

Expertises des trousse sérologiques pour la mesure de l'avidité des IgG

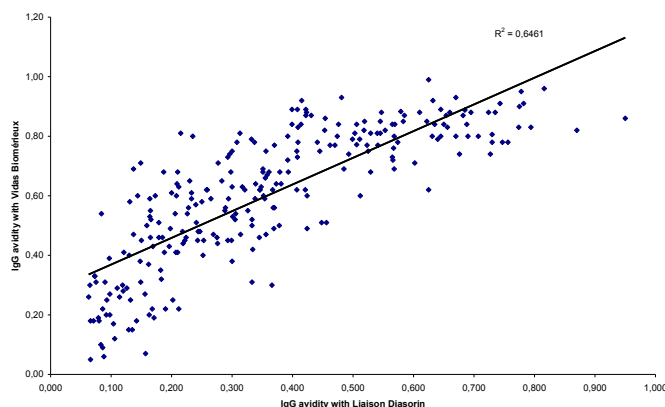
2012 :

Comparaison des trousse IgG avidité Vidas BioMérieux et Liaison Diasorin

Cette comparaison a été faite à partir de 256 échantillons de sérum prélevés chez 181 femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse et qui présentaient des IgM CMV positives ou dans la zone grise de la technique (IgM Liaison Diasorin). Les valeurs des index d'avidité étaient corrélées ($r^2=0.646$) (figure 1) mais il y avait seulement 48% de concordance entre les interprétations des tests (infection de moins ou de plus de 3 mois ou avidité intermédiaire) (tableau 1). Dans 120 cas l'index d'avidité des IgG était élevé dans au moins une technique (le plus souvent Liaison Diasorin) et le risque de primo-infection à CMV pendant la grossesse était écarté et la femme était rassurée. Dans les 61 autres cas l'index d'avidité était bas ou intermédiaire dans les 2 techniques, le risque de primo-infection pendant la grossesse n'était pas éliminé et les femmes ont choisi d'avoir une amniocent e autour de 20 SA pour rechercher une infection fœtale. Dans 15 cas parmi ces 61 femmes (24.5%) une PCR CMV positive a mis en évidence une transmission materno-foetale. Une étude par régression logistique a montré que le risque de transmission materno-foetale n'était pas associé au taux d'IgM CMV, n'était pas associé à la valeur de l'index d'avidité Liaison mais en revanche était associé à la valeur de l'index d'avidité obtenu par la technique Vidas ($p= 0.002$). Le risque de transmission fœtale était de 70%, 40% et 20% pour un index d'avidité Vidas inférieur à 0,10, à 0.2 et à 0.40 respectivement Figure 2.

En conclusion: la pratique de 2 techniques d'avidité est utile pour mieux cerner le risque de transmission du virus. La technique Vidas a le défaut de surestimer le nombre de cas avec avidité intermédiaire probablement parce que la valeur seuil au-delà de laquelle l'avidité est considérée comme élevée (>0.80) est trop haute. La technique d'avidité des IgG Diasorin est donc utile en première intention pour éliminer le risque de primo-infection survenue pendant la grossesse lorsqu'une femme présente des IgM CMV au premier trimestre de la grossesse. En revanche, pour une analyse plus fine du risque de transmission lorsque les index d'avidité des IgG est bas ou intermédiaire, la technique Vidas semble plus discriminante. Ainsi la valeur de l'avidité des IgG en Vidas pourrait être utile pour aider les femmes à choisir entre amniocentèse ou simple suivi échographique en fonction du niveau de risque de transmission.

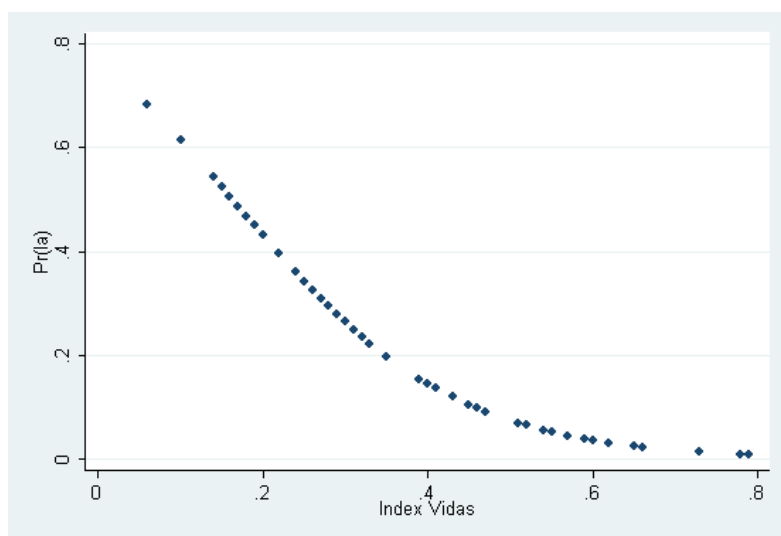
Figure 1:



Index d'avidité des IgG N=256		DIASORIN LIAISON		
		Faible	Intermédiaire	Elevé
VIDAS BIOME RIEUX	Faible (< 3 mois)	18	0	0
	Intermédiaire	48	43	83
	Elevé (> 3 mois)	0	2	62
		48% d'interprétation concordante 52% d'interprétation discordante		

Tableau 1: Comparaison des interprétations du fabricant

Figure 3 : Régression logistique du risque de transmission materno-fœtale en fonction de la valeur de l'index d'avidité des IgG vidas au premier trimestre de la grossesse



Résultats publiés (Leruez-Ville M et al, CID, 2013).

2012 :

Les trousses LIAISON® IgG CMV II et LIAISON® IgGM CMV II ont été expertisées à la demande du laboratoire Diasorin en comparaison avec la version précédente de ces trousses sur soit LIAISON® IgG CMV et LIAISON® IgGM CMV

493 échantillons de sérum ont été testés en parallèle :

- Groupe 1: 31 échantillons séquentiels de sérum prélevés chez 15 femmes enceintes ayant eu une primo-infection (de phase aigüe, récent et tardive).
- Groupe 2: 42 échantillons de sérum CMV IgG positive et CMV IgM positive ou en zone grise prélevés chez des femmes enceintes ayant eu une primo-infection il y a plus de 3 mois (IgG avidité élevée).
- Groupe 3: 90 échantillons séquentiels de sérum prélevés chez des femmes enceintes avec une infection ancienne (IgG positives and IgM négatives).
- Groupe 4: 30 échantillons de femmes enceintes séronégatives

Les résultats qualitatifs des IgG et des IgM étaient strictement similaires dans tous les sérums testés en utilisant les nouvelles trousse (LIAISON® IgG CMV II et LIAISON® IgGM CMV II) par rapport aux trousse précédentes (LIAISON® IgG CMV and the LIAISON® IgGM CMV).

2013 :

Evaluation des deux trousse IgG CMV avidité LIAISON® CMV IgG II Avidity et VIDAS® CMV IgG Avidity II :

Les trousse commerciale proposées pour mesurer l'avidité des IgG anti CMV sont connues comme étant mal corrélées et peuvent pour un même sérum donner des conclusions différentes (primo-infection ancienne avec un test intermédiaire avec un autre par exemple). Ceci peut générer des difficultés pour le conseil à donner aux femmes enceintes notamment pour celles présentant des IgM CMV positives au premier trimestre de la grossesse. Dans le rapport précédent nous avons détaillé les résultats d'une comparaison entre 2 tests très utilisés en France : LIAISON® CMV IgG et VIDAS® CMV IgG Avidity. Cette comparaison avait montré que bien que les valeurs des index étaient globalement assez bien corrélées ($r^2= 0.66$) entre les 2 techniques, les interprétations de ces valeurs étaient très mal corrélées: dans 236 échantillons testés en parallèle, seulement 50% des interprétations (infections de moins de 3 mois, intermédiaires ou de plus de 3 mois) étaient identiques. Fin 2012, ces 2 fabricants ont chacun mis sur le marché un nouveau test (LIAISON® CMV IgG II Avidity et VIDAS® CMV IgG Avidity II).

Nous avons comparé les résultats des tests d'avidité des IgG CMV obtenus avec ces 2 nouvelles trousse sur 126 sérums de femmes enceintes présentant des IgM positives. Les résultats montrent qu'il y a un progrès dans la standardisation des 2 trousse entre elles puisque d'une part les valeurs des index étaient globalement mieux corrélées ($r^2= 0.73$) (Figure 2) et que surtout les interprétation de ces valeurs (infection de moins de 3 mois, intermédiaires ou de plus de 3 mois) étaient corrélées dans 81% des cas (Tableau 1).

Figure 1 :

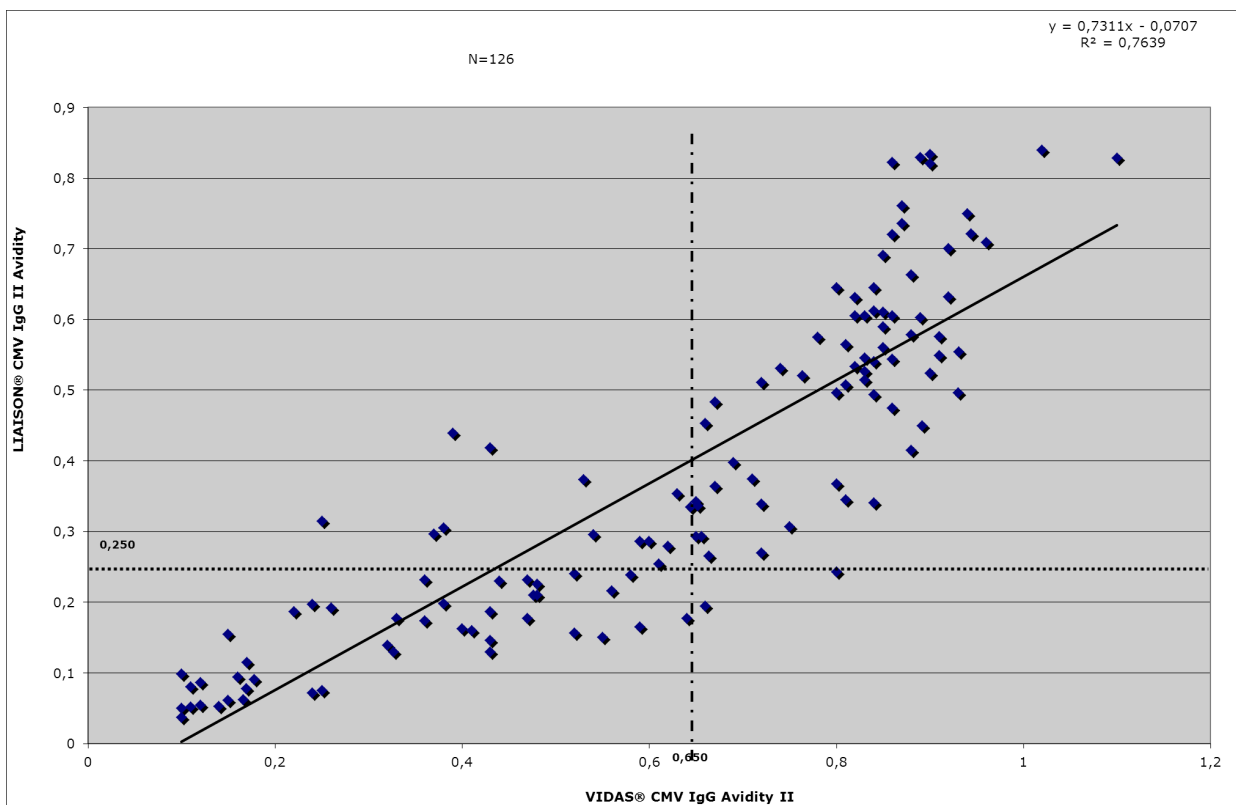


Tableau 1:

N=126

		VIDAS® CMV IgG Avidity II		
		Basse	Inter	Forte
LIAISON® CMV IgG II Avidity	Basse	18	3	0
	Inter	7	15	2
	Haute	4	8	69

2015 :**Résultats de la surveillance prospective des troussees 2ème génération**

Nous avons comparé ces 2 troussees prospectivement entre 2012 et 2015 ce qui nous a permis de montrer une amélioration significative dans la concordance des résultats puisque dans 80% des cas, les 2 troussees de 2ème génération donnaient des résultats identiques ($p < 0.01$).

Cependant, cette comparaison a aussi permis de mettre en évidence un défaut de la nouvelle trousse Diasorin qui peut rendre des résultats d'avidité faussement élevée dans des sérums de primo-infections très récentes.

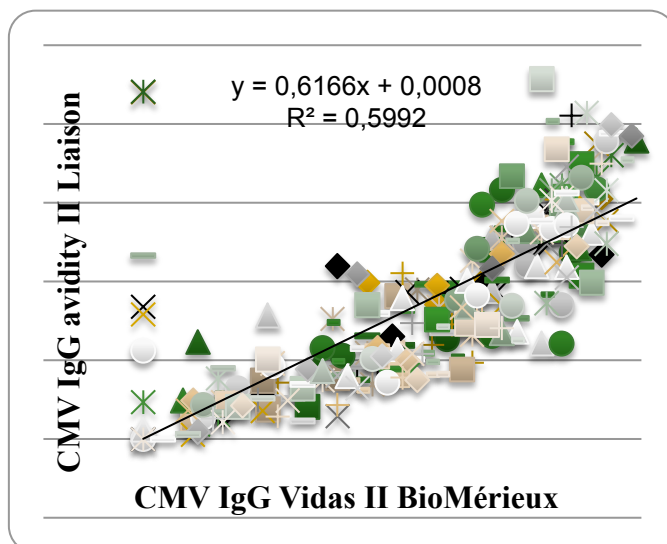
L'objectif de la nouvelle étude menée en 2015, était de comparer les résultats obtenus avec ces tests d'avidité de seconde génération : dans le contexte du diagnostic de la primo-infection chez les femmes enceintes.

Méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement les résultats obtenus avec les 2 tests (VIDAS ® CMV IgG avidity II et le LIAISON ® CMV IgG avidity II) dans 280 échantillons de sérum de femmes enceintes collectés entre janvier 2013 et avril 2015 et présentant des IgG positives associées à des IgM positives.

Résultats : La concordance entre les interprétations données par ces 2 tests de 2^{ème} génération était significativement plus élevée que pour celle observée entre les tests de première génération (77% versus 49%, $p < 0.001$). La plupart des 27% de résultats discordants entre les 2 tests étaient liés au fait que moins de sérums avaient été classés en avidité intermédiaire ou élevée avec le VIDAS ® CMV IgG avidity II qu'avec LIAISON ® CMV IgG avidity II. Ceci suggère que le test VIDAS ® CMV IgG avidity II apprécie la maturation des IgG de façon retardée par rapport au test LIAISON ® CMV IgG avidity II. Cependant, 8 sérums prélevés chez 5 femmes enceintes présentaient une discordance importante avec un index d'avidité fort en LIAISON® CMV IgG avidity II alors que l'index d'avidité était faible ou ininterprétable avec le VIDAS® CMV IgG avidity II. Dans 3 de ces cas, les patientes avaient eu une primo-infection très récente prouvée : par une séroconversion dans 2 cas et par la concomitance d'IgM à taux élevé et d'une charge virale CMV élevée dans un cas. Dans ces 3 cas, le taux d'IgG était très faible et le test d'avidité des IgG en technique LIAISON ® CMV IgG avidity II avait été rendu faussement élevé par l'automate. Les 2 autres cas de discordance s'expliquaient probablement par un défaut du test VIDAS® CMV IgG avidity II qui donnait des valeurs d'avidité encore faible plus de 3 mois après la primo-infection, dans ces 2 cas le test LIAISON® CMV IgG avidity II permettait ainsi une meilleure datation de la primo-infection.

Discussion : Ainsi chacun des 2 tests présente des avantages et des inconvénients, une bonne connaissance de ces tests est primordiale pour un rendu éclairé des résultats. Le test LIAISON ® CMV IgG avidity II peut rendre des résultats faussement élevés dans les primo-infections récentes lorsque les IgG sont basses conduisant à méconnaître une primo-infection. Ainsi, un profil sérologique avec des IgM élevées et des IgG basses ($< 50U/ml$) associées à un index d'avidité rendu élevé par le test LIAISON ® CMV IgG avidity II nécessite d'être contrôlé par un autre test d'avidité afin de ne pas passer à côté d'une primo-infection. En revanche, le test LIAISON ® CMV IgG avidity II semble plus performant pour évaluer la maturation des IgG que le test VIDAS® CMV IgG avidity II.

Pour conclure, les résultats d'avidité obtenus par la 2^{ème} génération de trousse de test d'index d'avidité sont plus concordants que ceux obtenus par les tests de première génération ce qui est un grand pas vers la standardisation de ces techniques. Il existe cependant encore des différences entre les 2 tests. Néanmoins, ces limites ne remettent pas en cause l'utilité des tests d'avidité des IgG pour le diagnostic de la primo-infection à CMV pendant la grossesse, mais elles incitent à la prudence dans l'interprétation des résultats notamment lorsque la valeur IgG est faible.



N=280	VIDAS® CMV IgG Avidity II			
		Basse	Intermédiaire	Forte
LIAISON® CMV IgG II Avidity	Basse	49	6	0
	Inter	16	35	3
	Forte	8	30	133

Ces résultats soulignent la difficulté de l'interprétation des résultats d'avidité lorsque le taux des IgG est bas (Sellier Y et al, JCV, 2015).

L'interprétation des index d'avidité reste donc délicate et nécessite une très bonne connaissance des tests dont les performances doivent être surveillées au long cours. La formation des biologistes est impérative pour une bonne manipulation de ces tests.

Une alerte à ce sujet a été envoyée à l'ensemble des laboratoires du réseau en 2016.