

# Intérêt de l'indice d'avidité des IgG pour le diagnostic d'exclusion d'une toxoplasmose récente : comparaison de la trousse Toxo IgG Avidité SFRI® à la trousse Toxo IgG Avidity Vidas®

*Relevance of the toxoplasma IgG avidity test in the serological surveillance of pregnant women*

F. Soula<sup>1</sup>  
 E. Fréalle<sup>1,2</sup>  
 I. Durand-Joly<sup>1,2</sup>  
 E. Dutoit<sup>1</sup>  
 V. Rouland<sup>3</sup>  
 E. Renard<sup>3</sup>  
 V. Houfflin-Debarge<sup>4</sup>  
 D. Subtil<sup>4</sup>  
 D. Camus<sup>1</sup>  
 E. Dei-Cas<sup>1,2</sup>  
 L. Delhaes<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Service de parasitologie-mycologie, CHRU de Lille - Faculté de Médecine, Université de Lille 2  
 <l-delhaes@chru-lille.fr

<sup>2</sup> EA 3609, Institut Pasteur de Lille>

<sup>3</sup> Clinique de médecine néonatale,

<sup>4</sup> Clinique de gynécologie et obstétrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille - Faculté de médecine, Université de Lille 2

Article reçu le 29 novembre 2006,  
 accepté le 7 février 2007

**Résumé.** Depuis quelques années, les méthodes sérologiques pour déterminer et dater une toxoplasmose acquise se sont enrichies de la mesure de l'avidité des IgG antitoxoplasmiques. Cette mesure, qui est habituellement pratiquée en employant des kits commercialisés en France, a montré son intérêt et sa place, notamment dans le diagnostic d'exclusion d'une infection toxoplasmique récente chez la femme enceinte présentant des IgG de forte avidité. Notre étude vise à comparer les performances de la trousse Toxo IgG Avidité (SFRI® Laboratoire) à celles de la trousse Toxo IgG Avidity réalisées sur l'automate Vidas® (bioMérieux) utilisé en routine dans le service de parasitologie mycologie du CHRU de Lille. La performance apportée par l'indice d'avidité pour chacune des deux trousse étudiées a été analysée sur une série de 55 sérums en tenant compte de l'ensemble du bilan mère-enfant, notamment du bilan de toxoplasmose congénitale : diagnostic anténatal et suivi postnatal biologique et clinique de l'enfant.

**Mots clés :** sérodiagnostic, Elisa, avidité, IgG, Toxoplasma gondii

**Abstract.** In addition to the serological systematic screening tests, kits to measure the avidity of toxoplasma IgG antibodies are currently available. Since high-avidity IgG toxoplasma antibodies have been shown to exclude recent infection, IgG avidity determination is especially useful in ruling out acute infection having occurred in the 3-4 prior months of pregnancy. We therefore compared the efficacy of two toxoplasma IgG avidity ELISA kits: SFRI® (SFRI® Laboratoire) and VIDAS® Toxo-IgG avidity kit (bioMérieux). The agreement of the results from the 2 commercial assays were analysed using 55 serum samples, in terms of global mother-child Toxoplasma results and outcome, specially with light of the results of Toxoplasma antenatal, post-natal assays and of clinical follow up of children.

**Key words:** serodiagnosis, ELISA, avidity, IgG, Toxoplasma gondii

La toxoplasmose est une infection parasitaire fréquente, généralement bénigne chez l'immunocompétent, mais qui peut s'avérer grave dans deux circonstances : 1) chez

l'immunodéprimé, *Toxoplasma gondii* provoque des infections aiguës ou des réactivations qui peuvent être fatales en l'absence de traitement ; 2) sa survenue au cours de la grossesse peut conduire à des lésions parfois graves chez le fœtus, en raison du passage transplacentaire du

**Tirés à part :** L. Delhaes

parasite. La détermination du statut sérologique de la femme enceinte vis-à-vis de *T. gondii* est primordiale et obligatoire en France selon le cadre légal. En effet, la maladie est le plus souvent inapparente et le diagnostic, une découverte sérologique. Le sérodiagnostic est donc une étape essentielle du diagnostic : le pronostic fœtal est directement lié à la datation de la primo-infection maternelle par rapport à l'âge de la grossesse [1-3].

En pratique, le diagnostic sérologique repose sur la détection d'anticorps (Ac) spécifiques d'au moins deux isotypes dont les IgG, le plus souvent associées aux IgM. Les méthodes Elisa, latex et Isaga sont les plus couramment employées. Mais l'interprétation d'une sérologie reste parfois délicate, notamment chez la femme enceinte chez qui le risque d'une contamination périconceptionnelle peut être difficile à exclure lorsque le profil sérologique associe des IgG à des IgM anti-toxoplasmiques. Plus récemment, l'indice d'avidité des IgG anti-toxoplasmiques a été préconisé pour affiner la datation de l'infection toxoplasmique. Cette méthode permet en général d'exclure une toxoplasmose récente chez la femme enceinte présentant des IgG de forte avidité [4-19].

Au cours de cette étude, nous avons comparé les performances des trousse Toxo IgG Avidité (SFRI® Laboratoire) et Toxo IgG Avidité (bioMérieux), ce dernier test étant réalisé sur l'automate Vidas® (bioMérieux) utilisé en routine dans le service de parasitologie-mycologie du CHRU de Lille.

## Matériel et méthodes

### Sérums et patientes

Cette étude rétrospective a été réalisée sur 55 sérums de femmes enceintes conservés à -20 °C. Ces sérums étaient répartis en 3 groupes :

- Groupe 1 : 16 échantillons provenaient de patientes ayant une toxoplasmose évolutive, dont la séroconversion a été constatée (apparition d'Ac anti-toxoplasmiques spécifiques après un 1<sup>er</sup> prélèvement négatif) et donc précisément datée ;
- Groupe 2 : 17 échantillons provenant de patientes ayant une immunité ancienne vis-à-vis de *T. gondii*. Il s'agit de patientes multipares dont la sérologie toxoplasmique réalisée au cours de la grossesse précédente mettait en évidence des taux significatifs d'IgG (> 10 UI/mL) sans IgM ;
- Groupe 3 : 22 échantillons provenant de patientes pour lesquelles le dosage conventionnel des Ac anti-toxoplasmiques ne permettait pas d'exclure une primo-infection toxoplasmique récente. Il s'agissait de femmes enceintes de plus de 2 mois sans notion de résultats sérologiques antérieurs et chez qui deux déterminations séro-

logiques à 2-3 semaines d'intervalle montraient la persistance de taux élevés d'Ac d'isotype IgG, associée à des IgM spécifiques et le plus souvent à des IgA spécifiques. Pour ce dernier groupe de patientes, les résultats sérologiques ont été confrontés aux données cliniques et biologiques des couples mère-enfant. La performance apportée par l'indice d'avidité pour chacune des deux trousse étudiées a été analysée en tenant compte des résultats du dépistage anténatal et postnatal (biologique et clinique) d'infection fœtale. Brièvement, le diagnostic de toxoplasmose congénitale était confirmé si le nouveau-né présentait des signes d'atteinte clinique tels qu'une chorioretinite, et/ou des calcifications cérébrales (toxoplasmose congénitale patente) ou des signes sérologiques spécifiques : IgA et IgM anti-toxoplasmiques présents (toxoplasmose congénitale latente). Dans tous les cas, la présence d'IgG spécifiques à un an confirmait le diagnostic de toxoplasmose congénitale [1, 20].

À l'exception des patientes du Groupe 1, l'absence de traitement par la Rovamycine® au moment du prélèvement étudié a été vérifiée, puisque l'administration d'anti-parasitaires induirait la persistance d'une faible avidité [19].

### Diagnostic sérologique

#### Techniques de référence

Tous les sérums de cette étude ont été analysés par les techniques utilisées au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHRU de Lille [1]. Outre les IgG et les IgM spécifiques, nous avons inclus la recherche des IgA spécifiques, étant donné l'importance de cet isotype tant pour la confirmation des dossiers délicats chez l'adulte que pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale.

Les IgG spécifiques de *T. gondii* ont été titrées en UI/mL par technique Elisa sur l'automate BEP III selon l'alpha méthode (Enzygnost, Behring, Allemagne - seuil de sensibilité à 4 UI/mL selon les recommandations du fabricant). Une seconde détermination des IgG a été réalisée par méthode Elfa (Vidas®, bioMérieux) avec un seuil de positivité des IgG de 8 UI/mL conformément aux recommandations du fabricant.

Les IgM ont été recherchées par une technique de double-sandwich Elisa sur l'automate BEP III (Enzygnost, Behring, Allemagne) dont les résultats positifs sont exprimés de façon semi-quantitative par un index. La présence des IgM a été confirmée par immunocapture avec la trousse Isaga® (bioMérieux, France) qui, outre les IgM (Isaga-M), permet la détection des IgA anti-toxoplasmiques (Isaga-A). Pour les adultes et les enfants, l'interprétation des réactions Isaga est cotée en index : un index de 0 à 3 correspondant à un résultat négatif, un index de 9 à 12 à un résultat positif et un index à 6 indiquant un résultat douteux. Pour les nouveau-nés et les

nourrissons, un index supérieur à 3 en Isaga-M et/ou Isaga-A a été considéré comme positif, un index égal à 3 comme équivoque et inférieur à 3 comme négatif [1, 20].

### Détermination de l'indice d'avidité

L'indice d'avidité des IgG anti-toxoplasmiques a été déterminé par deux méthodes : Toxo IgG Avidité (SFRI<sup>®</sup> Laboratoire) et Toxo IgG Avidity réalisé sur l'automate Vidas<sup>®</sup> (bioMérieux).

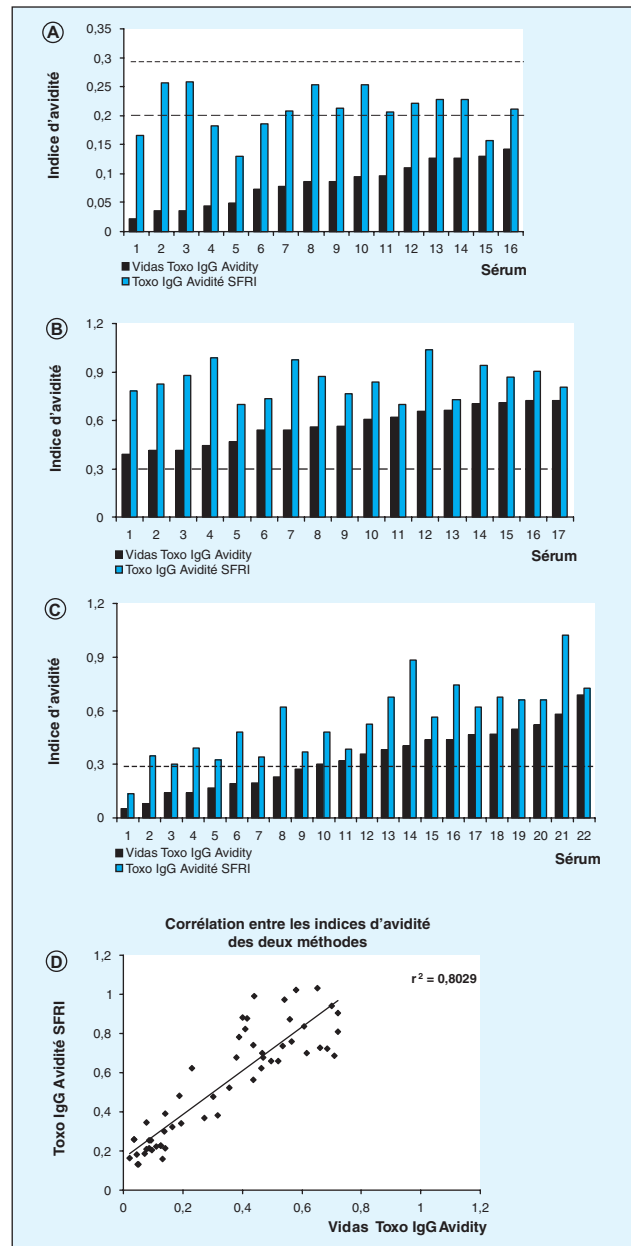
La trousse Toxo Avidité (SFRI<sup>®</sup> laboratoire) est un test Elisa indirect sur phase solide utilisant des antigènes cytoplasmiques et membranaires. Nous avons évalué cette trousse par méthode manuelle mais cette technique peut s'adapter sur l'analyseur Alpha 4 commercialisé par la société SFRI<sup>®</sup> Laboratoire. La détermination de l'indice d'avidité a été effectuée conformément aux recommandations alors préconisées par le fabriquant [12] qui ont été par la suite modifiées pour déterminer deux seuils : un seuil de 0,6 qui permet d'exclure une infection acquise dans les 12 derniers mois et celui de 0,3 établi antérieurement [4, 12]. Pour cette trousse, lors de notre étude, un indice d'avidité supérieur à 0,3 permettait d'exclure une infection récente de moins de 3 mois ; un résultat inférieur à 0,3 ne permettant pas d'exclure une toxoplasmose récente.

La trousse Vidas<sup>®</sup> Toxo IgG Avidity (bioMérieux) permet d'évaluer l'avidité des IgG anti-toxoplasmiques par la technique Elfa qui associe une technique immunoenzymatique à un signal fluorescent sur un automate Vidas<sup>®</sup>. La détermination de l'indice d'avidité a été effectuée conformément aux recommandations du fabriquant. Notamment, un premier dosage des IgG a été effectué, afin de ramener le titre des IgG à environ 15 UI/mL lors de l'évaluation de l'indice d'avidité [8]. Selon le fabriquant et les résultats publiés [8-10], un indice d'avidité supérieur à 0,3 indique que l'infection date de plus de 4 mois, un indice inférieur à cette valeur seuil ne permettant pas de conclure.

## Résultats

### Groupe 1

L'étude de l'indice d'avidité pour les sérums de ce groupe a permis de mettre en évidence un indice d'avidité toujours inférieur à 0,3 sur le premier sérum où les IgG anti-toxoplasmiques sont à un taux significatif, ceci quelle que soit la trousse utilisée (figure 1A). L'indice moyen d'avidité des IgG est de  $0,21 \pm 0,04$  et  $0,08 \pm 0,04$ , avec des valeurs extrêmes 0,13-0,26 et 0,02-0,14, respectivement pour les trousse SFRI<sup>®</sup> et Vidas<sup>®</sup>. Il s'agissait de 16 femmes enceintes ayant présenté une primo-infection toxoplasmique pergravidique, pour lesquelles le délai moyen d'apparition des IgG était de 47 jours, les valeurs



**Figure 1.** Distribution des indices d'avidité évalués par les deux méthodes (Vidas<sup>®</sup> et SFRI<sup>®</sup>). **A** : pour les 16 sérums des patientes ayant présenté une séroconversion toxoplasmique pergravidique ; **B** : pour les 17 sérums des patientes ayant une immunité toxoplasmique ancienne ; **C** : pour les 22 sérums provenant des patientes pour lesquelles le dosage conventionnel des anticorps anti-toxoplasmiques ne permettait pas d'exclure une toxoplasmose gravidique. Pour les deux méthodes, le seuil de 0,3 (trait horizontal A, B et C) correspond à l'indice seuil déterminant une avidité forte. Un indice inférieur à 0,3 dans la méthode SFRI<sup>®</sup> et à 0,2 dans la méthode Vidas<sup>®</sup> correspond à une avidité faible ; un indice d'avidité entre 0,2 et 0,3 (A) est équivoque dans la méthode Vidas<sup>®</sup>. **D** : la figure représente la corrélation ( $r^2 = 0,80$  ;  $r = 0,89$ ) entre les indices d'avidité des IgG anti-toxoplasmiques mesurés par les méthodes SFRI<sup>®</sup> et Vidas<sup>®</sup>.

**Tableau 1.** Paramètres sérologiques des patientes du groupe 1 ayant présenté une séroconversion toxoplasmique.

Patientes	Survenue de la séroconversion (trimestre de grossesse)	Indice d'avidité						
		Elfa		Elisa	Isaga index		Trousse SFRI®	Trousse Vidas®
		IgG (UI/mL)	IgG (UI/mL)	IgM/interprétation	IgM	IgA	Valeur/interprétation	Valeur/interprétation
1	2	19	46	1,257/présent	12	12	0,208/faible	0,077/faible
2	3	75	110	0,358/présent	12	12	0,212/faible	0,142/faible
3	2	224	74	1,061/présent	12	12	0,165/faible	0,022/faible
4	2	12	18	1,647/présent	12	12	0,186/faible	0,072/faible
5	2	25	29	1,171/présent	12	12	0,158/faible	0,131/faible
6	2	16	12	0,223/douteux	12	0	0,253/faible	0,086/faible
7	2	260	180	0,598/présent	12	12	0,253/faible	0,094/faible
8	2	62	36	1,244/présent	12	12	0,213/faible	0,086/faible
9	2	50	75	1,152/présent	12	12	0,206/faible	0,096/faible
10	2	15	13	0,837/présent	12	12	0,13/faible	0,049/faible
11	1	62	23	0,648/présent	12	12	0,257/faible	0,036/faible
12	3	20	21	0,975/présent	12	12	0,222/faible	0,11/faible
13	2	29	25	0,347/présent	12	3	0,258/faible	0,036/faible
14	1	13	13	1,957/présent	12	6	0,229/faible	0,126/faible
15	2	57	36	0,189/absent	12	12	0,229/faible	0,126/faible
16	2	36	15	1,63/présent	12	12	0,182/faible	0,044/faible

extrêmes étant 24 et 90 jours. Le taux moyen des IgG était de 45,4 UI/mL avec des valeurs extrêmes allant de 12 à 180 UI/mL, toujours associées à la présence d'IgM par méthode Elisa et/ou Isaga et le plus souvent à la présence d'IgA (tableau 1).

### Groupe 2

Nous avons obtenu des résultats parfaitement corrélés pour les 17 échantillons provenant des patientes ayant une immunité ancienne vis-à-vis de *T. gondii*. Tous les sérums ont un indice d'avidité élevé, supérieur à 0,3 (figure 1B). Pour la trousse SFRI®, l'indice moyen d'avidité des IgG est de 0,84 ± 0,10, avec des valeurs extrêmes de 0,7 et 1,0. Pour la trousse Vidas®, cet indice moyen est de 0,57 ± 0,12, avec des valeurs extrêmes de 0,39 et 0,72. Dans ce groupe, l'immunité toxoplasmique ancienne est attestée par la présence d'un taux significatif d'IgG (taux moyen 77,5 UI/mL, valeurs extrêmes : 14 - 440 UI/mL) sans IgM (figure 1B).

### Groupe 3

Ce dernier groupe correspond à l'étude de l'indice d'avidité de 22 échantillons provenant de 22 patientes pour lesquelles les tests sérologiques conventionnels ne permettaient pas d'exclure une toxoplasmose périconceptionnelle (présence d'un taux significatif d'IgG associée à des IgM et le plus souvent à des IgA) (tableau 2).

L'analyse des données cliniques, notamment le suivi des enfants pour déterminer leur statut vis-à-vis de la toxo-

plasmose congénitale, a permis de mettre en évidence un cas de toxoplasmose congénitale latente associé à une primo-infection toxoplasmique avérée pergravidique, pour lequel l'indice d'avidité a été retrouvé faible par chacune des 2 trousse (cas n° 1 du tableau 2 ayant un nouveau-né sans signes cliniques de toxoplasmose mais qui présentait des IgM et IgA anti-toxoplasmiques dès le 2<sup>e</sup> mois de vie associées à la persistance d'IgG spécifiques à un an, confirmant le diagnostic de toxoplasmose congénitale latente [1, 20]). Un indice d'avidité forte a été retrouvé pour les 21 sérums restants par la méthode SFRI®, mais seulement chez 13 de ces sérums par la méthode Vidas® (figure 1C). Nous avons donc obtenu 8 résultats d'indice d'avidité discordants entre les 2 trousse soit 36 % (8/22 cas ; 6 cas présentant un indice d'avidité faible et 2 cas ayant un résultat d'avidité intermédiaire par méthode Vidas® : cas n° 2 à 9) (tableau 2). Il faut cependant noter que l'interprétation d'un indice d'avidité forte n'est pas identique pour les 2 trousse puisqu'un tel indice permet d'exclure une infection récente de moins de 3 mois dans la méthode SFRI®, alors que ce délai est porté à 4 mois dans la méthode Vidas®. Cette différence se traduit par une difficulté d'interprétation de 5 bilans par la trousse SFRI® (cas n° 5, 10, 15, 18 et 20 du tableau 2 où l'hypothèse d'une toxoplasmose pergravidique n'a pu être exclue face au délai trop long pour la méthode SFRI®, entre le début de la grossesse des patientes et leur premier sérum).

Au total, nous observons une bonne corrélation entre l'interprétation de l'indice d'avidité forte de la mère et

**Tableau 2.** Paramètres sérologiques et données cliniques des couples mère–enfant du groupe 3 (suspicion de primo-infection toxoplasmique survenue en période périconceptionnelle).

Cas n°	Date de fécondation	Date du sérum	Mère									Enfant Diagnostic à 1 an
			Statut immunitaire									
			Elfa		Elisa		Isaga		Indice d'avidité			
			IgG	IgG	IgM/Interprétation	IgM	IgA	SFRI®	Interprétation	Vidas®	Interprétation	
1	28/01/98	31/03/98	105	110	1,176 / Présent	12	12	0,134	Faible/TE*	0,051	Faible/TE	TCL**
		14/05/98		100	1,425 / Présent	12	12					
2	14/07/96	07/10/96	37	37	0,515 / Présent	12	12	0,346	Forte/TA***	0,079	Faible/TE	I****
		12/11/96		30	0,527 / Présent	12	12					
3	05/10/97	11/12/97	300	240	0,494 / Présent	12	12	0,301	Forte/TA	0,138	Faible/TE	I
		17/12/97		250	0,567 / Présent	12	12					
4	04/02/97	04/04/97	480	250	0,71 / Présent	12	12	0,393	Forte/TA	0,142	Faible/TE	I
		02/04/97		230	0,679 / Présent	12	12					
5	24/10/96	04/02/97	165	150	0,729 / Présent	12	12	0,322	Forte/HTE*****	0,165	Faible/TE	I
		24/02/97		110	0,453 / présent	12	12					
6	23/06/97	30/08/97	560	370	0,867 / Présent	12	12	0,482	Forte/TA	0,188	Faible/TE	I
		15/09/97		380	0,899 / présent	12	12					
7	22/12/96	15/03/97	73	75	0,855 / Présent	9	9	0,34	Forte/TA	0,194	Faible/TE	I
		01/04/97		84	0,745 / Présent	9	9					
8	18/05/97	25/07/97	880	430	0,508 / Présent	12	12	0,621	Forte/TA	0,231	Intermédiaire/TE	I
		05/08/97		400	0,488 / Présent	12	12					
9	19/02/98	04/05/98	73	95	0,722 / Présent	12	9	0,368	Forte/TA	0,272	Intermédiaire/TE	I
		25/05/98		76	0,728 / Présent	12	12					
10	12/12/96	17/03/97	106	110	0,652 / Présent	12	12	0,478	Forte/HTE	0,302	Forte/TA	I
		04/04/97		73	0,539 / Présent	12	12					
11	05/09/97	22/11/97	35	75	0,408 / Présent	12	9	0,383	Forte/TA	0,318	Forte/TA	I
		12/12/97		81	0,419 / Présent	9	9					
12	06/09/97	27/11/97	130	170	0,664 / Présent	12	9	0,525	Forte/TA	0,356	Forte/TA	I
		23/12/97		150	0,641 / Présent	12	9					
13	05/06/96	02/09/96	680	380	0,605 / Présent	12	12	0,676	Forte/TA	0,38	Forte/TA	I
		03/09/96		330	0,666 / Présent	12	12					
14	05/11/97	09/01/98	830	420	0,496 / Présent	12	12	0,882	Forte/TA	0,402	Forte/TA	I
		19/02/98		440	0,481 / Présent	12	12					
15	07/01/97	02/05/97	190	180	0,489 / Présent	12	12	0,565	Forte/HTE	0,436	Forte/TA	I
		22/05/97		130	0,397 / Présent	12	12					
16	09/07/97	07/10/97	365	310	0,578 / Présent	12	12	0,741	Forte/TA	0,438	Forte/TA	I
		06/11/97		340	0,545 / Présent	12	12					
17	28/02/97	24/05/97	154	110	0,448 / Présent	12	6	0,622	Forte/TA	0,464	Forte/TA	I
		18/06/97		98	0,447 / Présent	12	6					
18	01/03/97	13/06/97	146	110	0,404 / Présent	12	12	0,676	Forte/HTE	0,471	Forte/TA	I
		26/06/97		80	0,692 / Présent	12	12					
19	13/08/96	05/11/96	150	410	0,402 / Présent	12	12	0,661	Forte/TA	0,496	Forte/TA	I
		25/11/96		300	0,319 / Présent	12	12					
20	19/07/96	31/10/96	135	210	0,272 / Douteux	12	12	0,657	Forte/HTE	0,52	Forte/TA	I
		26/11/96		160	0,240 / Douteux	12	12					
21	12/11/97	10/01/98	865	400	0,494 / Présent	12	9	1,023	Forte/TA	0,582	Forte/TA	I
		24/01/98		400	0,499 / Présent	12	9					
22	10/10/97	24/12/97	180	200	0,547 / Présent	9	0	0,725	Forte/TA	0,684	Forte/TA	I
		06/01/98		100	0,417 / Présent	12	3					

TE\* : toxoplasmose évolutive ; TCL\*\* : toxoplasmose congénitale latente ; TA\*\*\* : toxoplasmose antéconceptionnelle ; I\*\*\*\* : enfant indemne (non porteur de toxoplasmose congénitale) ; HTE\*\*\*\*\* : l'hypothèse d'une toxoplasmose évolutive ne peut être exclue.

l'évolution clinique et biologique de l'enfant en terme de risque d'infection toxoplasmique (ou son statut immunologique vis-à-vis de *T. gondii*) (tableau 2). En effet, 16 (76 %) et 13 (62 %) des 21 patientes ayant donné naissance à un enfant indemne vis-à-vis du toxoplasme ont présenté un indice d'avidité forte par méthodes SFRI® et Vidas® respectivement (tableaux 2 et 3). Ainsi, en tenant compte de l'ensemble des données cliniques et biologiques du dépistage anténatal et post-natal d'infection fœtale dont le taux de transmission en début de grossesse est faible [1-3], les deux trousse présentent d'excellentes performances puisqu'aucun indice d'avidité élevé ayant permis d'exclure une toxoplasmose évolutive ou pergravidique n'a été associé à une toxoplasmose congénitale (tableau 3), ceci en accord avec la bonne corrélation des résultats d'indices d'avidité entre les deux trousse (figure 1D :  $r^2 = 0,80$ ).

## Discussion

La présence d'IgM spécifiques est un argument essentiel pour affirmer une primo-infection toxoplasmique. Mais les tests actuels de plus en plus sensibles permettent non seulement de détecter précocement des IgM spécifiques d'infection récente, mais aussi leur persistance pendant des mois, voire des années après la séroconversion [4-7, 11, 17-19, 21]. De même, la présence d'IgA ne permet pas toujours de conclure si l'infection est aiguë ou chronique [19, 21-23]. Par contre, l'indice d'avidité des Ac d'isotype IgG est maintenant admis comme un bon marqueur permettant de discriminer une toxoplasmose chronique d'une toxoplasmose potentiellement évolutive [6-12, 14, 17, 18, 24]. Son indication majeure réside dans la distinction rapide et définitive d'une toxoplasmose chronique chez les femmes enceintes qui présentent une sérologie toxoplasmique positive avec présence d'IgG et d'IgM spécifiques [4-7, 12-18, 24-26].

Un nombre important de trousse permettant la mesure de l'indice d'avidité des IgG antitoxoplasmiques existe,

aujourd'hui, sur le marché [4, 6, 8-10, 15-18, 22, 25, 26]. Bien que les techniques utilisées ne soient pas toujours comparables, l'objectif de ces différents tests est le même : exclusion d'une infection récente quand l'indice d'avidité est supérieur à la valeur seuil établie [4-7, 9, 10, 15-18, 21, 24, 26]. Les paramètres sensibles tels que le choix de l'agent dissociant et son temps de contact variables selon le kit Elisa (le plus souvent il s'agit de l'urée dont la concentration molaire et le temps de contact peuvent varier [6, 9-14, 21, 22, 24]) et les dilutions des sérums à utiliser sont préétablis par chaque fabricant, ainsi que la meilleure valeur seuil de l'indice d'avidité, au regard de la sensibilité et de la spécificité du test.

Le but de notre étude était d'évaluer et de comparer deux trousse : SFRI® et Vidas®, permettant la mesure de l'indice d'avidité des IgG. L'étude des 2 premiers groupes d'échantillons, représentant les extrêmes de l'infection toxoplasmique : évolutive et chronique, nous a permis de vérifier les résultats antérieurement publiés (un indice d'avidité élevé ou fort exclut une toxoplasmose récente) [4-7, 9, 10, 12-14, 16, 24]. Nous avons porté l'intérêt principal de ce travail sur le 3<sup>e</sup> groupe constitué de 22 femmes enceintes pour lesquelles la date de contamination par le toxoplasme était plus difficile à évaluer et avait posé un réel problème au moment du diagnostic. L'analyse des résultats s'est avérée ici plus complexe, mettant en évidence quelques discordances entre les deux trousse : 8/22 cas soit 36 % (tableau 3). C'est un taux inférieur aux données récemment publiées qui mettent en évidence une discordance d'environ 60-75 % en comparant les résultats des indices d'avidité obtenus avec différentes trousse commercialisées [16, 27]. Cette hétérogénéité des résultats selon la trousse utilisée pourrait être expliquée par l'existence d'une grande variation dans la réponse immune et sa maturation entre les individus [28]. Néanmoins, les études comparatives publiées [6, 27] ainsi que la nôtre ( $r^2 = 0,80$  soit  $r = 0,89$ ) ont mis en évidence une bonne corrélation entre les résultats d'indice d'avidité obtenus avec les différentes trousse comparées, ce qui n'est pas en faveur d'une relation causale entre les indices

**Tableau 3.** Diagnostic d'exclusion d'une toxoplasmose récente. Comparaison de la performance des trousse pour les patientes du groupe 3 (pour lesquelles les dosages conventionnels des Ac anti-toxoplasmiques ne permettaient d'exclure une primo-infection récente, survenue en période périconceptionnelle).

Trousse (Toxo-IgG Avidité)	Interprétation du bilan sérologique maternel	Statut de l'enfant	
		Diagnostic à 1 an de toxoplasmose congénitale	Absence de toxoplasmose congénitale
SFRI®	Non exclusion d'une toxoplasmose évolutive	1	5
	Exclusion d'une toxoplasmose évolutive, pergravidique	0	16
Vidas®	Non exclusion d'une toxoplasmose évolutive	1	8
	Exclusion d'une toxoplasmose évolutive, pergravidique	0	13

d'avidité faible et le protocole spécifique de chaque trousse, mais qui correspond probablement à un défaut inhérent au concept même de mesure de l'indice d'avidité et/ou à un défaut dans la maturation de la réponse humorale chez certaines patientes [12, 14, 28]. Enfin, la maturation de la réponse humorale qui est ni homogène ni synchrone vis-à-vis des différents antigènes toxoplasmiques, comme le montre l'étude de la réponse humorale vis-à-vis de 5 antigènes recombinants (ROP1, MAG1, SAG1, GRA7 et GRA8) [23], doit également intervenir dans les phénomènes de persistance d'indice d'avidité faible. Ces résultats (8 patientes qui ont présenté un indice d'avidité faible ou intermédiaire n'ayant pas permis de conclure à une toxoplasmose ancienne mais dont l'enfant est indemne) peuvent également être le reflet du faible taux de passage transplacentaire du parasite observé au cours des séroconversions précoces (des premiers mois de grossesse) [1-3] et qui s'accompagnent sur le plan sérologique de taux élevés d'IgM et d'IgG associés à une avidité faible ou intermédiaire.

*In fine* et indépendamment de la trousse commercialisée considérée, la mesure de l'indice d'avidité des IgG nous a permis de conclure à une primo-infection toxoplasmique antérieure à la conception pour plus d'une femme sur 2 parmi les 21 patientes ayant donné naissance à un enfant indemne de toxoplasmose congénitale. Si la trousse SFRI® apparaît plus performante que la trousse Vidas® dans notre étude, notre choix de maintenir cette dernière au sein de notre service a également tenu compte : 1) de la différence d'interprétation du seuil d'indice d'avidité forte (un indice à 0,3 permettant d'exclure une infection récente de moins de 3 mois dans la méthode SFRI®, alors que ce délai est porté à 4 mois dans la méthode Vidas®) ; 2) du conditionnement des tests qui est sous forme de barrettes de plaques de microtitration nécessitant une organisation des dosages en petite série dans la méthode SFRI® et de système unitaire dans la méthode Vidas® offrant la possibilité d'un dosage au coup par coup.

## Conclusion

La mesure de l'indice d'avidité des IgG est une technique rapide, adaptable aux laboratoires de biologie médicale sans appareillage supplémentaire. Elle nécessite toutefois d'être évaluée par chaque équipe, afin de conclure sur ses potentialités et limites en fonction du contexte professionnel spécifique. L'utilisation de ce test aide à résoudre rapidement et efficacement un bon nombre de situations problématiques rencontrées couramment en sérologie de la toxoplasmose chez la femme enceinte, de réduire les contrôles itératifs et l'anxiété des patientes, sans accroître le risque d'atteinte fœtale.

Il s'agit donc d'un test de confirmation particulièrement utile pour différencier une toxoplasmose chronique avec persistance d'IgM résiduelles d'une toxoplasmose évolutive [29], aujourd'hui bien intégré dans la pratique des laboratoires de biologie médicale en France et qui, à ce titre, nécessiterait d'être pris en compte lors de la réalisation des contrôles de qualité nationaux, comme cela a été récemment proposé [6].

**Remerciements.** Nous remercions Agnès Perus, Jean-Michel Dewitte, Filomena Naji et Michèle Wauquier du service de parasitologie mycologie du CHU de Lille pour leur aide technique.

## Références

- Ordinaire I, Simon A, Frealle E, *et al.* Real-time quantitative PCR for toxoplasmosis diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005 ; 63 : 67-73.
- Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J. Value of prenatal diagnosis and early post-natal diagnosis of congenital toxoplasmosis : retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 2893-8.
- Desmots G, Couvreur J. Étude prospective de l'issue d'une grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation. *Ann Ped* 1984 ; 31 : 805-9.
- Emna S, Karim A, Mohamed KC, Aida B. Difficulty in dating primary infections by *Toxoplasma gondii* in pregnant women in Tunisia. *Tunis Med* 2006 ; 84 : 85-7.
- Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo PA. Toxoplasma-IgM and IgG avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006 ; 48 : 93-8.
- Petersen E, Borobio MV, Guy E, *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.
- Tanyuksel M, Guney C, Araz E, Saracli MA, Doganci L. Performance of the immunoglobulin G avidity and enzyme immunoassay IgG/IgM screening tests for differentiation of the clinical spectrum of toxoplasmosis. *J Microbiol* 2004 ; 42 : 211-5.
- Eloy O, Ould Mohamed AE, Zuilly E, Volland J, Ghnassia JC. Exclusion of recent toxoplasmosis infections in pregnant women by the Toxo IgG Vidas avidity test. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000 ; 58 : 194-7.
- Pelloux H, Brun E, Vernet G, *et al.* Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity : adaptation to the Vidas system (bio-Merieux). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998 ; 32 : 69-73.
- Fricker-Hidalgo H, Saddoux C, Suchel-Jambon AS, *et al.* New Vidas assay for Toxoplasma-specific IgG avidity : evaluation on 603 sera. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006 ; 56 : 167-72.
- Bertozzi LC, Suzuki LA, Rossi CL. Serological diagnosis of toxoplasmosis : usefulness of IgA detection and IgG avidity determination in a patient with a persistent IgM antibody response to *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999 ; 41 : 175-7.
- Zachary P, Villard O, Thai Kien T, Candolfi H. Adaptation d'un cofret Elisa SFRI pour la mesure de l'avidité des IgG toxoplasmiques. *Rev Fr Lab* 1999 ; 315 : 69-73.

13. Lecolier B, Pucheu B. Value of the study of IgG avidity for the diagnosis of toxoplasmosis. *Pathol Biol* 1993 ; 41 : 155-8.
14. Robert-Gangneux F, Vieljeuf C, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J. Property of antibody avidity in the detection of toxoplasmosis seroconversion. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998 ; 56 : 586-9.
15. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women : experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 1248-53.
16. Barberi A, Gistri A, Cappelletti F, Giordano I. Diagnostic value of IgG avidity in *Toxoplasma* infection : comparison of 3 commercial kits. *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 944.
17. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. Vidas test for avidity of *Toxoplasma*-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 2504-8.
18. Press C, Montoya JG, Remington JS. Use of a single serum sample for diagnosis of acute toxoplasmosis in pregnant women and other adults. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 3481-3.
19. Sensini A, Pascoli S, Marchetti D, *et al.* IgG avidity in the diagnosis of acute *Toxoplasma gondii* infection : a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 1996 ; 2 : 25-9.
20. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, *et al.* Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis : evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 2267-71.
21. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, *et al.* Toxoplasmosis acquired during pregnancy : improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 691-7.
22. Holliman RE, Raymond R, Renton N, Johnson JD. The diagnosis of toxoplasmosis using IgG avidity. *Epidemiol Infect* 1994 ; 112 : 399-408.
23. Pfrepper KI, Enders G, Gohl M, *et al.* Seroreactivity to and avidity for recombinant antigens in toxoplasmosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005 ; 12 : 977-82.
24. Rossi CL. A simple, rapid enzyme-linked immunosorbent assay for evaluating immunoglobulin G antibody avidity in toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998 ; 30 : 25-30.
25. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen AG. Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 1972-7.
26. Auer H, Vander-Mose A, Picher O, Walochnik J, Aspöck H. Clinical and diagnostic relevance of the *Toxoplasma* IgG avidity test in the serological surveillance of pregnant women in Austria. *Parasitol Res* 2000 ; 86 : 965-70.
27. Alvarado-Esquivel C, Sethi S, Janitschke K, Hahn H, Liesenfeld O. Comparison of two commercially available avidity tests for toxoplasma-specific IgG antibodies. *Arch Med Res* 2002 ; 33 : 520-3.
28. Eisen HN, Siskind GW. Variations in affinities of antibodies during the immune response. *Biochemistry* 1964 ; 3 : 996-1008.
29. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 941-5.