

De l'utilité ou non de la sérologie infectieuse : morceaux choisis

On the usefulness of serology testing in infectious diseases : selected topics

M.-L. Delforge

Service de Microbiologie, Laboratoire de Séro-virologie, Hôpital Erasme

RESUME

Les tests de sérologie infectieuse permettent de déterminer l'immunité vis-à-vis d'un pathogène donné en dosant les IgG. La recherche d'IgM spécifiques, ou d'antigènes dans certains cas, est une aide au diagnostic d'infection récente lorsque la recherche directe du pathogène n'est pas possible. Cet article aborde l'intérêt des techniques de sérologie dans le diagnostic ou le suivi de certaines pathologies infectieuses : la maladie de Lyme, les maladies sexuellement transmissibles (MST) et le virus Epstein-Barr (EBV).

Le diagnostic sérologique de la maladie de Lyme est difficile. Les résultats doivent toujours être interprétés en fonction de la clinique car la présence d'anticorps n'est pas nécessairement corrélée à une infection récente d'une part, et d'autre part, la sensibilité de la sérologie est faible dans la phase précoce.

Le dépistage des MST privilégiera la recherche directe du pathogène pour le diagnostic d'infection génitale à Herpes simplex, Chlamydia, mycoplasme et gonocoque. Pour le diagnostic d'une infection à HIV, HCV, HBV et syphilis, la sérologie sera le test de choix.

Concernant le diagnostic de la mononucléose infectieuse, la recherche d'IgM spécifiques vis-à-vis de l'EBV sera privilégiée plutôt qu'un test de recherche des anticorps hétérophiles de type Paul et Bunnell. Les réactivations EBV sont rarissimes chez les patients immunocompétents mais peuvent survenir chez certains patients transplantés et mener au développement d'un syndrome lymphoprolifératif. La surveillance de ces patients à risque de réactivation se fait par la mesure de la charge virale par une technique de biologie moléculaire. Le suivi sérologique dans ce cas est peu utile.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 285-8

ABSTRACT

Serology testing allows the determination of immunity against different infecting organisms via the dosage of IgG. When the direct detection of a pathogen is not possible, detection of specific IgM antibodies or antigens may also help to diagnose an acute infection. This article describes the usefulness of serological testing for the diagnosis or the follow-up of some infectious pathologies : Lyme disease, sexually transmitted diseases (STD) and Epstein-Barr virus (EBV).

Serological diagnosis of Lyme disease is difficult. Results must always be interpreted in correlation with clinical symptoms : on the one hand, the presence of antibodies could be correlated either with a recent or a past infection ; and on the other hand, sensitivity of Lyme serology is low in the early stages.

Concerning STD, the direct detection of the pathogen must be preferred for Herpes simplex, Chlamydia, mycoplasma and gonorrhoea infections. For detection of HIV, HCV, HBV and syphilis, serological testing is the method of choice.

The diagnosis of infectious mononucleosis is based on the detection of specific EBV IgM antibodies and should be preferred to the detection of heterophilic antibodies such as Paul and Bunnell test. EBV reactivation are very rare in immunocompetent patients, but can occur in immunocompromised, particularly transplanted patients and can lead to a lymphoproliferative disorder. Surveillance of these patients can be followed with the monitoring of EBV viral load. Serological testing in this case is generally not useful.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 285-8

Key words : serological testing, Lyme disease, STD, EBV

INTRODUCTION

La sérologie infectieuse consiste à évaluer la réponse immunitaire humorale contre un agent pathogène en mesurant la quantité d'anticorps spécifiques dirigés contre celui-ci. Elle permet également la détection d'antigènes spécifiques (antigène HBs de l'hépatite B, antigène p24 du VIH-1, etc.). Les indications de la sérologie infectieuse en médecine générale sont diverses : vérification du statut immunitaire par exemple pré-conceptionnel ou prénatal, en cas de contact, pour vérifier l'efficacité d'une vaccination, etc. Lorsque la recherche directe d'un pathogène n'est pas possible, la sérologie est une méthode indirecte de diagnostic d'infection récente, basée sur l'apparition d'anticorps spécifiques ou l'augmentation de leur titre entre 2 sérums. Les premiers anticorps produits, après un temps de latence, appartiennent à la classe des immunoglobulines de type M (IgM). Leur présence permet un diagnostic présomptif d'infection récente. Néanmoins, le diagnostic d'infection récente certaine se base sur l'apparition d'immunoglobuline G (IgG) ou l'augmentation de leur taux entre 2 sérums prélevés à 10 à 15 jours d'intervalle. Pour la plupart des infections virales, les IgM spécifiques sont détectables 4 à 10 jours après le début de l'infection et persistent de quelques semaines à plusieurs mois et parfois plusieurs années dans quelques cas. Les IgG sont détectables 2 à 3 semaines après le début de l'infection et persistent plusieurs années voire toute la vie. Dans certaines infections, comme la maladie de Lyme et l'hépatite C, la réponse immunitaire humorale est plus lente et les anticorps ne sont détectés qu'après plusieurs semaines.

ACTUALITES DE LA NOMENCLATURE INAMI

Lors de la dernière révision de la nomenclature INAMI, mise en application le 01/10/2010, plusieurs modifications concernant la sérologie infectieuse sont intervenues. Il s'agit uniquement de suppression de codes et donc de suppression de remboursement :

1. Antistreptolysines O (ASLO) : sont dorénavant remboursées uniquement en cas de suspicion clinique de rhumatisme articulaire aigu (RAA) secondaire à une pharyngite à streptocoque ou d'arthrite réactionnelle post-streptococcique (ARPS) chez des patients de moins de 18 ans. Il est vrai que ce test était trop souvent demandé pour un diagnostic de pharyngite alors qu'il est sans intérêt au stade aigu et inutile dans le suivi en l'absence de complications, rares.
2. Anticorps anti-Yersinia : le remboursement est supprimé. Comme pour les ASLO, son intérêt réside uniquement dans le diagnostic *a posteriori* en cas de complications, rares.
3. Sérologie Salmonella (teste de Widal) : le remboursement est supprimé. Ce test peu spécifique et peu sensible avait déjà été abandonné par de nombreux laboratoires. La priorité doit être donnée aux données microbiologiques (hémocultures et coprocultures).

4. Anticorps anti-*Legionella sp* : son remboursement a également été supprimé. Cette sérologie a une utilité limitée dans le diagnostic d'une infection récente, mais permet néanmoins le diagnostic rétrospectif avec 1 ou 2 semaines de délai. La suppression du remboursement des anticorps anti-*Legionella sp* n'a malheureusement pas été couplée au remboursement de la détection de l'antigène urinaire. Cette technique spécifique et assez sensible permet un diagnostic rapide de la majorité des légionelloses (*Legionella pneumophila* séro groupe 1) mais doit être facturée au patient.

MALADIE DE LYME

Etant donné la faible sensibilité de la recherche directe du pathogène, y compris par des techniques *a priori* sensibles de biologie moléculaire, la recherche d'IgG et d'IgM spécifiques est l'examen de choix pour diagnostiquer une maladie de Lyme. Pour le laboratoire, le diagnostic de borréliose est difficile, en raison de la grande variabilité de la performance des tests sérologiques disponibles. Les résultats de sérologie doivent toujours être interprétés en fonction des renseignements cliniques. La présence d'anticorps spécifiques ne prouve pas l'existence de la maladie mais peut être liée à un contact ancien, symptomatique ou non.

Un bilan sérologique à la recherche d'anticorps anti-*Borrelia* n'est pas indiqué face à des plaintes vagues telles que fatigue, syndrome grippal, douleurs diffuses, etc., en dehors d'un contexte de piqûre de tique. Le dépistage est inutile chez les sujets asymptomatiques, même exposés, ou en cas de piqûre de tique sans manifestation clinique. En cas d'érythème migrant, manifestation pathognomonique, le diagnostic est clinique et la sérologie n'est pas nécessaire. Celle-ci est peu sensible dans la phase précoce et n'est positive que dans moins de 50 % des cas d'érythème migrant.

Etant donné cette faible sensibilité de la sérologie dans les premières semaines, il est important de prévoir un échantillon de suivi lorsque la sérologie est négative ou douteuse, mais uniquement en cas de suspicion clinique d'infection récente.

Dans d'autres situations cliniques, comme l'arthrite de Lyme, les IgG sont positives et généralement à un taux élevé. Dans un cas de suspicion d'arthrite de Lyme, une sérologie négative permet donc d'exclure ce diagnostic et un contrôle ultérieur n'est pas nécessaire.

Lorsqu'un diagnostic de borréliose est posé, la surveillance de la sérologie ne se justifie pas après le traitement, étant donné que tant les anticorps IgM que IgG peuvent persister longtemps sans qu'il n'existe pour autant un lien quelconque avec la clinique et le pronostic^{1,2}.

DEPISTAGE DES MST

La sérologie ne remplace jamais la recherche et l'identification directe du germe quand elles sont possibles. Elle est donc peu ou pas utile dans l'herpès génital, les infections génitales à mycoplasme, à gonocoque et à *Chlamydia*. Elle est par contre fondamentale dans le diagnostic d'une infection à VIH, HBV, HCV et dans le diagnostic et le suivi d'une syphilis.

VIH

Le diagnostic de l'infection à VIH repose principalement sur la détection d'anticorps ou la détection combinée d'anticorps et d'antigène. Tous les laboratoires belges utilisent au minimum des tests de 3^{ème} génération et souvent de 4^{ème} génération. Ceux-ci combinent la détection des anticorps et de l'antigène p24 de VIH-1 et permettent donc un dépistage plus précoce des séroconversions, de l'ordre de quelques jours par rapport aux tests de 3^{ème} génération qui détectent uniquement les anticorps. La sensibilité des tests actuels est très bonne (> 99 %) ainsi que leur spécificité (> 99 %). Néanmoins, étant donné la faible prévalence de l'infection dans la population générale, la valeur prédictive positive est inférieure à 50 %. Tout test douteux ou positif doit donc être envoyé à un des 7 laboratoires de référence SIDA pour confirmation et il est conseillé d'attendre la confirmation du laboratoire de référence avant d'annoncer le résultat au patient.

En cas de contact à risque, il est recommandé de réaliser un test de dépistage 4 à 6 semaines plus tard, et un 2^{ème} 3 mois après le contact. Si une primo-infection est suspectée sur base d'arguments cliniques (syndrome grippal, rash, diarrhée, etc.), il est recommandé de réaliser le test quel que soit le délai par rapport au contact à risque et de fournir les renseignements cliniques au laboratoire. Après une exposition à risque avérée, le patient doit être envoyé le plus rapidement possible (dans les 72 heures mais de préférence dans les 24 heures) dans un des centres de référence SIDA où une prophylaxie antirétrovirale pourra lui être prescrite. Dans ce cas, une sérologie au temps zéro est utile^{3,4}.

HBV

Le dépistage de l'hépatite B est basé sur la recherche de l'antigène HBs (antigène de l'enveloppe du virus). La prévalence en Belgique est estimée entre 0,5 et 1 % dans la population générale, est inférieure à 0,5 % chez les donneurs de sang mais est supérieure dans les groupes à risque tels que les personnes originaires d'une zone à haute prévalence, les homosexuels masculins, les toxicomanes^{5,6}.

HCV

La prévalence en Belgique est estimée entre 0,5 et 1 % dans la population générale, et est inférieure à 0,5 % chez les donneurs de sang⁵. La transmission

sexuelle n'est pas courante dans les couples hétérosexuels mais l'hépatite C est considérée comme une MST chez les homosexuels masculins. En effet, les rapports sexuels plus traumatiques favorisent la transmission et la séroprévalence est élevée dans ce groupe à risque^{7,8}.

Le dépistage est basé sur la recherche des anticorps, suivi d'une recherche de l'ARN viral par PCR en cas de résultat positif.

Syphilis

Cette infection est en recrudescence depuis une bonne dizaine d'année. Elle doit être dépistée chez les femmes enceintes, les homosexuels masculins et chez toute personne atteinte d'une autre MST. La plupart des laboratoires utilisent actuellement des tests automatisés, très sensibles et très efficaces pour le *screening*. Ces tests ne permettent pas de distinguer entre contact ancien et maladie active et ils peuvent également donner des résultats faussement positifs. Il est donc nécessaire de confirmer un résultat positif avec des tests classiques tels que VDRL (*Veneral Disease Reagent Laboratory*) ou RPR (*Rapid Plasma Reagin*) et TPHA (*Treponema Palidum Hemagglutination Assay*). Le VDRL et le RPR sont des tests non spécifiques du treponème mais ils sont corrélés à l'activité de la maladie et permettent un suivi de l'efficacité du traitement antibiotique. Le VDRL ou RPR doit être confirmé par une technique spécifique telle que le TPHA. Celui-ci n'est par contre pas utile pour le suivi du traitement et reste positif de longues années voire toute la vie⁹.

Chlamydia

L'infection génitale à *Chlamydia trachomatis* est la plus fréquente des MST en Europe, en particulier chez les jeunes, et est une cause importante d'infertilité chez la femme. Le diagnostic se base sur la recherche directe du pathogène sur des frottis génitaux ou dans les urines. Cette recherche se réalise par une technique de biologie moléculaire de type PCR ou similaire dont la sensibilité est de 90 à 95 %. La sérologie est peu utile : la détection d'IgG spécifiques ne permet pas la distinction entre contact ancien et récent et la détection d'IgM ou d'IgA manque de spécificité et de sensibilité. Dans les infections localisées, il y a peu ou pas d'anticorps produits donc la sérologie est peu sensible. Bien que les firmes de tests diagnostiques prétendent présenter des techniques spécifiques, dans la pratique, il existe des réactions croisées entre *Chlamydia pneumoniae* et *C. trachomatis*. Une exception : la détection des IgM et/ou IgA est un marqueur sensible pour le diagnostic du lymphogranulome vénérien (LGV), causé par certains sérotypes de *Chlamydia trachomati* ⁹.

Gonocoque

La sérologie est peu utile et n'est pas standardisée. La recherche directe par frottis doit être

privilegiée en cas de suspicion d'infection.

Un site internet (www.guide-ist-vih.info), créé avec le soutien de la Communauté Française et validé par des experts belges, reprend les aspects médico-psycho-sociaux de la prise en charge des MST. Une partie est destinée au public et l'autre aux intervenants médicaux et paramédicaux. Les adresses des centres de référence SIDA y sont disponibles.

VIRUS EPSTEIN-BARR (EBV)

Mononucléose infectieuse

Le diagnostic d'infection récente se base sur la recherche d'IgM spécifiques. La réaction de Paul et Bunnell (PB) qui met en évidence les anticorps hétérophiles agglutinant les hématies de mouton peut aussi être utile dans certaines situations mais manque de spécificité et surtout de sensibilité, en particulier en dessous de 5 ans. La sensibilité est de 70-80 % chez les adolescents et adultes. Ce test est de moins en moins utilisé dans les laboratoires car la plupart de ceux-ci ont automatisé la sérologie EBV, ce qui permet une obtention rapide du résultat. Il est donc préférable de demander les IgG et IgM spécifiques, sans oublier qu'un syndrome mononucléosique peut également être causé par le CMV, le toxoplasme ou l'HIV¹⁰.

Réactivations

L'infection à EBV donne lieu à une réponse immunitaire importante qui permet le contrôle du virus chez les patients immunocompétents. Il existe un syndrome rarissime appelé CAEBV (*Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection*) qui se présente sous la forme d'une mononucléose infectieuse récurrente avec fièvre persistante, hépatosplénomégalie, thrombocytopénie, anémie, adénopathies, rash, diarrhée, uvéite, etc., et s'accompagne d'une prolifération clonale des lymphocytes T et/ou NK. Cette pathologie atteint les enfants et les jeunes adultes et a été décrite en Asie de l'Est, principalement au Japon¹¹. Dans nos régions, les réactivations EBV peuvent survenir chez les patients immunodéprimés, en particulier les transplantés. En cas de réactivation chez ces patients, on retrouve généralement un taux élevé d'anticorps anti-VCA (*Viral Capsid antigen*) IgG et anti-EA (*Early Antigen*). Mais à l'inverse, des hauts titres ne sont pas nécessairement liés à une réactivation clinique donc la sérologie est peu utile. Par contre, la charge virale mesurée par une technique de biologie moléculaire (PCR par exemple) est utile chez certains patients transplantés et sa mesure permet de détecter un risque de syndrome lymphoprolifératif.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stanek G : EUCALB-European Concerted Action on Lyme Diagnosis. 2011. <http://meduni09.edis.at/eucalb/>
2. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U : Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007 ; 49 : 13-21
3. Site internet des Laboratoires de Référence SIDA belges : Diagnostic sérologique de l'infection à VIH. 2011 : <http://www.iph.fgov.be/epidemiolo/EPIEN/AIDSEN/ARLEN/findex.html>
4. Guy R, Gold J, Calleja JM *et al.* ; WHO Working Group on HIV Incidence Assays : Accuracy of serological assays for detection of recent infection and estimation of population incidence : a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 : 747-59
5. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood : prevalence, burden of disease and screening policies. ECDC technical report, September 2010
6. Rantala M, van de Laar MJ : Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 2008 ; 13 : pii : 18880
7. Bottieau E, Apers L, Van Esbroeck M, Vandendriessche M, Florence E : Hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men : sustained rising incidence in Antwerp, Belgium, 2001-2009. *Euro Surveill* 2010 ; 15 : 19673
8. Gamage DG, Read TR, Bradshaw CS *et al.* : Incidence of hepatitis-C among HIV infected men who have sex with men (MSM) attending a sexual health service : a cohort study. *BMC Infect Dis* 2011 ; 11 : 39
9. European Centre for Disease Prevention and Control : Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm, ECDC, 2010
10. Nicolas JC, Meyohas C : Virus Epstein-Barr. In : Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, eds. *Traité de virologie médicale*. Paris, De Boeck diffusion, 2003 : 213-25
11. Hiroshi K : Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection : Is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency ? *Rev Med Viral* 2006 ; 16 : 251-61

Correspondance et tirés à part :

M.-L. DELFORGE
Hôpital Erasme
Service de Microbiologie, Laboratoire de Séro-virologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : mdelforg@ulb.ac.be

Travail reçu le 20 mai 2011 ; accepté dans sa version définitive le 21 juin 2011.