



**PLACE DES TECHNIQUES DE BIOLOGIE
MOLECULAIRE DANS L'IDENTIFICATION DES
INFECTIONS URO-GENITALES BASSES À
*CHLAMYDIA TRACHOMATIS***

[Tome 1]

FEVRIER 2003

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997 dans le cadre de la réforme du système de soins français (ordonnances du 24 avril 1996). Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique. Parmi les missions qui lui incombent, l'ANAES évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts.

Alain Coulomb
Directeur général

RESUME

Objectifs

Évaluer la place respective des tests biologiques disponibles pour la détection des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* en termes de performance, d'assurance qualité et de coût.

Résultats

Le diagnostic direct des infections uro-génitales à *C.trachomatis* fait appel à trois types de méthodes : la mise en évidence des corps bactériens après culture cellulaire, la recherche d'antigènes bactériens par immuno-oenzymologie ou immunofluorescence directe, la détection du génome bactérien par biologie moléculaire. Deux techniques de détection des acides nucléiques ont été développées : hybridation moléculaire et amplification génique *in vitro* (PCR, LCR, TMA, SDA). Elles rendent possible la détection de *C.trachomatis* dans le sperme, les urines, les prélèvements vulvaire ou vaginal.

Les tests avec amplification génique *in vitro* ont une spécificité élevée, du même ordre que la culture cellulaire. Leur sensibilité est supérieure à la culture cellulaire et aux méthodes immuno-enzymatiques lors de prélèvements endocervicaux chez la femme et urétraux chez l'homme. Leur sensibilité est satisfaisante dans les urines et les prélèvements vaginaux. Les contrôles de qualité ont mis en évidence l'importance du respect des bonnes pratiques de laboratoire pour garantir des résultats fiables.

Les études économiques anglo-saxonnes révèlent que les tests par amplification génique *in vitro* ont un rapport coût/efficacité favorable comparé à la culture cellulaire et aux autres méthodes de détection.

Méthode

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation des banques de données pour la période 1990-2001. La littérature « grise » a été systématiquement recherchée, les sommaires de revues spécialisées consultés. L'analyse critique de la littérature a été soumise à un groupe de travail (14 experts) et un groupe de lecture (42 experts) recrutés auprès des sociétés savantes concernées par le thème.

Conclusions et perspectives

Les méthodes de biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro* ont prouvé leur efficacité et leur performance diagnostique sur les techniques plus anciennes. Elles ont un ratio coût/efficacité favorable en termes de coût par cas identifié. Elles possèdent l'avantage de pouvoir être réalisées sur des échantillons urinaires qui rendent les prélèvements moins contraignants pour les patients.

En France, il existerait une inadéquation entre la prise en charge de ces analyses par l'assurance maladie et les coûts réels de réalisation de ces actes. Cette inadéquation pourrait constituer un obstacle au développement du diagnostic des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* par biologie moléculaire. Une étude comparant les coûts réels de ces actes en laboratoire à la cotation à la NABM s'avère nécessaire pour vérifier cette inadéquation.

Chez la femme, une alternative de prélèvement pourrait être le prélèvement autovaginal dont la pertinence d'utilisation en France reste à évaluer.

GROUPE DE TRAVAIL

Dr Bertille DE BARBEYRAC, biologiste, BORDEAUX
Dr Anne BIANCHI, biologiste, BONDY
Pr François DENIS, bactériologiste-virologue, LIMOGES
Dr Marianne DESCHENES, AFSSAPS, PARIS
Dr Elisabeth FEUR, santé publique, CRÉTEIL
Dr Véronique GOULET, épidémiologiste, InVS, SAINT-MAURICE
Dr Marie-Claude GUIRAL, gynécologue, NICE
Dr Jeanine HENRY-SUCHET, gynécologue, PARIS
Dr André HOUETTE, DAV d'Île-de-France, PARIS
Dr Michel JANIER, dermatologue, PARIS
Dr Benoît JAULHAC, microbiologiste, STRASBOURG
Pr Philippe JUDLIN, gynécologue-obstétricien, NANCY
Dr Bernard LAROUZÉ, épidémiologiste, PARIS
Dr Josiane WARSZAWSKI, épidémiologiste, LE KREMLIN-BICÊTRE

GROUPE DE LECTURE

Dr Francis ABRAMOVICI, médecin généraliste, LAGNY
Pr Ségolène AYME, santé publique, PARIS
Dr Sylviane BARDET-ANGER, biologiste, ALENÇON
Pr Christiane BEBEAR, biologiste, BORDEAUX
Mme Sophie BEJEAN, économiste, DIJON
Dr Christophe BERKHOUT, médecin généraliste, DUNKERQUE
Dr Marc BOGARD, biologiste, MEAUX
Dr Jean-Marc BOHBOT, gynécologue, PARIS
Dr Jeanne BOUCHER, médecin généraliste, CRÉTEIL
Dr Jean BRAMI, médecin généraliste, PARIS
Dr Michel BROCAS, gynécologue, LAGNY
Mme Christine BURGUERE, sage-femme, TOULOUSE
Dr Anne BUVE, épidémiologiste, BELGIQUE
Pr Marie-Odile CARRERE, économiste, Lyon
Dr Hélène CHAPOULART, gynécologue, BORDEAUX
Dr Marie-Laurence COUREAUT-BARBIER, gynécologue, NANCY
Dr Anne-Claude CREMIEUX, médecine interne, PARIS
Mme Michèle DESQUINS, directrice de l'école d'infirmières de bloc opératoire, GRENOBLE
Dr Bernard DEUXVILLE, gynécologue, ÉTAPLES
Dr Guy DEVAUD, gynécologue, L'ISLE-D'ESPAGNAC
Dr Alain DREVAL, gynécologue, STRASBOURG
Pr François EB, biologiste, AMIENS
Dr Catherine FOHET, gynécologue, BOOS

Dr Bernard GALAND, gynécologue, AVIGNON
Dr Anne GRUSON, biologiste, ARRAS
Dr Monique HADJADJ, médecin généraliste, AVIGNON
Dr Danielle HASSOUN, gynécologue, PARIS
Dr Christine JESTIN, ANAES, PARIS
Dr Marielle LAFONT, médecin généraliste, MORIÈRES-LÈS-AVIGNON
Dr Marie-Chantal LANDEAU, gynécologue, PARIS
Pr Pierre MARES, gynécologue, NÎMES
Dr Jean MARTY, gynécologue, ALBI
Dr Jeanne ORFILA, biologiste, AMIENS
Dr Jérôme PITRAS, médecin généraliste, PARIS
Dr André PODEVIN, sexologue, ARRAS
Dr Bernard POLITUR, médecin généraliste, GUYANE
Dr Muriel PRUDHOMME, médecin CPEF, CRÉTEIL
Dr Pierre RENOUE, médecin généraliste, CHAMBRAY-LÈS-TOURS
Dr Christian RIS, gynécologue, NANCY
Dr Claude SICHEL, médecin généraliste, CARNOUX-EN-PROVENCE
Dr Jean-François TERRET, biologiste, AVIGNON
Dr Anne-Françoise VANHOENACKER, médecin généraliste, VILLENEUVE-D'ASCQ

RÉDACTEURS

L'analyse de la littérature clinique et la rédaction du rapport ont été réalisées par le Dr Roselyne DELAVEYNE, sous la direction du Dr Bertrand XERRI, responsable du service Évaluation des Technologies.

L'analyse de la littérature technique (tests de détection des infections à *C.trachomatis*) a été effectuée par le Dr Agnès VITRY.

La rédaction de la partie économique et l'analyse de la littérature correspondante ont été effectuées par Mlle Nathalie PREAUBERT, économiste, sous la direction de Mme Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par Mmes Frédérique PAGES et Gaele FANELLI, documentalistes, avec l'aide de Mme Maud LEFEVRE, sous la direction de Mme Rabia BAZI, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été assuré par Mmes Sabrina MISSOUR et Karima NICOLA..

PREAMBULE

Le document présenté ici est complété par le rapport ANAES intitulé « Évaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France ».

La demande de la Direction générale de la santé comportait en effet deux questions : la place des outils de biologie moléculaire et la pertinence d'un dépistage des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis*. Il a été décidé, dans un souci de cohérence avec cette saisine, de réaliser deux rapports :

- un rapport évaluant les différentes techniques d'identification des infections ou tome 1 : « Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* » ;
- un rapport évaluant l'opportunité d'un dépistage des infections en France ou tome 2 : « Évaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France ».

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS.....	2
RESUME	3
PREAMBULE.....	6
SYNTHESE ET PERSPECTIVES.....	10
ARGUMENTAIRE ET METHODE DE TRAVAIL	14
I. INTRODUCTION.....	14
II. SAISINE	14
III. OBJECTIFS DU RAPPORT.....	14
IV. METHODE GENERALE DE TRAVAIL	15
IV.1. Introduction.....	15
IV.2. Stratégie de la recherche documentaire	15
IV.3. Analyse générale de la littérature	16
V. PLAN DU RAPPORT	17
ABREVIATIONS.....	18
ÉPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS URO-GENITALES A <i>C. TRACHOMATIS</i>	19
I. PREREQUIS	19
II. PROBLEMES METHODOLOGIQUES DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES	19
III. PREVALENCE EN FONCTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE.....	20
III.1. Descriptif général des études	20
III.2. Prévalence dans les populations asymptomatiques	21
III.3. Prévalence dans les populations symptomatiques	22
IV. PREVALENCE EN FONCTION DE L'AGE.....	22
V. ETUDES DE PREVALENCE LONGITUDINALES PAR PAYS	23
V.1. Amérique du Nord et Australie	23
V.2. EUROPE.....	23
VI. DONNEES DE LABORATOIRES	24
VII. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES FRANÇAISES	25
VIII. CONCLUSION	26
DONNEES CLINIQUES ET ECONOMIQUES SUR LES INFECTIONS URO-GENITALES A <i>C. TRACHOMATIS</i>	27
I. PHYSIOPATHOLOGIE.....	27

II.	HISTOIRE NATURELLE DES INFECTIONS URO-GENITALES A <i>C.TRACHOMATIS</i>	28
II.1.	Portage asymptomatique	28
II.2.	Signes cliniques chez la femme	29
II.3.	Complications	30
II.4.	Cas particulier de la femme enceinte et du nouveau-né	31
II.5.	Signes cliniques chez l'homme	31
II.6.	Durée de l'infection génitale à <i>C.trachomatis</i> non traitée	34
III.	TRAITEMENT DES INFECTIONS URO-GENITALES A <i>C.TRACHOMATIS</i>	34
III.1.	Revue de synthèse	34
III.2.	Recommandations françaises	35
III.3.	Recommandations internationales	35
III.4.	état des pratiques françaises	35
IV.	ASPECTS ECONOMIQUES DE L'INFECTION ET DE SES COMPLICATIONS CHEZ LA FEMME	36
IV.1.	Introduction	36
IV.2.	Grossesses extra-utérines	36
IV.3.	Atteintes inflammatoires pelviennes	37
IV.4.	Salpingites	38
IV.5.	Stérilité tubaire et FIV	40
IV.6.	Synthèse sur le coût des complications	40
V.	CONCLUSION	41
	DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES INFECTIONS URO-GENITALES A <i>C.TRACHOMATIS</i>	42
I.	TESTS DIAGNOSTIQUES NON GENOMIQUES	42
I.1.	Présentation	42
I.2.	Descriptif général, contraintes et limites	43
I.3.	Performances de la culture cellulaire et des tests immunobiologiques	44
II.	TESTS DIAGNOSTIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE	45
II.1.	Présentation	45
II.2.	Contraintes et limites	46
II.3.	Performance des tests de biologie moléculaire	47
III.	ASPECTS ECONOMIQUES ET ETAT DES PRATIQUES	56
III.1.	Introduction	56
III.2.	Sélection de la littérature	56
III.3.	Présentation des études	57

III.4.	Résultats des études.....	58
III.5.	Peut-on généraliser et transposer ces résultats ?	60
III.6.	État des pratiques françaises.....	62
IV.	CONCLUSION	66
	CONCLUSION GENERALE.....	68
ANNEXE 1.	STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	70
ANNEXE 2.	PREVALENCE EN FONCTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE	73
ANNEXE 3.	PREVALENCE PAR CLASSES D'AGE.....	76
ANNEXE 4.	ETUDES DE PREVALENCE LONGITUDINALES	78
ANNEXE 5.	LE PMSI	79
ANNEXE 6.	RAPPELS STATISTIQUES	81
ANNEXE 7.	PERFORMANCES DES TESTS DE BIOLOGIE MOLECULAIRE (DONNEES FABRICANTS).....	82
ANNEXE 8.	DESCRIPTIF DES ETUDES COMPARANT LES TESTS BIOLOGIQUES DE DETECTION DE <i>C.TRACHOMATIS</i>	83
ANNEXE 9.	RESULTATS DES ETUDES COMPARANT LES TESTS BIOLOGIQUES DE DETECTION DE <i>C.TRACHOMATIS</i>	86
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91

SYNTHESE ET PERSPECTIVES

Transmissible par voie sexuelle, *Chlamydia trachomatis* (*C.trachomatis*) est une bactérie intracellulaire dont la présence dans les voies génitales basses n'est pas physiologique. Faisant suite à une infection primaire basse, l'extension aux voies génitales hautes est concomitante d'une réponse immunitaire à l'origine de complications qui chez la femme peuvent être sévères.

L'ANAES a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) pour analyser les données épidémiologiques récentes, faire un état des lieux sur les connaissances concernant la physiopathologie, l'histoire naturelle de l'infection et son traitement, et évaluer, en 2002, la place des tests de biologie moléculaire dans la détection des infections uro-génitales à *C.trachomatis* en termes de performance, d'assurance qualité et de coût.

Epidémiologie

La prévalence en population générale de l'infection à *C.trachomatis* est difficile à connaître car les données sont multicentriques et il n'existe aucune étude de dépistage systématique des chlamydiae chez les hommes et les femmes consultant un généraliste, ni chez ceux échappant au système de soins, en France comme à l'étranger. Les données épidémiologiques disponibles proviennent de programmes nationaux de déclaration obligatoire (comme c'est le cas aux Etats-Unis ou au Canada), d'études ponctuelles, ou de réseaux de laboratoires (en France, l'incidence de l'infection était estimée à 37,3/100 000 habitants/an en 1997). Les données épidémiologiques des ces 5 dernières années montrent que dans les populations présumées asymptomatiques, comme celles qui fréquentent les médecins généralistes ou les gynécologues libéraux, la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* serait plus faible (3,4 versus 6,2 %) que dans les populations ciblées, comme celles fréquentant les centres de planification d'éducation familiale (CPEF) ou les dispensaires antivénéériens (DAV).

Cependant, la prévalence varie en fonction de la zone géographique étudiée, de la classe d'âge et du lieu de recrutement de la population concernée (centres de planification familiale, consultations pour interruption volontaire de grossesse, centres de dépistage des maladies sexuellement transmissibles...). Ainsi depuis 1995 les prévalences maximales sont observées pour les 15-25 ans chez les femmes, et pour les 15-34 ans chez les hommes. Dans les populations symptomatiques d'une infection uro-génitale, la prévalence des infections à *C.trachomatis* rapportée dans les études les plus récentes (réalisées au cours de ces 5 dernières années) était comprise en 10,2 et 14,6 %.

Physiopathologie

Faisant suite à une infection uro-génitale primaire à *C.trachomatis*, les réponses immunes, cellulaires et humorales ne confèrent qu'une immunité partielle contre les réinfections. Les infections uro-génitales répétées contribueraient à l'établissement d'un état inflammatoire chronique responsable de stérilité tubaire chez la femme. Bien que l'histoire naturelle des infections uro-génitales à *C.trachomatis* ait été extensivement étudiée et ait permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infection, des inconnues subsistent, en particulier sur : la durée de l'infection des formes asymptomatiques et des formes chroniques ; la proportion de formes chroniques parmi l'ensemble des infections

diagnostiquées ; la proportion effective de grossesses extra-utérines (GEU) et de stérilités tubaires imputable à *C.trachomatis* à long terme ; le risque de complications à long terme selon que l'infection est symptomatique ou asymptomatique, localisée aux voies génitales basses ou hautes.

Symptomatologie

Chez la femme comme chez l'homme, l'infection uro-génitale est ascendante. Elle peut être symptomatique (expression clinique polymorphe non spécifique) ou asymptomatique, les sujets asymptomatiques constituant un réservoir important de transmission. Les données de la littérature montrent que 59,2 % (valeur médiane/extrêmes 21,0-70,2 %) des femmes et 50 à 54 % des hommes pour lesquels la recherche bactériologique de *C.trachomatis* est positive sont asymptomatiques.

Chez la femme

L'extension de l'infection aux voies génitales hautes se manifeste par une atteinte inflammatoire pelvienne (AIP), une endométrite, ou une salpingite, qui est le principal facteur de gravité. La fréquence des salpingites liées à *C.trachomatis* est mal connue car les études n'individualisent pas les formes chroniques des séquelles post-infectieuses (atteintes inflammatoires pelviennes chroniques, grossesses extra-utérines, stérilité tubaire). Les données disponibles ne permettent pas de savoir si le risque de complications à long terme au niveau de l'appareil génital diffère selon que les personnes ont une infection génitale basse asymptomatique ou non. Il serait intéressant de disposer de façon systématique de la recherche étiologique de *C.trachomatis* chez les couples stériles.

Chez l'homme

Les infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* donnent lieu à une urétrite le plus souvent paucisymptomatique. Une épидидymite peut faire suite à l'urétrite qui, lorsqu'elle passe à la chronicité, est responsable d'une oligo-asthénospermie par fibrose progressive. Cependant les données sur le retentissement des infections sur la fertilité masculine sont en 2002 peu nombreuses et controversées.

Traitement

Chez la femme, la guérison bactériologique ne permet pas d'affirmer la guérison anatomique et fonctionnelle car des lésions (tubaires ou pelviennes) irréversibles peuvent s'être constituées et perdurer après la disparition des chlamydiae. Si on définit la guérison comme l'absence de complications à long terme, le pourcentage de guérisons est méconnu du fait de l'absence de critère biologique prédictif fiable.

Le traitement des infections uro-génitales à *C.trachomatis* a été défini par des recommandations internationales et une conférence de consensus française. En l'absence de complications, le traitement de première intention d'un patient chez qui une infection uro-génitale basse à *C.trachomatis* a été identifiée, et de sa (son) partenaire, est l'azithromycine monodose efficace dans 95 % des cas ou les cyclines pendant 1 semaine (il appartient au patient d'informer sa (son) partenaire et de l'inciter à se faire traiter). La démarche diagnostique de recherche d'une infection haute ainsi que la prise en charge thérapeutique des complications ne semblent pas standardisées en France. Il est nécessaire de mettre en place un référentiel à l'usage des professionnels de santé pour le traitement et la prise en charge à long terme des femmes infectées par *C.trachomatis*.

Tests biologiques

Le diagnostic des infections uro-génitales à *C.trachomatis* fait appel à deux types de méthodes : 1) le diagnostic direct qui repose soit sur la mise en évidence des corps bactériens après culture cellulaire, soit sur celle des antigènes bactériens, soit sur la détection du génome bactérien par biologie moléculaire ; 2) le diagnostic indirect sérologique qui permet la mise en évidence d'anticorps circulants. Cependant, le manque de marqueurs sérologiques d'infection aiguë ou chronique et les réactions croisées avec *C.pneumoniae* rendent son utilisation inappropriée dans le cadre d'un dépistage.

Biologie moléculaire

Elle rend possible la détection de *C.trachomatis* dans tous les prélèvements (sperme, urines, prélèvements vulvaire ou vaginal), en particulier ceux qui sont inadaptés à la culture cellulaire. Différentes techniques de détection des acides nucléiques ont été développées : hybridation moléculaire et techniques d'amplification génique *in vitro* de type PCR, LCR, TMA ou SDA. Ces dernières permettent, en produisant un nombre très élevé de séquences nucléiques identiques, d'améliorer la sensibilité des tests. Elles ne requièrent pas la viabilité des bactéries.

Performance de la biologie moléculaire

La revue de la littérature clinique montre une supériorité des tests par amplification génique *in vitro* par rapport à la culture cellulaire, aux méthodes immuno-enzymatiques et à l'hybridation moléculaire, sur les prélèvements endocervicaux chez les femmes et les prélèvements urétraux chez les hommes, tout en gardant une spécificité élevée du même ordre que celle de la culture cellulaire. Les méthodes par amplification génique *in vitro* présentent en outre des performances satisfaisantes sur les urines et les prélèvements vaginaux.

Contraintes et limites de la biologie moléculaire

Les contraintes de la biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro* concernent les règles de bonnes pratiques de laboratoire spécifiques à cette technique, qui vont nécessiter un agencement particulier des laboratoires et une formation spécifique du personnel. Elles ont pour but de limiter les contaminations des échantillons pouvant donner lieu à des faux positifs.

Pour vérifier l'éradication des chlamydiae des voies uro-génitales basses, il faut respecter un délai, étant donné que les acides nucléiques des chlamydiae peuvent subsister jusqu'à 3 semaines après un traitement antibiotique adéquat.

Les différents fabricants proposant ces techniques fournissent leur propre matériel de prélèvement avec des milieux de transport spécifiques non interchangeables. Ces techniques ont été validées par les industriels seulement sur les échantillons prélevés au niveau de l'endocol, l'urètre et les urines.

Rapport coût/efficacité de la biologie moléculaire

Les études étrangères révèlent que les tests par amplification génique *in vitro* ont un rapport coût/efficacité favorable comparé à la culture cellulaire et aux autres méthodes de détection. En outre, ces tests possèdent l'avantage de pouvoir être réalisés sur des échantillons urinaires qui rendent les prélèvements moins contraignants pour les patients redoutant l'examen gynécologique ou le prélèvement urétral. Chez la femme, une autre alternative pourrait être le prélèvement autovaginal dont la pertinence d'utilisation en France reste à évaluer.

Conclusion

Les infections uro-génitales à *C.trachomatis* sont asymptomatiques chez environ un(e) patient(e) sur deux et peuvent, chez la femme, être responsables de complications sévères (salpingite, atteinte inflammatoire pelvienne chronique, grossesse extra-utérine et stérilité tubaire). Les classes d'âge pour lesquelles la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* est la plus élevée correspondent aux âges où l'activité sexuelle est la plus importante (< 30 ans). Les données épidémiologiques rapportées dans les études longitudinales montrent que la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* serait en légère augmentation depuis 1997. Les traitements antibiotiques utilisés en 2002 ont une efficacité démontrée pour éradiquer la bactérie des voies uro-génitales basses mais des lésions génitales peuvent perdurer après traitement.

Les tests de biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro* ont démontré leur intérêt dans la détection des infections à *C.trachomatis*. Ils ont une spécificité élevée, du même ordre que la culture cellulaire, une sensibilité supérieure à la culture cellulaire et aux méthodes immuno-enzymatiques lors de prélèvements endocervicaux chez la femme et urétraux chez l'homme et une sensibilité satisfaisante dans les urines et les prélèvements vaginaux. Les contrôles de qualité ont mis en évidence l'importance du respect des bonnes pratiques de laboratoire pour garantir des résultats fiables. Toutefois, il existerait, d'après les membres du groupe de travail, une inadéquation entre la prise en charge de ces analyses par l'assurance maladie et les coûts réels de réalisation de ces actes. Cette inadéquation, si elle est réelle, pourrait être contre-incitative pour les laboratoires et constituer un obstacle au développement du diagnostic des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* par biologie moléculaire. Une étude comparant les coûts réels de ces actes en laboratoire à la cotation à la NABM s'avère nécessaire pour vérifier cette inadéquation.

ARGUMENTAIRE ET METHODE DE TRAVAIL

I. INTRODUCTION

Chlamydia trachomatis (*C.trachomatis*) est une bactérie pathogène de transmission exclusivement sexuelle touchant les hommes et les femmes. Des infections du nouveau-né à type de pneumonie ou de conjonctivite peuvent être observées, l'enfant étant contaminé lors de son passage dans la filière génitale au moment de l'accouchement. Souvent asymptomatique, l'infection uro-génitale à *C.trachomatis* est cause de morbidité, notamment chez la femme où elle peut conduire à une atteinte inflammatoire pelvienne chronique et être à l'origine de complications (salpingite, stérilité tubaire, grossesse ectopique).

En France, les données chiffrées sur la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* ou sur la fréquence des complications sont parcellaires et correspondent à des populations ciblées. De plus, la variabilité de la période d'incubation et l'existence de formes latentes et/ou de récurrences ne permettent pas toujours de dater précisément la contamination. Les données publiées permettent d'estimer la prévalence de l'infection en France entre 3,7 et 7,1 % dans la population féminine consultant dans des centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) ou des centres de planification et d'éducation familiale (CPEF), avec un maximum dans la tranche d'âge 15-25 ans. Les données internationales récentes portant sur les 5 dernières années montrent que la prévalence varie en fonction de la population étudiée (population à risque ou population générale) et a été évaluée entre 1,2 et 14,6 %.

II. SAISINE

L'ANAES a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) pour analyser les données épidémiologiques récentes, faire un état des lieux sur les connaissances concernant la physiopathologie, l'histoire naturelle de l'infection et son traitement, et évaluer, en 2002, la place respective des différents tests biologiques disponibles pour la détection des infections uro-génitales à *C.trachomatis*. En particulier, l'apport des techniques utilisant l'amplification génique *in vitro* a été évalué à partir des données disponibles en termes de performance, d'assurance qualité et de coût.

III. OBJECTIFS DU RAPPORT

L'objectif du rapport « Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* » est d'évaluer la place potentielle des techniques de biologie moléculaire dans la recherche d'une infection uro-génitale à *C.trachomatis*.

Après avoir présenté les aspects cliniques et économiques de l'infection, un certain nombre de questions techniques ont été discutées :

- Quelle est l'efficacité des tests par amplification génique *in vitro* en termes de sensibilité, de spécificité et de valeurs prédictives ?

- Quel mode de prélèvement doit être privilégié pour optimiser la valeur prédictive positive de ces tests ?
- Quelle est la place des tests de biologie moléculaire par rapport aux techniques immuno-enzymatiques, à l'immunofluorescence ou à la culture cellulaire ?
- Quel est le rapport coût-efficacité (rapport du coût à la performance diagnostique) des tests par amplification génique *in vitro* par rapport aux techniques plus anciennes ?
- Quelles sont les pratiques professionnelles françaises en 2002 en ce qui concerne la détection des infections à *C.trachomatis* ?

IV. METHODE GENERALE DE TRAVAIL

IV.1. Introduction

La méthode de travail de l'ANAES se fonde sur l'analyse de la littérature et sur des entretiens avec un groupe de travail (comprenant 14 membres), ainsi que sur l'analyse critique d'un groupe de lecture (comprenant 42 membres), en complément du groupe de travail.

- Dans un premier temps, les principales sociétés savantes concernées par le sujet ont été consultées afin qu'elles proposent des experts susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les membres de chacun des groupes ont été sélectionnés de façon à réunir des professionnels de santé de diverses compétences : biologistes, dermatologues, économistes, épidémiologistes et gynécologues, ayant un mode d'exercice public ou privé.
- Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un document de travail exposant la problématique, la méthodologie et les résultats de l'analyse des études publiées a été rédigé. Ce document a été discuté lors de trois réunions par les membres du groupe de travail. Le groupe de lecture a été consulté par courrier et a donné un avis sur le document à l'issue de la deuxième réunion de travail.

IV.2. Stratégie de la recherche documentaire

Pour les parties clinique et économique, une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library* pour la période 1995-2001 à l'exception des recommandations et méta-analyses (1990-2001)¹. La stratégie de recherche documentaire est détaillée dans les tableaux présentés en annexe 1. La revue des références citées dans les articles sélectionnés a permis d'identifier des articles non récupérés lors de l'interrogation des différentes sources (articles publiés entre 1980 et 1990). La littérature « grise », c'est-à-dire non indexée dans les banques de données informatisées, a été systématiquement recherchée par contact auprès des membres du groupe de travail ou de lecture, par Internet, auprès des fournisseurs de réactifs pour les trousseaux diagnostiques. Les sommaires de revues spécialisées portant sur le sujet

¹ La recherche documentaire a été réalisée de façon commune pour les deux documents publiés par l'ANAES : « Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales à *C.trachomatis* » et « Évaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* en France ». La stratégie présentée en annexe correspond à l'ensemble de la recherche.

ont été systématiquement consultés et les membres du groupe de travail ont transmis les articles et données complémentaires qu'il leur semblait nécessaire d'ajouter à l'analyse.

IV.3. Analyse générale de la littérature

La littérature sur les infections uro-génitales à *C.trachomatis* (tous sujets confondus) est abondante. À titre d'exemple le *tableau 1* présente l'évolution, en termes de volume de publications, de la littérature sur le sujet sur les périodes 1990-1995 et 1996-2001.

- Conformément à la méthode d'analyse de la littérature élaborée par l'ANAES « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » (1), les articles identifiés par la recherche documentaire ont été classés en grandes catégories : revues de synthèse, épidémiologie, physiopathologie, histoire naturelle de la maladie, diagnostic, tests de laboratoire, articles économiques.
- Des grilles de lecture prédéfinies pour chaque type d'article ont permis de réaliser une lecture rapide et homogène des publications et d'évaluer la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents obtenus. Ainsi la recherche documentaire effectuée depuis 1995 a identifié 2 110 références. La lecture des résumés de ces articles a permis de sélectionner 757 références qui ont été analysées plus en détail (*tableau 2*).

Tableau 1. Revues en langue anglaise (base de données MEDLINE).

	1990-1995	1996-2001
Revue de synthèse/recommandations	17	31
Études épidémiologiques	957	778
- Infections uro-génitales	770	656
- Infertilité	73	48
- Grossesses extra-utérines	14	9
Tests de laboratoire		
- Biologie moléculaire	204	377
- Immuno-enzymologie	184	110
- Culture cellulaire	596	519
Études économiques	288	427

Tableau 2. Analyse qualitative des 757 références sélectionnées.

< 1991	1,4 %
1991 à 1995	11,7 %
1996 à 2000	77,4 %
> 2000	9,5 %
Revue de la littérature	8,5 %
Recommandations	2,8 %
Méthodologie	4,1 %
Histoire de la maladie	9,4 %
Épidémiologie	8,8 %
Méthodes de prélèvement	5,3 %
Tests diagnostiques	42,0 %
Programmes de dépistage	19,1 %

V. PLAN DU RAPPORT

Le rapport « Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* » présenté ci-après sera divisé en 3 parties :

- une analyse des données épidémiologiques publiées depuis 1990 et des facteurs de risque d'infection uro-génitale à *C.trachomatis* ;
- une partie clinique sur la physiopathologie, l'histoire naturelle, le traitement des infections uro-génitales à *C.trachomatis* et leur impact socio-économique ;
- une partie technique, dans laquelle les performances des tests de biologie moléculaire seront évaluées et comparées aux techniques dites non génomiques classiquement utilisées pour la détection biologique d'une infection uro-génitale à *C.trachomatis*. Le rapport coût/efficacité de ces techniques y sera également étudié et un état des pratiques françaises de prescription et de réalisation des tests sera présenté.

ABREVIATIONS

ADN	acide désoxyribonucléique
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AIP	atteinte inflammatoire pelvienne
AMM	autorisation de mise sur le marché
ATP	adénosine triphosphate
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
<i>C.trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
CPEF	centre de planification et d'éducation familiale
CE	corps élémentaire
CEI	corps élémentaire infectieux
CI	corps intermédiaire
CR	corps réticulé
CDAG	centre de dépistage anonyme et gratuit
DAV	dispensaire antivénérien
DGS	Direction générale de la santé
EIA	<i>enzyme immunoassay</i>
FIV	fécondation <i>in vitro</i>
GEU	grossesse extra-utérine
HSP	<i>heat shock protein</i>
IST	infection sexuellement transmissible
LCR	<i>ligase chain reaction</i>
LPS	lipopolysaccharide
OMS	Organisation mondiale de la santé
NABM	nomenclature des actes de biologie médicale
NGAP	nomenclature générale des actes professionnels
<i>Omp1</i>	gène de la protéine majeure de membrane externe
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PMME	protéine majeure de membrane externe
PMSI	programme de médicalisation des systèmes d'information
SDA	<i>strand displacement amplification</i>
TMA	<i>transcription mediated amplification</i>

ÉPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS URO-GENITALES A *C.TRACHOMATIS*

I. PREREQUIS

La prévalence des infections à *C.trachomatis* représente le nombre total de cas observés dans une population donnée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens. L'incidence est difficile à estimer en raison du caractère souvent asymptomatique et de la longue durée du portage des chlamydiae. La comparaison des taux d'incidence à plusieurs années d'intervalle peut être non valide étant donné que le nombre de cas diagnostiqués avant les techniques d'amplification génique *in vitro* pouvait être sous-estimé. De ce fait l'interprétation des études épidémiologiques concernant les infections uro-génitales à *C.trachomatis* est délicate. La diversité des systèmes de surveillance et des lieux de consultation, leur caractère non exhaustif et non représentatif, l'hétérogénéité des populations testées et des tests diagnostiques utilisés viennent renforcer ces difficultés.

La prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* est très variable en fonction des pays et des populations étudiées. Une revue de la littérature publiée en 1998 (2) l'a estimée comprise entre 1,3 et 25 % en fonction du pays et de la population étudiée (tableau 3). Cependant les études incluses utilisaient différents types de tests biologiques (culture, EIA, IFD, biologie moléculaire, etc.) et concernaient des populations ou un mode de recrutement très variés.

Tableau 3. Prévalence des infections à *C.trachomatis* (données internationales).

Nbre d'études	Population	Lieu	Prévalence (%)
4	Femmes consultant pour une IVG	Europe	5,4-12,0
6	Hommes et femmes, au moment du service militaire	Autriche, Danemark Norvège, Suède, USA	6,0-12,2 (Suède 1,3)
9	Femmes, lycéennes ou étudiantes, asympt. ou non, consultant dans un centre de santé	USA	3,5-25,0
4	Femmes enceintes	USA, Allemagne, Autriche	2,0-13,0
7	Femmes consultant un CPEF	Suède, USA	5,6-10,4

D'après Henry-Suchet (2). USA = Etats-Unis.

II. PROBLEMES METHODOLOGIQUES DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Différents éléments peuvent modifier les données épidémiologiques observées.

- La diffusion de techniques de laboratoire de plus en plus performantes entraîne une augmentation artificielle du nombre de cas détectés et donc une augmentation artificielle de l'incidence et de la prévalence. Une étude américaine a ainsi observé au sein d'une population de femmes consultant un CPEF une augmentation de prévalence de 21 à 46 % après mise en œuvre de techniques plus sensibles que les techniques utilisées antérieurement (3).

- Les performances respectives des techniques de dépistage utilisées peuvent influencer sur le degré de l'association entre la maladie et un facteur de risque donné. En particulier, une baisse de la spécificité de la technique utilisée peut conduire à une sous-estimation de l'association d'un facteur de risque donné avec la maladie étudiée (4).
- Les caractéristiques des populations testées peuvent influencer sur l'amplitude des variations observées. Il faut donc analyser les études en fonction du type de population étudiée (consultation de médecine générale ou de gynécologie, population fréquentant un CPEF, un CDAG, un DAV) et tenir compte du critère d'âge. Dans les études longitudinales, il faut tenir compte des variations de population et de techniques de laboratoire utilisées à plusieurs années d'intervalle.
- L'analyse des données épidémiologiques doit tenir compte du type d'études réalisées : dépistage systématique, éventuellement ciblé sur des critères, études ponctuelles sur des populations particulières, réseaux de surveillance, réseaux de laboratoires, enquêtes transversales répétées. Par exemple, en ce qui concerne les dépistages opportunistes basés sur le volontariat, le fait de consulter un médecin dépend de la présence ou non de symptômes, de l'importance que le patient leur accorde, des possibilités d'accès aux soins. Les données recueillies par les systèmes sentinelles de laboratoires ne concernent que les cas qui ont fait l'objet d'une prescription d'examen microbiologique. Et pour celles obtenues auprès de systèmes sentinelles de praticiens, la qualité du recueil et de la notification des cas dépend de la motivation et du degré d'adhésion du praticien.
- Il est difficile de comparer la prévalence à plusieurs années d'intervalle car la composition de la population étudiée, ainsi que la population médicale, mais aussi les méthodes microbiologiques utilisées ont changé entre-temps, ce qui peut influencer sur les résultats observés.

Les études de qualité méthodologique médiocre (petits échantillons, descriptif de la population imprécis, échantillonnage non aléatoire, tests biologiques variés) n'ont pas été retenues. Cependant, en l'absence d'autres données disponibles, les études publiées sous forme d'abstract dans des congrès ont parfois été retenues, bien que n'ayant pas donné lieu par la suite à des publications, lorsque leur qualité méthodologique semblait correcte.

III. PREVALENCE EN FONCTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE

III.1. Descriptif général des études

Cinquante-quatre études épidémiologiques sur la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* publiées après 1990 ont été identifiées par la recherche documentaire et sélectionnées. Un résumé des caractéristiques de la population incluse dans ces études est présenté dans le *tableau 4*. Le détail de ces études est présenté en annexe 2. Trente-quatre études concernaient des populations présumées asymptomatiques² (21 chez la femme, 13 chez l'homme) et 20 études concernaient des

² Est considéré comme asymptomatique tout sujet n'ayant aucune plainte fonctionnelle (exemple chez la femme : dysurie, leucorrhée, douleurs pelviennes) et aucun signe clinique pathognomonique d'une infection uro-génitale à l'examen (exemple chez la femme : ectropion inflammatoire saignant au contact, leucorrhées, douleurs au toucher vaginal).

populations considérées comme symptomatiques (9 chez la femme et 11 chez l'homme).

- Peu d'études concernaient des populations générales (5 études sur 27 étaient effectuées auprès de médecins généralistes ou gynécologues), et 44 % des études étaient réalisées dans des populations ciblées : consultation IST (5 études), CPEF (6 études).
- Le nombre de sujets inclus était compris entre 127 et 25 013, avec 4 études ayant inclus plus de 10 000 sujets.
- Dix-sept études étaient nord-américaines, 30 étaient européennes dont 7 françaises.

Tableau 4. Descriptif des études épidémiologiques en fonction de la symptomatologie.

Descriptif des études	Caractéristiques	% d'études
Nombre de sujets	100-500	31
	500-1 000	17
	1 000-3 000	37
	3 000-5 000	2
	> 5 000	13
Lieu de recrutement des sujets*	Militaires	7
	CPEF	9
	Lycéens, étudiants	9
	Centre de santé, consultation généraliste	11
	Divers	13
	Consult. MST ou assimilée	42
Prévalence de l'infection uro-génitale à <i>C.trachomatis</i> [#]	< 3 %	20
	3-10 %	47
	10-20 %	26
	> 20 %	7

Nbre total d'études = 47 ; Consult. = consultation ; CPEF = centre de planification et d'éducation familiale ; MST = maladie sexuellement transmissible.

III.2. Prévalence dans les populations asymptomatiques

La valeur médiane de la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* dans des populations considérées comme asymptomatiques (les études concernant les populations marginalisées (5) ou des consultations IST (6,7) ont été exclues) a été estimée lors d'études réalisées au cours de ces 5 dernières années (1996-2001).

— Femmes

Chez les femmes considérées comme étant asymptomatiques, la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* était inférieure à 5 % dans 21 études, comprise entre 5 et 10 % dans 5 études et supérieure à 13,8 % dans 1 étude. La valeur médiane de la prévalence des études les plus récentes (1995-2001, n = 11) est estimée à 3,4 % (extrêmes : 0,8-9,1 %).

— Hommes

Chez les hommes asymptomatiques, la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* était inférieure à 5 % dans 11 études, comprise entre 5 et 10 % dans 2 études. La valeur médiane de la prévalence des études les plus récentes (1995-2001, n = 9) est estimée à 3,2 % (extrêmes : 0,5-7,2 %).

III.3. Prévalence dans les populations symptomatiques

— Femmes

Chez les femmes consultant pour suspicion d'IST, la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* était plus élevée que celle observée dans les populations de femmes asymptomatiques. La valeur médiane de la prévalence des études les plus récentes (1995-2001, n = 5) est estimée à 10,2 % (extrêmes : 3,1 et 25,6 %).

— Hommes

Chez les hommes consultant pour suspicion d'IST, la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* était plus élevée que celle observée dans les populations d'hommes asymptomatiques. La valeur médiane de la prévalence des études les plus récentes (1995-2001, n = 5) est estimée à 14,6 % (extrêmes : 10,3 et 25,1 %).

IV. PREVALENCE EN FONCTION DE L'AGE

Trente-trois études publiées entre 1991 et 2002 ont été identifiées par la recherche documentaire. Sept études étaient nord-américaines, 26 étaient européennes, dont 8 françaises. Les populations concernées par ces études étaient très variables, ainsi que leur lieu de recrutement (consultation MST ou assimilée, consultation généraliste), et la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* variait entre 0 et 56,5 %.

Ces études épidémiologiques ont étudié la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* par classe d'âge dans des populations d'hommes et de femmes dans des lieux de consultation très variables. Le détail de ces études est présenté en annexe 3.

La prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis*, évaluée dans les études épidémiologiques postérieures à 1995, est maximale pour la classe d'âge 15-25 ans chez la femme et 15-34 ans chez l'homme. Cependant si on étudie la distribution des identifications positives par âge on observe que la classe d'âge la plus représentée est la classe 20-29 ans (*tableau 5*).

Ce décalage entre distribution de la prévalence par classe d'âge et distribution du nombre de tests positifs à *C.trachomatis* a été rapporté par Ostergaard (8) dans une étude danoise réalisée sur une population de 11 423 femmes symptomatiques et asymptomatiques. Il peut s'expliquer par la sous-représentation des sujets âgés de moins de 20 ans (les populations jeunes consultent peu), et/ou par le fait que la classe d'âge sexuellement active la plus nombreuse est celle des 20-30 ans.

Les données publiées actuelles ne permettent pas de savoir si la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* est différente entre les populations jeunes qui consultent et celles du même âge qui n'ont pas accès au système de soins (quel que soit le motif de non-consultation).

Tableau 5. Distribution par classe d'âge en pourcentage des identifications positives pour

C.trachomatis.

Population Classe d'âge	CAREPS-ORS 1984-85 ^{\$}	IST Rhône 1988-89 [¥]	RENACHLA	
			1997 ^{\$}	2000 [€]
< 20 ans	5,6	6,8	11,7	11,8
20-29 ans	51,3	53,7	46,9	52,3
30-39 ans	26,2	23,7	26,9	24,3
40-49 ans	11,7	10,5	10,3	7,6
≥ 50 ans	5,2	2,6	4,2	4,0
NP	-	2,6	-	-

Référence des études : (\$) = (9) ; (¥) = (10) ; (§) = (11) ; (€) = (12).

V. ETUDES DE PREVALENCE LONGITUDINALES PAR PAYS

Les données épidémiologiques longitudinales émanent d'études ponctuelles (n = 5), de programmes nationaux de déclaration obligatoire (n = 4 études), ou de réseaux de laboratoires. Le détail de ces études est présenté en annexe 4 et dans le *tableau 6*.

Elles concernent des sujets présumés asymptomatiques, ont inclus entre 600 et 29 730 sujets (hommes et/ou femmes) et ont eu une durée de suivi de 3 à 5 ans.

V.1. Amérique du Nord et Australie

Alors que les données des études épidémiologiques transversales répétées montraient que la prévalence globale tendait à diminuer depuis les 10 dernières années, depuis 1998 une légère recrudescence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* a été observée.

- Au Canada la déclaration obligatoire des infections uro-génitales a été instituée depuis 1992 (13). Le taux de chlamydioses pour 100 000 habitants est passé de 172 en 1991, à 152 en 1993, 127 en 1995 et 113 en 1997. Depuis 1998 une augmentation progressive du nombre de cas déclarés a été observée, passant de 129 pour 100 000 habitants en 1998, à 161 en 2001 (14).
- En Australie (15), une diminution de la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* chez la femme a également été observée entre 1990 et 1994. Cependant, en 2000 on observait une augmentation importante par rapport à 1994 : 3,5 *versus* 1,8 % chez les femmes, et 6,6 *versus* 2,1 % chez les hommes (16).
- Aux Etats-Unis, la déclaration des infections uro-génitales à *C.trachomatis* aux *Centers for Disease Control* (CDC) est devenue obligatoire pour l'ensemble des 50 Etats (17). Le taux d'identifications positives³ a augmenté de 50,8 pour 100 000 en 1984 à 182,2 en 1995 (augmentation qui s'est stabilisée entre 1991 et 1996) et 404,0 en 2000 (18,19).

V.2. Europe

Une diminution des infections uro-génitales à *C.trachomatis* était observée en Italie, aux Pays-Bas et en Bulgarie, mais aucune donnée récente postérieure à 1995 n'a été publiée. La Suède, l'Écosse et l'Angleterre, pays qui ont mis en place un système de surveillance et de notification annuelle des chlamydioses, rapportent que depuis 1996

³ Nombre de tests biologiques d'identification directe de *C.trachomatis* positifs.

la tendance serait en train de s'inverser et que la prévalence augmenterait. Il est difficile d'individualiser l'effet conjoint des programmes de dépistage ponctuels et l'utilisation croissante des tests de biologie moléculaire, tous deux facteurs concourant à augmenter le nombre d'infections uro-génitales à *C.trachomatis* identifiées.

- En Suède, un programme de dépistage a été mis en place depuis le début des années 80. Le nombre d'infections observées (nombre de tests positifs) rapporté par les laboratoires (*Voluntary Laboratory Report*) diminuait progressivement d'environ 20 % entre 1983 et 1993 (20-22) pour se stabiliser entre 4,1 et 4,6 %. Depuis 1996 une augmentation du nombre de tests biologiques positifs pour *C.trachomatis* a été observée, passant de 4,6 % en 1996 à 5,4 % en 1999 et 6,4 % en 2001 (21,22). Cette augmentation concernait les femmes âgées de 15-19 ans et les hommes âgés de 15-24 et de 30-34 ans.
- En Écosse les données épidémiologiques proviennent de 2 sources : les cliniques pour les maladies de l'appareil génito-urinaire, les laboratoires publics qui déclarent leurs diagnostics au *Scottish Center for Infection and Environmental Health* (SCIEH). À partir de 1992 une diminution régulière des cas de chlamydioses était rapportée, mais depuis 1995 on observe une augmentation progressive des cas de chlamydioses (23).
- En Angleterre et au Pays de Galles, les données épidémiologiques proviennent de 2 sources : les rapports statistiques des cliniques génito-urinaires, les déclarations d'IST faites par les laboratoires de microbiologie auprès du *Communicable Disease Surveillance Center* (CDSC) (24). Des valeurs d'incidence relativement stables étaient observées entre 1989 et 1994, comprises entre 300 et 400 cas pour 100 000 habitants chez les 16-19 ans et les 20-24 ans (25).
- En Finlande où un réseau sentinelle de cliniciens a été mis en place en 1995, le nombre d'infections diagnostiquées a légèrement augmenté, passant de 151 à 156 cas pour 100 000 personnes en 1997 (26).
- Aucune étude épidémiologique française transversale récente réalisée chez le praticien n'a été publiée. Les seules données transversales proviennent des réseaux de laboratoires (voir ci-dessous).

VI. DONNEES DE LABORATOIRES

L'interprétation des données fournies par les réseaux de laboratoires est rendue difficile par le fait que les nombres de tests positifs à *C.trachomatis* ne sont pas directement assimilables à la prévalence. En effet, il s'agit d'un système de notification continue de prescription de tests biologiques de recherche de *C.trachomatis* et non d'un dépistage systématique.

- Dans les réseaux de laboratoires, aux États-Unis, au Danemark et en Norvège, le nombre d'identifications positives était, comme la prévalence, en diminution entre 1986 et 1995.
- Une étude rétrospective française effectuée sur un échantillon de laboratoires tirés au sort avait permis d'estimer le nombre de chlamydioses à 120 000 cas en 1991 (27). En 1996 ce nombre était de 21 271 cas (pourcentage d'identification de 2,8 %), soit une diminution de 61 % du nombre de cas identifiés (28).
- Le réseau français RENACHLA (réseau national des chlamydioses) a publié des données postérieures à 1995 (*tableau 6*). Ce réseau national de surveillance des infections uro-génitales à *C.trachomatis*, constitué de laboratoires d'analyses biologiques publics et privés, a été mis en place en 1989 (11). Les données de ce

réseau montraient que le nombre d'identifications positives diminuait entre 1990 et 1996 (29) mais qu'il avait légèrement augmenté entre 1996 et 2000 (12). Ces modifications n'étaient pas expliquées par la variation d'activité globale des laboratoires inclus dans le réseau, ni par la modification des techniques d'identification, ni par la diminution du nombre de laboratoires participant au réseau (97 en 1997 et 94 en 2000). On ne peut exclure que la variation du nombre d'identifications positives soit le reflet d'une modification des caractéristiques des populations examinées par les laboratoires participants plutôt qu'une modification réelle des taux d'incidence.

Tableau 6. Évolution au cours des années du pourcentage de tests positifs pour *C.trachomatis*.

Pays, date de publication, réf.	1986	1988	1990	1992	1993	1994	1995	1996	2000
France, 2002 *	-	-	H 7,0 F 3,9	H 6,9 F 4,2	H 5,4 F 3,1	H 5,0 F 3,0	H 4,7 F 2,6	H 4,2 F 2,3	H 4,4 F 2,5
Danemark, 1996 (30)	-	-	-	5,6	5,3	4,9	4,8	-	-
Norvège, 1996 (31)	10,2	7,4	4,9	4,3	4,1	4,2	4,4	-	-
USA, 1997 (18)	-	9,8	-	-	-	-	3,3	-	-

(*) Données fournies par un expert membre du réseau RENACHLA ; H : hommes ; F : femmes ; USA = États-Unis.

VII. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES FRANÇAISES

Les données épidémiologiques françaises sont basées sur des études ponctuelles de dépistage systématique, sur des populations ciblées, ou sur des données recueillies par des praticiens ou des laboratoires sentinelles. Elles ne permettent donc pas de connaître la prévalence en population générale des infections uro-génitales en France. Certaines de ces études sont détaillées en annexe 2 ou 3.

- Les premières enquêtes épidémiologiques généralisées à plusieurs régions ou à un département ont été réalisées en France entre 1984 et 1989 (9,10,32). L'enquête CAREPS-ORS concernait 3 zones géographiques de la région Rhône-Alpes (agglomération de grande taille, agglomération de taille moyenne, région rurale) (9). L'enquête COURLY concernait la communauté urbaine de Lyon (32) et l'enquête IST Rhône couvrait l'ensemble du département (10). Ces enquêtes ont été réalisées auprès de praticiens (spécialistes et généralistes) qui devaient rapporter toute IST diagnostiquée dans le cadre de leur pratique pendant 1 an. Ces enquêtes sont anciennes (< 1990) et les IST signalées étaient faites sur la base de critères laissés au libre arbitre du médecin participant. L'incidence observée des infections uro-génitales à *C.trachomatis* diagnostiquées variait de 155 à 414 sujets pour 100 000 habitants par an.
- Une enquête rétrospective a été réalisée par l'INVS auprès de 456 laboratoires hospitaliers et 800 laboratoires privés (sélectionnés par tirage au sort) au cours de l'année 1997 (28). Cette étude a permis d'estimer le pourcentage de positivité chez les sujets prélevés pour suspicion d'infection à *C.trachomatis*. Il ne s'agit pas d'une recherche systématique sur la totalité d'une population ; en particulier cette étude n'évalue pas le nombre de chlamydioses uro-génitales asymptomatiques. Le nombre d'identifications positives était de 2,8 % pour *C.trachomatis* avec une répartition hommes/femmes de 1/5,76. Ceci peut s'expliquer par le fait que les femmes consulteraient davantage que les hommes en France. Si on rapporte le

nombre de cas à l'ensemble de la population française, l'incidence de l'infection à *C.trachomatis* était estimé à 37,3/100 000 habitants par an.

- Une étude départementale récente a été réalisée dans le Val-de-Marne (incluant 24 CPEF) au cours de l'année 1999 (33). Cette étude est une enquête ponctuelle de la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* dans la population fréquentant les CPEF. Dans ces centres les femmes consultaient pour divers motifs, parfois pour une suspicion d'IST, et la présence ou l'absence d'une symptomatologie clinique ou fonctionnelle étaient systématiquement précisées. Il a été décidé de scinder les populations en deux sous-groupes : 1) les femmes n'évoquant pas dans leur motif de consultation une plainte fonctionnelle uro-génitale et ne présentant aucun signe clinique (demande de contraception, grossesse en cours ou suspectée, examen de routine), présumées asymptomatiques (n= 777) ; 2) les autres femmes présentant des signes cliniques et/ou fonctionnels (n= 246). La prévalence était de 6,2 % chez les femmes âgées de moins de 30 ans considérées comme asymptomatiques et de 10,6 % chez les femmes symptomatiques.
- Une recherche systématique de *C.trachomatis* a été réalisée de juin 1999 à juin 2001 (34) auprès de 1 026 femmes âgées de moins de 30 ans consultant soit pour IVG (40 %), soit pour demande de contraception (60 %). L'identification de *C.trachomatis* dans les urines par un test de biologie moléculaire a permis d'évaluer la prévalence de l'infection dans cette population à 3,4 %.

VIII. CONCLUSION

Les infections uro-génitales à *C.trachomatis* peuvent être asymptomatiques chez les hommes comme chez les femmes. Les données publiées montrent que la prévalence des chlamydioses dans la population générale est difficile à connaître car les données sont multicentriques et leur notification n'est pas standardisée, en particulier en France. Dans les populations symptomatiques d'une infection uro-génitale, la prévalence rapportée dans les études les plus récentes (réalisées au cours de ces 5 dernières années) a une valeur médiane de 10,2 % chez la femme et de 14,6 % chez l'homme. Dans les populations d'hommes et de femmes asymptomatiques la valeur médiane de la prévalence est respectivement de 3,2 et 3,4 %. Les classes d'âge pour lesquelles la prévalence est la plus élevée correspondent aux âges où l'activité sexuelle est la plus importante (< 30 ans). Les données épidémiologiques rapportées dans les études longitudinales internationales montrent que la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* a fortement diminué depuis les années 80. Cependant depuis 1996, on assiste à une légère recrudescence du nombre de ces infections. En France aucune étude épidémiologique transversale n'a été identifiée par la recherche documentaire, à l'exception des données du réseau RENACHLA qui sont en concordance avec les données internationales.

DONNEES CLINIQUES ET ECONOMIQUES SUR LES INFECTIONS URO-GENITALES A *C. TRACHOMATIS*

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Le texte ci-dessous a paru utile à la compréhension des données et discussions concernant la recherche d'une infection uro-génitale à C.trachomatis. Il n'a pas été rédigé après analyse de la littérature selon la méthode utilisée par l'ANAES et est basé sur des revues de synthèse françaises ou internationales (35-38).

La présence de *C.trachomatis* dans les voies génitales n'est pas physiologique. Les chlamydiae ne sont pas capables de synthétiser l'adénosine triphosphate (ATP) et dépendent pour se répliquer de l'énergie de la cellule hôte. Au cours de leur cycle infectieux, la bactérie évolue successivement sous deux formes : une forme infectieuse, non répliquative, nommée corps élémentaire (CE) et une forme non infectieuse répliquative appelée corps réticulé (CR). Dans certaines conditions, le cycle de développement de *C.trachomatis* aboutit à des formes aberrantes, morphologiquement et antigéniquement différentes, appelées corps persistants, qui seraient à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique.

Différents sérotypes ou sérovars ont été identifiés (A à L3), qui correspondent à des variations antigéniques de la protéine majeure de la membrane externe (PMME⁴) des CE et CR. Elle participerait au pouvoir infectieux de *C.trachomatis*. Il existe une homologie de séquence de l'ordre de 70 % entre la protéine PMME de *C.trachomatis* et de *C.pneumoniae*. Le trachome est lié aux sérotypes A, B, Ba et C. Les sérotypes D et K ont été mis en évidence dans les infections uro-génitales de l'adulte, la pneumopathie et la conjonctivite à inclusions du nouveau-né. Les sérotypes L1, L2, L2a et L3 sont associés à la lympho-granulomatose vénérienne.

Faisant suite à une infection primaire à *C.trachomatis*, les réponses immunes, cellulaires et humorales ne confèrent qu'une immunité partielle contre les réinfections. L'inflammation observée lors d'une nouvelle infection est plus prononcée que celle observée lors d'une infection primaire. Des infections uro-génitales répétées contribueraient à l'établissement de l'inflammation chronique qui conduit à la stérilité tubaire. Au sein de la structure antigénique de la paroi de *C.trachomatis*, 2 éléments structuraux seraient à la base de cette réponse immunitaire et inflammatoire du tractus génital : la *heat shock* protéine (HSP) et le lipopolysaccharide (LPS). La HSP induirait des médiateurs de l'inflammation et une réaction cellulaire et humorale responsables de phénomènes d'hypersensibilité retardée et d'auto-immunité. Le LPS bactérien induirait une réponse inflammatoire médiée par le complément, et une réaction immunitaire médiée par les lymphokines et les lymphocytes CD4.

⁴ La PMME comporte des domaines constants spécifiques d'espèce et de genre et un domaine variable spécifique de type.

II. HISTOIRE NATURELLE DES INFECTIONS URO-GENITALES A *C.TRACHOMATIS*

Le texte ci-dessous a paru utile à la compréhension des données et discussions concernant la recherche d'une infection uro-génitale à C.trachomatis. Il n'a pas été rédigé après analyse de la littérature selon la méthode utilisée par l'ANAES et est basé sur des revues de synthèse françaises ou internationales (35-39).

II.1. Portage asymptomatique

Chez l'homme comme chez la femme, l'infection peut être asymptomatique, les sujets asymptomatiques constituant un réservoir de transmission. Le pourcentage de sujets asymptomatiques ne peut être estimé qu'à partir d'études de prévalence réalisées au cours de dépistages systématiques et non à partir de données issues d'études réalisées auprès de praticiens. Ces études incluent des patients consultant de manière spontanée ou des réseaux de notifications de cas.

- Les données rapportées dans la littérature montrent que 59,2 % (valeur médiane/extrêmes 21,0-70,2 %) des femmes pour lesquelles la recherche bactériologique de *C.trachomatis* est positive sont asymptomatiques (tableau 7). De même 50 à 54 % des hommes porteurs de *C.trachomatis* sont asymptomatiques (tableau 8).

Tableau 7. Pourcentage de femmes asymptomatiques porteuses de *C.trachomatis*.

Auteur*, date d'étude, réf.	Lieu d'examen, nbre total de sujets inclus dans l'étude	Nbre de sujets asympt. / nbre total de sujets (%)	Prévalence (%)#
Keim, 1992 (40)	- CES, N = 2 303	30/140 (21,0)	6,0
Catterson, 1993 (41)	- Armée, N = 476	476/476 (99)	8,2
Warszawski, 1997 (42)	- Consult. gynéco. N = 1 983	10/16 (62,5)	0,8
Oh, 1997 ^φ (43)	- Consult. pour adolescents, N = 315	33/47 (70,2)	14,9
Mosure, 1997 (44)	- CPEF, adolescents, N = 148 650	14 271/49 367 (29,0)	10,0
Val-de-Marne, 1999 ^φ (33)	- CPEF, N = 1 023	48/73 (65,7)	7,1
Pimenta, 1999 ^φ (45)	- Consult. généraliste, CPEF, autres types de consult. N = 17 745	1 031/1 740 (59,2)	9,8
Williams, 2001 ^φ (46)	- Consult. MST, N = 851	8/26 (30,8)	3,1

(*) premier auteur ; (#) prévalence calculée sur la totalité de la population testée ; Asympt. = asymptomatique ; Consult. = consultation ; CPEF = centre de planification et d'éducation familiale ; CES = centre d'examen de santé ; Gynéco. = gynécologique ; N = Nbre = nombre de sujets ; .⊕ = test biologique d'identification de *C. trachomatis* positif ; (φ) = en l'absence de précision de la date de l'étude, c'est la date de publication qui fait référence.

Une méta-analyse publiée en 2002 ayant inclus 15 études a évalué que seulement 11 % des hommes et 6 % des femmes présentant une infection uro-génitale à *C.trachomatis* avaient des signes fonctionnels et/ou cliniques (47).

Tableau 8. Pourcentage d'hommes asymptomatiques porteurs de *C.trachomatis*.

Auteur*, date de publication, réf.	Lieu d'examen, nbre total de sujets inclus dans l'étude	Nbre de sujets asympt. / Nbre total de sujets (%)	Prévalence (%)#
Dixon, 2002 (48)	- Consult. uro-génitale, N = 2 402	175/350 (50,0)	14,6
Marrazzo, 2000 (6)	- Consult. IST, N = 1 625	80/148 (54,0)	5,5

(*) premier auteur ; (#) prévalence calculée sur la totalité de la population testée ; Asympt. = asymptomatique ; Consult. = consultation ; IST = infection sexuellement transmissible ; N = Nbre = nombre de sujets ; ⊕ = test biologique d'identification de *C. trachomatis* positif.

II.2. Signes cliniques chez la femme

II.2.1. Signes d'appel d'une infection basse

Chez la femme, *C.trachomatis* est responsable d'infections uro-génitales ascendantes. Les signes d'appel des infections uro-génitales basses sont variés et peu spécifiques (tableau 9) : leucorrhée, cervicite, col saignant au contact, dysurie, douleurs pelviennes (49).

Tableau 9. Symptomatologie des infections uro-génitales à *C.trachomatis* chez la femme.

Symptomatologie*	Nom de l'organisme, date de l'étude			
	CAREPS-ORS 1984-85 [#]	RENACHLA 1997 [§]	Val-de-Marne 1999 [¢]	RENACHLA 2000 [¥]
- Infection génitale basse	51	70	34	73
- Suspicion de salpingite	20	6	0	8
- Douleurs pelviennes	5	12	7	18
- Urétrite et/ou infection urinaire	4	15	11	14
- Asymptomatique	20	14	66	21

(*) les résultats sont exprimés en pourcentage du nombre de sujets inclus dans l'étude ; un même sujet pouvant présenter plusieurs symptômes, leur somme n'est pas égale à 100. Références des études : (#) = (9), § = (11); ¢ = (33) ; ¥ = (12).

II.2.2. Infections hautes

L'extension de l'infection aux voies génitales hautes se manifeste par une atteinte inflammatoire pelvienne (AIP) et une salpingite (38), qui peuvent retentir sur la fertilité. La proportion réelle de femmes qui développeront une infection génitale haute est méconnue. La recherche documentaire n'a identifié aucune étude longitudinale récente permettant d'évaluer le pourcentage d'infections uro-génitales à *C.trachomatis* symptomatiques ou asymptomatiques donnant lieu à une salpingite, une atteinte inflammatoire pelvienne, une grossesse ectopique ou une stérilité tubaire.

— *L'atteinte inflammatoire pelvienne*

Les atteintes inflammatoires chroniques (quelle qu'en soit l'étiologie infectieuse) sont à l'origine de douleurs pelviennes chroniques et conduisent à une infertilité tubaire dans 10,8 % des cas (50).

- L'origine chlamyidienne des AIP chroniques a été confirmée grâce aux laparoscopies exploratrices qui étaient pratiquées de manière systématique au cours des années 1970-80. Une revue de synthèse des études publiées entre 1976 et 1992 évalue le nombre d'AIP liées à *C.trachomatis* compris entre 2 et 39 % (51). Le risque d'AIP est d'autant plus élevé que le nombre d'épisodes infectieux est grand (52).
- Aux États-Unis le nombre d'hospitalisations pour AIP des femmes âgées de 15-44 ans a diminué progressivement depuis 1980. En 1988 10,8 % des femmes âgées de 15-44 ans signalaient un antécédent de traitement pour atteinte inflammatoire pelvienne chronique (51).
- En Suède l'incidence des AIP, après avoir atteint un pic d'environ 9 cas pour 1 000 femmes dans les années 70, a chuté à moins de 2 cas pour 1 000 dans les années 90 (53). Neuf pour cent de ces AIP étaient liées à une infection à *C.trachomatis* dans ces mêmes années 90.

— *La salpingite*

- Les salpingites liées à *C.trachomatis* peuvent se présenter sous trois formes : 1) une forme aiguë associant douleurs annexielles, leucorrhées, métrorragies et fièvre ; 2) une forme subaiguë, qui est une forme atténuée se résumant à un ou deux des signes cliniques précédents ; 3) une forme silencieuse chronique révélée lors d'un bilan de stérilité ou lors d'une complication. La fréquence de ces salpingites chroniques est mal connue car les études épidémiologiques ne distinguent pas les formes chroniques des séquelles postinfectieuses. Deux études françaises publiées en 1980 (54) et en 1989 (55) ont identifié *C.trachomatis* (par culture de prélèvements intra-tubaires ou de liquide péritonéal obtenus au cours d'une cœlioscopie) chez 23-50 % des femmes hospitalisées pour salpingite.
- Une étude réalisée à la clinique universitaire de gynécologie-obstétrique de Nancy en 1994-1995 rapporte une baisse de plus de 60 % des hospitalisations pour salpingite (quelle que soit l'étiologie) par rapport à 1989-1990. Les auteurs de l'article suggèrent que la fréquence relative des formes cliniques des salpingites s'est modifiée et que les formes dites « bruyantes » ont laissé la place à des formes pauci ou asymptomatiques qui représenteraient 60 à 70 % de l'ensemble des salpingites (56).

II.3. Complications

Les lésions séquellaires des AIP et des salpingites liées à *C.trachomatis* peuvent être tubaires, ovariennes, ou péritonéales. Ces lésions sont à l'origine d'infertilité par grossesse extra-utérine (GEU) et stérilité tubaire.

L'analyse des études publiées entre 1992 et 2001 (52,57,58) montre que les infections uro-génitales à *C.trachomatis* sont associées à un risque accru de stérilité tubaire et de GEU, même en l'absence d'antécédents connus d'AIP. Les études sérologiques (publiées entre 1983 et 1991) rapportées dans une revue de synthèse publiée en 1996 (59) suggèrent que 64 % des stérilités tubaires et 42 % des GEU seraient dues à

C.trachomatis. Les infections uro-génitales récidivantes seraient un facteur de gravité, les taux d'hospitalisation pour GEU ou AIP augmentant avec le nombre de récidives.

II.3.1. Grossesses extra-utérines

Une enquête épidémiologique menée en région Rhône-Alpes (60) sur les causes des grossesses extra-utérines suggérait une relation causale entre le portage de *C.trachomatis* et la survenue de GEU. 43 % des GEU étaient liées à une infection uro-génitale à *C.trachomatis* en cours ou passée avec un *odd ratio* (OR) de 4,9 (intervalle de confiance à 95 % = 3,6-6,5).

Le registre de surveillance des GEU d'Auvergne (61) étudie depuis 1992 l'évolution de l'incidence de cette pathologie chez l'ensemble des femmes de la région âgées de 15 à 44 ans. Parmi les facteurs de risque identifiés figuraient les IST à *C.trachomatis* (OR = 4,6 / intervalle de confiance à 95 % = 3,4-6,3) (62). Le nombre de GEU était estimé en 1992 à 2% des naissances vivantes, 1,6 % des grossesses et 0,09 % des femmes âgées de 15 à 44 ans (63) en France. Les résultats du registre montrent une diminution régulière de l'incidence des GEU depuis 1992, ce phénomène étant nettement plus marqué chez les femmes âgées de moins de 25 ans (61). Le test de tendance (ajusté à l'âge et au nombre d'accouchements) pour la période 1996-2001 montre que le taux de GEU (hors stérilet et toutes étiologies confondues) observé en Auvergne serait en augmentation de +2,7 %/an. (données fournies par les membres du groupe de travail).

II.3.2. Stérilité tubaire

Le réseau FIVNAT, qui recense en France les types d'infertilité pour les femmes ayant eu recours à une procréation médicalement assistée, ne recherche pas l'étiologie infectieuse des infertilités tubaires. Cependant, une étude française de 1990 a montré l'importance de *C.trachomatis* dans la genèse des stérilités tubaires : 73 % des femmes consultant pour un bilan de stérilité avaient une sérologie et/ou une culture positive à *C.trachomatis*, même en l'absence d'antécédent de salpingite (64).

II.4. Cas particulier de la femme enceinte et du nouveau-né

L'ANAES a présenté en 2001 dans son rapport sur la «prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce » (65) une évaluation des études publiées sur les infections uro-génitales à *C.trachomatis* chez la femme enceinte et le nouveau-né. Faisant suite à cette analyse, des recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique ont été faites. De ce fait, les infections à *C.trachomatis* de la femme enceinte et du nouveau-né ne seront pas traitées dans ce rapport.

II.5. Signes cliniques chez l'homme

II.5.1. Signes d'appel

Les infections uro-génitales à *C.trachomatis* sont peu documentées chez l'homme.

- Un réseau télématique sentinelle d'environ 500 généralistes créé en 1985 notifie les cas d'urétrites masculines par an. Cependant le diagnostic étant principalement clinique, il ne permet pas de dissocier les urétrites à *C.trachomatis* de celles à gonocoque (en 1991 seulement 55 % des urétrites masculines avaient fait l'objet

d'un diagnostic microbiologique) (27). L'incidence des urétrites en France, après une forte diminution entre 1988 et 1995, a augmenté de 180 en 1996 à 270 pour 100 000 hommes en 1998. Depuis, elle reste relativement stable (66). Une étude rétrospective sur l'étiologie des cas d'urétrites colligés par le réseau entre 1989 et 2000 a été réalisée. La recherche microbiologique était documentée chez 75 % des patients, et confirmait une infection à *C.trachomatis* dans 18 % des cas (66).

- Une étude française réalisée en milieu hospitalier (consultation IST) a montré que 13 % des cas d'urétrites observés au cours de l'année 1992 étaient d'origine chlamyidienne (67).
- Une revue de synthèse canadienne publiée en 1996 rapportait que 50 % des urétrites et 31 % des épидидymites seraient liées à *C.trachomatis* (59).

Les manifestations cliniques uro-génitales des infections à *C.trachomatis* peuvent s'exprimer de différentes manières (tableau 10).

- L'urétrite peut être asymptomatique ou se manifester par des brûlures mictionnelles, une dysurie, une pollakiurie, un écoulement.
- L'épididymite fait suite à l'urétrite. Après traitement, un noyau épидидymaire peut subsister. Lorsqu'elle est chronique, l'épididymite est responsable d'une oligo-asthénospermie par fibrose progressive.
- L'existence de prostatites liées à *C.trachomatis* est controversée. Elle serait caractérisée par l'association d'une prostatite chronique et l'absence de bactérie individualisable.
- Des balanites seraient aussi observées.

Tableau 10. Symptomatologie des infections uro-génitales à *C.trachomatis* chez l'homme.

Symptomatologie*	Nom de l'organisme, date de l'étude		
	CAREPS-ORS 1984-85 [#]	RENACHLA 1997 [§]	RENACHLA 2000 [¥]
- Urétrite (aiguë et subaiguë)	81	70	77
- Orchi-épididymite	7	1	1
- Infection urinaire	-	21	27
- Asymptomatique	7	29	29

(*) les résultats sont exprimés en pourcentage du nombre de sujets inclus dans l'étude ; un même sujet pouvant présenter plusieurs symptômes, leur somme n'est pas égale à 100. Références des études : (#) = (9) ; § = (11) ; ¥ = (12).

II.5.2. Complications

Les infections uro-génitales (quel que soit le type de germe en cause) retentissent sur la fertilité masculine. Une étude publiée en 1990 montrait que 10,3 % des hommes consultant pour infertilité avaient des antécédents d'IST, d'urétrite ou d'épididymite (68). Une étude récente réalisée chez 2 072 patients consultant pour infertilité montrait que chez 55,8 % d'entre eux, la cause était une infection et/ou une inflammation génitale (épididymite, prostatite, leucospermie). Lorsqu'on analysait la spermatogénèse de ces patients, une orchite était retrouvée chez 1,4 % des patients pour lesquels la spermatogénèse était anormale (69).

— *Infertilité*

Peu d'études de qualité méthodologique satisfaisante ont évalué le retentissement des infections uro-génitales à *C.trachomatis* sur la fertilité masculine. Le *tableau 11* présente ces études dont ont été exclues celles réalisées sur de petits échantillons de patients (< 50). Ces études ont des résultats contradictoires et sont non conclusives.

- Dans 3 études publiées entre 1994 et 1998, les infections uro-génitales à *C.trachomatis* étaient responsables d'une hypofertilité masculine : la recherche bactériologique de *C.trachomatis* par culture (prélèvement urétral) ou par sérologie était plus fréquemment positive chez les couples infertiles (12,1 *versus* 4,0 % par culture, 9,9 *versus* 3,6 % par sérologie) que chez les couples fertiles (70) et le pourcentage de tests PCR positifs dans le sperme était de 6,6 en 1993 et de 4,7 en 1996 chez les hommes infertiles (71) ; l'analyse de la qualité du sperme montrait que 8 des 11 patients ayant une PCR sur l'éjaculat positive pour *C.trachomatis* présentaient une oligo-asthéo-téatospermie (72).
- Dans 3 autres études publiées entre 1990 et 1998, aucune relation n'était observée entre la présence de *C.trachomatis* dans le sperme et une altération des paramètres du spermogramme ou spermocytogramme ou l'existence d'anticorps antispermatozoïdes (73-75).
- Les données du réseau FIVNAT, réseau français qui recense toutes les causes de stérilité chez les hommes consultant dans un centre de procréation médicalement assistée, ne permettent pas de retrouver l'étiologie infectieuse exacte de ces stérilités.

Tableau 11. Recherche d'une infection uro-génitales à *C.trachomatis* chez les hommes infertiles.

Date de l'étude, auteur*, pays, réf.	Nbre de sujets, âge (ans)	Test utilisé	Tests positifs (%)
1990 [#] Ruijs, Hollande (68)	368 21-65	IFD, cult. (Ur) Sérol. (S + Sp)	2,8
1993-94 Askienazy-Elbhar, France (76)	295 âge NP	PCR (Sp)	8,5
1994 [#] Samra, Israël (70)	223 19-45	Cult. (Ur) Sérol. (Sp)	8,1 cult. 5,8 sérol.
1995 [#] Dieterle, Allemagne (77)	50 moy. 29	PCR + TMA (Sp), Sérol. (S + Sp)	8-10 PCR + TMA 46 sérol.
1995 Radouani, Maroc (75)	200 17-51	Sérol. (S)	21,5
1993-96 Mazzoli, France + Italie (71)	2 485 âge NP	PCR (Sp)	5,3
1996 Kaafarani, France (72)	103 24-54	PCR (S)	10,6
1997 [#] Alby-Giscard d'Estaing, France (73)	100 âge NP	PCR (Sp)	10,0

Cult. = culture ; IFD = immunofluorescence directe ; PCR = *polymerase chain reaction* ; S = sérum ; Sérol. = sérologie ; Sp = sperme ; TMA = *transcription mediated amplification* ; Ur = urètre ; (*) = premier auteur ; (#) en l'absence de précision de la date de l'étude, c'est la date de publication qui fait référence.

II.6. Durée de l'infection génitale à *C.trachomatis* non traitée

Le pourcentage de guérisons spontanées des infections uro-génitales à *C.trachomatis* est mal connu. Il a été évalué par différentes études réalisées chez des hommes ou des femmes identifiés comme porteurs d'une infection uro-génitale basse à *C.trachomatis*. Cependant, aucune définition ne peut être donnée au terme « guérison » : parle-t-on de guérison bactériologique avec éradication des chlamydiae des voies uro-génitales basses ou parle-t-on d'absence de complications à long terme ? Peut-on définir la guérison par une sérologie négative ?

- Dans une revue de synthèse ayant analysé la littérature publiée entre 1975 et 1997 afin d'évaluer les données sur la durée de l'infection génitale à *C.trachomatis* non traitée, 15 études portaient sur des modèles animaux (singe, souris, porc) et, montraient que l'infection non traitée pouvait durer d'une semaine à 3,5 mois, 15 études dont le nombre de sujets était très variable (de 5 à 109 sujets) ont été réalisées chez la femme ou chez l'homme. Elles montraient que les chlamydiae étaient retrouvés par culture après 3 mois à 1 an de suivi et que le taux de guérisons en l'absence de traitement (culture négative) était compris entre 20 et 80 % (78).
- Dans 2 études américaines utilisant comme test d'identification de *C.trachomatis* la PCR, le taux de guérisons spontanées était évalué entre 21,3 et 28,4 % chez des hommes et des femmes consultant un centre de santé pour suspicion d'IST (79,80). Dans ces 2 études, le nombre de sujets était compris entre 74 et 94. Ils étaient âgés de moins de 30 ans et la durée de suivi était comprise entre 20 jours (79) et 4 à 8 mois (80).
- Une étude récente (publiée en 2000) a suivi un sous-groupe de 522 femmes ayant eu trois épisodes d'infection récurrente à *C.trachomatis* en 2 ans. Sept de ces femmes ont pu être suivies et retestées à intervalle régulier pendant 5 ans. Deux patientes sur 7 (28,6 %) avaient une PCR positive 5 ans après leur primo-infection (81).

En pratique, il est difficile de différencier l'échec thérapeutique (lié à un traitement incomplet ou mal suivi, à une résistance aux antibiotiques) et la recontamination par un nouveau partenaire infecté ou l'absence de traitement du partenaire habituel.

III. TRAITEMENT DES INFECTIONS URO-GENITALES A *C.TRACHOMATIS*

Ce chapitre n'a pas été rédigé après analyse de la littérature selon la méthode utilisée par l'ANAES. Le choix du traitement et la stratégie de prise en charge des infections uro-génitales à *C.trachomatis* sont basés sur une revue de synthèse et des recommandations françaises et internationales.

III.1. Revue de synthèse

Le traitement des infections génitales à *C.trachomatis* a fait l'objet d'une revue de la littérature récente (incluant les revues systématiques et les essais cliniques en aveugle publiés jusqu'en septembre 2000 (82)) et de 2 méta-analyses des essais comparatifs de bonne qualité méthodologique (82,83).

- Chez les hommes et chez les femmes non enceintes, des essais cliniques publiés, dont certains étaient de qualité méthodologique médiocre (petit nombre de sujets, suivi à court terme, taux élevés de perdus de vue), ont montré que les cyclines (doxycycline, tétracycline) et les macrolides (rosaramicine, non commercialisée en

France) permettaient d'obtenir une guérison microbiologique des infections uro-génitales à *C.trachomatis* dans 95 % des cas (82).

- Les résultats des 2 méta-analyses montraient que l'azithromycine administrée en dose unique (1 g) était aussi efficace que la doxycycline administrée à la dose de 100 mg 2 fois par jour pendant 7 jours (82,83).

III.2. Recommandations françaises

Les recommandations françaises sont issues d'une conférence de consensus publiée en 1993 sur la thérapeutique anti-infectieuse des MST chez la femme, la mère et la mineure (84). Elles concernent essentiellement la prise en charge thérapeutique des salpingites : diagnostic (examen clinique, examen cytbactériologique), examens complémentaires (échographie ± cœlioscopie), traitement antibiotique (amoxicilline + acide clavulanique + cycline en première intention).

III.3. Recommandations internationales

Les recommandations de traitement des infections uro-génitales à *C.trachomatis* publiées par les *Centers for Disease Control* aux États-Unis en 1993 (85), celles du groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs au Canada en 1996 (59), et des groupements professionnels au Royaume-Uni en 2002 (86) sont convergentes et sont en cohérence avec les résultats de cette revue de la littérature (*tableau 12*).

Plusieurs recommandations mentionnent les résultats satisfaisants obtenus avec l'ofloxacin (59,85,86).

Tableau 12. Traitements par voie orale des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis*.

Patients	Traitement	Posologie	
- Femmes non enceintes (infection uro-génitale basse) et hommes	- Première intention	{ - Doxycycline - Azithromycine	- 100 mg x 2/j x 7 j - 1 g en dose unique
	- Alternative	- Ofloxacin	- 300 mg x 2/j x 7 j

III.4. Etat des pratiques françaises

En l'absence de complications, le traitement de première intention est le traitement par azithromycine monodose (ou par cycline pendant une semaine). Cependant chez la femme, la guérison bactériologique ne permet pas d'affirmer la guérison anatomique et fonctionnelle. En effet, des lésions tubaires ou pelviennes irréversibles peuvent s'être constituées et perdurer après la disparition des agents microbiens en cause. Si on définit la guérison comme l'absence de complications à long terme, le pourcentage de guérisons est méconnu du fait de l'absence de critère biologique prédictif fiable.

En ce qui concerne les infections hautes, le traitement n'est pas standardisé. Il est nécessaire de mettre en place un référentiel à l'usage des professionnels de santé pour le traitement et la prise en charge à long terme des femmes infectées.

IV. ASPECTS ECONOMIQUES DE L'INFECTION ET DE SES COMPLICATIONS CHEZ LA FEMME

IV.1. Introduction

En 2002, la mesure du coût et du retentissement socio-économique des infections uro-génitales à *C.trachomatis* en France n'a pas été réalisée. La littérature issue de la recherche documentaire est principalement d'origine nord-américaine (États-Unis, Canada) et difficilement transposable à la France pour deux raisons :

- 1) Les études reflètent les pratiques professionnelles et l'organisation des structures de soins et de financement locales. Ces pratiques ne sont pas communes à l'ensemble des pays (tous les pays n'hospitalisent pas pour une AIP et n'ont pas recours à la chirurgie pour les stérilités tubaires) ce qui a une incidence sur la mesure des coûts directs ou indirects (le coût associé à une AIP n'est pas le même selon que la prise en charge est hospitalière ou ambulatoire).
- 2) Pour la plupart, les études ont été réalisées à la fin des années 80 et au début des années 90. Etant donné leur ancienneté, elles nécessiteraient une actualisation tenant compte des évolutions des pratiques médicales durant cette période (prise en charge en ambulatoire, traitement) et de la mise en place de politiques de dépistage (effectives aux Etats-Unis et au Canada).

Le coût annuel total des infections et des complications (coûts directs et indirects) a été estimé en 1987 à 1,4 milliard de dollars (1,3 milliard d'euros⁵) aux Etats-Unis (87). En France, la mesure du coût des complications est rendue difficile par le manque de données épidémiologiques et l'absence de registre permettant de connaître la répartition ambulatoire/hôpital de la prise en charge de ces pathologies. Les données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (voir annexe 5) et de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) ont été analysées et un coût unitaire de prise en charge des complications a été présenté. Ces coûts représentent uniquement les coûts hospitaliers directs et sont donc probablement sous-estimés.

IV.2. Grossesses extra-utérines

Leur prise en charge à l'hôpital peut être médicale ou chirurgicale mais peut également se faire en ambulatoire : les derniers résultats du registre d'Auvergne (section II.3.1) (88) révélaient que dans la région, 83 % des GEU avaient été traitées par coelioscopie seule en première intention, 10 % par laparotomie et 7 % par traitement médicamenteux seul. La prise en charge reste donc principalement hospitalière⁶.

— Données du PMSI

Dans la base PMSI, 3 diagnostics principaux sont relatifs aux GEU : « Grossesse tubaire » (code O001), «GEU, sans autre précision » (code O009) et «autres GEU » (code O008). Ils sont ventilés dans 4 groupes homogènes de malades (GHM) (*tableau 13*).

Tableau 13. Répartition des GEU dans les GHM (base publique et privée).

⁵ Sur la base du taux du 31/12/02 : 1 € = 1,07 \$.

⁶ On ne peut exclure la possibilité d'une sous-déclaration du traitement médicamenteux en ambulatoire du fait de la simplicité de sa mise en œuvre (89).

GHM	Intitulé	O001 Effectif (%)	O008 Effectif (%)	O009 Effectif (%)
543	- Grossesses ectopiques	8 540 (98,00)	462 (95,00)	4 187 (95,70)
777	- Dilatations et curetages au cours de la grossesse, en ambulatoire	22 (0,25)	4 (0,82)	16 (0,37)
814	- Grossesses pathologiques, accouchements et affections du <i>post-partum</i> en ambulatoire, sans acte opératoire	116 (1,30)	14 (2,90)	157 (3,6)
890	- Transfert immédiat	8 (0,09)	3 (0,62)	14 (0,32)
Autres	- Autres	7 (0,08)	2 (0,40)	1 (0,02)

GEU : grossesses extra-utérines – GHM : groupe homogène de malades.

En 2000, 14 227 GEU ont été recensées dont 97 % classées dans le GHM « grossesse ectopique ».

- Les GEU représentaient 98 % des diagnostics principaux de ce GHM dans le public et dans le privé. Etant donné la forte représentation de la GEU dans ce GHM, le coût total du GHM peut être considéré comme représentatif du coût réel de la GEU.
- La durée moyenne de séjour (DMS) était de 3,6 jours dans le privé et de 3,4 jours dans le public.
- L'échelle nationale des coûts 2002 estimait à 1 938 euros le coût total de prise en charge d'une grossesse ectopique.

Si on suppose que près d'un quart des GEU (soit 3 557 GEU en 2000) est lié à une infection à *C.trachomatis* (60), cela signifie que 25 % du coût direct total est attribuable à cette bactérie soit un chiffre approximatif de 6,89 millions d'euros pour les GEU à *C.trachomatis* en 2000.

IV.3. Atteintes inflammatoires pelviennes

Toutes les AIP ne sont pas traitées à l'hôpital, mais en 2002 leur prise en charge en ambulatoire ne bénéficie pas d'un enregistrement spécifique.

— Données du PMSI

Dans la base PMSI, ces affections sont les seules à bénéficier d'une identification de *C. trachomatis*. Elles représentent un diagnostic principal « Affection inflammatoire pelvienne à *C.trachomatis* de la femme ».

En 2000, en base nationale, 242 diagnostics d'inflammations pelviennes ont été posés. Ce chiffre ne semble pas élevé et il est probable que certaines AIP liées à *C.trachomatis* aient été directement classées ailleurs, notamment en salpingites (sous-catégories des AIP)⁷.

89 % de ces 242 AIP ont été ventilés dans trois GHM : « interventions sur le système utéro-annexiel pour des affections non malignes » (35 %), « laparoscopies ou cœlioscopies diagnostiques » (27 %) et « infections de l'appareil génital féminin » (27 %).

Or, le diagnostic d'inflammation pelvienne à *C.trachomatis* n'est que faiblement représenté dans ces GHM (moins de 1,5 %), ce qui ne permet pas de proposer un coût hospitalier des inflammations pelviennes à *Chlamydia* via le PMSI.

⁷ En effet, certaines bases de données, tout comme la littérature anglo-saxonne, ne distinguent pas l'AIP de la salpingite et les enregistrent ensemble.

IV.4. Salpingites

— *Données de la littérature*

La prise en charge de la salpingite dépend de son degré de gravité : les formes mineures sont traitées en ambulatoire, les formes graves à l'hôpital (89).

La modification des formes cliniques des salpingites liées à *C.trachomatis* expliquerait que la plupart des femmes atteintes de salpingite actuellement ne soient plus hospitalisées mais bénéficient d'un traitement en ambulatoire (56).

Un parcours type d'une patiente suspectée de salpingite aiguë a pu être élaboré avec les membres du groupe de travail, puis valorisé selon la NABM :

- 1- bilan bactériologique de recherche d'une infection uro-génitale basse incluant la détection de *C.trachomatis* par PCR sur urines ;
- 2- sérologie de *C.trachomatis* sur 2 sérums prélevés à 3 semaines d'intervalle avec titrage des Ig G, A et M dans ce cas particulier ;
- 3- traitement de la salpingite par antibiothérapie pendant au moins 3 semaines, dès lors que l'origine chlamyidienne est confirmée, probable ou même douteuse. Le schéma thérapeutique n'est pas standardisé et peut être une monothérapie ou une bithérapie selon les équipes.

Le coût unitaire total de prise en charge d'une salpingite en ambulatoire a pu être estimé à 204,6 euros (*tableau 14*).

— *Données du PMSI*

Dans la classification PMSI, la salpingite est un diagnostic principal associé à l'ovarite et regroupé sous trois catégories : salpingite et ovarite aiguës, salpingite et ovarite chroniques, salpingite et ovarite sans précision. En 2000, en base nationale (public + privé), 8 323 diagnostics de salpingite ont été posés dont 3 546 salpingites aiguës, 3 153 salpingites chroniques et 1 624 salpingites sans autre précision. Le coût hospitalier de la salpingite ne peut pas être estimé sur la base du PMSI car les diagnostics de salpingite ne sont pas assez représentés dans les 3 GHM «infections de l'appareil génital féminin » (526), « interventions sur le système utéro-annexiel pour des affections non malignes » (509), « interruptions tubaires non endoscopiques pour des affections non malignes (510) » dans lesquels ils ont été ventilés.

Tableau 14. Coût unitaire de la prise en charge d'une salpingite légère en ambulatoire.

Examens	Cotation	Coût (€)
Femmes		
- Consultation spécialisée	CS	22,87
- Bilan voies basses (recherche mycoplasmes, bactéries classiques et chlamydia)	B 280	72,8
- Sérologie	B 90	23,40
- Antibiothérapie pendant 3 semaines		*
- Consultation spécialisée	CS	22,87
- Sérologie	B 90	23,40
Partenaires		
- Traitement monodose		13,23
- Prélèvement de suivi	B 100	26,00
Total		204,6

CS = consultation ; B = lettre de cotation des actes à la nomenclature, la valeur de la lettre clé B est de 0,26 €

(*) Coût du traitement à définir en fonction de la stratégie thérapeutique adoptée qui peut varier d'une équipe à l'autre.

IV.5. Stérilité tubaire et FIV

Le traitement de la stérilité tubaire se fait soit par recours à une chirurgie tubaire reconstructrice, soit par recours à une fécondation *in vitro* (FIV) (89). Lorsque les lésions sont étendues et que la chirurgie n'a que peu de chance de résultats, la FIV est proposée d'emblée⁸. La proportion de femmes à qui une chirurgie ou une FIV est proposée est méconnue en 2002.

— *Dans la nomenclature*

Dans la NABM, la FIV est cotée à 1 800 B (90) soit 483 euros remboursés par la caisse d'assurance maladie. D'après les données FIVNAT, au moins deux tentatives sont nécessaires avant qu'une grossesse ne réussisse (89), mais la moyenne en France est de 3 à 4 FIV. Le traitement par FIV devrait donc être multiplié par trois à quatre, soit 1 449 à 1 932 euros par femme.

— *Données hospitalières*

D'après le PMSI, 30 730 FIV ont été effectuées en 1999. Les données du réseau FIVNAT 2001 indiquaient qu'entre 1996 et 2000, 42 à 50 % des FIV pratiquées en France étaient liées à une stérilité d'origine tubaire. La FIV est considérée comme un diagnostic principal présent principalement dans le GHM 774 « interventions sur le système utéro-annexiel en ambulatoire » dont elle représentait, en 1999, 63 % des diagnostics principaux.

La durée moyenne de séjour n'était que d'une journée puisqu'il s'agit de prise en charge en ambulatoire. En 2000, le coût total était de 955 euros (79 % étaient liés à des dépenses de laboratoire, de bloc opératoire et d'anesthésie). Le coût du traitement de la stérilité tubaire par FIV à l'hôpital, si on considère que 3 ou 4 FIV sont nécessaires, s'élèverait de 2 865 à 3 820 euros par femme. Cependant, ce chiffre n'inclut pas les traitements associés et les bilans préimplantatoires. Ainsi, dans une étude française publiée en 2000 (91), le coût moyen de la FIV (traitements inclus) était estimé à 15 500 francs soit 2 363 euros par FIV. À ce coût s'ajoutait le coût du bilan préimplantatoire lors de la première FIV lui-même évalué à 2 250 euros (2 ou 3 consultations, un spermogramme, une échographie, une hystérogaphie, une coelioscopie et un bilan bactériologique). Le coût d'une FIV est donc largement sous-estimé dans le PMSI.

IV.6. Synthèse sur le coût des complications

Les coûts unitaires des complications à la charge du financeur sont estimés à :

- 1 938 euros, pour la GEU en prise en charge hospitalière ;
- 2 865 à 3 820 euros pour la FIV à l'hôpital (ce chiffre apparaissant largement sous-estimé) et 1 449 à 1 932 euros d'après la NABM ;
- 204,6 euros pour la salpingite d'après la NABM.

La base PMSI dépend de la précision des résumés de sortie standardisés (RSS, voir annexe 5). Si ces fiches sont remplies de manière approximative, les données recensées sont sous-estimées. La base ne permet pas de proposer un coût hospitalier de l'ensemble des complications. Ces estimations sont donc parcellaires et ne permettent pas de

⁸ Source : données FIVNAT : <http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr>

conclure précisément sur le retentissement économique des infections génitales et de leurs complications. Cependant, étant donné la prévalence des infections et la fréquence des complications, il est probable que ces pathologies entraînent un coût direct élevé, du fait des hospitalisations nécessaires à leur prise en charge. On peut également supposer que ces hospitalisations et les durées moyennes de séjour associées génèrent des coûts indirects liés à l'absentéisme et retentissent donc sur la productivité. À ces coûts, il faudrait ajouter les coûts psychologiques des complications, notamment les stérilités et les GEU. Au total, l'impact économique des infections génitales à *C.trachomatis* en termes de complications, difficilement chiffrable, est probablement important.

V. CONCLUSION

Les infections uro-génitales à *C.trachomatis* sont une cause de morbidité chez la femme où elles peuvent conduire à un risque accru d'atteinte inflammatoire pelvienne, de grossesse extra-utérine (plus de 40 % des femmes pour lesquelles une infection à *C.trachomatis* en cours ou passée a été confirmée par des tests biologiques) et de stérilité tubaire. Chez l'homme, les données concernant le retentissement des infections uro-génitales à *C.trachomatis* sont controversées. Il est donc difficile de quantifier précisément le risque encouru. Les données disponibles en France ne permettent pas de mesurer avec précision l'impact des infections uro-génitales à *C.trachomatis* en termes de santé publique et de retentissement socio-économique, dans la mesure où les études cliniques disponibles évaluant les complications ne précisent pas l'étiologie infectieuse exacte, et que les données économiques sont étrangères ou issues du PMSI qui n'identifie pas les complications liées à *C.trachomatis*.

De ce fait, bien que l'histoire naturelle des infections uro-génitales à *C.trachomatis* ait été extensivement étudiée et ait permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infection, des inconnues subsistent, en particulier sur :

- la durée de l'infection des formes asymptomatiques et des formes chroniques ;
- la proportion de formes chroniques parmi l'ensemble des infections uro-génitales à *C.trachomatis* diagnostiquées ;
- la proportion effective de GEU et de stérilités tubaires imputables à *C.trachomatis* à long terme ;
- le risque de complications à long terme selon que l'infection est symptomatique ou asymptomatique, localisée aux voies génitales basses ou hautes.

Le traitement des infections uro-génitales à *C.trachomatis* est relativement bien codifié, et suit les recommandations américaines et/ou canadiennes. Deux questions subsistent.

- Peut-on parler de guérison complète puisque la guérison bactériologique ne permet pas d'affirmer la guérison anatomique et fonctionnelle ? En effet, des lésions tubaires et/ou pelviennes irréversibles peuvent s'être constituées et perdurer après disparition des chlamydiae des voies génitales basses.
- L'efficacité thérapeutique varie-t-elle avec le degré d'ancienneté de l'infection uro-génitale à *C.trachomatis* ? Il est difficile de différencier l'échec thérapeutique lié à un traitement incomplet ou mal suivi, à une résistance aux antibiotiques, ou à la recontamination par un nouveau partenaire infecté ou à l'absence de traitement du partenaire habituel.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES INFECTIONS URO-GENITALES A *C.TRACHOMATIS*

Le diagnostic des infections uro-génitales à *C.trachomatis* fait appel à deux types de méthodes. 1) Le diagnostic direct repose d'une part sur des techniques non génomiques de recherche des corps bactériens après culture cellulaire ou de recherche des antigènes bactériens par immunofluorescence directe ou par immuno-enzymologie ; et d'autre part sur des techniques de biologie moléculaire de détection du génome bactérien avec ou sans amplification génique *in vitro*. 2) Le diagnostic indirect, sérologique, permet de rechercher les anticorps circulants spécifiques. Cependant, le manque de marqueurs d'infection aiguë ou de marqueurs d'infection chronique limite les possibilités d'interprétation de cette sérologie, en particulier en ce qui concerne la différenciation entre infection récente ou ancienne (92). La recherche d'anticorps circulants ne sera pas développée dans ce rapport.

I. TESTS DIAGNOSTIQUES NON GENOMIQUES

I.1. Présentation

C.trachomatis peut être identifié par culture cellulaire de prélèvements effectués au niveau de l'endocol (femmes) ou de l'urètre (hommes et femmes), par immunofluorescence directe (endocol, urètre) et par méthodes immuno-enzymatiques (endocol, urètre⁹). La liste des trousseaux commercialisés en 2002 et les fabricants et/ou revendeurs sont présentés dans les *tableaux 15* et *16* dont les données proviennent de l'AFSSAPS.

Tableau 15. Liste des réactifs enregistrés pour le diagnostic direct de *C.trachomatis* par immunofluorescence*.

N° AFSSAPS	Référence commerciale	Distributeur
<u>Immunofluorescence</u>		
A 0265 0	Syva Microtrack <i>Chlamydia trachomatis</i> test direct (réf. 8H149UL)	Dade Behring
N 3466 2	<i>Chlamydia</i> -CEL-IFTest (réf. CEL7)	BMD
E 9206 0	Pathfinder <i>Chlamydia trachomatis</i> (réf. 30704)	Bio-Rad
<u>Immuno-enzymologie sur membrane</u>		
S 6286 2	Chlamyfast OIA V2 (réf. 22331)	International microbio
P 4509 2	Clearview <i>Chlamydia</i> MF (réf. 54682)	Oxoid

(*) Données communiquées par un expert membre de l'AFSSAPS.

⁹ Excepté pour les techniques immuno-enzymatiques sur membrane.

Tableau 16. Liste des réactifs enregistrés pour le diagnostic direct de *C.trachomatis* par immuno-enzymologie*.

N° AFSSAPS	Référence commerciale	Distributeur
<u>Immuno-enzymologie classique</u>		
S 6244 2-S 6245 2	IMX select <i>Chlamydia</i> (réf. 2206-72 et 2206-60)	Abbott Diagnostic
L 9178 1-L 9461 1	Microtrak II (réf. 8h709 et 8h719)	Dade Behring
J 0201 0-P 4329 2	Vidas <i>Chlamydia</i> (réf. 30101 et 30194)	bio Mérieux
P 3807 2	IDEA <i>Chlamydia</i> / protocole 18 heures (réf. K6001/6002)	Dako
P 3898 2	Mastazyme <i>Chlamydia</i> EIA (réf. EIA504)	MAST
N 2615 2-N 2616 2	<i>Chlamydia</i> Microplate EIA (réf. 33081 et 31189)	Bio-Rad
S 6300 2	Access <i>Chlamydia</i> (réf. 34401)	Bio-Rad
L 0565 2	Servizyme Antigenz <i>Chlamydia</i> (réf. FCHL600)	Servibio

(*) Données communiquées par un expert membre de l'AFSSAPS.

I.2. Descriptif général, contraintes et limites

Un descriptif sommaire des techniques non génomiques d'identification directe de *C.trachomatis*, de leurs avantages et inconvénients est présenté dans le *tableau 17* ci-après.

Tableau 17. Techniques non génomiques de détection de *C.trachomatis* (38,92,93).

Descriptif général	Avantages, contraintes et limites
<u>Culture cellulaire</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Fait appel à des techniques de préparation cellulaire complexes. - Utilise les cellules de McCoy ou Hela 229. - <i>C.trachomatis</i> est détecté par la présence d'inclusions intracellulaires. - Longtemps considérée comme la technique de référence, elle permet de réaliser le typage et d'étudier la sensibilité aux antibiotiques de <i>C.trachomatis</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - Spécificité élevée mais sensibilité variable. - Nécessite la viabilité et l'intégrité des bactéries. - Nécessite un prélèvement par grattage endocervical ou urétral. - Exige le respect de conditions strictes de transport et de conservation (milieu de transport ou de conservation des cellules, durée du transport). - Les urines ou le sperme ne sont pas utilisables pour la culture cellulaire.
<u>Immunofluorescence directe (IFD)</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Méthode d'identification sur lame des corps chlamydiens à l'aide d'anticorps monoclonaux marqués à la fluorescéine (lecture au microscope à fluorescence). - Ces anticorps sont soit spécifiques d'espèce et dirigés contre des épitopes portés par la PMME, soit spécifiques de genre et dirigés contre le LPS. - Les corps chlamydiens se présentent sous la forme de petits points vert pomme fluorescents. - Une lame est considérée comme positive lorsqu'il y a au moins 10 corps chlamydiens. - Un prélèvement négatif ne doit contenir aucun corps chlamydien et un minimum de 50 cellules épithéliales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les prélèvements peuvent être conservés à température ambiante avant d'être analysés. - Les conditions de transport ne nécessitent pas la viabilité des bactéries. - C'est la seule technique qui permet de vérifier la qualité de l'échantillon. - L'obtention de performances optimales dépend de la technique d'étalement sur lame, du respect des procédures techniques, de l'expérience du manipulateur lors de la lecture des lames au microscope à fluorescence. - Ne s'applique pas à de grandes séries d'échantillons.

Tableau 17 (suite). Techniques non génomiques de détection de *C.trachomatis*.

Descriptif général	Avantages, contraintes et limites
<u>Méthodes immuno-enzymatiques (EIA)</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Technique reposant sur la liaison d'anticorps anti-<i>C.trachomatis</i> fixés sur un support solide (billes, micro-plaques, tubes, membranes d'immunochromatographie) à l'antigène de la bactérie présente dans l'échantillon. - Un second anticorps conjugué à une enzyme servant de révélateur (peroxydase, phosphatase alcaline) se lie au complexe antigène-anticorps. L'intensité de la coloration est lue par un spectrophotomètre. - Les tests sont validés pour les prélèvements endocervicaux chez la femme et pour certains sur les prélèvements urétraux chez l'homme. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les prélèvements peuvent être conservés à température ambiante avant d'être analysés. - Les conditions de transport ne nécessitent pas la viabilité des bactéries. - Des faux positifs sont le fait de réactions croisées avec d'autres micro-organismes. - Certaines trousse contiennent des tests de confirmation utilisant des antigènes bloquants pour éliminer ces faux positifs.

I.3. Performances de la culture cellulaire et des tests immunobiologiques¹⁰

L'évaluation des performances des méthodes de culture cellulaire et des méthodes immunobiologiques est fondée principalement sur 3 revues de la littérature publiées par l'*Association for Genitourinary Medicine* et la *Medical Society for the Study of Venereal Diseases* au Royaume-Uni (86), par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* aux États-Unis (39) et par le groupe d'étude canadien sur les soins préventifs de santé (59). Une synthèse des résultats est présentée dans le *tableau 18*. Les tests immuno-enzymatiques et par immunofluorescence avaient une spécificité mesurée comparable à celle de la culture cellulaire. Par contre la sensibilité de ces techniques était très variable en fonction de l'étude et du type de prélèvement.

Tableau 18. Performances de la culture cellulaire et des tests immunobiologiques (39,59,86).

	Sensibilité		Spécificité
	Études chez la femme	Études chez l'homme	
Culture cellulaire	0,30 à 1 (Endc)	0,37 à 0,97 (Ur)	Proche de 1
Tests d'immunofluorescence	0,50 à 0,90 (Endc)	0,40 à 0,95(U)	0,85-0,98
Tests immuno-enzymatiques	0,22 à 1 (Ur ou Endc) 0,15 à 0,64 (U)	0,44 à 0,89 (Ur) 0,10 à 0,99 (U)	0,85 à 1

Endc = endocol ; Ur = urètre ; U = urines.

¹⁰ Des rappels statistiques sur les critères d'évaluation des performances des tests biologiques sont présentés en annexe 7.

II. TESTS DIAGNOSTIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

II.1. Présentation

Les techniques de biologie moléculaire rendent possible la détection de *C.trachomatis* dans les prélèvements habituels (endocol, urètre), mais aussi dans ceux qui sont inadaptés à la culture cellulaire (sperme, urines). Elles ne requièrent pas la viabilité des bactéries et détectent les acides nucléiques du génome bactérien par hybridation moléculaire ou après amplification *in vitro* (tableau 19). Elles utilisent une sonde ou des amorces nucléiques dirigées contre une cible de nature variable : ADN chromosomique, ADN codant pour les ARN ribosomiques, ARN ribosomique, ADN plasmidique. L'amplification du génome permet de produire un nombre très élevé de séquences nucléiques identiques et d'améliorer la sensibilité des tests.

Tableau 19. Principe général des méthodes de biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro*.

Principe	Cible d'amplification	Nbre d'amorces	Enzyme	Phase d'amplification
PCR	ADN plasmidique	2	ADN polymérase	Thermosensible
LCR	ADN plasmidique	4	ADN ligase/ADN polymérase	Thermosensible
TMA	ARN ribosomal	2	<i>Transcriptase reverse/ ± RNase H</i>	Isotherme
SDA	ADN plasmidique	2	ADN polymérase/enzyme de restriction	Isotherme

ADN = acide désoxyribonucléique ; ARN = acide ribonucléique ; LCR = *ligase chain reaction* ; PCR = *polymerase chain reaction* ; SDA = *strand displacement amplification* ; TMA = *transcription mediated amplification*.

La liste des trousse de biologie moléculaire commercialisées en 2002 et les fabricants et/ou revendeurs sont présentés dans le *tableau 20* dont les données émanent de l'AFSSAPS. Les différents fabricants proposant ces techniques fournissent leur propre matériel de prélèvement avec des milieux de transport spécifiques et non interchangeables. Ces techniques ont été validées par les industriels sur les échantillons biologiques suivants : endocol, urètre et urines (*tableau 21*).

Tableau 20. Liste des réactifs enregistrés pour le diagnostic direct de *C.trachomatis* par biologie moléculaire.

N° AFSSAPS	Référence commerciale	Distributeur
<u>Sans amplification*</u>		
S 6199 2	PACE 2 <i>Chlamydia trachomatis</i> (réf. 1792)	Genprobe
S 6200 2	PACE 2 PCA <i>Chlamydia trachomatis</i> (réf. 3548)	Genprobe
<u>Avec amplification</u>		
P 3703 2	LCx <i>Chlamydia trachomatis</i> (réf. 7491-90)£	Abbott Diagnostic
T 8628 2	BD Probetec ET <i>Chlamydia trachomatis</i> (réf. 440474)¶	Becton Dickinson
P 4234 2	Amplified <i>Chlamydia trachomatis</i> (réf. 1012E)§	Genprobe
R 4833 2-R 5396 2	Amplicor CT/NG (réf. 0759902 et 0755491)§	Roche Diagnostics
R 4834 2	Cobas Amplicor CT (réf. 0757497)§	Roche Diagnostics

(*) = par hybridation simple; (§) = TMA ; (§) = PCR ; (¶) = SDA ; (£) = LCR.

Tableau 21. Modes de prélèvement des trouses de diagnostic direct de *C.trachomatis* par biologie moléculaire.

Méthode	Trousse	Prélèvement	Température de conservation	Délai* d'utilisation
Hybridation simple	- Pace 2 ¹	- Urètre, endocol	- 2 à 25 °C	- 7 jours
LCR	- LCx [§]	- Urètre, endocol, urines	- 2 à 30 °C - 2 à 8 °C	- 5 jours - 5 jours
TMA	- AMP CT ¹	- Urètre, endocol, urines	- 2 à 25 °C - 2 à 8 °C	- 7 jours - 7 jours
PCR	- Amplicor CT/NG [£] - Cobas Amplicor [£]	- Urètre, endocol, urines	- Température ambiante - 2 à 8 °C	- 10 jours - 5 jours
SDA	- BD Probe Tec [#]	- Urètre, endocol, urines	- Température ambiante - 2 à 8 °C	- 6 jours - 7 jours

Source : notices techniques fournies par les fabricants : (1) Genprobe ; (§) Abbott Diagnostic ; (#) Becton Dickinson ; (£) Roche Diagnostics. (*) Si la conservation des échantillons se fait entre -20 et -70 °C ces délais peuvent aller jusqu'à 60 jours.

II.2. Contraintes et limites

Pour garantir la fiabilité des résultats, le respect des règles de bonne pratique de laboratoire inhérentes à la biologie moléculaire nécessite un agencement particulier des laboratoires et une formation spécifique du personnel (94-96). Les contraintes et limites de ces techniques ont été rappelées dans le *tableau 22*.

En ce qui concerne les résultats obtenus, aucune corrélation ne peut être tirée entre l'amplitude du signal et le nombre de bactéries présentes dans un échantillon. Après un traitement antibiotique approprié le succès ou l'échec de ce dernier ne peut être évalué qu'après un délai nécessaire à l'élimination des acides nucléiques qui peuvent persister jusqu'à 3 semaines après traitement (délai de sécurité de 5 semaines).

Tableau 22. Contraintes et limites des techniques de biologie moléculaire (94-96).

Bonnes pratiques de laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> - Des règles strictes doivent être établies concernant l'organisation des locaux, le matériel et ses modalités d'utilisation, le personnel, les procédures techniques, la mise en place d'un contrôle de qualité des réactifs, des procédures et des résultats obtenus. - 3 secteurs doivent être définis (1-préparation des réactifs et du matériel, 2-traitement des échantillons, 3-amplification et détection) ainsi que les règles de circulation entre ces différentes pièces (pièce 1 vers 2 vers 3 impératif). - La fiabilité des résultats est directement liée aux contrôles internes introduits aux différentes étapes de la technique : témoins d'extraction, témoins d'amplification, témoins de révélation, témoins positifs pour valider l'efficacité de l'amplification, témoins négatifs pour vérifier la non-contamination.
Gestion des inhibiteurs de la réaction d'amplification	<ul style="list-style-type: none"> - Les inhibiteurs de la réaction d'amplification sont mal connus quant à leur nature et leur quantité, et varient en fonction du type de prélèvement (sperme, urine, endocol). - Ils sont responsables de fausses négativités et de problèmes de reproductibilité. - Leur détection est rendue possible par l'utilisation d'un contrôle interne. - Différentes méthodes permettent de diminuer la quantité d'inhibiteurs présents dans l'échantillon : dilution de l'échantillon, chauffage de l'échantillon, choc thermique.

Tableau 22 (suite). Contraintes et limites des techniques de biologie moléculaire.

Limitation des risques de contamination	Pour limiter les risques de contamination (amplicons subsistant d'une précédente amplification), différentes techniques ont été mises au point : <ul style="list-style-type: none">- systèmes clos : cartouches étanches comprenant tout le nécessaire à l'amplification plus la détection, tubes clos qui ne seront jamais ouverts après l'amplification ;- réactifs capables de détruire ou d'inactiver sélectivement les amplicons contaminants (UNG, isopsoralènes, ribose) ;- agents chimiques ajoutés après la phase de détection afin de rendre inamplifiables les amplicons (peroxyde d'hydrogène, hypochlorite, ions cuivriques, hydrolyse alcaline).
Automatisation	Des automates ont été développés spécifiquement pour l'amplification génique <i>in vitro</i> . Ils prennent en charge l'amplification et la détection des amplicons. L'automatisation intégrale des trois étapes n'existe pas en 2002. <ul style="list-style-type: none">- L'automatisation du traitement des échantillons est difficilement réalisable du fait de la grande disparité des types d'échantillons à analyser. En 2002 cette étape est manuelle.- Les thermocycleurs sont des automates utilisés pour la phase d'amplification.- La détection des amplicons fait intervenir une phase de capture des amplicons puis une hybridation avec une sonde spécifique marquée (avidine/biotine, phosphatase alcaline, peroxydase) avec séparation des sondes liées et libres. L'étape de détection des amplicons peut être automatisée. Les automates utilisés dérivent de ceux traditionnellement utilisés pour l'immuno-analyse.
Formations spécifiques	Le personnel de laboratoire doit recevoir une formation spécifique à ce type de technique qui nécessite une extrême rigueur.

II.3. Performance des tests de biologie moléculaire

Une analyse qualitative (sans analyse statistique, ni méta-analyse) des résultats des études comparatives a été réalisée. Pour chaque trousse et pour chaque type de prélèvement les résultats ont été exprimés en indiquant la médiane et les extrêmes.

II.3.1. Points critiques

La performance d'un test est évaluée par différents critères : la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative¹¹. Dans une population donnée, la valeur de la prévalence influe sur les valeurs prédictives alors que le test garde les mêmes sensibilités et spécificités (97).

— Choix de la méthode de référence

L'évaluation d'un test est réalisée comparativement à une méthode de référence (*gold standard*). Dans le cas de l'évaluation de la performance des tests de détection de *C.trachomatis* par biologie moléculaire, les études ont pris pour technique de référence la culture cellulaire tout en sachant qu'elle comportait des limites en termes de performance (spécificité élevée mais sensibilité variable).

Il en résulte une augmentation artificielle des sensibilité et spécificité de la nouvelle méthode (98). De plus, si la méthode de référence a une sensibilité moyenne à basse, les résultats dits positifs ne pourront être confirmés par cette technique de référence (98).

¹¹ Des rappels statistiques sur les critères d'évaluation des performances des tests biologiques sont présentés en annexe.

En ce qui concerne les études de performance des tests de biologie moléculaire, les biologistes contournent ce problème en utilisant une troisième technique pour analyser les résultats discordants.

— *Analyse des résultats discordants*

L'analyse des résultats discordants utilise un autre test par amplification génique *in vitro* soit de type différent (LCR au lieu de PCR), soit de cible différente du test évalué (protéine PMME au lieu de l'ADN plasmidique), soit plus rarement un test de détection des antigènes (98,99). Cette procédure permet de définir une méthode dite de référence élargie et de reclasser les résultats discordants en « vrais » ou « faux » positifs. Il n'existe pas de procédure standardisée pour l'application de l'analyse des résultats discordants et sa mise en œuvre a varié selon les études.

Dans la plupart des études sur les tests diagnostiques des infections uro-génitales à *C.trachomatis*, l'analyse des résultats discordants n'a été utilisée que lorsque les résultats de la culture cellulaire étaient négatifs, alors que les résultats de la nouvelle technique évaluée étaient positifs. Ceci est méthodologiquement critiquable car seuls les résultats discordants ont été retestés. Il en résulte une surestimation des performances du test évalué (98-102).

Une approche différente a été proposée qui consiste à analyser les résultats avec deux ou trois tests en parallèle, et à définir comme positif un échantillon pour lequel au moins deux des tests étaient positifs (103).

II.3.2. Critères de sélection de la littérature

— *Critères d'inclusion*

L'évaluation des performances des méthodes de biologie moléculaire a été réalisée sur la base des articles publiés depuis 1995, qui répondaient aux critères suivants :

- comparaison d'une méthode par amplification génique *in vitro* à une méthode de référence (culture cellulaire ou méthode de détection des antigènes) ;
- description des méthodes statistiques utilisées. En l'absence d'une méthode de référence idéale, seules les études ayant réalisé une analyse appropriée des résultats discordants entre les méthodes comparées et la méthode de référence ont été sélectionnées ;
- description des méthodes de prélèvement ;
- description des méthodes diagnostiques utilisées (instructions du fabricant, procédures internes) ;
- description de la population incluse dans l'étude (lieux de recrutement, caractéristiques démographiques et cliniques) ;
- présentation détaillée des résultats, incluant la détermination de la sensibilité et de la spécificité de la méthode évaluée et de la méthode de référence.

— *Critères d'exclusion*

Les articles ont été rejetés s'ils ne répondaient pas aux critères définis ci-dessus ou pour une ou plusieurs des raisons suivantes :

- comparaison de méthodes de biologie moléculaire entre elles sans comparaison avec une méthode de référence ;

- absence d'analyse des résultats discordants, absence d'un troisième test (répétition du même test par amplification génique *in vitro* pour confirmer un résultat positif quand le résultat de la méthode de référence est négatif) ;
- description incomplète des résultats (pas de détermination possible de la sensibilité ou de la spécificité, résultats non individualisés pour les hommes et les femmes) ;
- études incluant des tests *maison* non commercialisés (en anglais « *in house test* »).

II.3.3. Données fournies par les fabricants

Les notices techniques des différentes trousse de biologie moléculaire montrent que les tests de biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro* ont une sensibilité et une spécificité élevées, comprises respectivement entre 60 et 100 % et entre 79 et 100 %. Les variations observées dépendent du type de trousse et du type de prélèvement. Le détail de ces données est présenté en annexe 7.

II.3.4. Descriptif des études sélectionnées

Quarante-sept études publiées entre 1995 et 2001 correspondaient aux critères de sélection définis. Leurs caractéristiques sont résumées dans le *tableau 23* et détaillées en annexe 8.

- La méthode de référence à laquelle étaient comparées les techniques de biologie moléculaire était la culture pour l'ensemble des études.
- Le nombre de sujets inclus dans ces 47 études était compris entre 100 et 4176 (hommes et femmes confondus). 50 % des études ne concernaient que des femmes, 15 % uniquement des hommes, et 35 % avaient inclus à la fois des hommes et des femmes.
- La proportion de sujets asymptomatiques ou symptomatiques n'était précisée que dans 12 études et était très variable (respectivement 48-100 % et 51-100 %).
- Les sujets étaient recrutés dans des DAV ou des consultations MST dans 63 % des cas.
- La prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* était comprise entre 1% (CPF au Portugal) et 46 % (consultation MST, Singapour).
- 31 % des études étaient nord-américaines, 47 % européennes (6 % françaises), 8 % étaient d'Asie (8 % autre pays).
- 31 études ont évalué la PCR, 20 la LCR et 6 la TMA. Aucune des études évaluant la SDA n'a été incluse, car elles ne répondaient pas aux critères de sélection préalablement définis.

Tableau 23. Descriptif des études de performance des méthodes de biologie moléculaire.

Descriptif des études	Caractéristiques	% d'études
Nombre de sujets	50-100	2
	100-500	42
	500-1 000	39
	1 000-3 000	13
	>3 000	4
Lieu de recrutement des sujets*	DAV + consultation MST	63
	CPEF, consultation généraliste	9
	Centre de santé	15
	Service hospitalier	9
	Divers	4
Prévalence de l'infection uro-génitale à <i>C.trachomatis</i> #	< 3 %	9
	3-10 %	46
	10-20 %	38
	> 20 %	7
Méthode par amplification génique <i>in vitro</i> †	PCR	51
	LCR	33
	TMA	10
Méthode sans amplification	Hybridation	6
Type de prélèvement	U	11
	U + Ur	7
	Endc	15
	Endc + U	30
	Endc + U + Ur	20
	Endc + EndV + U	4
	Endc + EndV + U + Ur	4

Nbre total d'études = 47 ; DAV = dispensaire antivénérien ; CPEF = centre de planification et d'éducation familiale ; Endc = endocervical ; U = urines ; EndV = endovaginal ; PCR = *polymerase chain reaction* ; LCR = *ligase chain reaction* ; TMA = *transcripted mediated amplification* ; (*) 9 études ont inclus des lieux de recrutement différents ; (#) 2 études ont inclus des centres avec des prévalences différentes ; (†) 6 études ont évalué plusieurs méthodes par amplification génique *in vitro*.

II.3.5. Résultats des études chez la femme

Le détail des résultats pour chacune des études sélectionnées est présenté en annexe 9.

— Spécificité

Les spécificités mesurées pour les tests de biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro* étaient élevées et similaires à celles de la culture cellulaire (tableau 24).

— Sensibilité

- **Prélèvements endocervicaux** : les sensibilités médianes mesurées pour les tests par amplification génique *in vitro* sur prélèvements endocervicaux étaient comprises entre 0,9 et 1 (tableau 24) et étaient supérieures à celles mesurées pour la culture cellulaire sur le même type de prélèvement dans 23 études. Elles étaient également supérieures à celles mesurées pour les méthodes immuno-enzymatiques (9 études) qui étaient égales à 0,77.
- **Prélèvements urinaires** : les sensibilités médianes mesurées pour les tests par amplification génique *in vitro* sur urines étaient comprises entre 0,87 et 0,93 (tableau 24) et étaient supérieures à celles mesurées pour la culture cellulaire sur

prélèvement endocervical dans 23 études. Elles étaient également supérieures à celles mesurées pour les méthodes immun-enzymatiques (6 études) qui étaient égales à 0,19.

- Prélèvements endocervicaux versus prélèvements urinaires : 17 études avaient évalué les tests par amplification génique *in vitro* à la fois sur les prélèvements endocervicaux et les urines, en incluant la culture sur prélèvement endocervical comme technique de référence. À l'exception d'une étude, les différences de sensibilité médiane mesurées pour les deux types de prélèvements étaient de faible amplitude.
- Prélèvements endovaginaux : 5 études ont évalué l'intérêt des prélèvements vaginaux ou vulvaires comparativement aux prélèvements endocervicaux. Les prélèvements vaginaux étaient effectués soit par un médecin (3 études), soit par la patiente elle-même (2 études). Les sensibilités médianes mesurées étaient globalement similaires pour les 2 types de prélèvements.
- Amplification génique *in vitro* versus hybridation simple : 4 études ont comparé les performances sur les prélèvements endocervicaux d'une méthode par hybridation moléculaire aux méthodes par amplification génique *in vitro*. La sensibilité de l'hybridation était inférieure à celle des autres techniques avec amplification génique *in vitro*. Les spécificités étaient similaires.
- Influence de la symptomatologie : une seule étude a évalué les performances de la PCR en fonction de l'absence ou de la présence d'une symptomatologie évocatrice d'une infection génitale à *C.trachomatis* (104). Les sensibilités mesurées pour les prélèvements endocervical ou urinaire étaient égales à 0,87 chez les femmes asymptomatiques et à 0,91 pour les femmes symptomatiques (tableau 25). Les spécificités étaient globalement similaires.

Tableau 24. Résultats des performances diagnostiques chez la femme.

Test	Nbre d'études	Sensibilité*	Spécificité *	VPP*	VPN*
<u>Prélèvement endocervical</u>					
PCR	23	0,92 [0,56-1]	1 [0,98-1]	0,98 [0,60-1]	1 [0,95-1]
LCR	8	0,90 [0,81-1]	1 [1-1]	1 [0,96-1]	0,99 [0,97-1]
TMA	4	1 [0,88-1]	1 [1-1]	0,97 [0,96-1]	1 [1-1]
Hybridation	4	0,85 [0,79-1]	1 [1-1]	- [1-1]	- [0,98-1]
EIA	14	0,77 [0,22-1]	1 [0,99-1]	1 [1-1]	0,99 [0,85-1]
Culture	27	0,73 [0,42-0,94]	1 [0,99-1]	1 [0,93-1]	0,96 [0,92-0,99]
<u>Prélèvement urinaire</u>					
PCR	15	0,93 [0,73-1]	1 [0,99-1]	0,97 [0,84-1]	0,99 [0,97-1]
LCR	11	0,89 [0,70-0,98]	1 [1-1]	1 [0,95-1]	0,99 [0,95-1]
TMA	5	0,87 [0,76-0,94]	1 [0,99-1]	0,91 [0,88-1]	0,98 [0,98-1]
EIA	2	- [0,19-0,48]	- [1]	- [1]	- [0,91-0,97]

(*) médiane [valeurs extrêmes].

Tableau 25. Comparaison des performances en fonction de la symptomatologie, d'après van der Pol *et al.* (104).

Femmes	Nbre de sujets	Prévalence	Prélèvement	Sensibilité	Spécificité
Asymptomatiques	1 098	8,7 %	U	0,87	1,00
			Endc	0,87	0,99
Symptomatiques	1 138	9,5 %	U	0,91	0,98
			Endc	0,92	0,99

Endc = endocervical ; U = urines.

II.3.6. Résultats des études chez l'homme

Le détail des résultats pour chacune des études sélectionnées est présenté en annexe 9.

— Spécificité

- Les spécificités médianes mesurées pour les méthodes par amplification génique *in vitro* étaient proches de 1 ou égales à 1. Elles étaient similaires à celles mesurées pour la culture cellulaire, quel que soit le type de prélèvement (*tableau 26*).

— Sensibilité

- Prélèvements urétraux : les sensibilités médianes mesurées pour les tests par amplification génique *in vitro* sur prélèvements urétraux étaient comprises entre 0,91 et 0,97 et étaient supérieures à celles mesurées pour la culture cellulaire dans 10 études. Elles étaient également supérieures à celle mesurée pour les tests immuno-enzymatiques (7 études) qui était égale à 0,65 (*tableau 26*).
- Prélèvements urinaires : les sensibilités médianes mesurées pour les tests par amplification génique *in vitro* sur prélèvements urétraux étaient comprises entre 0,92 et 0,93 et étaient supérieures à celles mesurées pour la culture cellulaire dans 16 études. Elles étaient également supérieures à celle mesurée pour les tests immuno-enzymatiques (6 études) qui était égale à 0,75 (*tableau 26*).
- Prélèvements urétraux versus prélèvements urinaires : 11 études ont évalué les tests de biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro* à la fois sur les prélèvements urétraux et sur les urines, en incluant la culture comme technique de référence. Les sensibilités médianes mesurées pour les prélèvements urétraux étaient supérieures à celles mesurées sur les prélèvements urinaires dans 8 études.
- Amplification génique *in vitro* versus hybridation simple : 2 études ont comparé les performances d'une méthode par hybridation moléculaire à la PCR. Dans ces 2 études, la sensibilité de la PCR était supérieure à celle de l'hybridation et les spécificités étaient similaires.
- Influence de la symptomatologie : une seule étude a évalué les performances de la PCR en fonction de l'absence ou de la présence d'une symptomatologie évocatrice d'une infection génitale (104) (*tableau 27*). Les sensibilités mesurées pour une PCR sur prélèvements urétral et urinaire étaient égales à 0,92 chez les hommes asymptomatiques et 0,87-0,90 chez les hommes symptomatiques. Les spécificités étaient globalement similaires.

Tableau 26. Résultats des performances diagnostiques chez les hommes.

Test	Nbre d'études	Sensibilité*	Spécificité*	VPP*	VPN*
<u>Prélèvement urétral</u>					
PCR	11	0,91 [0,65-1]	0,99 [0,97-1]	0,95 [0,83-1]	0,99 [0,92-1]
LCR	3	0,97 [0,93-1]	1 [0,99-1]	0,98 [0,97-1]	0,99 [0,99-1]
TMA	2	- [0,93-1]	- [0,99-1]	- [0,95-1]	- [0,99-1]
Hybridation	2	- [0,62-0,65]	- [1-1]	- [0,92-1]	- [0,95-0,96]
EIA	4	0,67 [0,60-0,83]	1 [1-1]	1 [1-1]	0,94 [0,87-0,97]
Culture	15	0,63 [0,37-0,91]	1 [1-1]	1 [1-1]	0,95 [0,90-0,99]
<u>Prélèvement urinaire</u>					
PCR	19	0,92 [0,46-1]	0,99 [0,95-1]	0,94 [0,65-1]	0,99 [0,94-1]
LCR	8	0,94 [0,86-1]	1 [0,97-1]	0,97 [0,91-1]	0,99 [0,97-1]
TMA	3	0,89 [0,89-0,96]	0,99 [0,99-1]	0,94 [0,93-1]	1 [0,98-1]
EIA	6	0,77 [0,38-0,82]	1 [0,98-1]	1 [0,46-1]	0,97 [0,92-0,98]

(*) médiane [valeurs extrêmes].

Tableau 27. Comparaison des performances en fonction de la symptomatologie, d'après van der Pol *et al.* (104).

Hommes	Nbre de sujets	Prévalence	Prélèvement	Sensibilité	Spécificité
Asymptomatiques	710	12,5 %	U	0,92	0,98
			Ur	0,92	0,99
Symptomatiques	1 230	21,2 %	U	0,90	0,98
			Ur	0,87	0,99

Ur = urètre ; U = urines.

II.3.7. Analyse critique des résultats

— Limites de l'analyse qualitative des résultats

L'analyse de ces résultats est essentiellement qualitative. L'absence d'analyse statistique ne permet pas de donner une estimation de l'amplitude des différences observées entre les performances des tests par amplification génique *in vitro* et des tests de référence comme la culture cellulaire. Idéalement, les résultats de ces études comparatives devraient faire l'objet d'une méta-analyse rigoureuse.

— Variabilité des résultats

La variabilité des résultats observée dans les différentes études peut être expliquée par les facteurs suivants.

- Choix de la méthode de référence élargie : une étude a évalué l'influence du choix de la technique de référence et de l'utilisation de l'analyse des résultats discordants sur les performances diagnostiques mesurées (103). Cette étude a comparé les performances diagnostiques de deux méthodes par amplification génique *in vitro*, LCR et PCR, sur urines à la culture cellulaire sur prélèvement urétral chez 3 639 hommes asymptomatiques. Un test complémentaire par TMA sur urines était réalisé par 4 des 5 centres ayant participé à l'étude. Les sensibilité et spécificité de chaque technique étaient calculées en utilisant un seul ou plusieurs tests de référence, et

avec ou sans analyse des résultats discordants. Les sensibilités et spécificités ont été présentées dans le *tableau 28*. En utilisant la méthode de référence élargie avec un seul test positif, la LCR et la PCR avaient des performances comparables. L'utilisation d'une méthode de référence élargie incluant 2 tests positifs augmentait la sensibilité et diminuait la spécificité de la LCR et de la PCR. L'utilisation d'une méthode de référence élargie incluant 1 test positif sur 2 résultait en l'effet inverse (diminution de la sensibilité et augmentation de la spécificité).

Tableau 28. Résultats selon la technique de référence utilisée, d'après Johnson *et al.* (103).

Étalon de référence	Nbre de sujets infectés	Sensibilité			Nbre de sujets non infectés	Spécificité		
		Culture	LCR	PCR		Culture	LCR	PCR
<u>Étalon avec 1 test</u>								
Culture+	295	-	0,84	0,85	3 344	-	0,96	0,96
LCR+	376	0,66	-	0,85	3 263	0,99	-	0,98
PCR+	372	0,68	0,85	-	3 267	0,98	0,98	-
<u>Étalon avec 2 tests sans AD*</u>								
2 tests+	252	0,71	0,89	0,90	3 387	0,98	0,95	0,96
1/2 tests+	422	0,64	0,82	0,82	3 217	0,99	0,99	0,99
1/2 tests+**	314	0,63	0,81	0,85	2 524	0,99	0,99	0,99
1/3 tests+**	326	0,63	0,80	0,84	2 512	1	1	1
<u>Étalon de référence avec AD*</u>								
AD_culture+	388	0,76	0,88	0,89	3 251	-	0,99	0,99
AD_2 tests+	369	0,75	0,93	0,93	3 270	0,99	0,99	0,99
AD_TMA	321	0,64	0,82	0,85	2 517	1	1	1

(*) AD : analyse des résultats discordants ; (**) calculé uniquement sur les centres ayant réalisé le test TMA.

- Mode d'expression des résultats en fonction du prélèvement ou du patient : quand plusieurs types de prélèvements (par exemple urines et prélèvement endocervical) ont été analysés pour un même patient, les résultats en termes de sensibilité et de spécificité peuvent être calculés en prenant comme étalon de référence soit le patient (patient considéré infecté si au moins un prélèvement est positif) soit chaque type de prélèvement considéré séparément (105). Comme certains patients ne sont positifs que pour un type de prélèvement (urines ou prélèvement endocervical), les résultats exprimés en prenant comme référence le patient infecté sont en général inférieurs aux résultats calculés séparément pour chaque type de prélèvement (*tableau 29*). Selon les études, les résultats ont été présentés par patient ou par type de prélèvement. La variabilité des résultats entre les études peut être en partie expliquée par l'utilisation de ces différents modes d'expression des résultats.

Tableau 29. Comparaison des résultats d'un test PCR selon que le patient ou l'échantillon a été pris comme étalon de référence, d'après Crotchfelt *et al.* (105).

Sexe	Prélèvement	Étalon de référence	Sensibilité	Spécificité
Hommes	Ur	Patient	0,91	0,99
		Échantillon	0,96	0,99
	U	Patient	0,80	0,99
		Échantillon	0,88	0,99
Femmes	Endc	Patiente	0,94	1
		Échantillon	1	1
	U	Patiente	0,82	0,99
		Échantillon	1	0,99

Ur = urétral ; U= urines ; Endc = endocervical.

II.3.8. Évaluation du seuil de sensibilité des trousse

En 1998, l'AFSSAPS a procédé à une évaluation comparative de l'ensemble des trousse de diagnostic direct des infections uro-génitales à *C.trachomatis* enregistrées en France (106). Trente-trois trousse sur les 53 enregistrées ont été testées (les 20 autres avaient été retirées du marché par les industriels et n'ont pas été testées). L'objectif de l'étude était d'évaluer le seuil de sensibilité de chacune des trousse (sensibilité exprimée en nombre de corps élémentaires infectieux ou CEI).

— Méthode

À partir d'une suspension mère titrée (souche de référence de *C.trachomatis* de sérotype D) des panels de 10 échantillons ont été établis : 1 échantillon non dilué et 9 échantillons correspondant à des dilutions de la solution mère dans trois milieux différents : le « panel endocol » correspondait à des sécrétions d'endocol, le « panel urines » correspondait à un pool de premiers jets d'urines et le « panel souche » correspondait au tampon d'extraction de la trousse évaluée. Le seuil de sensibilité était défini comme étant la dernière dilution de l'échantillon pré-titré donnant 6 fois sur 6 (3 tests répétés dans 2 laboratoires différents) une réaction positive.

— Résultats

Une variabilité des résultats de sensibilité des trousse (de 0,025 à 4 000 CEI) a été observée, entre les méthodes, mais aussi pour des méthodes analogues (tableau 30). Peu de trousse étaient capables de détecter moins de 50 CEI. Pour un seuil de détection fixé à 10 CEI, seules quelques trousse répondaient à ce critère (trousse d'amplification génique *in vitro*). Les tests immuno-enzymatiques sur membrane (tests rapides) avaient un seuil de détection globalement plus élevé que les tests immuno-enzymatiques classiques. La sensibilité était inférieure dans les urines par rapport à l'endocol.

Tableau 30. Résultats des évaluations comparatives publiées par l'AFSSAPS (106).

Type de panels	Type de trousse	Nbre de trousses	Seuil de sensibilité
Souche	Trousses immuno-enzymatiques classiques	6	11-50 CEI
		3	50-100 CEI
Urines	Trousses immuno-enzymatiques sur urines	1	50-100 CEI
		5	101-500 CEI
Endocol	Trousses d'immunofluorescence	3	< 10 CEI
		2	10-50 CEI

CEI = corps élémentaires infectieux.

Dans le même temps, l'AFSSAPS (106) avait procédé à une évaluation comparative de 4 trousses d'amplification moléculaire, qui ont montré une excellente sensibilité. Le seuil de détection était inférieur à 1 CEI pour les « panels souche » et inférieur à 10 CEI pour les « panels urines ». La trousse par hybridation moléculaire a eu une sensibilité inférieure aux trousses par amplification moléculaire sur le « panel endocol » (seuil de détection compris entre 50 et 100 CEI).

III. ASPECTS ECONOMIQUES ET ETAT DES PRATIQUES

III.1. Introduction

La revue de la littérature clinique montre une supériorité diagnostique des tests par amplification génique *in vitro* pour la détection des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* sur les méthodes plus anciennes (culture cellulaire et méthodes de détection des antigènes). Les coûts de ces techniques (équipement, formation des techniciens) et la structuration des laboratoires ont été évoqués comme des obstacles à leur généralisation (107,108). Une réflexion sur le ratio coût-efficacité de ces tests constitue, dès lors, un préalable à leur introduction dans les laboratoires.

III.2. Sélection de la littérature

Seules les études qui comparaient les tests de biologie moléculaire avec d'autres tests (la culture notamment, considérée comme la technique de référence) et qui avaient été publiées entre 1995 et 2001 ont été analysées.

- Ont été exclus les articles dont l'objet était la performance des méthodes de biologie moléculaire comme tests de confirmation des tests immunobiologiques, et ceux qui comparaient des techniques antérieures entre elles.
- Les critères discriminants permettant de sélectionner la littérature étaient : l'évaluation d'un ou plusieurs tests de biologie moléculaire avec une description des procédures de réalisation des tests, une analyse du coût des tests étudiés et la mise en regard de l'efficacité du test utilisé et des coûts associés ou évités. Un détail des sources de coûts calculés et une présentation précise de ces coûts étaient également requis pour la sélection.

III.3. Présentation des études

Sur ces critères, 4 études (107-110), s'inscrivant dans le cadre du diagnostic en laboratoire hospitalier, ont été retenues (*tableau 31*). La recherche documentaire n'a identifié aucune étude française sur ce sujet.

Les études sélectionnées utilisaient l'analyse des désaccords en cas de différences de résultats entre les techniques.

La prévalence des infections génitales à *C.trachomatis* était comprise entre 8,7 et 11 % (108-110). Cette homogénéité des taux semble liée aux lieux de recrutement identiques des populations (l'hôpital).

Tableau 31. Présentation des études économiques sur les tests de biologie moléculaire.

Pays, date de l'étude, réf.	Perspective	Tests	Population	Critères d'inclusion
États-Unis, 1996-97 (109)	Hôpital	-PCR/culture -Endc	-N = 1 489 -Femmes fréquentant les services obstétriques, gynécologiques et les urgences	-AIP ou cervicite -IST -Partenaire symptomatique -Partenaire avec IST -Adolescentes asymptomatiques sexuellement active.
États-Unis, 1997-98 (108)	Hôpital	-LCR/EIA -Endc	-N = 356 -Femmes fréquentant les urgences	- Suspicion d'infection à <i>C.trachomatis</i>
Royaume - Uni, 2001(*) (110)	Hôpital	-LCR/EIA -Endc -Ur	-N = 301 -H/F 1/1	- Patients du service gynécologie-urologie pour un test de recherche IST ou patients symptomatiques
Royaume - Uni, 2001(*) (107)	Hôpital	-SDA/cult. -Endc (cult.) -U (SDA)	-N = 419 -H/F 1/1	- Nouveaux patients du service gynécologie-urologie pour test IST

AIP = atteinte inflammatoire pelvienne ; Cult. = culture ; EIA = immuno-enzymologie ; Endc = endocervical ; F = femmes ; H = hommes ; IST = infection sexuellement transmissible ; N = nombre de sujets ; NP = non précisé ; PCR = *polymerase chain reaction* ; SDA = *strand displacement amplification* ; U = urines ; Ur = urètre.

(*) en l'absence de précision de la date de l'étude, c'est la date de publication qui fait référence.

— Paramètres des études

Les 4 études ont été menées avec la perspective de l'hôpital, ce qui signifie que seuls les coûts supportés par l'hôpital ont été pris en compte. Ils étaient issus de la comptabilité analytique hospitalière et ne reflétaient pas forcément les coûts réels de réalisation des tests. Les évaluations économiques étaient axées sur des analyses coût-efficacité. Deux types de coûts ont été présentés :

- coût type « coût réel » de réalisation d'un test (somme des coûts directs engagés pour la réalisation d'un test) (107,108,110) ;
- coût moyen par test pour Livengood *et al.* (somme des dépenses relatives à l'activité semestrielle d'analyse biologique divisée par le nombre de tests faits en 6 mois) (109).
- Waites *et al.* (108) calculaient un coût total de réalisation de chaque test (LCR et immunobiologique) en incluant le coût en personnel, le coût des réactifs utilisés et le coût du contrôle de qualité. Un différentiel de coûts entre les deux techniques était proposé et

mis en regard avec la sensibilité du test. La méthode était la même dans l'article de Browning *et al.* (107) qui incluait consommables, personnel et frais généraux.

- Livengood *et al.* (109) proposaient un coût moyen de chaque procédure en divisant les dépenses engagées sur 6 mois en réactifs, fournitures, matériels (avec amortissement) et équivalents temps plein (ETP), par le nombre de tests réalisés sur la même période. Comme dans les études précédentes, ce coût était mis en regard de la sensibilité.

On constate un manque d'homogénéité des calculs de coûts qui rend délicate la comparaison entre les études.

Aucune étude n'a inclus les coûts de prélèvement des échantillons. Le critère d'efficacité retenu était la performance diagnostique (et notamment la capacité à détecter les vrais positifs) (107-110), justifié dans le cadre de la comparaison des techniques.

— *Limites*

Il n'y a aucune reconstitution du coût réel de réalisation d'un test (observation en temps réel de la procédure et application des coûts de chaque étape). Le coût de revient exact de chaque recherche d'infection et les seuils de rentabilité des tests ne sont pas connus, ce qui limite la portée des résultats. Notamment, puisque les coûts d'implantation de la biologie moléculaire sont considérés comme des obstacles (107), il aurait été intéressant de réaliser les analyses avec ces coûts. Or, seuls Livengood *et al.* (109) les ont inclus dans leurs calculs.

Les études ne tiennent pas compte des coûts de prélèvement des échantillons, pouvant varier en fonction du type d'échantillon (le premier jet d'urines par exemple ne requiert pas de geste médical) ou du lieu de prélèvement (hôpital, cabinet libéral), ni des coûts d'acheminement des prélèvements (plus élevés pour la culture que pour les autres méthodes).

Enfin, une comparaison des coûts par cas identifié avec les coûts de prise en charge de ces personnes dans le cas d'une « non-détection » aurait été informative mais est absente de toutes les études.

III.4. Résultats des études

Deux études ont comparé les méthodes d'amplification génique *in vitro* à la culture cellulaire sur prélèvement endocervical (109) et sur les urines chez les hommes et les femmes (107). Deux études ont évalué la LCR *versus* l'EIA (avec test de confirmation) sur prélèvement endocervical (108,110). Les coûts ont été comparés aux sensibilité et spécificité des tests et au nombre de vrais positifs identifiés.

III.4.1. Coûts et efficacité des tests

Les résultats de sensibilité (*tableau 32*) ont confirmé la meilleure sensibilité des tests par amplification génique *in vitro* sur la culture avec des spécificités identiques (100 %). Les valeurs prédictives négatives oscillaient entre 0,98 et 0,99 ($p < 0,05$) pour la biologie moléculaire (BM) et entre 0,94 et 0,97 pour la culture ($p < 0,05$) (107,109).

Tableau 32. Performances diagnostiques et coûts des tests.

Tests, réf. de l'étude	Population	Sensibilité		Spécificité		Coûts par test	
		BM	Test de réf.	BM	Test de réf.	BM	Test de réf.
PCR/culture (109)	Femmes	0,87	0,78	1,00	1,00	\$ 18,84 (17,58 €)	\$ 18,88 (17,62 €)
SDA/culture (107)	Femmes	0,96	0,57	1,00	1,00	£ 6,50 (9,7 €)	£ 3,5 (5,22 €)
	Hommes						
LCR/EIA (110)	Femmes	1	0,58	1,00	1,00	£5,64 (8,41 €)	£ 4,05 (6,04 €)
	Hommes						
LCR/EIA (108)	Femmes	1	0,84	0,99	0,99	\$ 17,83 (16,6 €)	\$ 20,08 (18,7 €)

Les coûts figurent au taux € du 31/12/02 / BM = biologie moléculaire ; EIA = immuno-enzymologie ; LCR = *ligase chain reaction* ; PCR = *polymerase chain reaction* ; réf. = référence

Ces techniques étaient également supérieures aux méthodes immunobiologiques. La LCR se révélait la méthode la plus performante avec des valeurs prédictives positives et négatives égales à 1. Deux études sur 4 mettaient en exergue un surcoût par test, généré par l'utilisation de l'amplification génique *in vitro* (107,110). À l'opposé, la LCR dans l'étude de Waites *et al.* apparaissait moins coûteuse que l'EIA (108), ce qui était probablement imputable au mode de valorisation des coûts (absence de valorisation du gros équipement nécessaire à la réalisation des tests, en général dédié, qui semble plus élevé pour la biologie moléculaire que pour les méthodes immunobiologiques). Dans l'étude de Livengood *et al.* (109) la PCR avait un coût unitaire comparable à la culture cellulaire.

Au total, la sensibilité des tests de biologie moléculaire était toujours supérieure aux tests traditionnels sans observation de surcoût tangible dans 2 des 4 études (108,109).

III.4.2. Coûts par cas identifié

Lorsqu'on raisonne en termes de coût par cas identifié, les résultats penchent en faveur de l'utilisation des méthodes par amplification génique *in vitro*.

— Amplification génique *in vitro* sur prélèvement endocervical versus culture

Sur 400 tests (échantillons) réalisés dans l'étude de Livengood *et al.* (109), 20 n'auraient pas été détectés par la culture cellulaire seule. La détection de ces cas supplémentaires entraînerait une diminution du nombre de complications et une baisse des coûts associés, et éviterait une propagation de l'infection, facteur plus difficile à quantifier mais essentiel. Ces résultats suggèrent que la PCR sur prélèvement cervical a une meilleure efficacité pour un coût similaire. Les auteurs recommandent son utilisation en routine.

— Amplification génique *in vitro* sur prélèvement endocervical versus méthodes immunobiologiques

La performance diagnostique de la LCR sur prélèvement endocervical en fait une stratégie coût-efficace par rapport aux méthodes immunobiologiques (EIA). Le coût par cas identifié dans l'étude de Butt *et al.* (110) s'élevait à £ 65 (97 €) pour l'EIA et à £ 50 (74,6 €) pour la LCR. Les résultats ont été extrapolés à 100 patients, avec une

prévalence de 11 % (prévalence de l'étude) soit 11 cas d'infection à *C.trachomatis*. La LCR permettait d'identifier les 11 cas avec un coût total de diagnostic de £ 564 (841,3 €). L'EIA permettait l'identification de 6,4 cas /11 avec un coût total de £ 405 (604,1 €). Le coût additionnel par cas identifié supplémentaire était de £ 34 (50,7 €) (110).

Pour une évaluation complète, il faudrait comparer ces coûts additionnels aux coûts de traitement des complications liées à la non-détection des 4,6 cas par l'EIA. L'étude ne permet pas de conclure sur ce sujet.

— *Amplification génique in vitro sur prélèvement urinaire versus culture sur prélèvement urétral ou endocervical*

Dans l'étude de Browning *et al.* (107), la biologie moléculaire sur urines permettait d'identifier deux fois plus de cas d'infection que la culture cellulaire sur prélèvement urétral ou cervical. Le coût par cas identifié était de £ 51,38 (76,64 €) pour la culture et £ 56,84 (84,79 €) pour les méthodes d'amplification génique *in vitro*. En tenant compte de la facilité d'utilisation du test de biologie moléculaire, de sa rapidité d'exécution (une demi-journée contre 3 jours pour la culture) et de son efficacité, les auteurs recommandaient, malgré son coût par cas détecté, son utilisation dans les laboratoires. À ces avantages, il faudrait ajouter l'absence de pénibilité du prélèvement urinaire pour les patients et les médecins qui le réalisent (même s'il paraît difficile de la quantifier).

Les rapports coût-efficacité (mesurés en coût par cas identifié) issus des études suggèrent de privilégier l'utilisation de la biologie moléculaire pour l'identification des infections génitales basses à *C.trachomatis*, et ce, quel que soit le type de prélèvement.

III.5. Peut-on généraliser et transposer ces résultats ?

Les études présentées ont été réalisées dans des lieux susceptibles de drainer une population importante (services d'urgences, services gynécologiques) et de réaliser fréquemment le diagnostic de *C.trachomatis*. Ces lieux ne sont pas forcément représentatifs des laboratoires susceptibles d'identifier *C.trachomatis* en pratique courante. On peut ainsi se demander si la recommandation d'implantation de ces techniques est la même pour les laboratoires ayant des volumes de production moins importants et/ou ciblant une zone de population à prévalence plus faible. Une étude réalisée en 1998 (111) a étudié les conditions requises pour une implantation et le volume d'activité justifiant l'utilisation de la biologie moléculaire. L'auteur a réalisé une simulation à partir des données de la littérature sur la performance des tests de biologie moléculaire, les complications liées au portage de *C.trachomatis*, le nombre de cas d'inflammation pelvienne (AIP) évités par la méthode d'amplification génique *in vitro*, les coûts des complications évitées et de réalisation des tests.

Il a identifié 4 scénarii A, B, C et D (*tableau 33*) :

- cas A : 12 000 tests faits par an avec une prévalence de 2 % ;
- cas B : 12 000 tests faits par an avec une prévalence de 6 % ;
- cas C : 3 000 tests faits par an avec une prévalence de 2 % ;
- cas D : 3 000 tests faits avec une prévalence de 6 %.

Tableau 33. Résultats de l'étude de Caliendo (111).

Coûts	Cas A	Cas B	Cas C	Cas D
Nombre de tests annuels	12 000	12 000	3 000	3 000
Prévalence de l'infection à <i>C.trachomatis</i>	2 %	6 %	2 %	6 %
Nombre d'AIP évitées	21	63	5	16
Coûts évités (complications évitées)	\$ 52 500	\$ 157 500	\$ 12 500	\$ 40 000
Coûts entraînés par l'utilisation des tests de biologie moléculaire	\$ 48 000	\$ 48 000	\$ 24 000	\$ 24 000
Différentiel de coûts (coûts des tests et coûts évités)	- 4 500 \$	- 109 000 \$	+ 11 500 \$	- 160 00 \$

AIP = atteinte inflammatoire pelvienne.

— Résultats

Pour un laboratoire avec de gros volumes de production (12 000 tests par an), l'utilisation de la biologie moléculaire était justifiée, que la prévalence soit de 2 % ou de 6 % : les coûts évités grâce aux complications évitées étaient supérieurs aux coûts d'implantation de la technique (différentiel négatif). Le résultat était similaire avec un laboratoire ayant un faible volume d'activité et une prévalence modérée. En revanche, dans le cas d'un laboratoire avec un faible volume d'activité et une population à faible prévalence, l'implantation de la biologie moléculaire n'était pas justifiée car elle générait plus de coûts d'implantation que de coûts évités (différentiel positif).

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car l'étude reposait sur des hypothèses fortes (la littérature indique que 2 à 39 % des infections génitales à *C.trachomatis* dériveraient en AIP et l'auteur a choisi un taux de 25 % non soumis à une analyse de sensibilité) mais ils montrent qu'*a fortiori*, il est difficile de généraliser les résultats des études portant sur les aspects coût-efficacité des tests de biologie moléculaire réalisés dans de gros laboratoires. Une réflexion préalable sur la prévalence dans la population située dans la zone d'activité du laboratoire et le volume d'activité apparaît nécessaire avant l'implantation des techniques de biologie moléculaire dans un laboratoire.

La transposition des résultats de ces études étrangères à la France semble délicate surtout pour les éléments de coûts qui dépendent largement des systèmes de santé étudiés. Il apparaît probable qu'en France, le choix des outils de détection de *C.trachomatis* serait également conditionné par le niveau de prise en charge de l'assurance maladie. La nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) prévoit des prises en charge différentes pour la détection de *C.trachomatis* selon la technique utilisée et le type d'échantillon (tableau 34). En 2002, le diagnostic direct par amplification génique *in vitro* sur prélèvement urinaire est pris en charge. Cependant le prélèvement au niveau du col utérin n'est pas coté à la nomenclature alors qu'en fonction de la symptomatologie de la patiente, il présente un intérêt majeur pour évaluer l'état du col et rechercher en parallèle d'autres IST.

Les experts ont souligné que l'absence de prise en charge actuelle par l'assurance maladie du prélèvement sur col utérin était désincitative pour les laboratoires, tout comme la cotation des prélèvements urinaires analysés par biologie moléculaire. En effet, un laboratoire d'analyses doit s'assurer des seuils de rentabilité de la technique,

c'est-à-dire du nombre d'échantillons à réaliser pour que le coût réel de production soit le plus proche possible du coût de prise en charge par l'assurance maladie. Lorsque le coût réel est trop éloigné du coût de prise en charge, ou que la procédure n'est pas prise en charge, les laboratoires ne sont pas incités à utiliser les techniques les plus récentes et les plus coûteuses même s'il est probable que l'investissement dans la biologie moléculaire au sein d'un laboratoire bénéficie à d'autres détections que celle de *C.trachomatis*. Cette inadéquation pourrait défavoriser, en 2002, le développement du diagnostic des infections à *C.trachomatis* par biologie moléculaire.

Tableau 34. Cotation des actes de détection de *C.trachomatis*.

Méthode utilisée	Cotation	Prélèvements
- Immunofluorescence directe	B 30	- Tous prélèvements
- Immuno-enzymologie	B30	- Endocol, urètre
- Culture	B 90	- Tous types
- Hybridation moléculaire*	B 60	- Endocol, urètre
- Amplification génique <i>in vitro</i>	B 100	- Urine, sperme, biopsies, liquides de ponction, péritoine

La lettre B = 0,26 €; Source : nomenclature des actes de biologie médicale (NABM); (*) = sans amplification.

III.6. État des pratiques françaises

Les pratiques françaises en matière de diagnostic des infections uro-génitales à *C.trachomatis* peuvent être évaluées de deux manières : la prescription des tests biologiques par les praticiens, la réalisation des tests par les laboratoires.

III.6.1. Enquêtes chez le praticien

Trois enquêtes (*tableaux 35 et 36*) prospectives exhaustives ont été réalisées en France entre 1984 et 1989. Ces enquêtes incluait l'ensemble des praticiens (spécialistes et généralistes) exerçant dans la zone géographique concernée par l'étude (taux de participation compris entre 71 et 94 %). Les praticiens devaient recenser toute IST diagnostiquée dans le cadre de leur pratique pendant 1 semaine à 3 mois.

- L'enquête CAREPS-ORS (9) concernait 3 zones géographiques de la région Rhône-Alpes.
- L'enquête IST COURLY (32) concernait la communauté urbaine de Lyon.
- L'enquête IST Rhône (10) couvrait l'ensemble du département.

Ces enquêtes avaient pour objectif :

- d'évaluer le pourcentage d'infections uro-génitales (incluant celles liées à *C.trachomatis*) observé sur le département, la région ou la communauté urbaine, ces infections étant diagnostiquées sur la base de critères laissés au libre arbitre des praticiens ;
- d'analyser le recours aux soins en cas d'infection uro-génitale (10).

— Enquête CAREPS-ORS (9)

Les généralistes étaient les médecins les plus représentés et les urologues étaient les spécialistes les moins représentés. Les infections uro-génitales à *C.trachomatis* représentaient 15 % des IST diagnostiquées. Leurs circonstances de découverte étaient, dans 61 % des cas, une consultation spontanée. Les formes asymptomatiques étaient

diagnostiquées par les gynécologues (66 % des cas), soit lors du dépistage chez un partenaire d'un homme (ou d'une femme) traité(e), soit à l'occasion d'une visite systématique (grossesse, santé scolaire). Les formes symptomatiques étaient prises en charge par les généralistes (61 %) et par les gynécologues (29 %). L'attitude diagnostique des médecins a été étudiée selon qu'ils traitaient l'infection génitale à *C.trachomatis* sur la base de la seule clinique, ou après confirmation biologique. 62 % des médecins demandaient systématiquement une confirmation biologique. Dans 13 % des cas, le diagnostic était uniquement biologique sans présomption clinique initiale. Les généralistes et les gynécologues avaient des attitudes relativement similaires. Les résultats des contrôles biologiques confirmaient les suspicions cliniques d'infection à *C.trachomatis* dans 80 % des cas.

— *Enquête IST COURLY (32)*

Trois types de médecins participaient à l'enquête : des généralistes, des gynécologues-obstétriciens et des dermato-vénérologues (*tableau 35*). Les généralistes étaient les médecins les plus représentés. 70 % des généralistes et 30 % des gynécologues-obstétriciens n'ont pas diagnostiqué d'infection uro-génitale pendant leur semaine de participation.

— *Enquête IST Rhône (10)*

Trois types de médecins participaient à l'enquête : des généralistes, des gynécologues-obstétriciens et des dermato-vénérologues (*tableau 35*). Les généralistes étaient les médecins les plus représentés. 60 % des généralistes et 14 % des gynécologues-obstétriciens n'ont pas diagnostiqué d'infection uro-génitale pendant leur semaine de participation. Les infections uro-génitales à *C.trachomatis* étaient diagnostiquées majoritairement par les généralistes pour l'homme, et dans une proportion équivalente entre généralistes et gynécologues-obstétriciens pour les femmes. Le diagnostic était essentiellement basé sur les résultats des tests biologiques.

III.6.2. Réseaux sentinelles et contrôles de qualité

Le contrôle national de qualité réalisé en 1998 par l'AFSSAPS (112), les données annuelles du réseau RENACHLA et l'enquête rétrospective réalisée par l'INVS au cours de l'année 1997 fournissent un état des pratiques de laboratoire en ce qui concerne le diagnostic direct de *C.trachomatis* (*tableau 35*).

— *Réseau RENACHLA*

Le réseau RENACHLA collecte toute l'année les données de pratique des tests biologiques après interrogation des laboratoires. Ce réseau regroupe 3,9 % de l'ensemble des laboratoires français susceptibles d'identifier *C.trachomatis* et recense le nombre et le type de tests de détection de *C.trachomatis* réalisés par les laboratoires du réseau chaque année (12). Si on analyse les résultats publiés entre 1996 et 2000, on constate que les techniques de biologie moléculaire sont de plus en plus utilisées par les laboratoires du réseau : 22 % des échantillons en 1996, 44 % en 1997, 60 % en 1998, 65 % en 1999 et 72 % en 2000. Ces données sont à interpréter avec réserve car RENACHLA n'est pas représentatif de l'activité de l'ensemble des laboratoires français. En effet, les petits laboratoires ne participent pas au réseau, et ce sont souvent les gros laboratoires, mieux équipés, qui utilisent en routine la biologie moléculaire.

— *Enquête RENACHLA-INVS*

Une étude rétrospective effectuée par l'INVS a interrogé 1 256 laboratoires sélectionnés par tirage au sort (hospitaliers 36 %, et privés 64 %) afin d'évaluer leurs pratiques en matière de recherche de *C.trachomatis* au cours de l'année 1996 (11). La spécialité du médecin prescripteur pour lequel les tests étaient positifs était mentionnée dans 77 % des cas. Il s'agissait en majorité de gynécologues (pour 67 % des femmes et 30 % des hommes) puis de dermatologues (pour 36 % des hommes et 10 % des femmes) et de généralistes (pour 14 % des femmes et 18 % des hommes) (11). Chez les patients asymptomatiques (14 % de femmes, 29 % d'hommes) 10 % étaient des partenaires de sujets infectés, 32 % étaient diagnostiqués lors d'un bilan de stérilité, et 8 % après une IVG. 3,4 % des laboratoires n'utilisaient que la culture, 1,8 % utilisaient la culture cellulaire en association avec une autre technique, et 92,8 % n'utilisaient pas la culture. Les tests immuno-enzymatiques sur membrane représentaient près de la moitié des réactifs utilisés. À l'inverse les techniques de biologie moléculaire étaient peu utilisées par les laboratoires (44 % d'utilisateurs).

Tableau 35. État des pratiques de prescription des tests biologiques de recherche de *C.trachomatis*.

Date de l'étude Nom de l'organisme	1984-85 CAREPS-ORS *	1984-85 IST COURLY [¥]	1988-89 IST Rhône [§]	1996 Étude INVS [¢]	2000 RENACHLA [£]
Nombre total de praticiens	423	853	1 099	-	-
- Généralistes	76,4 %	83,0 %	84,9 %	15,3 %	14,5 %
- Dermatologues	7,1 %	7,3 %	8,9 %	18,8 %	27,9 %
- Gynécologues	14,9 %	9,7 %	6,2 %	54,7 %	50,2 %
- Urologues	1,6 %	-	-	1,6 %	1,7 %
- Autres	-	-	-	9,6 %	5,7 %
Nombre de laboratoires	-	-	-	97	95
- Hospitaliers	-	-	-	25,8 %	30,5 %
- Privés	-	-	-	74,2 %	69,5 %
Diagnostic					
- Clinique seul	25 %	-	2,6 %	-	-
- Biologique	13 %	-	97,4 %	-	-
- Clinique et biologique	62 %	-	-	-	-

Référence des études : (*) = (9); (¥) = (32); (§) = (10); (¢) = (11); (£) = (12).

Tableau 36. État des pratiques d'utilisation des tests biologiques de recherche de *C.trachomatis*.

Date de l'étude Nom de l'organisme	1984-85 CAREPS-ORS [¢]	1996 Étude INVS [£]	2000 RENACHLA [¥]	1998 CNQ [*]
Nbre de total de participants	423 praticiens	1 256 laboratoires	97 laboratoires	2 340 laboratoires
Choix de la technique par le laboratoire				
Biologie moléculaire		44 %	72 %	16 %
- Hybridation seule	-	-	-	7 %
- PCR	-	-	-	77 %
- LCR	-	-	-	16 %
Autres techniques				
- Culture	36%	30 %	11 %	3 %
- IFD	46 %	20 %	10 %	18 %
- EIA	18 %	13 %	7 %	63 %
{ Classique	-	-	-	31 %
{ Sur membrane	-	-	-	69 %

Référence des études : (¢) = (9); (£) = (11); (¥) = (12); (*) = contrôle national de qualité (112).

— *Contrôle national de qualité*

Il s'agit d'une étude prospective organisée par l'AFSSAPS (*tableau 37*), destinée à évaluer les pratiques de laboratoire en France (112). Quatre échantillons fortement positifs (C1, C2, C3, C4) identiques deux à deux ont été envoyés à 3 564 laboratoires pratiquant le diagnostic direct de *C.trachomatis*. Les résultats correspondent aux 2 340 réponses obtenues (taux de participation de 66 %). Dans le cadre de ce contrôle national de qualité le(s) réactif(s) utilisé(s) étai(en)t celui(ceux) habituellement mis en œuvre par les laboratoires.

- Peu de biologistes utilisaient la culture cellulaire (que ce soit seule ou en association avec une autre technique) pour la détection de *C.trachomatis*. 81 % utilisaient un réactif (immunofluorescence, immuno-enzymologie), qui était en majorité un test d'immuno-enzymologie sur membrane. 16 % utilisaient un test de biologie moléculaire.
- Les pourcentages de bonnes réponses obtenues en fonction de la technique employée (tous réactifs confondus) étaient, pour une même technique, comparables quel que soit le titre de l'échantillon à tester. Ils variaient en moyenne entre 83,4 et 100 % d'une technique à l'autre (pour le calcul des résultats, les résultats douteux ont été assimilés à des résultats négatifs).
- Les faux négatifs observés avec les techniques de biologie moléculaire étaient liés à une erreur de manipulation des échantillons. Cela confirme que les performances des tests de biologie moléculaire dépendent du respect strict des bonnes pratiques de laboratoire et la nécessité d'une formation spécifique.
- En ce qui concerne l'IFD, seulement 3 % des laboratoires ont donné un résultat dit « positif fort » (*i.e.* > 50 CE/champ) ce qui illustre les problèmes de lecture inhérents à cette technique.

Tableau 37. Contrôle national de qualité (112).

Technique	% de résultats conformes (tests positifs)	% de résultats non conformes (tests négatifs)
- IFD	86,0	14,0
- EIA sur membrane	98,5	1,5
- EIA classique	96,9	3,1
<u>Biologie moléculaire</u>	94,6	5,4
- Hybridation simple	100	0
- PCR	94,5	5,5
- LCR	92,9	7,1

EIA = immuno-enzymologie ; IFD = immunofluorescence directe ; LCR = *ligase chain reaction* ; PCR = *polymerase chain reaction*.

— *Contrôle international de qualité*

Le premier contrôle européen (*tableau 38*) de qualité des laboratoires (EU-QCCA) a eu lieu dans le courant de l'année 2001 (113). Il avait pour objectif d'évaluer la pratique des laboratoires en ce qui concernait la recherche de *C.trachomatis* par test de biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro*. Dix échantillons urinaires (2 fortement titrés, 5 faiblement titrés, 3 négatifs) ont été adressés à 105 laboratoires dans 22 pays dont 6 laboratoires en France. La PCR était utilisée par 52 % des laboratoires. Venaient ensuite la LCR, les PCR *maison*, la SDA puis la TMA.

Les résultats ont été analysés :

- par technique, afin d'évaluer le pourcentage de bonnes réponses obtenues en fonction de la technique employée (voir *tableau 38* « Pourcentage de bons résultats par technique ») ;
- par laboratoire, afin d'évaluer la pratique des laboratoires en ce qui concerne le choix de la technique (voir *tableau 38* « Pourcentage de laboratoires utilisant la technique »), mais aussi la qualité de travail des laboratoires (voir *tableau 38* « Pourcentage de laboratoires par niveau de qualité de résultats : bons résultats, 1 mauvais résultat, 2 mauvais résultats »).

Les laboratoires ont obtenu trois fois plus de mauvais résultats lorsqu'ils testaient les échantillons faiblement titrés, et un temps de transport > 7 jours résultait en une diminution de la performance de l'amplification. Au total 31 % des laboratoires participant à ce contrôle de qualité ont validé les critères de qualité du contrôle européen.

Tableau 38. Contrôle international de qualité (113).

Tests choisis par les laboratoires		Qualité de travail des laboratoires	
Tests	% d'utilisateurs*	Résultats [§]	% de laboratoires
- PCR	52,0	- Bons résultats	72,5
- LCR	30,4	- Un mauvais résultat (faux positif ou faux négatif)	16,7
- SDA	4,9	- Deux mauvais résultats	10,0
- TMA	3,9	- Un résultat faux positif avec l'échantillon négatif	1,9
- PCR <i>maison</i>	8,8		

EIA = immuno-enzymologie ; IFD = immunofluorescence directe ; LCR = *ligase chain reaction* ; PCR = *polymerase chain reaction* ; (*) = correspond au pourcentage de laboratoires parmi l'ensemble des laboratoires participant au CNQ ayant choisi cette technique pour tester les échantillons ; (§) = toutes techniques confondues.

IV. CONCLUSION

- Les méthodes de biologie moléculaire ont une sensibilité supérieure à celle de la culture cellulaire et des méthodes immuno-enzymatiques sur les prélèvements endocervicaux chez les femmes et les prélèvements urétraux chez les hommes tout en gardant une spécificité élevée, du même ordre que celle de la culture cellulaire. Les méthodes par amplification génique *in vitro* présentent en outre des performances satisfaisantes sur les urines et les prélèvements vaginaux.
- La revue de la littérature économique sur les techniques d'identification de *C.trachomatis* est justifiée par la performance diagnostique des outils de biologie moléculaire. Cette performance a un coût que les études disponibles ne permettent pas de mesurer dans sa globalité. Si l'on tient compte des ratios coûts-efficacité relatifs aux vrais positifs identifiés, les études suggèrent de privilégier ces méthodes. De plus, leur sensibilité permet de détecter *C.trachomatis* dans les milieux biologiques peu infectés comme l'urine, rendant les prélèvements moins contraignants pour les patients. Cependant, ces techniques imposent au laboratoire de réaliser beaucoup d'analyses pour s'assurer du retour sur investissement.
- Les enquêtes françaises de pratique de prescription sont anciennes (1986-1991) et montrent que les généralistes et les gynécologues sont les principaux prescripteurs.

Une enquête rétrospective récente réalisée sur un échantillon de laboratoires d'analyses biologiques a observé que les médecins prescripteurs étaient essentiellement les gynécologues.

- En ce qui concerne les techniques de laboratoires, les contrôles de qualité national et international ont mis en évidence l'importance du respect des bonnes pratiques de laboratoire pour l'obtention de résultats fiables, en particulier en ce qui concerne les tests de biologie moléculaire. En France, seulement 16 % des laboratoires du Contrôle national de qualité utilisaient en 1998 les techniques de biologie moléculaire. Ces données soulignent le faible investissement des laboratoires dans la biologie moléculaire qui pourrait, en partie, provenir d'une inadéquation entre la prise en charge de ces actes par l'assurance maladie et les coûts réels de réalisation de ces actes. Cette inadéquation aurait, selon les experts, un caractère désincitatif fort pour les laboratoires souhaitant utiliser ces techniques pour la détection des infections à *C.trachomatis*.

CONCLUSION GENERALE

Transmissible par voie sexuelle, *C.trachomatis* est une bactérie intracellulaire dont la présence dans les voies génitales basses n'est pas physiologique. Faisant suite à une infection primaire basse, l'extension aux voies génitales hautes est concomitante d'une réponse immunitaire à l'origine des complications.

Les données épidémiologiques rapportées dans les études longitudinales montrent que la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* a fortement diminué depuis les années 80, mais que depuis 1996, on assiste à une légère recrudescence du nombre de ces infections. Les données les plus récentes (5 dernières années) montrent que la prévalence en population considérée comme asymptomatique serait comprise entre 0,8 et 5 %. Les classes d'âge pour lesquelles la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* est la plus élevée correspondent aux âges où l'activité sexuelle est la plus importante (< 30 ans). Dans les populations identifiées à risque et consultant dans les centres de planification et d'éducation familiale, les centres de dépistage anonyme et gratuit, les dispensaires antivénéériens, la prévalence des chlamydioses serait, selon les données les plus récentes, comprise entre 8 et 15 %.

Asymptomatiques chez environ un patient sur deux (hommes ou femmes), lorsqu'elle s'exprime, l'infection uro-génitale basse à *C.trachomatis* est polymorphe et non spécifique. Les complications observées, à moyen et long terme, peuvent être pour les femmes une atteinte inflammatoire pelvienne (AIP), une grossesse extra-utérine (GEU), une stérilité tubaire. Les études publiées au cours de ces 10 dernières années suggèrent que 10-40 % des AIP, 64-73 % des stérilités tubaires et plus de 40 % des GEU seraient liées à une infection uro-génitale à *C.trachomatis* en cours ou passée. Chez l'homme, les données sur le retentissement des infections uro-génitales à *C.trachomatis* sur la fertilité sont controversées et peu nombreuses, ne permettant pas de quantifier le risque encouru. Des inconnues subsistent sur la durée de l'infection des formes asymptomatiques et des formes chroniques, la proportion de formes chroniques parmi l'ensemble des infections diagnostiquées, la proportion effective de GEU et de stérilité tubaires imputable à *C.trachomatis* à long terme, le risque de complications à long terme selon que l'infection est symptomatique ou asymptomatique, localisée aux voies génitales basses ou hautes.

Les antibiotiques utilisés en 2002 ont une efficacité démontrée pour éradiquer la bactérie des voies uro-génitales basses (traitement monodose par azithromycine) et hautes (traitement antibiotique prolongé). Cependant, la guérison bactériologique ne permet pas de garantir une guérison clinique. En effet, des lésions tubaires ou pelviennes irréversibles peuvent perdurer après la disparition de la bactérie des voies génitales basses.

Les techniques de biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro* ont une performance supérieure à la culture cellulaire et aux méthodes immuno-enzymatiques lorsqu'elles sont utilisées sur des prélèvements endocervicaux chez la femme et urétraux chez l'homme. Elles ont des performances satisfaisantes sur les urines et les prélèvements vaginaux. Ces méthodes ont une spécificité élevée, du même ordre que la culture cellulaire. Si elles permettent d'identifier la bactérie dans les voies uro-génitales basses, les techniques de biologie moléculaire ne permettent pas de différencier une infection latente d'une infection aiguë ou chronique. Des contrôles de

qualité (national et international) ont mis en évidence l'importance du respect des bonnes pratiques de laboratoire pour garantir la fiabilité des résultats. En France les données soulignent le faible investissement des laboratoires dans la biologie moléculaire : 16 % des laboratoires l'utilisaient en 1999, ce qui pourrait provenir pour partie d'une inadéquation entre la prise en charge de ces actes par l'assurance maladie et les coûts réels de réalisation de ces actes. Cette inadéquation aurait, selon les experts, un caractère désincitatif pour les laboratoires souhaitant utiliser ces techniques pour la détection des infections. Une étude comparant les coûts réels de réalisation de ces actes et leur cotation à la NABM est à encourager. Enfin, l'évaluation des pratiques françaises en matière de recherche des infections et des tests utilisés a révélé l'hétérogénéité des attitudes des praticiens, des méthodes et de la qualité des résultats obtenus par les laboratoires.

ANNEXE 1. STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Sources d'information

Bases de données bibliographiques automatisées :

- MEDLINE (*National library of medicine, USA*)
- HealthSTAR (*National library of medicine, USA*)
- EMBASE (Elsevier, Pays-Bas)
- PASCAL (CNRS-INIST, France).

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne),
- *National guideline clearinghouse* (USA)
- *Centers for disease control and prevention*
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment - INAHTA*)
- Sociétés savantes françaises et étrangères compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche.

Stratégie de recherche

La recherche a été limitée à partir de 1995, sauf pour les recommandations et les études françaises qui ont été cherchées depuis 1990, et à la littérature en français et en anglais, et a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet. La stratégie d'interrogation de MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE et PASCAL précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour MEDLINE), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs «ET» «OU» «SAUF». Une présentation synthétique sous forme de tableau (voir ci après) reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre de références obtenues pour chaque équation de recherche ;
- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations		1990-2001	62
Étape 1	<i>Chlamydia</i> OU <i>Chlamydia Infections</i> OU <i>Genital Tract Infection</i> OU <i>Lymphogranuloma Venereum</i> OU <i>Sexually Transmitted Disease*</i> OU <i>Urogenital Diseases</i> OU <i>Urogenital Tract Infection</i> OU <i>Adnexitis</i> OU <i>Cervicitis</i> OU <i>Cervix Diseases</i> OU <i>Endometriosis</i> OU <i>Endometritis</i> OU <i>Fallopian Tube Diseases</i> OU <i>Female Genital Tract Infection</i> OU <i>Genital Diseases, Female</i> OU <i>Gynecologic Infection</i> OU <i>Intrauterine Infection</i> OU <i>Pelvic Inflammatory Disease</i> OU <i>Pelvis Pain Syndrome</i> OU <i>Salpingitis</i> OU <i>Uterine Cervicitis</i> OU <i>Uterine Cervix Disease</i> OU <i>Uterine Tube Disease</i> OU <i>Uterine Tube Occlusion</i> OU <i>Vagina Discharge</i> OU <i>Vagina Smear*</i> OU <i>Vaginal Discharge</i> OU <i>Vaginal Diseases</i> OU <i>Vaginitis</i> OU <i>Vaginosis, Bacterial</i> OU <i>Vulvovaginitis</i> OU <i>Infertility</i> OU <i>Female Infertility</i> OU <i>Infertility, Female</i> OU <i>Infertility, Male</i> OU <i>Male Infertility</i> OU <i>Epididymitis</i> OU <i>Genital Diseases, Male</i> OU <i>Male Genital Tract Infection</i> OU <i>Nonspecific Urethritis</i> OU <i>Prostatitis</i> OU <i>Chronic Prostatitis</i> OU <i>Urethral Diseases</i> OU <i>Urethritis</i> OU <i>Pregnancy, Ectopic</i> OU <i>Ectopic Pregnancy</i> OU <i>Abortion, Induced</i> OU <i>Induced Abortion</i> OU <i>Labor, Premature</i> OU <i>Pregnancy Complication</i> OU <i>Pregnancy Complications, Infectious</i> OU <i>Premature Fetus Membrane Rupture</i> OU		

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à
C.trachomatis

Étape 1 (suite)	<i>Premature Labor</i> OU <i>Bacteriuria</i> OU <i>Urinary Tract Infection*</i> ET <i>Chlamydia trachomatis</i> [descripteur, titre, résumé]		
ET			
Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guideline</i> OU <i>Recommendation</i> [titre] OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference</i> [titre] OU <i>Consensus statement</i> [titre]		
Dépistage		1995-2001	149
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>Mass screening</i> OU <i>Screening</i> [titre, descripteur]		
Epidémiologie		1995-2001	1 202
Étape 1			
ET			
Étape 4	<i>Epidemiologic Studies</i> OU <i>Case-Control Studies</i> OU <i>Retrospective Studies</i> OU <i>Cohort Studies</i> OU <i>Longitudinal Studies</i> OU <i>Cross-Sectional Studies</i> OU <i>Seroepidemiologic Studies</i> OU <i>Prevalence</i> [descripteur, titre] OU <i>Epidemiology</i> OU <i>Population Surveillance</i>		
Diagnostic : études comparatives		1995-2001	192
Étape 1			
ET			
Étape 5	<i>Diagnosis</i> OU <i>Fluorescent Antibody Technique, Direct</i> OU <i>Optical Immunoassay</i> OU <i>Oia</i> [titre, résumé] OU <i>Fluorescent Antibody Technique</i> OU <i>Fluorescent Antibody Technique, Indirect</i> OU <i>Fluoroimmunoassay</i> OU <i>Immunofluorescence Test</i> OU <i>Enzyme Immunoassay</i> OU <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> OU <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> OU <i>Immunohistochemistry</i> OU <i>Immunoassay</i> OU <i>Immunoblotting</i> OU <i>Immunoenzyme Techniques</i> OU <i>Immunoperoxidase Staining</i> OU <i>Antibody Detection</i> OU <i>Antigen Detection</i> OU <i>Leucocyte Esterase</i> [titre, résumé] OU <i>Enzyme Tests</i> OU <i>Serodiagnosis</i> OU <i>Serologic Tests</i> OU <i>Serology</i> OU <i>Bacteriological Techniques</i> OU <i>Bacterium Detection</i> OU <i>Microbiological Examination</i> OU <i>Microbiological Techniques</i> OU <i>Bacterium Culture</i> OU <i>Bacterium Isolate</i> OU <i>Bacterium Isolation</i> OU <i>Isolation and Purification</i> OU <i>Ligase Chain Reaction</i> OU <i>Polymerase Chain Reaction</i> OU <i>Transcription Mediated Amplification</i> OU <i>TMA</i> [titre, résumé] OU <i>Blotting, Southern</i> OU <i>DNA Determination</i> OU <i>DNA Hybridization</i> OU <i>Gene Amplification</i> OU <i>Nucleic Acid Analysis</i> OU <i>Nucleic Acid Hybridization</i> OU <i>Reagent Kits, Diagnostic</i>		
ET			
Étape 6	<i>Randomized Controlled Trial*</i> OU <i>Double-Blind Method</i> OU <i>Random Allocation</i> OU <i>Randomized Controlled Trial</i> OU <i>Random*</i> [titre] OU <i>Versus</i> [titre] OU <i>Controlled Clinical Trial</i> OU <i>Comparative Study</i>		
Diagnostic : sensibilité/spécificité		1995-2001	231
Étape 1			
ET			
Étape 5			
ET			
Étape 7	<i>Diagnostic Value</i> OU <i>Sensitivity and Specificity</i> OU <i>Quality Control</i> OU <i>Reference Standards</i> OU <i>Diagnostic Errors</i> OU <i>False Negative Reactions</i> OU <i>False Positive Reactions</i> OU <i>Observer Variation</i> OU <i>Reproducibility of Results</i> OU <i>Reproducibility</i> OU <i>Reliability</i> OU <i>Diagnostic Accuracy</i> OU <i>Predictive Value of Tests</i> OU <i>Quality Assurance, Health Care</i> OU <i>Quality Criter*</i> [titre] OU <i>Diagnosis, Differential</i>		
Études économiques sur le diagnostic ou le dépistage		1995-2001	176
Étape 1			
ET			
Étape 3			
OU			
Étape 5			

ET			
Étape 8	<i>Cost Allocation</i> OU <i>Cost-Benefit Analysis</i> OU <i>Cost Control</i> OU <i>Cost of Illness</i> OU <i>Cost Saving*</i> OU <i>Cost Analysis</i> [titre, résumé] OU <i>Cost Benefit Analysis</i> OU <i>Cost Effectiveness Analysis</i> OU <i>Economic Value of Life</i> OU <i>Health Care Cost*</i> OU <i>Health Economic*</i> OU <i>Economic Aspect</i> OU <i>Hospital Cost*</i> OU <i>Hospital Charge*</i> OU <i>Economics, Hospital</i> OU <i>Financial Management, Hospital</i> OU <i>Hospital Billing</i> OU <i>Hospital Finance</i> OU <i>Hospital Purchasing</i> OU <i>Hospital Running Cost</i> OU <i>Pharmacoeconomics</i> OU <i>Cost*</i> [titre, résumé] OU <i>Economic*</i> [titre, résumé]		
Littérature francophone (interrogation de PASCAL)		1990-2001	98
Étape 9	<i>Chlamydiosis</i> OU <i>Sexually Transmitted Disease</i>		
	ET		
	<i>Chlamydia trachomatis</i> [descripteur, titre, résumé]		
ET			
Étape 10	<i>Diagnosis</i> OU <i>Epidemiology</i> OU <i>Prevalence</i> OU <i>Public Health</i> OU <i>Prevention</i>		
		Nombre total de références obtenues lors de l'interrogation initiale	2 110
		Nombre total d'articles analysés	757
		Nombre d'articles cités	265

ANNEXE 2. PREVALENCE EN FONCTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE

Etudes de prévalence chez les femmes

Date de l'étude, pays, réf.	Test, prélèvt.	Population ^b	Lieu de l'étude	Prévalence [*]
<i>Femmes asymptomatiques</i>				
1989-91 USA (41)	EIA Endc	N = 476 18-38 ans	Militaires	8,2
1992 USA (114)	NP	N = 2 619 moy. 22 ans	CPEF	8,3
1993 Suède (20)	Cult. + EIA Endc	N = 9 964 âge > 15 ans	Différentes consult.	3,2
1994 USA (115)	Cult. Endc	N = 6 315 11-66 ans	CPEF	3,3
1995 USA (43)	PCR U	N = 239 15-18 ans	Écoles	13,8
1995 Bulgarie (7)	EIA + IFD Ur + Endc	N = 231 13-62 ans	Consult. IST	6,1
1994-95 Royaume-Uni (116)	EIA + IFD Endc	N = 1 049 16-34 ans	Consult.frottis	2,9
1994-95 USA (117)	LCR U	N = 1 024 moy. 24 ans	Militaires	4,1
1994-96 Royaume-Uni (118)	LCR U	N = 890 18-35 ans	Consult. généraliste	2,5
1994-97 USA (119)	LCR U	N = 217 13-20 ans	Pop. marginalisée	6,3
1995-96 Allemagne (120)	LCR U	N = 2 655 15-50 ans	Consult. de gynéco.	2,8
1995-96 France (121)	PCR U	N = 286 17-33 ans	Consult. de contracept. ou IVG	4,1
1996 [#] Suède (122)	PCR U	N = 2 954 âge NP	Consult. de contracept.	4,0
1996-97 Belgique (123)	LCR U	N = 2 784 15-23 ans	Lycée	0,8
1996-97 USA (124)	LCR U	N = 13 204 17-39 ans	Militaires	9,1
1996-97 Hollande (125)	LCR U	N = 2 060 15-40 ans	Consult. généraliste	2,8
1997 [#] France (126)	EIA Endc	N = 922 18-24 ans	CES	1,8
1999 France (33)	PCR Endc + Ur	N = 777 13-29 ans	CPEF	6,2

(#) en l'absence de précision de la date de l'étude, c'est la date de publication qui fait référence ; (\$) nombre de sujets et âge ; (*) prévalence exprimée en % ; CES = centre d'examen de santé ; Consult. = consultation ; Contracept. = contraception ; CPEF = centre de planification et d'éducation familiale ; Cult. = culture ; EIA = méthode immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; Gynéco. = gynécologie ; IFD = immunofluorescence directe ; IVG = interruption volontaire de grossesse ; LCR = *ligase chain reaction* ; IST = infection sexuellement transmissible ; N = nombre ; NP = non précisé ; PCR = *polymerase chain reaction* ; Pop. = population ; Prélèvt. = site de prélèvement de l'échantillon testé ; U = urines ; Ur = urétral ; USA = États-Unis.

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à
C.trachomatis

Date de l'étude, pays, réf.	Test, prélèvt.	Population [§]	Lieu de l'étude	Prévalence*
1998-01 Australie (127)	PCR U	N = 516 adolescents	Lycées	2,3
1999-01 France (34)	TMA U	N = 1 026 13-30 ans	Consult. de contracept. ou IVG	3,4
2001 Australie (128)	LCR U	N = 381 18-24 ans	Consult. généraliste et centre de santé	4,7
<i>Femmes symptomatiques</i>				
1986-95 Argentine (129)	Cult. Endc	N = 4 128 âge NP	Consult. uro-génitale	25,6
1989-92 USA (130)	Cult. + PCR Ur	N = 487 16-60 ans	Consult. IST	15,8
1992 USA (114)	NP	N = 2 619 moy. 22 ans	Consult. IST	14,6
1994 Pays-Bas (131)	Cult. + PCR Endc	N > 1 000 âge NP	Consult. IST	12,1
1995 Bulgarie (7)	EIA + IFD Ur + Endc	N = 1 023 13-62 ans	Clinique de dermato- vénérologie	21,8
1995-97 Finlande (26)	LCR + PCR Endc	N = 12 532 15-60 ans	Réseau sentinelle IST	8,4
1997-99 USA (132)	PCR Endc	N = 1 470 12-79 ans	Consult. IST	12,6
1999 France (33)	PCR Endc + Ur	N = 246 13-29 ans	CPEF	10,2
2001 Australie (46)	PCR U	N = 851 âge < 25 ans	Consult. IST	3,1 %
<i>Hommes asymptomatiques</i>				
1993 Suède (20)	Cult. + EIA NP	N = 2 491 âge > 15 ans	Différentes consult.	7,1
1994-95 USA (117)	LCR U	N = 314 moy. 22 ans	Militaires	4,5
1995-96 Allemagne (120)	LCR U	N = 1 581 15-50 ans	Partenaires de femmes asympt.	3,7
1994-97 USA (119)	LCR U	N = 319 13-20 ans	Pop. marginalisée	4,7
1995 Bulgarie (7)	EIA + IFD Ur	N = 276 13-62 ans	Consult. IST	4,3
1996 # Slovénie (133)	EIA + IFD U	N = 218 âge NP	NP	3,2
1995-97 Royaume-Uni, (134)	LCR U	N = 1 002 18-35 ans	Différentes consult.	1,9
1997 USA (6)	LCR Ur	N = 1 625 âge NP	Consult. IST	4,9

(#) en l'absence de précision de la date de l'étude, c'est la date de publication qui fait référence ; (§) nombre de sujets et âge ; (*) prévalence exprimée en % ; Consult. = consultation ; Contracept. = contraception ; CPEF = centre de planification et d'éducation familiale ; Cult. = culture ; EIA = méthode immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; Gynéco. = gynécologie ; IFD = immunofluorescence directe ; IVG = interruption volontaire de grossesse ; LCR = *ligase chain reaction* ; IST = infection sexuellement transmissible ; N = nombre ; NP = non précisé ; PCR = *polymerase chain reaction* ; Pop. = population ; Prélèvt. = site de prélèvement de l'échantillon testé ; U = urines ; Ur = urétral ; USA = États-Unis.

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à
C.trachomatis

Date de l'étude, pays, réf.	Test, prélèvt.	Population ^b	Lieu de l'étude	Prévalence ^a
1998-99 Royaume-Uni (135)	LCR U	N = 758 19-21 ans	Etudiants	1,2
1998-01 Australie (127)	PCR U	N = 658 adolescents	Lycée	0,5
1999-00 Canada (5)	PCR U	N = 223 14-25 ans	Pop. marginalisée	7,2
2000 [#] Pays-Bas (136)	LCR U	N = 1 908 15-40 ans	Consult. généraliste	2,4
2001 Australie (128)	LCR U	N = 127 18-24 ans	Consult. généraliste et centre de santé	5,5
<i>Hommes symptomatiques</i>				
1986-95 Argentine (129)	Cult., Ur	N = 1 206 âge NP	Consult. uro-génitale	29,5
1989-92 USA (130)	Cult. + PCR, Ur	N = 471 16-60 ans	Consult. IST	14,2
1991 Royaume-Uni (137)	Cult., Ur	N = 356 17-77 ans	Consult. hospitalière de gynéco-urologie	8,7
1992 France (67)	Cult. + EIA, Ur	N = 219 moy. 34,5 ans	Consult. IST	13,0
1991-95 Croatie (138)	Cult. + EIA, Ur	N = 25 013 âge NP	Consult. IST	15,0
1994 Pays-Bas (131)	Cult. + PCR, Ur	N > 1 000 âge NP	Consult. IST	12,3
1995 Bulgarie (7)	EIA + IFD, Ur	N = 990 13-62 ans	Clinique de dermato- vénérologie	25,1
1995-97 Finlande (26)	LCR + PCR, U	N = 15 838 15-60 ans	Réseau sentinelle IST	10,3
1997 USA (6)	LCR, Ur	N = 569 âge NP	Consult. IST	11,9
1997-99 USA (132)	PCR, U	N = 2 097 12-79 ans	Consult. IST	14,6
1997-00 France (66)	Test NP, Ur	N = 2 320 15-64 ans	Réseau sentinelle urétrites	18,0

(#) en l'absence de précision de la date de l'étude, c'est la date de publication qui fait référence ; (\$) nombre de sujets et âge ; (*) prévalence exprimée en %; Consult.= consultation ; Cult.= culture ; DAV = dispensaire antivénérien ; EIA = méthode immuno-enzymatique ; Enc = endocol ; IFD = immunofluorescence directe ; LCR = *ligase chain reaction* ; IST = infection sexuellement transmissible ; N = nombre ; NP = non précisé ; PCR = *polymerase chain reaction* ; Pop. = population ; Prélèvt. = site de prélèvement de l'échantillon testé ; U = urines ; Ur = urétral ; USA = États-Unis.

ANNEXE 3. PREVALENCE PAR CLASSES D'AGE

Date de l'étude, pays, réf., lieu de recrutement, signes cliniques nbre de sujets, répartition H/F, test, prélèvement		Classes d'âge					
		< 15	15-19	20-24	25-34	35-44	> 45
<i>Études ne dissociant pas les hommes des femmes</i>							
1988-96	Roumanie (139), type de consult. NP, sympt. ou infertiles, n = 2 230 (H/F 0,7), Cult.+EIA, Endc+Ur	-	2,4	16,0	34,0	8,9	7,2
1994	USA (140), différents types de consult., SCI. NP, n = 417 (H/F 1/2,9), LCR, U	0	3,7	1,6	3,6	1,7	2,6
1994-96	USA (141), différents types de consult., adolescents, SCI. NP, n = 10 118 (92 % < 19 ans, H/F 1/1), LCR, U	6,0	7,0	8,1	-	-	-
1997-99	USA (132), consult. IST, Sci. NP, n = 3 568 (H/F NP), PCR, U ou Endc	26,1	-	18,2	15,9	5,7	-
1998	Canada (13), différents types de consult., SCI. NP, n NP (H/F NP), test et prélèvt. NP	0,02*	0,6*	0,7*	0,3*	0,08*	0,01*
1998-99	USA (142), différents types de consult, SCI. NP, n = 7 575 (H/F 1/10,5), PCR, Endc+Ur	9,0	14,9	-	-	-	-
<i>Études chez la femme</i>							
1990	Suède (143), différents types de consult., SCI. NP, n = 78 317 (H/F NP), Cult.+EIA+IFD, Endc	-	-	6,5	5,3	2,2	-
1992	France (144), CPEF + consult. IST, SCI. NP, n = 327, IFD, Endc	-	18,8	19,4	25,0	5,9	10,0
1992-93	Albanie (145), CPEF, SCI. NP, n = 4 466, test et prélèvt. NP	8,2	-	4,1	1,9	-	-
1993	France (42,146), consult. gynéco., SCI. NP, n = 1 893, EIA+IFD, Endc	5,2	-	1,1	0,5	-	0
1993	Suède (20), différents types de consult., SCI. NP, n = 9 965, Cult.+EIA, Endc	-	4,5	3,9	1,9	1,3	-
1995	Bulgarie (7), consult. IST, asympt., n = 231, EIA+IFD, Endc+Ur	0	3,0	15,2	21,2	35,9	24,7
1995	Bulgarie (7), consult. de dermato-vénérologie, sympt., n = 1 023, EIA+IFD, Endc+Ur	0,2	15,7	56,5	12,0	10,9	4,3
1994-96	Royaume-Uni (118), différents types de consult., asympt., n = 765, LCR, U	-	11,0	1,9	-	-	-
1995-96	Allemagne (120), consult. gynéco., asympt, n = 2 655, LCR, U	-	7,3	5,9	2,2	1,2	-
1995-96	France (121), consult. contracept. ou IVG, SCI. NP, n = 386, PCR, U	-	18,6	5,5	2,8	-	-
1995-97	Finlande (26), réseau sentinelle IST, SCI. NP, n = 13 620, LCR+PCR, Endc	-	15,9	11,1	6,3	0	-
1996-97	USA (124), militaires, SCI. NP, n = 13 204, LCR, U	-	12,2	10,0	3,6	-	-

Asympt. = asymptomatique ; CDAG = centre de dépistage anonyme et gratuit ; Consult. = consultation ; CPEF = centre d'éducation et de planification familiale ; Cult. = culture ; EIA = test immuno-enzymatique ; Endc = endocol ; gynéco. = gynécologie ; IFD = immunofluorescence directe ; LCR = *ligase chain reaction* ; IST = infection sexuellement transmissible ; n = nombre de sujets ; NP = non précisé ; prélèvt. = prélèvement ; PCR = *polymerase chain reaction* ; SCI. = signes cliniques ; sympt. = symptomatique ; U = urines ; Ur = urètre ; USA = États-Unis.

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis*

Date de l'étude, pays, réf., lieu de recrutement, signes cliniques nbre de sujets, répartition H/F, test, prélèvement		Classes d'âge					
		< 15	15-19	20-24	25-34	35-44	> 45
<i>Études chez la femme (suite)</i>							
1996-97	Hollande (136), lieu NP, asympt., n = 2 902, LCR, U	-	2,4	4,4	2,6	2,1	-
1997 [#]	France (126), CES, asympt., n = 922, EIA, Endc	-	2,5	1,4	-	-	-
1999	France (147), CPEF+CDAG, n = 320, PCR, Endc ou U	-	3,1	3,4	-	-	-
1999	France Val-de-Marne (33), CPEF, sympt. + asympt., n = 1 023, PCR, Endc ou Ur		8,2	9,2	2,9	-	-
1999-01	Royaume-Uni (148), recrutement par courrier, asympt., n = 3 780, LCR, U	-		3,0	1,7	0,6	-
1999-01	France (34), consult.IVG ou contraception, asympt., n = 1 026, TMA, Ur	0	4,4	3,0	2,69	-	-
2000 [#]	USA (149), CPEF + consult. IST, n = 6 672, LCR, Endc	15,3		9,7	3,4		-
<i>Études chez l'homme</i>							
1988	France (10), différents types de consult., SCl. NP, n = 190, test et prélèvt. NP	-	5,5	20,5	26,5	20,6	
1993	Suède (20), différents types de consult., n = 2 491, Cult.+EIA, Ur	-	10,6	8,8	6,7	3,2	-
1995-96	Allemagne (120), lieu NP, asympt, n = 1 581, LCR U	-	-	8,7	4,1	1,4	
1995-97	Finlande (26), réseau sentinelle IST, SCl. NP, n = 18 610, LCR+PCR, U	-	14,3	13,6	10,8	4,2	-
1995-97	Royaume-Uni (134), différents types de consult., SCl. NP, n = 1 002, LCR, U	-	0,7		2,4	-	-
1996-97	Hollande (136), lieu NP, asympt., n = 1 908, LCR, U	-	0,7	3,3	2,8	1,5	-
1999-01	USA (150), lieu NP, asympt., n = 14 475, LCR, U	4,0	11,0	19,0	9,0	2,0	
1999-01	Royaume-Uni (148), recrutement par courrier, asympt., n = 3 278, LCR, U	-	2,7		3,0	1,0	-

(#) en l'absence de précision de la date de l'étude, c'est la date de publication qui fait référence ; (*) taux d'infections uro-génitales à *C.trachomatis* déclarées rapporté à 100 habitants ; asympt.= asymptomatique ; CDAG = centre de dépistage anonyme et gratuit ; Consult.=consultation ; CPEF = centre d'éducation et de planification familiale ; Cult.= culture ; EIA = test immuno-enzymatique ; Endc = endocol ; gynéco. = gynécologie ; IFD = immunofluorescence ; IST = infection sexuellement transmissible ; LCR = *ligase chain reaction* ; n = nombre de sujets ; NP = non précisé ; prélèvt. = prélèvement ; PCR = *polymerase chain reaction* ; SCl = signes cliniques ; U = urines ; Ur = urètre ; USA = États-Unis.

ANNEXE 4. ETUDES DE PREVALENCE LONGITUDINALES

Pays, date de publication, réf.	Population, lieu, type de test	Age (ans)	Année du dépistage							
			1985	1988	1990	1992	1993	1994	1995	1996
<i>Études épidémiologiques ponctuelles</i>										
Australie, 1996 (15)	F asympt., CPEF, n = 1 568 à 1 825, Cult.+IFD, Endc	NP	-	-	2,8	2,2	0,6	0,6	1,8	-
Bulgarie, 1998 (7)	H+F, sympt., n = 2 013, IFD+EIA Ur / Endc	NP	-	-	-	H 27,6 F 22,8	H 26,5 F 22,1	H 22,1 F 21,5	H 19,4 F 21,7	-
Italie, 1996 (151)	H+F, différents types de consult., n moy. = 1 526/an, IFD+ EIA, Ur /Endc	NP	-	-	8,2	7,4	-	-	2,4	-
Hollande, 1995 (152)	H+F, consult. IST, n = 648 à 4 548, Cult., Endc/Ur	NP	-	F 21,3 H 18,1	-	-	F 7,1 H 7,5	-	-	-
<i>Programmes nationaux de déclaration obligatoire</i>										
USA, 1993 (153)	F sympt.+ asympt., CPEF, n = 606-1 757, EIA+IFD, Endc	NP	12,0	-	5,7	-	-	-	-	-
USA, 1997 (44).	F asympt., CPEF, n moy. = 29 730/an, IFD, Endc	15-19	-	13,2	9,8	7,6	-	-	-	-
USA, 1996 (154)	F, consult. pour adolescent, n = 4 325, Cult., type prélèvt NP	13-19	25,9	-	-	-	-	9,7	-	-
Suède, 1995 (20)	H+F, asympt., différents types de consult., n = 10 722 à 16 909, Cult.+EIA Ur / Endc	Tous	10,7	6,8	4,5	3,4	3,2	-	-	-
		15-19	19,9	9,5	6,2	5,1	4,5	-	-	-
		20-24	13,9	9,1	5,8	3,9	3,9	-	-	-
		25-29	7,9	5,1	2,6	2,3	1,9	-	-	-
		> 30	3,4	2,7	1,4	1,7	1,3	-	-	-

asympt. = asymptomatique ; CPEF = centre de planification et d'éducation familiale ; EIA = immuno-enzymologie ; F = femmes ; H = hommes ; IFD = immunofluorescence directe ; IST = infection sexuellement transmissible ; n moy. = nombre moyen de sujets ; n = nombre de sujets ; PCR = *polymerase chain reaction* ; sympt. = symptomatique ; USA = États-Unis.

ANNEXE 5. LE PMSI

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet aux établissements de santé, publics et privés, d'évaluer et d'analyser leur activité. Cette analyse est fondée sur le recueil systématique et le traitement automatisé d'une information médico-administrative minimale et standardisée.

Les RSS

Tout séjour hospitalier MCO (médecine, chirurgie, obstétrique), effectué dans un établissement, fait l'objet d'un compte rendu, c'est le résumé de sortie standardisé (RSS). Le RSS est constitué d'un (ou plusieurs) résumé(s) d'unités médicales (RUM). Le RUM contient un nombre limité d'informations qui doivent être systématiquement renseignées. Ces informations, d'ordre administratif et médical, sont codées selon des nomenclatures et des classifications standardisées : pour le codage des diagnostics, la Classification internationale des maladies (CIM 10) et pour le codage des actes, le Catalogue des actes médicaux (CdAM). Le CdAM répond à deux objectifs :

- identifier les actes réalisés pendant le séjour du patient ;
- mesurer la consommation de ressources humaines et matérielles pour réaliser cet acte, au moyen d'un indice de coût relatif (ICR) composé de trois sous-indices, un indice d'activité médicale (IAM), un indice d'activité soignante (IAS) et un indice de consommation des ressources matérielles (ICRM).

Les GHM

Tout RSS est classé dans un groupe homogène de malades (GHM). L'objectif de la classification par GHM est de regrouper les séjours de patients qui ont des caractéristiques cliniques proches nécessitant des prestations de type et de niveau statistiquement homogènes, dans des catégories médico-économiques. La classification en GHM permet un classement exhaustif et unique : tout séjour est obligatoirement classé dans un GHM et dans un seul. Il existe 462 GHM et 50 groupes « autres », dont 46 groupes « ambulatoires » et 4 groupes dans la catégorie majeure n° 90 (erreurs et séjours inclassables).

La classification en GHM est construite selon l'arbre de décision suivant qui oriente chaque séjour vers le GHM adéquat :

1. Le premier test effectué sur le RSS lors du groupage concerne la durée de séjour et la mention de séance(s). Les séjours de moins de 24 heures (séances, décès, transfert immédiat, pathologies traitées en moins de 24 heures) sont classés dans la catégorie majeure n° 24.
2. En l'absence de séjour inférieur à 24 heures et de séance(s), le diagnostic principal (DP) est testé. Les séjours de plus de 24 heures sont classés dans l'une des 23 catégories majeures de diagnostic (CMD) en fonction du DP contenu dans le RSS.
3. Le troisième test est relatif à la présence d'un acte opératoire classant dans le RSS (repéré dans le CdAM par la lettre Y). Si le RSS mentionne au moins un acte classant opératoire, le séjour est classé dans un **GHM « chirurgical »**; si le RSS ne mentionne pas d'acte classant opératoire, le séjour est classé dans un **GHM « médical »**.

D'autres variables interviennent par la suite pour orienter le séjour vers un seul GHM : les complications et/ou morbidités associées, l'âge. Certains RSS peuvent être affectés dans la catégorie majeure n° 90 (erreurs et autres séjours inclassables).

L'échelle nationale des coûts

L'objectif premier du PMSI n'est pas de mesurer l'activité médicale mais de disposer d'un outil médicalisé permettant d'allouer les ressources. La description médicalisée du produit hospitalier, couplée à la comptabilité analytique hospitalière, permet le calcul d'un coût par GHM. L'échelle nationale des coûts, construite à partir des données médico-économiques fournies par un échantillon d'établissements hospitaliers publics et PSPH, attribue à chaque GHM un certain nombre de points ISA – indice synthétique d'activité – qui permettent d'évaluer, dans une unité commune, l'activité produite dans le cadre des séjours hospitaliers MCO. En fonction de son nombre de points ISA, chaque GHM se positionne par rapport aux autres sur une échelle de coûts relatifs. Le GHM le plus fréquent (accouchement par voie basse sans complication) sert de référence et vaut 1 000 points, la séance de dialyse (GHM 680) 196 points. Le calcul du budget théorique de l'hôpital se fait en multipliant chacun des séjours par le nombre de points de son GHM. La valorisation se fait ensuite en multipliant le nombre total de points de l'établissement par la valeur, en euros, du point.

ANNEXE 6. RAPPELS STATISTIQUES

La performance d'un test est évaluée sur différents critères.

- La sensibilité (Se) : parmi l'ensemble des personnes atteintes et ayant subi le test, combien ont eu un résultat positif ? (probabilité d'avoir un test positif quand on est malade). $Se = a / a + c$.
- La spécificité (Spe) : parmi les personnes indemnes de l'infection et qui ont subi le test, combien ont eu un résultat négatif ? (probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est pas malade). $Spe = d / b + d$.
- La valeur prédictive positive (VPP) : parmi l'ensemble des sujets ayant subi un test pour lequel le résultat était positif, combien sont effectivement porteurs de l'infection ? (probabilité d'être malade quand le test est positif). $VPP = a / a + b$.
- La valeur prédictive négative (VPN) : parmi l'ensemble des personnes ayant subi un test pour lequel le résultat était négatif, combien sont effectivement indemnes de l'infection ? (probabilité de ne pas avoir la maladie quand le test est négatif). $VPN = d / c + d$.

	Infection uro-génitale		
	présente	absente	
Test positif	Vrai positif (a)	Faux positif (b)	a + b
Test négatif	Faux négatif (c)	Vrai négatif (d)	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

La sensibilité et la spécificité dépendent de la qualité du test. La définition d'une valeur seuil pour un test résulte du compromis entre sensibilité et spécificité du test.

La valeur prédictive d'un test dépend du contexte clinique, du résultat positif ou négatif du test, donc des caractéristiques intrinsèques du test (sensibilité et spécificité) et de la probabilité prétest. Plus le test est sensible, meilleure est la VPN (le clinicien est d'autant plus sûr que son patient avec un test négatif est indemne de la maladie). Plus le test est spécifique, meilleure est la VPP (le clinicien est d'autant plus sûr que son patient avec un test positif a bien la maladie recherchée). La valeur prédictive dépend aussi de la probabilité prétest qui, dans le cadre d'un test de dépistage, est donnée par la formule qui découle du théorème de Baynes :

$$VPP = (Se \times \text{prévalence}) / [(prévalence \times Se) + ((1 - \text{prévalence}) \times (1 - Sp))]$$

Ainsi dans une population donnée, lorsque la prévalence diminue, si le test garde les mêmes sensibilité et spécificité, la valeur prédictive positive diminue et la valeur prédictive négative augmente. **Exemple** : pour une technique donnée de spécificité de 97 % et de sensibilité 98 %, si la prévalence varie de 3 à 30 % on dépiste par excès dans le premier cas, on « sous-dépiste » dans le second cas (voir tableau ci-dessous (97)).

Prévalence	VPP	VPN
30 %	93 %	50 % Résultante : pour 100 sujets ayant un test négatif, 50 seront malades
3 %	50 % Résultante : pour 100 sujets ayant un test positif, 50 ne seront pas malades	100 %

ANNEXE 7. PERFORMANCES DES TESTS DE BIOLOGIE MOLECULAIRE (DONNEES FABRICANTS)

Trousse	Se	Sp	VPP	VPN
Hybridation simple				
Pace 2 ^{®!}			78,1-93,9£	99,6-87,8£
- F/U+Endc ^τ	- 91,6-93,9	- 97,0-99,7		
- H/U+Ur ^λ	- 80,0	- 100		
PACE 2 PCA ^{®!}	NP	NP	NP	NP
Ligase chain reaction (LCR)				
LCx ^{®§}			63,1-89,1*	99,6-98,3*
<u>Asympt.</u> ^{fψ}				
- F/Endc	- 94,9 [89,7-97,9]	- 99,8 [99,2-100]		
- F/U	- 95,8 [85,8-99,5]	- 100 [98,7-100]		
- H/Ur	- 85,7 [42,1-99,6]	- 100 [94,3-100]		
- H/U	- 91,7 [73,0-99,0]	- 100 [98,1-100]		
<u>Sympt.</u> ^{fψ}				
- F/Endc	- 90,7 [79,7-96,9]	- 99,8 [99,0-100]		
- F/U	- 97,2 [85,5-99,9]	- 100 [99,0-100]		
- H/Ur	- 100 [92,8-100]	- 100 [98,3-100]		
- H/U	- 92,0 [83,4-97,0]	- 96,6 [98,1-100]		
Polymerase chain reaction (PCR)				
Amplicor CT/NG ^{®£†}			NP	NP
- F/U	- 85,7-100	- 85,7-100		
- H/U	- 79,3-100	- 79,3-100		
Cobas Amplicor CT ^{®£‡}			NP	NP
- F/U	- 60,0	- 87,1		
- F/Endc	- 60,0	- 87,1		
- H/U	- 100	- 79,3		
- H/Endc	- 100	- 85,4		
Strand displacement (SDA)				
BD Probetec ET CT ^{®#}	NP	NP	NP	NP
Transcripted Mediated Amplification (TMA)				
AMP-CT ^{®!}				
<u>Asympt.</u> ^ζ				
- F/Endc	- 100	- 97,8	- 96,9	- 100
- F/U	- 78,0	- 98,3	- 93,5	- 98,9
- H/Ur	- 100	- 94,2	- 100	- 100
- H/U	- 85,7	- 94,9	- 100	- 99,1
<u>Sympt.</u> ^ζ				
- F/Endc	- 97,2	- 95,1	- 96,7	- 99,8
- F/U	- 83,3	- 94,9	- 100	- 98,7
- H/Ur	- 96,8	- 87,4	- 98,2	- 99,4
- H/U	- 91,2	- 89,8	- 97,0	- 98,8

Sources : notices techniques fournies par les fabricants : (!) Genprobe ; (§) Abbott Diagnostic ; (#) Becton Dickinson ; (£) Roche Diagnostics. (*) taux de positivité de 5-20 %, sensibilité 93,1 %, spécificité 97,1 % ; (£) taux de positivité de 5-20 %, sensibilité 91,7 %, spécificité 98,5 % ; (f) moyenne [intervalle de confiance à 5 %] ; Prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* dans la population testée comprise entre : (‡) 15 et 20 % ; (†) 5 et 23 % ; (ψ) 7 et 24 % ; (ζ) 4 et 13 % ; (τ) 4 et 16 % ; (λ) égale à 13,9 %.

ANNEXE 8. DESCRIPTIF DES ETUDES COMPARANT LES TESTS BIOLOGIQUES DE DETECTION DE *C. TRACHOMATIS*

Auteur [Ⓞ] , date de publicat., réf., pays	Test biologique	Prélèvt.	Nbre de sujets	Symptomatologie	Lieu	Prévalence (%)
Bassiri, 1995 (155) Suède	LCR (#), EIA (†), cult.	Endc, U	F 447	Présumés asympt.	CPEF (demande de contraception)	3,1
Bianchi, 1995 (156) France	PCR (§), cult.	U	H 466	Sympt. 91 %	DAV	14,4
Catry, 1995 (157) Portugal	PCR (§), cult.	Endc, U	F 327 H 112	Présumés asympt.	Consult. MST, CPEF	F 1,0-8,2 H 6,3
Chan, 2000 (158) Canada	EIA (£), PCR (§)	U, Endc, Ur	F 752	NP	Consult. MST	10,8
Chernesky, 1994 (159) Canada	PCR (§), LCR (#), EIA (£), cult.	U, Ur	H 287	NP	Consult. MST, consult. adolescents, consult. IVG	12,2
Chout, 1995 (160) Martinique, France	PCR (§), cult.	Endc	F 485	Présumés asympt.	CPEF	11,0
Crotchfelt, 1997 (105) USA	PCR (§), cult.	U, Endc	F 192 H 344	NP	Consult. MST	F 9,9 H 8,4
Crotchfelt, 1998 (161) USA	TMA (**), cult.	Endc, U	F 485 H 464	NP	Consult. MST, consult. adolescents	F 14,0 H 15,0
Deguchi, 1996 (162) Japon	LCR (#), EIA (§, †)	U	H 131	Tous sympt.	NP	24,4
Ferrero, 1998 (163) USA	TMA (**), cult.	U, Endc, Ur	F 607 H 193	NP	CPF, consult. MST	7,1
Gaydos, 1998 (164) USA	LCR (#), cult.	U	F 434	Tous asympt.	Militaires	7,3
Girdner, 1999 (165) USA	PCR (§), cult.	Endc	F 587	NP	Consult. MST	11,1
Grun, 1997 (118) Royaume-Uni	LCR (#), EIA (‡)	Endc, U	F 890	NP	Consult. généraliste	2,6
Haase, 1995 (166) Nouvelle-Zélande	PCR (§), EIA (£)	Endc	F 819	NP	CPEF	5,3
Hook, 1997 (167) USA	LCR (#), cult.	Endc, autoPV	F 309	Sympt. 71 %	Consult. MST	16,2

Asympt. = asymptomatique ; CPEF = centre de planification et d'éducation familiale ; Consult. = consultation ; EIA = test immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; EndV = endovaginal ; LAM = laboratoire d'analyses médicales ; LCR = *ligase chain reaction* ; NP = non précisé ; Prélèvt. = prélèvement ; Publicat. = publication ; PCR = *polymerase chain reaction* ; Sympt. = symptomatique ; TMA = *transcription mediated amplification* ; U = urines ; Ur = urètre ; (Ⓞ) premier auteur ; (§) = Amplicor[®] Roche ; (‡) Chlamydiazine[®] Abbott Diagnostic ; (!) = Cobas Amplicor[®] Roche ; (#) = LCx[®] Abbott Diagnostic ; (*) = Pace 2[®] Genprobe ; (***) AMP-CT[®] Genprobe ; (£) = Microtrak[®] Syva ; (†) IDEIA PCE chlamydia[®] Novo Nordisk Diagnostic ; (P) = Imx SELECT[®] Abbott Diagnostic ; (€) = Clearview ; (?) = BD Probetec ET[®], Becton Dickinson.

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à
C.trachomatis

Auteur ^o , date de publicat., réf., pays	Test biologique	Prélèvt.	Nbre de sujets	Symptomatologie	Lieu	Prévalence (%)
Jensen, 1997 (168) Danemark	LCR (#), EIA (£), IFD	U, Endc	F 1 136 (enceintes)	NP	Consult. d'obstétrique	2,0-4,0
Johnson, 2000 (103) USA	PCR (§), LCR (#), TMA (**), cult.	U	H 3 639	Tous asympt.	Consult. MST	3,2-16,2
Lauderdale, 1999 (169) USA	Hybridation (*), EIA (¢), LCR (#), TMA (**)	Endc, U	F 787	Asympt 87 %	Consult. de gynéco-obstétrique	8,4
Lees, 1998 (170) Australie	PCR (§), cult.	Endc	F 992	% NP	Consult. urgences hospitalières	2,1
Miettinen, 1995 (171) Finlande	EIA (£), PCR (§), hybridation (*)	Endc	F 234	Sympt. ou suspectés d'IST	Consult. MST	18,0
Noren, 1998 (172) Suède	PCR (§), EIA (£), cult.	U	H 467	Asympt 48 % Partenaire suspecté d'IST 52 %	Différents types de consult.	Asympt. 6,9 Autres 13,6
Olafsson, 1994 (173) Islande	PCR (§), cult.	U, Endc	F 203	NP	Consult. MST	19,0
Ossewaarde, 1997 (174) Autriche + Hollande	PCR (§), EIA (*£)	Endc	F 805 H 614	NP	Consult. MST	F 2,5-10,0 H 10,8-13,7
Pasternack, 1996 (175) Finlande	PCR (§), hybridation (*), cult.	U, Endc	F 666	NP	Centre de consultation	5,9
Pasternack, 1997 (176) Finlande	TMA (**), PCR (§), cult.	U, Endc	F 561	NP	Consult. MST, consult. adolescents	12,3
Pasternack, 1997 (177) Finlande	PCR (§, !), LCR (#), cult.	U, Endc	F 442	NP	Consult. MST	11,3
Paukku, 1997 (178) Finlande	PCR (§) EIA (£)	U, Endc, Ur	F 1 090	Présumés asympt.	CPEF, centre de santé pour adolescents	5,6
Puolakkainen, 1998 (179) Finlande	LCR (#), PCR (!), cult.	Endc, Ur	F 449 H 565	Sympt. + asympt.	Consult. MST, consult. adolescents	F 4,2 H 7,4
Quinn, 1996 (180) USA	PCR (§), cult.	U, Endc	F 576 H 713	Sympt. F 71 % Sympt. H 86 %	Consult. MST	F 10,0-12,8 H 9,0
Ridgway, 1996 (181) Royaume-Uni	LCR (#), cult.	U, Endc	F 600	NP	Consult. MST	13,2
Rumpianesi, 1996 (182) Italie	LCR (#), cult.	Endc	F 167 H 334	Sympt. ou partenaire suspecté de MST	Consult. MST	F 4,8 H 18,0
Schlegel, 1998 (183) Martinique, France	LCR (#), cult.	Endc	F 370	Suspiscion d'IST	Consult. LAM	9,7

Asympt. = asymptomatique ; CPEF = centre de planification et d'éducation familiale ; Consult. = consultation ; EIA = test immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; EndV = endovaginal ; LAM = laboratoire d'analyses médicales ; LCR = *ligase chain reaction* ; NP = non précisé ; Prélèvt. = prélèvement ; Publ. = publication ; PCR = *polymerase chain reaction* ; Sympt. = symptomatique ; TMA = *transcription mediated amplification* ; U = urines ; Ur = urètre ; (o) premier auteur ; (§) = Amplicor[®] Roche ; (‡) Chlamydiazine[®] Abbott Diagnostic ; (!) = Cobas Amplicor[®] Roche ; (#) = LCx[®] Abbott Diagnostic ; (*) = Pace 2[®] Genprobe ; (**) = AMP-CT[®] Genprobe ; (£) = Microtrak[®] Syva ; (†) IDEIA PCE chlamydia[®] Novo Nordisk Diagnostic ; (P) = Imx SELECT[®] Abbott Diagnostic ; (¢) = Clearview ; (?) = BD Probetec ET[®], Becton Dickinson.

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis*

Auteur ^o , date de publicat., réf., pays	Test biologique	Prélèvt.	Nbre de sujets	Symptomatologie	Lieu	Prévalence (%)
Stary, 1997 (184) Autriche	LCR (#), EIA (£), Cult.	Endc, Ur, EndV, U	F 169	Sympt. ou partenaire suspecté d'IST	Consult. MST	16,0
Stary, 1996 (185) Autriche	LCR (#), PCR (§), EIA (£)	U	H 705	Tous asympt.	Militaires	4,1
Stary, 1996 (186) Autriche	PCR (§), Hybridation (*), EIA (£)	U, Ur	H 344	Sympt. 66 %	Consult. MST	11,3
Stary, 1998 (187) Autriche	LCR (#), TMA (**), Cult.	U, Ur, Endc, EndV	F 308 H 240	Sympt. ou partenaire suspecté d'IST	Consult. MST	F 8,1 H 18,3
Tan, 1999 (188) Singapour	PCR (!), LCR (#), EIA (P), Cult.	U, Endc, Ur	F 50 (prostituées) H 50	F toutes asympt. H tous sy mpt.	Consult. MST	F 18,0 H 46,0
Tanaka, 1998 (189) Japon	EIA (†), PCR (§)	Endc, EndV	F 163	Sympt. 90 %	Consult. MST	21,5
Tanaka, 2000 (190) Japon	EIA (†), PCR (§)	Endc, U, EndV	F 187 (prostituées) H 193	Suspicion d'IST	Consult. MST	27,5
Toye, 1996 (191) Canada	PCR (§) Culture EIA (‡)	Endc, U, Ur	F 242 H 472	H tous asympt. F infertilité	Consult. MST, consult. infertilité	F 7,9 H 7,6
van der Pol, 2000 (104) USA	PCR (!, §), Cult.	Endc, U, Ur	F 2 236 H 1 940	Sympt. F 51 % Sympt. H 64 %	Consult. MST	F 2,5-23,1 H 6,6-37,9
Vincelette, 1999 (192) Canada, Hollande, France	PCR (!), Cult.	U, Endc, Ur	F 2 014 H 373	NP	Différents types de consult.	F 4,3 H 11,0
Wiesenfeld, 1996 (193) USA	PCR (§), EIA (£), Cult.	Endc, Ur, U, EndV	F 300	sympt. + asympt.	Consult. MST	12,3
Young, 1998 (194) Écosse	PCR (§), Cult.	U, Endc	F 286 H 276	NP	Consult. uro-génitale	F 6,0 H 5,7

Asympt. = asymptomatique ; CPEF = centre de planification et d'éducation familiale ; Consult. = consultation ; EIA = test immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; EndV = endovaginal ; LAM = laboratoire d'analyses médicales ; LCR = *ligase chain reaction* ; NP = non précisé ; Prélèvt. = prélèvement ; PCR = *polymerase chain reaction* ; Sympt. = symptomatique ; TMA = *transcription mediated amplification* ; U = urines ; Ur = urètre ; (o) premier auteur ; (§) = Amplicor[®] Roche ; (‡) Chlamydiazine[®] Abbott Diagnostic ; (!) = Cobas Amplicor[®] Roche ; (#) = LCx[®] Abbott Diagnostic ; (*) = Pace 2[®] Genprobe ; (***) AMP-CT[®] Genprobe ; (£) = Microtrak[®] Syva ; (†) IDEIA PCE chlamydia[®] Novo Nordisk Diagnostic ; (P) = Imx SELECT[®] Abbott Diagnostic ; (€) = Clearview ; (?) = BD Probetec ET[®], Becton Dickinson.

ANNEXE 9. RESULTATS DES ETUDES COMPARANT LES TESTS BIOLOGIQUES DE DETECTION DE *C. TRACHOMATIS*

Auteur*, réf.	Analyse des résultats discordants	Méthode dite de référence étendue	Test	Se	Spe	VPP	VPN
Bassiri (155)	LCR-PMME	Cult. ou CR⊕/LCR-PMME⊕ EIA⊕/LCR-PMME⊕	Cult.Endc F	0,56	1,00	1,00	0,98
			EIA U F	0,19	1,00	1,00	0,97
			LCR U F	0,87	1,00	1,00	1,00
Bianchi (156)	PCR-PMME	PCR⊕ (U)/PCR⊕ (Ur) CR⊕/PCR-PMME⊕ ou Cult. ⊕	Cult. Ur H	0,91	1,00	-	-
			PCR U H	0,93	1,00	-	-
Catry (157)	PCR-PMME, IF	PCR-PMME⊕/IF⊕ Cult. ⊕	Cult. Endc F	0,92	1,00	-	-
			PCR U H	1,00	0,99	1,00	0,99
			PCR Endc F CPF	1,00	1,00	1,00	1,00
			PCR Endc F DAV	0,92	1,00	1,00	0,99
Chan (158)	IF, PCR (« maison »)	EIA⊕ ou PCR⊕ confirmé par IF⊕ ou PCR « maison »	EIA Endc+Ur F	0,75	1,00	1,00	0,96
			PCR U F	0,93	1,00	1,00	0,99
Chernesky (159)	LCR-PMME ou PCR-PMME	Cult. ⊕ ou IF⊕ ou LCR⊕/LCR- PMME⊕ ou PCR⊕/PCR- PMME⊕	Cult. Ur H	0,37	1,00	-	-
			IF Ur H	0,43	1,00	-	-
			LCR U H	0,94	1,00	0,97	0,99
			PCR U H	1,00	0,98	0,88	1,00
Chout (160)	PCR-PMME et un second PCR (ADN plasmidique)	Cult. ⊕ ou PCR⊕/second PCR⊕	PCR Endc F	1,00	1,00	1,00	1,00
			Cult. Endc F	0,94	1,00	1,00	0,99
Crotchfelt (105)	IF, PCR-PMME	PCR⊕/IF⊕ ou PCR-PMME⊕ Cult. ⊕	Cult. Endc F	0,56	1,00	-	-
			Cult. Ur H	0,52	1,00	-	-
			PCR Endc F	1,00	1,00	1,00	1,00
			PCR U F	1,00	0,99	0,97	1,00
			PCR U H	0,88	0,99	0,92	0,98
			PCR Ur H	0,96	0,99	0,96	0,99
Crotchfelt (161)	IF, TMA-16S rARN	TMA⊕/TMA16S rARN⊕ Cult.⊕ ou TMA⊕/IF⊕	Cult. Endc F	0,54	1,00	1,00	0,93
			Cult. Ur H	0,59	1,00	1,00	0,93
			TMA Endc F	1,00	1,00	0,97	1,00
			TMA U F	0,94	1,00	1,00	0,99
			TMA U H	0,96	0,99	0,93	0,99
Deguchi (162)	PCR-PMME	Autre test ⊕/PCR-PMME⊕ Cult. ⊕	EIA U H	0,82	0,99	0,97	0,94
			LCR U H	0,94	0,97	0,91	0,98
Ferrero (163)	TMA-rARN+ Cult. répétée, IF	Cult. ⊕ ou IF⊕ ou TMA- rARN⊕ TMA⊕/ Cult. répétée⊕	TMA Ur H	1,00	1,00	1,00	1,00
			TMA U H	0,89	1,00	1,00	1,00
			TMA U F	0,90	1,00	0,88	1,00
			TMA Endc F	1,00	1,00	1,00	1,00

(*) Premier auteur ; Asympt.= asymptomatique ; Cult. = culture ; EIA = test immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; EndV = endovaginal ; F = femme ; H = homme ; IF = test par immunofluorescence ; LCR = *ligase chain reaction* ; NP = non précisé ; PCR = *polymerase chain reaction* ; PMME = protéine majeure de membrane externe ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; Sympt. = symptomatique ; TMA = *transcription mediated amplification* ; U = urines ; Ur = urètre ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative.

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à
C.trachomatis

Auteur*, réf.	Analyse des résultats discordants	Méthode dite de référence étendue	Test	Se	Spe	VPP	VPN
Gaydos (164)	LCR-PMME IF, PCR	Cult.⊕ ou LCR⊕ avec un autre test⊕	Cult. Endc F	0,71	1,00	-	-
			LCR U F	0,89	1,00	0,97	0,99
			LCR U H	1,00	1,00	0,97	1,00
Girdner (165)	IF	Cult. ⊕ ou 2 tests⊕ ou confirmé IF⊕	Cult. Endc F	0,81	0,99	0,93	0,99
			PCR Endc F	0,91	1,00	0,97	0,99
Grun (118)	IF, LCR-PMME	EIA⊕/LCR⊕ ou LCR⊕/IF⊕ ou LCR-PMME⊕ ou EIA⊕/LCR répété⊕ ou IF⊕	EIA Endc F	0,60	1,00	1,00	0,99
			LCR U F	0,90	1,00	0,95	1,00
Haase (166)	PCR « maison » ou PCR répété	EIA+/PCR⊕ ou confirmé par PCR « maison »	EIA Endc F	0,69	1,00	-	-
			PCR Endc F	0,94	1,00	-	-
Hook (167)	IF, LCR-PMME	LCR⊕/IF⊕ ou Cult.⊕ ou LCR-PMME⊕	Cult. AutoPV F	0,33	1,00	1,00	0,89
			Cult. Endc F	0,88	1,00	1,00	0,96
			LCR autoPV F	0,92	1,00	0,98	0,99
			LCR Endc F	0,90	1,00	1,00	0,98
Jensen (168)	IF, LCR-PMME	EIA⊕/LCR⊕ ou 1 test⊕ confirmé par IF⊕ ou LCR-PMME⊕	LCR U F	0,70	1,00	1,00	0,99
			EIA Endc F	0,92	1,00	1,00	1,00
Johnson (103)	Cnfirmé par second test	Cult.⊕ ou LCR/PCR⊕	Cult. Ur H	0,76	1,00	-	-
			LCR U H	0,88	0,99	-	-
			PCR U H	0,89	0,99	-	-
Lauderdale (169)	TMA-16SrARN LCR-PMME tests répétés	3/5 tests⊕ ou confirmé⊕ par TMA-16SrARN ou LCR-PMME	EIA Endc F	0,50	1,00	1,00	0,92
			LCR Endc F	0,97	1,00	0,98	1,00
			LCR U F	0,98	1,00	1,00	1,00
			Hybridation Endc F	0,81	1,00	1,00	0,98
			TMA Endc F	1,00	1,00	0,98	1,00
			TMA U F	0,81	1,00	1,00	0,98
Lees (170)	IF, PCR « maison »	PCR « maison »⊕ confirmé par IF⊕ ou Cult.⊕	Cult. Endc F	0,81	1,00	1,00	-
			EIA Endc F	0,68	1,00	1,00	-
			PCR Endc F	0,81	1,00	1,00	-
Miettinen (171)	PCR-PMME	2 tests⊕ ou PCR⊕/PCR-PMME⊕	EIA Endc F	0,81	0,99	-	-
			Hybridation Endc F	0,90	1,00	-	-
			PCR Endc F	0,88	0,99	-	-
Noren (172)	PCR-PMME	EIA⊕/IF⊕ PCR⊕/PCR-PMME⊕ Cult.⊕	EIA U H	0,80	1,00	1,00	0,98
			PCR U H	1,00	1,00	1,00	1,00
Olafsson (173)	PCR-PMME PCR répété	PCR⊕/PCR-PMME⊕ ou Cult.⊕	Cult. Endc F	0,87	1,00	1,00	0,97
			PCR Endc F	0,92	0,98	0,95	0,98
			PCR U F	0,95	1,00	1,00	0,98

(*) Premier auteur ; Asympt.= asymptotique ; autoPV= autoprélèvement vaginal ; Cult.= culture ; EIA= test immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; EndV = endovaginal ; F= femme ; H= homme ; IF= test par immunofluorescence ; LCR = *ligase chain reaction* ; NP= non précisé ; PCR = *polymerase chain reaction* ; PMME = protéine majeure de membrane externe ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; Sympt.= symptomatique ; TMA = *transcription mediated amplification* ; U = urines ; Ur = urètre ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative.

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à
C.trachomatis

Auteur*, réf.	Analyse des résultats discordants	Méthode dite de référence étendue	Test	Se	Spe	VPP	VPN
Ossewaarde (174)	PCR-PMME	PCR⊕/PCR-PMME⊕ PCR⊕/EIA⊕	EIA Endc F ¹	0,80	1,00	1,00	0,99
			EIA Endc F ²	0,88	1,00	1,00	0,99
			EIA Ur H ¹	0,65	1,00	1,00	0,96
			EIA Ur H ¹	0,70	1,00	1,00	0,97
			EIA Ur H ²	0,60	1,00	1,00	0,94
			Hybridation Endc F ¹	1,00	1,00	1,00	1,00
			Hybridation Ur H ¹	0,65	1,00	1,00	0,96
			PCR Endc F ¹	1,00	0,98	0,60	1,00
			PCR Endc F ²	0,92	0,99	0,92	0,99
			PCR U H ¹	0,46	0,97	0,65	0,94
			PCR U H ²	0,95	0,98	0,90	0,99
			PCR Ur H ¹	0,70	0,99	0,90	0,97
			PCR Ur H ²	0,65	0,98	0,83	0,95
Pasternack (175)	PCR-PMME	Cult.⊕ ou PCR⊕/PACE2⊕ ou PCR⊕/PCR-PMME⊕	Cult. Endc F	0,85	1,00	-	-
			Hybridation Endc F	0,79	1,00	-	-
			PCR Endc F	0,82	1,00	-	-
			PCR U F	0,82	1,00	-	-
Pasternack (176)	PCR ou TMA répété	Cult.⊕ ou PCR⊕/TMA⊕	Cult. Endc F	0,86	1,00	-	-
			PCR U F	0,97	1,00	-	-
			TMA U F	0,91	1,00	-	-
Pasternack (177)	PCR-PMME	Cult.⊕ ou PCR⊕/LCR⊕ ou PCR⊕/PCR-PMME⊕	Cult. Endc F	0,88	1,00	1,00	0,99
			LCR U F	0,94	1,00	1,00	0,99
			PCR U F	0,94	0,99	0,92	0,99
Paukku (178)	IF, PCR-PMME	PCR⊕/PCR-PMME⊕ EIA⊕/IF⊕	EIA Endc F	0,90	1,00	1,00	0,99
			PCR U F	0,85	1,00	0,98	1,00
Puolakkainen (179)	LCR répété, PCR-PMME	Aucun	Cult. Endc F	0,68	1,00	1,00	0,98
			Cult. Ur H	0,86	1,00	1,00	0,99
			LCR Endc F	0,81	1,00	1,00	0,99
			LCR U F	0,93	1,00	1,00	1,00
			LCR U H	0,94	1,00	1,00	0,99
			LCR Ur H	1,00	1,00	1,00	1,00
			PCR Endc F	0,79	0,99	0,82	0,99
			PCR U F	0,96	1,00	0,96	1,00
			PCR U H	0,96	0,99	0,94	1,00
PCR Ur H	1,00	0,99	0,94	1,00			
Quinn (180)	IF, PCR-PMME	PCR-PMME⊕ ou Cult.⊕ ou PCR⊕/IF⊕	Cult. Endc F	0,68	1,00	1,00	0,96
			Cult. Ur H	0,51	1,00	1,00	0,95
			PCR Endc F	0,86	0,99	0,92	0,98
			PCR U F	0,93	0,98	0,84	0,99
			PCR U H	0,88	0,97	0,88	0,99
Ridgway (181)	IF, LCR-PMME	Cult.⊕ ou LCR⊕/ IF⊕ ou LCR-PMME⊕	Cult. Endc F	0,56	1,00	1,00	0,94
			Cult. Ur F	0,46	1,00	1,00	0,92
			LCR Endc F	0,81	1,00	1,00	0,97
			LCR U F	0,70	1,00	0,98	0,96

(*) Premier auteur ; Asympt. = asymptomatique ; (1) = Autriche ; (2) = Pays-Bas ; Cult. = culture ; EIA = test immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; EndV = endovaginal ; F = femme ; H = homme ; IF = test par immunofluorescence ; LCR = ligase chain reaction ; NP = non précisé ; PCR = *polymerase chain reaction* ; PMME = protéine majeure de membrane externe ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; Sympt. = symptomatique ; TMA = *transcription mediated amplification* ; U = urines ; Ur = urètre ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative.

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à
C.trachomatis

Auteur* réf.	Analyse des résultats discordants	Méthode dite de référence étendue	Test	Se	Spe	VPP	VPN
Rumpianesi (182)	IF, LCR-PMME	Cult. ⊕/LCR⊕ ou Cult.⊕/IF⊕ ou LCR⊕/LCR-PMME⊕	Cult. Endc F	0,50	1,00	1,00	0,97
			Cult. Ur H	0,81	1,00	1,00	0,96
			LCR Endc F	1,00	1,00	1,00	1,00
			LCR Ur H	1,00	0,99	0,97	1,00
Schlegel (183)	IF	Confirmé par IF⊕	Cult. Endc F	0,66	1,00	-	-
			LCR Endc F	0,98	1,00	-	-
Sary (184)	IF, LCR-PMME	EIA⊕/IF⊕ ou LCR⊕/IF⊕ ou Cult.⊕ ou LCR⊕/LCR- PMME⊕	Cult. Endc F	0,74	-	-	0,95
			Cult. EndV F	0,22	-	-	0,87
			Cult. Ur F	0,52	-	-	0,92
			EIA Endc F	0,70	-	-	0,95
			EIA EndV F	0,41	-	-	0,90
			EIA U F	0,48	-	-	0,91
			EIA Ur F	0,52	-	-	0,92
			LCR Endc F	0,85	-	-	0,97
			LCR EndV F	0,85	-	-	0,97
			LCR U F	0,85	-	-	0,97
Sary (185)	LCR-PMME , répétition des 3 tests puis IF	Confirmé par LCR-PMME⊕	EIA U H	0,38	0,98	0,46	0,97
			LCR U H	0,93	1,00	1,00	1,00
			PCR U H	0,62	1,00	0,86	0,98
Sary (186)	PCR-PMME, IF, antigènes bloquants	Antigènes bloquants⊕ ou hybridation ⊕/PCR⊕/PCR- PMME⊕ ou EIA⊕/IF⊕	Hybridation Ur H	0,62	1,00	0,92	0,95
			EIA U H	0,75	1,00	1,00	0,97
			PCR Ur H	0,80	1,00	1,00	0,97
			PCR U H	0,75	1,00	1,00	0,97
Sary (187)	IF, TMA-rARN	F : Cult.⊕ ou LCR⊕/TMA⊕ ou LCR⊕ ou TMA⊕ confirmé IF⊕ ou TMA-rAR⊕ H : TMA-rARN⊕/LCR⊕/IF⊕ ou TMA-rARN⊕ ou PCR⊕ IF⊕ ou Cult.+ ou LCR⊕/TMA⊕	Cult. Endc F	0,52	1,00	1,00	0,96
			Cult. EndV F	0,08	1,00	1,00	0,93
			Cult. Ur H	0,50	1,00	1,00	0,90
			LCR Endc F	0,92	1,00	0,96	0,99
			LCR EndV F	0,92	1,00	1,00	0,99
			LCR U F	0,96	1,00	1,00	1,00
			LCR U H	0,86	1,00	0,97	0,97
			LCR Ur H	0,93	1,00	0,98	0,99
			TMA Endc F	0,88	1,00	0,96	1,00
			TMA Endv F	0,92	1,00	0,96	0,99
			TMA U F	0,76	0,99	0,91	0,98
			TMA U H	0,89	0,99	0,95	0,98
			TMA Ur H	0,93	0,99	0,95	0,99
			Tan (188)	NP	Cult.⊕ ou 3 tests⊕	Cult. Endc F	0,68
Cult. Ur H	0,91	1,00				1,00	0,93
EIA Endc F	0,22	1,00				1,00	0,85
EIA Ur H	0,83	1,00				1,00	0,87
LCR U F	0,78	1,00				1,00	0,95
LCR U H	1,00	1,00				1,00	1,00
PCR Endc F	0,56	1,00				1,00	0,95
PCR U F	0,89	1,00				1,00	0,97
PCR U H	1,00	1,00				1,00	1,00
PCR Ur H	0,87	1,00				1,00	0,92

(*) Premier auteur ; Asympt.= asymptomatique ; Cult. = culture ; EIA = test immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; EndV = endovaginal ; F = femme ; H = homme ; IF = test par immunofluorescence ; LCR = *ligase chain reaction* ; NP = non précisé ; PCR = *polymerase chain reaction* ; PMME = protéine majeure de membrane externe ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; Sympt. = symptomatique ; TMA = *transcription mediated amplification* ; U = urines ; Ur = urètre ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative.

Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à
C.trachomatis

Auteur* réf.	Analyse des résultats discordants	Méthode dite de référence étendue	Test	Se	Spe	VPP	VPN
Tanaka (189)	Second PCR	EIA⊕ et PCR⊕ pour EndV et Endc ou confirmé⊕ par second PCR	EIA Endc F	0,77	1,00	1,00	0,94
			EIA EndV F	0,69	0,99	0,96	0,92
			PCR Endc F	0,91	1,00	1,00	0,98
			PCR EndV F	0,91	1,00	1,00	0,98
Tanaka (190)	Scnd PCR	EIA⊕/PCR⊕ ou confirmé par second PCR⊕	EIA Endc F	0,89	1,00	1,00	0,97
			EIA U H	0,79	1,00	1,00	0,92
			PCR Endc F	1,00	0,99	0,98	1,00
			PCR U H	1,00	1,00	1,00	1,00
Toye (191)	PCR-PMME	Cult.⊕ ou CR⊕/PCR-PMME⊕	Cult. Endc F	0,42	1,00	1,00	0,95
			Cult. Ur H	0,61	1,00	1,00	0,97
			EIA U H	0,55	1,00	1,00	0,97
			PCR Endc F	0,89	0,99	0,90	0,99
			PCR U H	0,91	1,00	1,00	0,99
Van der Pol (104)	IF, PCR-PMME	Cult.⊕ ou PCR⊕/IF⊕ ou PCR-PMME⊕	Cult. Endc F asympt.	0,80	1,00	-	-
			Cult. Endc F sympt.	0,73	1,00	-	-
			Cult. Ur H (sympt.)	0,65	1,00	-	-
			Cult. Ur H asympt.	0,82	1,00	-	-
			PCR Endc F sympt.	0,98	1,00	0,94	1,00
			PCR Endc F asympt.	0,96	0,99	0,93	1,00
			PCR U F asympt.	0,93	1,00	0,95	0,99
			PCR U F sympt.	0,93	0,99	0,86	0,99
			PCR U H sympt.	0,93	0,99	0,94	0,98
			PCR U H, asympt.	0,92	0,98	0,89	0,99
Vincelette (192)	PCR-PMME	Cult.⊕ ou PCR⊕/PCR-PMME⊕	Cult. Endc F	0,56	1,00	-	-
			Cult. Ur H	0,63	1,00	-	-
			PCR Endc F	0,96	0,99	0,87	1,00
			PCR U F	0,95	1,00	0,93	1,00
			PCR U H	0,94	1,00	1,00	1,00
			PCR Ur H	1,00	0,99	0,89	1,00
Wiesenfeld (193)	PCR-PMME	Cult.⊕ ou PCR⊕/PCR-PMME⊕	Cult. Endc F	0,81	1,00	-	-
			Cult. Ur F	0,46	1,00	-	-
			PCR autoPV F	0,81	1,00	-	-
			PCR Endc F	0,85	0,99	-	-
			PCR EndV F	0,92	1,00	-	-
			PCR U F	0,73	1,00	-	-
Young (194)	PCR-PMME	Cult.⊕ ou PCR⊕/PCR-PMME⊕	Cult. Endc F	0,65	1,00	1,00	0,97
			Cult. Ur H	0,48	1,00	1,00	0,94
			PCR Endc F	0,96	1,00	1,00	1,00
			PCR U F	0,91	1,00	1,00	0,99
			PCR U H	0,96	0,99	0,93	1,00
			PCR Ur H	0,89	1,00	0,96	0,99

(*) Premier auteur ; Asympt.= asymptomatique ; Cult. = culture ; EIA = test immuno-enzymatique ; Endc = endocervical ; EndV = endovaginal ; F = femme ; H = homme ; IF = test par immunofluorescence ; LCR = *ligase chain reaction* ; NP = non précisé ; PCR = *polymerase chain reaction* ; PMME = protéine majeure de membrane externe ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; Sympt. = symptomatique ; TMA = *transcription mediated amplification* ; U = urines ; Ur = urètre ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANAES ; 2000.
- 2 Henry-Suchet J, Sluzhinska A, Serfaty D. *Chlamydia trachomatis* : faut-il dépister ou traiter systématiquement ? Revue de la littérature et estimation coût/bénéfice en France. *Contracept Fertil Sex* 1998 ; 2(2) : 151-8.
- 3 Dicker LW, Mosure DJ, Levine WC, Black CM, Berman SM. Impact of switching laboratory tests on reported trends in *Chlamydia trachomatis* infections. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151(4) : 430-5.
- 4 Schachter J, Chow JM. The fallibility of diagnostic tests for sexually transmitted diseases: the impact on behavioral and epidemiologic studies. *Sex Transm Dis* 1995 ; 22(3) : 191-6.
- 5 Haley N, Roy E, Leclerc P, Lambert G, Boivin JF, Cédras L et al. Risk behaviours and prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* genital infections among Montreal street youth. *Int J STD AIDS* 2002 ; 13(4) : 238-45.
- 6 Marrazzo JM, Whittington WLH, Celum CL, Handsfield HH, Clark A, Cles L et al. Urine-based screening for *Chlamydia trachomatis* in men attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis* 2001 ; 28(4) : 219-25.
- 7 Tchoudomirova K, Nuhov P, Tchapanova A. Prevalence, epidemiological and clinical correlates of genital *Chlamydia trachomatis* infection. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998 ; 11(3) : 214-20.
- 8 Ostergaard L, Andersen B, Olesen F, Moller JK. Indications for *Chlamydia trachomatis* testing and the associated age specific prevalences. In: Schachter J, Christiansen G, Clarke IN, Hammerschlag MR, Kaltenboeck B, Kuo CC et al., ed. *Chlamydial Infections. Proceedings of the tenth international symposium on human chlamydial infections.* June 16-21. Antalya (Turkey) : 2002. p. 165-8.
- 9 Centre Rhône-Alpes d'Epidémiologie et de Prévention Sanitaire (CAREPS). *Epidémiologie des maladies sexuellement transmissibles en médecine ambulatoire.* Programme "Venus" Drôme, Isère, Haute-Savoie. Grenoble : Observatoire Régional de la Santé Rhône-Alpes ; 1986.
- 10 Calvet I. Enquête concernant les maladies sexuellement transmissibles dans le département du Rhône durant l'année 1988 [thèse]. Lyon : Université Claude-Bernard-Faculté de Médecine Lyon-Nord ; 1991.
- 11 Goulet V, Laurent E, Bianchi A. Les chlamydioses uro-génitales en France en 1997. Réseau RENACHLA. *BEH* 1999 ; 16 : 61-3.
- 12 Goulet V, Laurent E, De Barbeyrac B. Surveillance nationale des maladies infectieuses. Saint-Maurice : Institut National de Veille Sanitaire ; 2002.
- 13 Division de la prévention et de la lutte contre les MTS. *Maladies transmissibles sexuellement (MTS) au Canada : rapport de surveillance 1998 et 1999.* Ottawa : Santé Canada ; 2000.
- 14 Division de la promotion de la santé sexuelle et le la prévention et du contrôle des MTS, Centre de prévention et de contrôle des maladies

- infectieuses, Santé Canada. Comparaison des cas rapportés et des taux de MTS à déclaration obligatoire du 1^{er} janvier au 31 mars 2002 et du 1^{er} janvier au 31 mars 2001. http://www.hc.sc.gc.ca/pphb-dgsp/std-mts/stdcases-casmts/index_f.html [consulté le : 15/09/2002] 2002.
- 15 Martin JL, Selwood TS, Cross GF. The incidence of genital chlamydial infections in an asymptomatic female population in Victoria, Australia. In: Stary A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy) : Esculapio ; 1996. p. 418.
- 16 Donovan B. Rising prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infection in heterosexual patients at the Sydney Sexual Health Centre, 1994 to 2000. *Commun Dis Intell* 2002 ; 26(1) : 51-5.
- 17 Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV STD and TB Prevention, Division of STD Prevention. STD Surveillance 2000. National profile Chlamydia. <http://www.cdc.gov/std/stats/2000chlamydia.htm> [consulté le 21/10/2002] 2000.
- 18 Centers for Disease Control and Prevention. *Chlamydia trachomatis* genital infections-United States, 1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997 ; 46(9) : 193-8.
- 19 Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV STD and TB Prevention, Division of STD Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2000 supplement. Chlamydia prevalence monitoring project. Annual Report 2000. Atlanta (GA) : CDC ; 2001.
- 20 Herrmann B, Egger M. Genital *Chlamydia trachomatis* infections in Uppsala County, Sweden, 1985-1993 : declining rates for how much longer? *Sex Transm Dis* 1995 ; 22(4) : 253-60.
- 21 Götz H, Lindbäck J, Ripa T, Arneborn M, Rastedt K, Ekdahl K. Is the increase in notifications of *Chlamydia trachomatis* infections in Sweden the result of changes in prevalence, sampling frequency or diagnostic methods ? *Scand J Infect Dis* 2002 ; 34 : 28-34.
- 22 Swedish Institute for Infectious Disease Control. Communicable diseases in Sweden 2001. The annual report of the Departement of Epidemiology. <http://www.smittskyddsinstitutet.se> [consulté le 20/10/2002] 2001.
- 23 Noone A, Chalmers J, Young H. La surveillance des infections sexuellement transmissibles en Ecosse. *EuroSurveillance* 1998 ; 3(6) : 65-8.
- 24 Hughes G, Catchpole M. La surveillance des infections sexuellement transmissibles en Angleterre et au Pays de Galles. *EuroSurveillance* 1998 ; 3(6) : 61-5.
- 25 Simms I, Catchpole M, Brugha R, Rogers P, Mallinson H, Nicoll A. Epidemiology of genital *Chlamydia trachomatis* in England and Wales. *Genitourin Med* 1997 ; 73(2) : 122-6.
- 26 Hiltunen-Back E, Haikala O, Kautiainen H, Paavonen J, Reunala T. A nationwide sentinel clinic survey of *Chlamydia trachomatis* infection in Finland. *Sex Trans Dis* 2001 ; 28(5) : 252-8.
- 27 Meyer L, Goulet V, Massari V, Lepoutre-Toulemon A. Surveillance of sexually transmitted diseases in France : recent trends and incidence. *Genitourin Med* 1994 ; 70(1) : 15-21.

- 28 Goulet V, de Benoist AC, Laurent E. Estimation de l'incidence des gonococcies et des chlamydioses uro-génitales identifiées par les laboratoires en France en 1996. In: Les agents des maladies sexuellement transmissibles au seuil de l'an 2000. Rencontre du 29 janvier 1999 à l'Institut Pasteur. Paris: Société Française de Microbiologie ; 1999.
- 29 Goulet V, Sednaoui P. La surveillance des maladies sexuellement transmissibles en France par des réseaux de laboratoires. EuroSurveillance 1998 ; 3(6):59-60.
- 30 Farholt S, Holm I, Lind I. The epidemiology of genital chlamydial infection in Denmark. In: Stary A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy): Esculapio; 1996. p. 388.
- 31 Skjeldestad FE, Aavitsland P. Epidemiology of genital Chlamydial infections in Norway. In: Stary A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy): Esculapio ; 1996. p. 397.
- 32 Dion Masclat M. Enquête épidémiologique concernant les maladies sexuellement transmissibles sur la COURLY durant l'année 1985 [thèse]. Lyon : Université Lyon I ; 1987.
- 33 Conseil général du Val-de-Marne, Direction de la Prévention et de l'action Sociale. Dépistage systématique des infections génitales basses à *Chlamydia trachomatis* chez les consultantes des centres de planification et d'éducation familiale du Val-de-Marne. Créteil : conseil général du Val-de-Marne ; 2002.
- 34 Orfila J, Mention JE, Sueur JM, Chaigneau C. Recherche systématique de *Chlamydia trachomatis* dans l'urine d'une population de femmes jeunes par biologie moléculaire AMP-CT. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002 ; 31(6) : 555-7.
- 35 De Barbeyrac B, Dupon M, Bébéar C. Infections à Chlamydia. In: Encycl Méd Chir- Maladies Infectieuses. Paris : Elsevier ; 1997.
- 36 Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. Hum Reprod Update 1999 ; 5(5) : 433-47.
- 37 Cates W, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections:epidemiology and reproductive sequelae. Am J Obstet Gynecol 1991 ; 164 (6 Pt2) : 1771-81.
- 38 Judlin P, Majidi-Ahi A, Burlet G. Complications et séquelles des salpingites. In: Encycl Méd Chir - Gynécologie / Obstétrique. Paris : Elsevier ; 1998.
- 39 Agency for Healthcare Research and Quality, Nelson HD, Saha S, Helfand M. Screening for chlamydial infection. Rockville (MD) : AHRQ ; 2001.
- 40 Keim J, Woodard MP, Anderson MK. Screening for *Chlamydia trachomatis* in college women on routine gynecological exams. J Am Coll Health 1992 ; 41(1) : 17-23.
- 41 Catterson ML, Zadoo V. Prevalence of asymptomatic chlamydial cervical infection in active duty Army Females. Mil Med 1993 ; 158(9) : 618-9.
- 42 Warszawski J, Meyer L, Weber P. Prévalence de *C. Trachomatis* dans une clientèle de gynécologues libéraux en région parisienne. BEH 1997 ; 15 : 64-5.
- 43 Oh MK, Richey CM, Pate MS, Brown PR, Hook EW. High prevalence of *Chlamydia trachomatis* infections in adolescent females not having pelvic examinations: utility of PCR-

- based urine screening in urban adolescent clinic setting. *J Adolesc Health* 1999 ; 21(2) : 80-6.
- 44 Mosure DJ, Berman S, Fine D, Delisle S, Cates W, Boring JR. Genital Chlamydia infections in sexually active female adolescents: do we really need to screen everyone? *J Adolesc Health* 1997 ; 20(1) : 6-13.
- 45 Pimenta JM, Catchpole M, Rogers PA, Hopwood J, Randall S, Mallinson H et al. Opportunistic screening for genital chlamydial infection. II : Prevalence among healthcare attenders, outcome, and evaluation of positive cases. *Sex Transm Infect* 2003 ; 79(1) : 22-7.
- 46 Williams H, Tabrizi SN, Lee W, Kovacs GT, Garland S. Adolescence and other risk factors for *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in women in Melbourne, Australia. *Sex Transm Infect* 2003 ; 79(1) : 31-4.
- 47 Korenromp EL, Sudaryo MK, de Vlas SJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D et al. What proportion of episodes of Gonorrhoea and Chlamydia becomes symptomatic ? *Int J STD AIDS* 2002 ; 13(2) : 91-101.
- 48 Dixon L, Pearson S, Clutterbuck DJ. *Chlamydia trachomatis* infection and non-gonococcal urethritis in homosexual and heterosexual men in Edinburg. *Int J STD AIDS* 2002 ; 13(6) : 425-6.
- 49 Mayaud P, Uledi E, Cornelissen J, ka-Gina G, Todd J, Rwakatare M et al. Risk scores to detect cervical infections in urban antenatal clinic attenders in Mwanza, Tanzania. *Sex Transm Infect* 1998 ; 74 (Suppl 1) : S139-46.
- 50 Weström L, Joesoeff R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort study of 1844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992 ; 19(4) : 185-91.
- 51 Weström L, Eschenbach D. Pelvic inflammatory disease. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling F, Lemon SM, Stamm WE, Piot P et al., ed. *Sexually Transmitted Diseases*. New York : McGraw-Hill Health Professions Division ; 1999. p. 783-809.
- 52 Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LE, Mac Kenzie WR. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 176(1) : 103-7.
- 53 Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Decreasing incidences of Gonorrhoea- and Chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease. A 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis* 1996 ; 23(5) : 384-91.
- 54 Henry-Suchet J, Catalan F, Loffredo V, Serfaty D, Piboulet A, Perol Y et al. Etude microbiologique des prélèvements coéloscopiques dans les annexites et les stérilités tubaires. Recherche de *Chlamydia trachomatis* et des mycoplasmes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1980 ; 9(4) : 445-53.
- 55 Keilani A, Bouliou D, Raudrant D, Carraz M, Quenin P. Rôle de *Chlamydia trachomatis* dans les pathologies tubaires (salpingites aiguës et stérilités tubaires). Etude microbiologique sur 175 liquides péritonéaux. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1989 ; 18(2) : 167-72.
- 56 Judlin P, Panel P. Salpingites : ont-elles réellement disparu ? *Contracept Fertil Sex* 1997 ; 25(1) : 11-4.
- 57 Safrin S, Schachter J, Dahrouge D, Sweet RL. Long term sequelae of acute pelvic inflammatory disease. A retrospective cohort

- study. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166(4) : 1300-5.
- 58 Barlow RE, Cooke ID, Odukoya O, Heatley MK, Jenkins J, Narayansingh G et al. The prevalence of *Chlamydia trachomatis* in fresh tissue specimens from patients with ectopic pregnancy or tubal factor infertility as determined by PCR and in-situ hybridisation. J Med Microbiol 2001 ; 50(10) : 902-8.
- 59 Davies HD, Wang EE, Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1996 update: 2. Screening for chlamydial infections. Can Med Assoc J 1996 ; 154(11) : 1631-44.
- 60 Coste J, Laumon B, Brémond A, Collet P, Job-Spira N. Sexually transmitted diseases as major causes of ectopic pregnancy : results from a large case-control study in France. Fertil Steril 1994 ; 62(2) : 289-95.
- 61 Job-Spira N, Germain E, Ughetto S, Coste J, Boyer J, Aublet-Cuvelier B et al. Etude de l'évolution de l'incidence de la grossesse extra-utérine à partir des données du registre de population d'Auvergne. BEH 1998 ; 16 : 65-6.
- 62 Job-Spira N, Collet P, Coste J, Brémond A, Laumon B. Facteurs de risque de la grossesse extra-utérine. Résultats d'une enquête cas-témoins dans la région Rhône-Alpes. Contracept Fertil Sex 1993 ; 21(4) : 307-12.
- 63 Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B, Germain E, Glowaczower E, Fernandez H et al. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. Hum Reprod 1994 ; 9(4) : 742-5.
- 64 Gayer ML, Henry-Suchet J. Contraception et stérilité tubaire d'origine infectieuse. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1990 ; 19(2) : 155-64.
- 65 Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Paris : ANAES ; 2001.
- 66 Massari V, Retel O, Flahault A. A recent increase in the incidence of male urethritis in France. Sex Transm Dis 2002 ; 29(6) : 319-23.
- 67 Janier M, Lassau F, Casin I, Grillot P, Scieux C, Zavaro A et al. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study. Sex Transm Dis 1995 ; 22(4) : 244-52.
- 68 Ruijs GJ, Kauer FM, Jager S, Schröder PF, Schirm J, Kremer J. Is serology of any use when searching for correlations between *Chlamydia trachomatis* infection and male infertility ? Fertil Steril 1990 ; 53(1) : 131-6.
- 69 Lejeune H. La stratégie dans l'infertilité inexplicée : jusqu'où faut-il aller dans le diagnostic : l'avis de l'andrologue [diaporama] – 6^{es} journées de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction. 5-6-7 septembre 2001. Palais des Congrès - Lyon. http://www.geffprocreation.com/ppt/lejeuneinf_inexpl_fichiers/slide0006.htm [consulté le 20/10/2002] 2001.
- 70 Samra Z, Soffer Y, Pansky M. Prevalence of genital Chlamydia and Mycoplasma infection in couples attending a male infertility clinic. Eur J Epidemiol 1994 ; 10(1) : 69-73.
- 71 Mazzoli S, Askienazy-Elbhar M, Meacci F, Salvi A. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* chronic infection in men detected by DNA amplification by PCR and secretory antibodies in semen: a european multicentric study. In: Stry A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy) : Esculapio ; 1996. p. 407-8.

- 72 Kaafarani N. Recherche de *Chlamydia trachomatis* par amplification génique dans le sperme avant fécondation *in vitro* : une série de 103 couples [thèse]. Bordeaux : Université Victor-Segalen Bordeaux II ; 1998.
- 73 Alby-Giscard d'Estaing S. Prévalence des infections à *Chlamydia trachomatis* et mycoplasmes uro-génitaux dans une population d'hommes stériles. Conséquences sur le pouvoir fécondant du sperme [thèse]. Lyon : Université Claude-Bernard Lyon I ; 1997.
- 74 Soffer S, Ron-El R, Golan A, Herman A, Caspi E, Samra Z. Male genital mycoplasmas and *Chlamydia trachomatis* culture: its relationship with accessory gland function, sperm quality, and autoimmunity. *Fertil Steril* 1990 ; 53(2) : 331-6.
- 75 Radouani F, Takourt B, Ibrahimy S, Sekkat S, Guinet R, Benslimane A. Contribution de l'infection à *Chlamydia trachomatis* dans la stérilité. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1998 ; 93(6) : 442-6.
- 76 Askienazy-Elbhar M, Dolivo M, Izard V, Jardin A, Soufir JC, Auroux M et al. Infection génitale à *Chlamydia* chez l'homme et retentissement sur la fécondité. *Andrologie* 1994 ; 4 : 425-33.
- 77 Dieterle S, Mahony JB, Luinstra KE, Stibbe W. Chlamydial immunoglobulin IgG and IgA antibodies in serum and semen are not associated with the presence of *Chlamydia trachomatis* DNA or rRNA in semen from male partners of infertile couples. *Hum Reprod* 1995 ; 10(2) : 315-9.
- 78 Golden MR, Schillinger JA, Markowitz L, St Louis ME. Duration of untreated genital infections with *Chlamydia trachomatis*. A review of the literature. *Sex Transm Dis* 2000 ; 27(6) : 329-37.
- 79 Parks KS, Dixon PB, Richey CM, Hook EW. Spontaneous clearance of *Chlamydia trachomatis* infection in untreated patients. *Sex Transm Dis* 1997 ; 24(4) : 229-35.
- 80 Joyner JL, Douglas JM, Foster M, Judson FN. Persistence of *Chlamydia trachomatis* infection detected by polymerase chain reaction in untreated patients. *Sex Transm Dis* 2002 ; 29(4) : 196-206.
- 81 Dean D, Suchland RJ, Stamm WE. Evidence for long-term cervical persistence of *Chlamydia trachomatis* by omp1 genotyping. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 909-16.
- 82 Low N, Cowan F. Genital chlamydial infection. *Clinical Evidence* 2000; 4 : 894-900.
- 83 Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002 ; 29(9) : 497-502.
- 84 Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Maladies sexuellement transmissibles (MST) chez la femme, la mère, la mineure. 7^e conférence de consensus en Thérapeutique anti-infectieuse. 3 novembre 1993 Grenoble. <http://www.infectiologie.com/public/spilf.htm> [consulté le 10/10/2002] 1994.
- 85 Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the prevention and management of *Chlamydia trachomatis* infections, 1993. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993 ; 42(RR-12) : 1-39.
- 86 Association of Genitourinary Medicine, Medical Society for the Study of Venereal Diseases. 2002 national guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* genital tract infection. London : AGUM ; 2002.

- 87 Washington AE, Johnson RE, Sanders LL. *Chlamydia trachomatis* infections in the United States. What are they costing us? JAMA 1987 ; 257(15) : 2070-2.
- 88 Gerbaud L, Butruille D, Pouly JL, Vaissade L, Bouyer J, Job-Spira N et al. Evolution de la prise en charge des grossesses extra-utérines : premiers résultats à partir du registre régional d'Auvergne. BEH 2002 ; 8 : 33-5.
- 89 Gérin C. Evaluation économique des stratégies de dépistage des infections à *Chlamydia trachomatis* en France. Mémoire de DEA Santé Publique : option économie de santé. Kremlin-Bicêtre : Faculté de médecine du Kremlin-Bicêtre ; 1998.
- 90 Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Les actes de biologie médicale remboursés par le régime général d'Assurance Maladie 1998-1999 -1^{er} semestre 2000. Paris : CNAMTS ; 2001.
- 91 Belaïsch-Allart J, Mayenga JM, Plachot M. Controverse : pour ou contre l'insémination intra-utérine intraconjugale. Le pour. Reproduction Humaine et Hormones 2000 ; 13(5) : 491-6.
- 92 Fari A. Diagnostic de laboratoire des infections à *Chlamydia trachomatis*. Prescrire 1995 ; 15(150) : 361-5.
- 93 Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. Clin Microbiol Rev 1997 ; 10(1) : 160-84.
- 94 Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. Gene 1990 ; 93(1) : 125-8.
- 95 Rys PN, Persing DH. Preventing false positives : quantitative evaluation of three protocols for inactivation of polymerase chain reaction amplification products. J Clin Microbiol 1993 ; 31(9) : 2356-60.
- 96 Espy MJ, Smith TF, Persing DH. Dependence of polymerase chain reaction product inactivation protocols on amplicon length and sequence composition. J Clin Microbiol 1993;31(9) : 2361-5.
- 97 Grimes DA, Schultz K. Uses and abuses of screening tests. Lancet 2002 ; 359(9309) : 881-4.
- 98 Ostergaard L. Diagnosis of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection by use of DNA amplification. APMIS Suppl 1999 ; 107 (Suppl 89) : 5-36.
- 99 Hadgu A. The discrepancy in discrepant analysis. Lancet 1996 ; 348 (9027) : 592-3.
- 100 Hadgu A. Bias in the evaluation of DNA-amplification tests for detecting *Chlamydia trachomatis*. Stat Med 1997 ; 16(12) : 1391-9.
- 101 Miller WC. Bias in discrepant analysis: when two wrongs don't make a right. J Clin Epidemiol 1998 ; 51(3) : 219-31.
- 102 Hadgu A. Discrepant analysis: a biased and an unscientific method for estimating test sensitivity and specificity. J Clin Epidemiol 1999 ; 52(12) : 1231-7.
- 103 Johnson RE, Green TA, Schachter J, Jones RB, Hook EW, Black CM et al. Evaluation of nucleic acid amplification tests as reference tests for *Chlamydia trachomatis* infections in asymptomatic men. J Clin Microbiol 2000 ; 38(12) : 4382-6.
- 104 van der Pol B, Quinn TC, Gaydos CA, Crotchfelt K, Schachter J, Moncada J et al.

- Multicenter evaluation of the AMPLICOR and automated COBAS AMPLICOR CT/NG tests for detection of *Chlamydia trachomatis*. J Clin Microbiol 2000 ; 38(3) : 1105-12.
- 105 Crotchfelt KA, Welsh LE, DeBonville D, Rosenstraus M, Quinn TC. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in genitourinary specimens from men and women by a coamplification PCR assay. J Clin Microbiol 1997 ; 35(6) : 1536-40.
- 106 Bianchi A, De Barbeyrac B, Bébéar C, Buffet-Janvresse C, Eb F, Orfila J et al. Etude comparative de la sensibilité de 29 trousse de diagnostic direct des infections à *Chlamydia trachomatis* dans le cadre d'une réévaluation pour l'agence du médicament. R Fr des Laboratoires 1998 ; 306 : 47-52.
- 107 Browning MR, Corden S, Mitchell B, Westmoreland D. Screening for *Chlamydia trachomatis* infection using the BDProbe Tec™ ET *Chlamydia trachomatis* amplified DNA assay on urine in a GUM clinic setting: a simple, fast and cost-effective alternative. Int J STD AIDS 2001 ; 12(7) : 430-6.
- 108 Waites KB, Smith KR, Crum MA, Hockett RD, Wells AH, Hook EW. Detection of *Chlamydia trachomatis* endocervical infections by ligase chain reaction versus ACCESS Chlamydia antigen assay. J Clin Microbiol 1999 ; 37(9) : 3072-3.
- 109 Livengood CH, Boggess KA, Wrenn JW, Murtha AP. Performance of a commercial polymerase chain reaction test for endocervical *Chlamydia trachomatis* infection in a university hospital population. Infect Dis obstet Gynecol 1998; 6(5) : 224-9.
- 110 Butt A, McCartney R, Walker A, Scoular A. Economic advantages of ligase chain reaction for diagnosis of genital *Chlamydia trachomatis* in GUM clinic attenders. Sex Transm Infect 2001 ; 77(3) : 227-8.
- 111 Caliendo AD. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection using amplification methods: can we afford it? Clin Microbiol Newsl 1998;20(9):75-8.
- 112 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Diagnostic direct de *Chlamydia trachomatis*. Annales du Contrôle National de Qualité 1999 ; 20 : 57-65.
- 113 Hoddevik G, Noordhoek GT, Verkooyen R, Leven G, Van Loon A, Schirm J et al. Quality control concerted action for nucleic acid amplification in diagnostic virology. Summary of results. QCCA *Chlamydia trachomatis* proficiency panel April 2001. Manchester: European Union Quality Control Concerted Action, European Society for Clinical Virology ; 2001.
- 114 Finelli L, Nakashima AK, Hillis S, Crayne E, Spitalny KC. Selective screening versus presumptive treatment criteria for identification of women with chlamydial infection in public clinics: New Jersey. Am J Obstet Gynecol 1996;174(5):1527-33.
- 115 Marrazzo JM, Fine D, Celum CL, Delisle S, Handsfield HH. Selective screening for chlamydial infection in women: a comparison of three sets of criteria. Fam Plann Perspect 1997 ; 29(4) : 158-62.
- 116 Oakeshott P, Kerry S, Hay S, Hay P. Opportunistic screening for chlamydial infection at time of cervical smear testing in general practice: prevalence study. BMJ 1998 ; 316(7128) : 351-2.
- 117 Brodine SK, Shafer MA, Shaffer RA, Boyer CB, Putnam SD, Wignall FS et al. Asymptomatic sexually transmitted disease prevalence in four military populations: application of DNA amplification assays for

- Chlamydia and Gonorrhoea screening. J Infect Dis 1999 ; 178(4) : 1202-4.
- 118 Grun L, Tassano-Smith J, Carder C, Johnson AM, Robinson A, Murray E et al. Comparison of two methods of screening for genital chlamydial infection in women attending in general practice : cross sectional survey. BMJ 1997 ; 315(7102) : 226-30.
- 119 Noell J, Rohde P, Ochs L, Yovanoff P, Alter MJ, Schmid S et al. Incidence and prevalence of Chlamydia, herpes, and viral hepatitis in a homeless adolescent population. Sex Transm Dis 2001 ; 28(1):4-10.
- 120 Petersen EE, Clad A, Mendel R, Prillwitz J, Hintz K. Prevalence of chlamydial infections in Germany: screening of asymptomatic women and men by testing first void urine by ligase chain reaction (LCR). In: Stry A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy) : Esculapio ; 1996. p. 415.
- 121 Sluzhinska A, Scieux C, Brunat N, Henry-Georges S, Henry-Suchet J, Eyoka N et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in women first void urine by PCR in a family Planning Centre, Paris, France. In: Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy) : Esculapio; 1996. p. 408.
- 122 Mårdh PA, Bassiri M, Domeika M, European Chlamydia Research Team. Application of Amplicator™ CT/NG PCR-test for detection of *Neisseria gonorrhoeae* (NG) and *Chlamydia trachomatis* (CT) in voided urine of women attending for contraceptive advice and pregnancy termination. In : Stry A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy): Esculapio ; 1996. p. 291.
- 123 Vuylsteke B, Vandenbruaene M, Vandenbulcke P, Van Dyck E, Laga M. *Chlamydia trachomatis* prevalence and sexual behaviour among female adolescents in Belgium. Sex Transm Infect 1999 ; 75(3) : 152-5.
- 124 Gaydos CA, Howell MR, Pare B, Clark KL, Ellis DA, Hendrix RM et al. *Chlamydia trachomatis* infections in female military recruits. New Engl J Med 1998 ; 339(11) : 739-44.
- 125 van Valkengoed I, Boeke JP, Morré SA, van Den Brule AJ, Meijer CJ, Deville W et al. Disappointing performance of literature-derived selective screening criteria for asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infection in an inner-city population. Sex Transm Dis 2000 ; 27(9) : 504-7.
- 126 Vincent-Viry M, Aubry C, Fournier B, Henny J. Dépistage de l'infection à Chlamydiae dans un centre de médecine préventive. In: Les actes du 10^e colloque des centres d'examen de santé. 15,16 et 17 janvier. Poitiers: Centre technique d'appui et de formation des centres d'examen de santé ; 1997.
- 127 Debattista J, Martin P, Jamieson J, Crane K, Dolton I, Russel-Hall S et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in an Australian high school student population. Sex Transm Infect 2002 ; 78 : 194-7.
- 128 Heal C, Jones B, Veitch C, Lamb S, Hodgens S, Browning S et al. Screening for chlamydia in general practice. Aust Fam Physician 2002 ; 31(8) : 779-82.
- 129 Decristofano MA, Rodriguez Fermepin M, Livellara B, Mestre M, Schneider P, Galli M et al. Chlamydia infections in Buenos Aires Metropolitan Area. In: Stry A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research.

- Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy) : Esculapio ; 1996. p. 420.
- 130 Quinn TC, Gaydos C, Shepherd M, Bobo L, Hook EW, Viscidi R et al. Epidemiologic and microbiologic correlates of *Chlamydia trachomatis* infection in sexual partnerships. JAMA 1996 ; 276(21) : 1737-42.
- 131 van Duynhoven YT, van de Iaar MJ, Schop WA, Mouton JW, van der Meijden WI, Sprenger MJ. Different epidemiological correlates for infections with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria Gonorrhoeae*. In: Stry A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy) : Esculapio ; 1996. p. 430.
- 132 Rietmeijer CA, van Bemmelen R, Judson FN, Douglas JM. Incidence and repeat infection rates of *Chlamydia trachomatis* among male and female patients in an STD clinic: implications for screening and rescreening. Sex Transm Dis 2002 ; 29(2) : 65-73.
- 133 Maligoj AS, Vencelj HH, Storman A, Erzen I. The prevalence of chlamydial urethritis in men in the region of Celje-Slovenia. In: Stry A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy) : Esculapio ; 1996. p. 162.
- 134 Pierpoint T, Thomas B, Judd A, Brugha R, Taylor-Robinson D, Renton A. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in young men in north west London. Sex Transm Infect 2000 ; 76(4) : 273-6.
- 135 Rogstad KE, Bates SM, Partridge S, Kudesia G, Poll R, Osborne MA et al. The prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in male undergraduates: a postal survey. Sex Transm Infect 2001 ; 77(2) : 111-3.
- 136 van Valkengoed I, Morré SA, van Den Brule AJ, Meijer CJ, Devillé W, Bouter LM et al. Low diagnostic accuracy of selective screening criteria for asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections in the general population. Sex Transm Infect 2000 ; 76(5) : 375-80.
- 137 Zelin JM, Robinson AJ, Ridgway GL, Allason-Jones E, Williams P. Chlamydial urethritis in heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic: prevalence, symptoms, condom usage and partner change. Int J STD AIDS 1995 ; 6(1) : 27-30.
- 138 Skerlev M, Kruzic V, Budimcic D, Lipozencic J, Turkovic B, Bolanca-Bumber S et al. The epidemiology of genital chlamydial infection in Croatia - The problems of exact data. In: Stry A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy) : Esculapio; 1996. p. 387.
- 139 Vizitiu O, Badescu D. Incidence of *Chlamydia trachomatis* genital infections in Bucharest (1988-1996). Rom Arch Microbiol Immunol 1996 ; 55(4) : 313-21.
- 140 Mertz KJ, McQuillan GM, Levine WC, Candal DH, Bullard JC, Johnson RE et al. A pilot study of the prevalence of chlamydial infection in a national household survey. Sex Transm Dis 1998 ; 25(5) : 225-8.
- 141 Marrazzo JM, White CL, Krekeler B, Celum CL, Lafferty WE, Stamm WE et al. Community-based urine screening for *Chlamydia trachomatis* with a ligase chain reaction assay. Ann Intern Med 1997 ; 127(9) : 796-803.
- 142 Burstein GR, Snyder MH, Conley D, Boekeloo BO, Quinn TC, Zenilman JM. Adolescent Chlamydia testing practices and diagnosed infections in a large managed care

- organization. Sex Transm Dis 2001 ; 28(8) : 477-83.
- 143 Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. BMJ 1998 ; 316(7147) : 1776-80.
- 144 Habert F. Infections génitales à *Chlamydia trachomatis* : à propos d'un dépistage portant sur 601 consultants du dispensaire des maladies sexuellement transmissibles et d'un centre de planification dijonnais [thèse]. Dijon : Faculté de médecine de Dijon ; 1992.
- 145 Han Y, Coles FB, Hipp S. Screening criteria for *Chlamydia trachomatis* in family planning clinics: accounting for prevalence and clients' characteristics. Fam Plan Perspect 1997 ; 29(4) : 163-6.
- 146 Warszawski J, Meyer L, Weber P. Criteria for selective screening of cervical *Chlamydia trachomatis* infections in women attending private gynecology practices. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;86(1) : 5-10.
- 147 Mouchon Givry C. Dépistage des infections génitales à *Chlamydia trachomatis* chez les jeunes femmes de moins de 25 ans [thèse]. Dijon : Faculté de médecine de Dijon ; 2000.
- 148 Fenton KA, Korovessis C, Johnson AM, McCadden A, McManus S, Wellings K et al. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital *Chlamydia trachomatis* infection. Lancet 2001 ; 358(9296) : 1851-4.
- 149 Miller WC, Hoffman IF, Owen-O'Dowd J, McPherson JT, Privette A, Schmitz JL et al. Selective screening for chlamydial infection: which criteria to use ? Am J Prev Med 2000 ; 18(2) : 115-22.
- 150 Schillinger JA, Chapin JB, Ellen J, Gaydos C, Willard N, Marrazzo JM et al. Prevalence and predictors of *Chlamydia trachomatis* infection among men screened in four US cities. In: Schachter J, Christiansen G, Clarke IN, Hammerschlag MR, Kaltenboeck B, Kuo CC et al., ed. Chlamydial Infections. Proceedings of the tenth international symposium on human chlamydial infections. June 16-21. Antalya (Turkey): 2002. p. 157-60.
- 151 Ciarrocchi G, Neri MA, Rondello G, Verna G. A six years period (1990-95) of chlamydial investigation. In: Sary A, ed. Proceedings of the third meeting of the European society for Chlamydia Research. Vienna Austria September 11-14. Bologna (Italy) : Esculapio; 1996. p. 411.
- 152 van Duynhoven YT, van de Laar MJ, Fennema JS, van Doornum GJ, van den Hoek JA. Development and evaluation of screening strategies for *Chlamydia trachomatis* infections in an STD clinic. Genitourin Med 1995 ; 71(6) : 375-81.
- 153 Addiss DG, Vaughn ML, Ludka D, Pfister J, Davis JP. Decreased prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection associated with a selective screening program in family planning clinics in Wisconsin. Sex Transm Dis 1993 ; 20(1) : 28-35.
- 154 Katz BP, Blythe MJ, Van Der Pol B, Jones RB. Declining prevalence of chlamydial infection among adolescent girls. Sex Transm Dis 1996 ; 23(3) : 226-9.
- 155 Bassiri M, Hu HY, Domeika MA, Burczak J, Svensson LO, Lee HH et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from women by ligase chain reaction. J Clin Microbiol 1995 ; 33(4) : 898-900.
- 156 Bianchi A, Brunat N, Henry S, Janier M, Lassau F, Morel P et al. Détection d'une infection masculine à *Chlamydia trachomatis*

- par PCR sur premier jet d'urine. *Contracept Fertil Sex* 1995 ; 23(11) : 686-7.
- 157 Catry MA, Borrego MJ, Cardoso J, Azevedo J, Santo I. Comparison of the Amplicor *Chlamydia trachomatis* test and cell culture for the detection of urogenital chlamydial infections. *Genitourinary Med* 1995 ; 71(4) : 247-50.
- 158 Chan EL, Brandt K, Stoneham H, Antonishyn N, Horsman GB. Comparison of the effectiveness of polymerase chain reaction and enzyme immunoassay in detecting *Chlamydia trachomatis* in different female genitourinary specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124(6) : 840-3.
- 159 Chernesky MA, Chong S, Jang D, Luinstra K, Sellors J, Mahony JB. Ability of commercial ligase chain reaction and PCR assays to diagnose *Chlamydia trachomatis* infections in men by testing first-void urine. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35(4) : 982-4.
- 160 Chout R, Vaton S, Quist D, Bucher R, Leguyader-Desprees P, Sayada C. Improvement of cervical *Chlamydia* detection in asymptomatic family planning attendees by using Amplicor™ *Chlamydia trachomatis* assay. *Cell Mol Biol* 1995 ; 41(5) : 731-6.
- 161 Crotchfelt KA, Pare B, Gaydos C, Quinn TC. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Gen-Probe AMPLIFIED *Chlamydia trachomatis* Assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36(2) : 391-4.
- 162 Deguchi T, Yasuda M, Uno M, Tada K, Iwata H, Komeda H et al. Comparison among performances of a ligase chain reaction-based assay and two enzyme immunoassays in detecting *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from men with nongonococcal urethritis. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34(7) : 1708-10.
- 163 Ferrero DV, Meyers HN, Schultz DE, Willis SA. Performance of the Gen-Probe AMPLIFIED *Chlamydia trachomatis* Assay in detecting *Chlamydia trachomatis* in endocervical and urine specimens from women and urethral and urine specimens from men attending sexually transmitted disease and family planning clinics. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36(11) : 3230-3.
- 164 Gaydos CA, Howell MR, Quinn TC, Gaydos JC, McKee KTJ. Use of ligase chain reaction with urine versus cervical culture for detection of *Chlamydia trachomatis* in an asymptomatic military population of pregnant and nonpregnant females attending Papanicolaou smear clinics. *J Clin Microbiol* 1998;36(5):1300-4.
- 165 Girdner JL, Cullen AP, Salama TG, He L, Lorincz A, Quinn TC. Evaluation of the digene hybrid capture II CT-ID test for detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37(5) : 1579-81.
- 166 Haase AM, Bagshaw S, George PM. Improved detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical samples by using a new polymerase chain reaction assay. *N Z Med J* 1995 ; 108(1004) : 292-4.
- 167 Hook EW, Smith K, Mullen C, Stephens J, Rinehardt L, Pate MS et al. Diagnosis of genitourinary *Chlamydia trachomatis* infections by using the ligase chain reaction on patient-obtained vaginal swabs. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35(8) : 2133-5.
- 168 Jensen IP, Thorsen P, Moller BR. Sensitivity of ligase chain reaction assay of urine from pregnant women for *Chlamydia trachomatis*. *Lancet* 1997 ; 349(9048) : 329-30.

- 169 Lauderdale TL, Landers L, Thorneycroft I, Chapin K. Comparison of the PACE 2 assay, two amplification assays, and Clearview EIA for detection of *Chlamydia trachomatis* in female endocervical and urine specimens. J Clin Microbiol 1999 ; 37(7) : 2223-9.
- 170 Lees M, Tabrizi S, Gust C, Jackson H, Borg A, Chen S et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in a low prevalence female population using Roche Amplicor PCR, Pharmacia EIA and tissue culture. Venereology 1998 ; 11(2) : 6-10.
- 171 Miettinen A, Vuorinen P, Varis T, Hällström O. Comparison of enzyme immunoassay antigen detection, nucleic acid hybridization and PCR assay in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995 ; 14(6) : 546-9.
- 172 Noren L, von Krogh G, Bondesson L, Nohlgard C, Grillner L. Potential public health benefits from testing with *Chlamydia trachomatis* PCR technique on first void urine in men. Acta Derm Venereol 1998 ; 78(1) : 63-6.
- 173 Olafsson JH, Davidsson S, Karlsson SM, Palsdottir R, Steingrimsson O. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in high-risk females with PCR on first void urine. Acta Derm Venereol 1996 ; 76(3) : 226-7.
- 174 Ossewaarde JM, van Doornum GJ, Buimer M, Choueiri B, Stary A. Differences in the sensitivity of the Amplicor *Chlamydia trachomatis* PCR assay. Genitourin Med 1997 ; 73(3) : 207-11.
- 175 Pasternack R, Vuorinen P, Kuukankorpi A, Pitkajarvi T, Miettinen A. Detection of *Chlamydia trachomatis* infections in women by Amplicor PCR : comparison of diagnostic performance with urine and cervical specimens. J Clin Microbiol 1996 ; 34(4) : 995-8.
- 176 Pasternack R, Vuorinen P, Miettinen A. Evaluation of the Gen-Probe *Chlamydia trachomatis* transcription - mediated amplification assay with urine specimens from women. J Clin Microbiol 1997 ; 35(3) : 676-8.
- 177 Pasternack R, Vuorinen P, Pitkajarvi T, Koskela M, Miettinen A. Comparison of manual amplicor PCR, cobas amplicor PCR, and LCx assays for detection of *Chlamydia trachomatis* infection in women by using urine specimens. J Clin Microbiol 1997 ; 35(2) : 402-5.
- 178 Paukku M, Puolakkainen M, Apter D, Hirvonen S, Paavonen J. First-void urine testing for *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in asymptomatic women. Sex Transm Dis 1997 ; 24(6) : 343-6.
- 179 Puolakkainen M, Hiltunen-Back E, Reunala T, Suhonen S, Lahteenmaki P, Lehtinen M et al. Comparison of performances of two commercially available tests, a PCR assay and a ligase chain reaction test, in detection of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection. J Clin Microbiol 1998 ; 36(6) : 1489-93.
- 180 Quinn TC, Welsh L, Lentz A, Crotchfelt K, Zenilman J, Newhall J et al. Diagnosis by AMPLICOR PCR of *Chlamydia trachomatis* infection in urine samples from women and men attending sexually transmitted disease clinics. J Clin Microbiol 1996 ; 34(6) : 1401-6.
- 181 Ridgway GL, Mumtaz G, Robinson AJ, Franchini M, Carder C, Burczak J et al. Comparison of the ligase chain reaction with cell culture for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in women. J Clin Pathol 1996 ; 49(2) : 116-9.
- 182 Rumpianesi F, Donati M, Negosanti M, D'Antuono A, La Placa M, Cevenini R.

- Detection of *Chlamydia trachomatis* by a ligase chain reaction amplification method. Sex Transm Dis 1996 ; 23(3) : 177-80.
- 183 Schlegel L, Binet J, Fortas AC, Mansuy JM. Hausse de la prévalence des chlamydioses génitales par l'utilisation des techniques d'amplification génique. Application à une population de patientes suivies à la Martinique. Rev Fr Gynécol Obstét 1998 ; 93(2) : 111-3.
- 184 Sary A, Najim B, Lee HH. Vulval swabs as alternative specimens for ligase chain reaction detection of genital chlamydial infection in women. J Clin Microbiol 1997 ; 35(4) : 836-8.
- 185 Sary A, Tomazic-Allen S, Choueiri B, Burczak J, Steyrer K, Lee H. Comparison of DNA amplification methods for the detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine from asymptomatic military recruits. Sex Transm Dis 1996 ; 23(2) : 97-102.
- 186 Sary A, Choueiri B, Hörting-Müller I, Halisch P, Teodorowicz L. Detection of *Chlamydia trachomatis* in urethral and urine samples from symptomatic and asymptomatic male patients by the polymerase chain reaction. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996 ; 15(6) : 465-71.
- 187 Sary A, Schuh E, Kerschbaumer M, Götz B, Lee H. Performance of transcription-mediated amplification and ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. J Clin Microbiol 1998 ; 36(9) : 2666-70.
- 188 Tan HH, Chan RK, Teo AS, Boey LP. Use of ligase chain reaction and polymerase chain reaction on urine specimens to detect *Chlamydia trachomatis* infections in a sexually transmitted diseases clinic in Singapore. Ann Acad Med Singapore 1999 ; 28(2) : 245-51.
- 189 Tanaka M, Nakayama H, Yoshida H, Takahashi K, Nagafuji T, Hagiwara T et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in vaginal specimens from female commercial sex workers using a new improved enzyme immunoassay. Sex Transm Infect 1998 ; 74(6) : 435-8.
- 190 Tanaka M, Nakayama H, Sagiya K, Haraoka M, Yoshida H, Hagiwara T et al. Evaluation of a new amplified enzyme immunoassay (EIA) for the detection of *Chlamydia trachomatis* in male urine, female endocervical swab, and patient obtained vaginal swab specimens. J Clin Pathol 2000 ; 53(5) : 350-4.
- 191 Toye B, Peeling RW, Jessamine P, Claman P, Gemmill I. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections in asymptomatic men and women by PCR assay. J Clin Microbiol 1996 ; 34(6) : 1396-400.
- 192 Vincelette J, Schirm J, Bogard M, Bourgault AM, Luijt DS, Bianchi A et al. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. J Clin Microbiol 1999 ; 37(1) : 74-80.
- 193 Wiesenfeld HC, Heine RP, Rideout A, Macio I, DiBiasi F, Sweet RL. The vaginal introitus: a novel site for *Chlamydia trachomatis* testing in women. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174(5) : 1542-6.
- 194 Young H, Moyes A, Horn K, Scott GR, Patrizio C, Sutherland S. PCR testing of genital and urine specimens compared with culture for the diagnosis of chlamydial infection in men and women. Int J STD AIDS 1998 ; 9(11) : 661-5.