72.
30. Lefevre-Pettazzoni M, Le Cam S, Wallon M, Peyron F. Delayed maturation of immunoglobulin G avidity : implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 ; 25 : 687-93.
31. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 941-5.
32. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 2008 ; 121 : 1615-21.
33. Mundy CA. Intravenous immunoglobulin in the management of hemolytic disease of the newborn. *Neonatal Netw* 2005 ; 24 : 17-24.