



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

AVIS SUR LES ACTES

Classements NABM : sous-chapitres 6-03, 7-04, 16-01 - codes : 1307, 5254, 5255, 5256, 5257

Juillet 2010

Service évaluation des actes professionnels

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **juillet 2010**

© Haute Autorité de Santé – **2010**

L'ÉQUIPE

Ce document a été réalisé par Mme le Dr Tatiana LEGKOBYT, docteur en médecine, chef de projet au service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Mme Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste.

Le travail de secrétariat a été réalisé par Mme Shérazade MEBARKI et Mme Stéphanie BANKOUSSOU.

Pour tout contact au sujet de ce document :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels

Chef de service, Mme le Dr Sun Hae LEE-ROBIN

Adjoint au chef de service, M. le Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

Service documentation et information des publics

Chef de service, Mme le Dr Frédérique PAGÈS, docteur ès sciences

Adjoint au chef de service, Mme Christine DEVAUD

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE.....	3
TABLE DES MATIÈRES.....	4
ABRÉVIATIONS.....	6
GLOSSAIRE.....	7
PRÉAMBULE.....	8
CONTEXTE DE LA DEMANDE.....	9
ETAT ACTUEL DE LA NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE MEDICALE.....	10
I. TECHNIQUES FIGURANT À LA NABM.....	10
II. VOLUMES D'ACTES REMBOURSÉS.....	12
INFECTION À <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i>	13
I. LA BACTERIE ET SES DIFFÉRENTES FORMES.....	13
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION À <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> , COMPLICATIONS.....	14
III. ÉPIDÉMIOLOGIE EN FRANCE.....	15
IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	15
V. TRAITEMENT DES INFECTIONS À <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i>	16
PROPOSITIONS DE RÉVISION DE LA NABM PAR LE GROUPE D'EXPERTS DE LA CHAP DE BIOLOGIE MÉDICALE.....	17
ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE.....	18
I. MÉTHODE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	18
I.1 Méthode de recherche bibliographique.....	18
I.2 Résultats de la recherche bibliographique.....	19
I.3 Qualité de la littérature et difficultés rencontrées lors de l'analyse.....	20
II. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE.....	22
II.1 Analyse de la littérature concernant les méthodes directes de détection de <i>Chlamydia trachomatis</i> (des recommandations et du rapport d'évaluation).....	22
II.2 Analyse de la littérature concernant la sérologie chlamydienne (des recommandations et des études originales).....	31
CONCLUSION.....	44
CONCLUSION SUR LE SA ET L'ASA.....	46
AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.....	47
ANNEXES.....	52
I. MÉTHODE DE TRAVAIL PROPOSÉE AUX GROUPES D'EXPERTS NOMMÉS PAR LA CHAP DE BIOLOGIE.....	52
II. COMPOSITION DU GROUPE D'EXPERTS CHARGE DE PROPOSER LES MODIFICATIONS DE LA NABM EN INFECTIOLOGIE.....	53
III. ARGUMENTAIRE DU GROUPE D'EXPERTS : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE INFECTION A <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> – JUIN 2009.....	54
III.1 L'INFECTION À <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i>	54
III.1.1 Modes de transmission et manifestations cliniques selon les souches.....	54
III.1.2 Complications de l'infection à <i>C. TRACHOMATIS</i>	55
III.1.3 Épidémiologie.....	56
III.1.4 Contextes cliniques de recherche de <i>C. TRACHOMATIS</i>	56
III.2 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i>	57
III.2.1 Diagnostic direct.....	58
III.2.2 Diagnostic indirect.....	61
III.2.3 Avantages – Inconvénients – Limites des tests diagnostiques disponibles.....	63

III.3 CONCLUSIONS DU GROUPE D'EXPERTS SUR LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION À C. TRACHOMATIS	65
III.4 PROPOSITIONS DU GROUPE D'EXPERTS POUR LA RÉVISION DE LA NOMENCLATURE APPLICABLE AU DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A C. TRACHOMATIS	66
<i>III.4.1 Techniques figurant actuellement à la NABM</i>	66
<i>III.4.2 Propositions de révision</i>	67
III.5 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE L'ARGUMENTAIRE DU GROUPE D'EXPERTS	68
IV. RECHERCHE DOCUMENTAIRE EFFECTUÉE POUR L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE	71
1 - BASES DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES	71
2 – SITES CONSULTÉS	72
3 - VEILLE	73
V. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	74

ABRÉVIATIONS

ADN – acide désoxyribonucléique
CDAG – centre de dépistage anonyme et gratuit
CIDIS – centre d'information et de dépistage des infections sexuelles
CNR – centre national de référence (pour *Chlamydia trachomatis* à Bordeaux)
C.Trachomatis – *Chlamydia trachomatis*
CPEF – centre de planification et d'éducation familiale
DAV – dispensaire antivénérien
DTP – *distal tubal pathology*
EIA – *enzyme immuno-assay*
ELISA – *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*
FC – fixation du complément
FDA – *Food and Drug Administration*
FIV – fécondation *in vitro*
GEU - grossesse extra-utérine
IEA – *immuno-enzymatic assay*
IFA – *Indirect Fluorescence Assay*
IFD – immunofluorescence directe
IST – infection sexuellement transmissible
IUSTI - *International Union against Sexually Transmitted Infections*
LCR – *ligase chain reaction*
LGV – lymphogranulomatose vénérienne
MIF – micro-immunofluorescence
MOMP – *Major Out Membrane Protein*
MSM – *men who have sex with men*
NAAT – *nucleic acid amplification test*
NABM – nomenclature des actes de biologie médicale
NHS – *National Health Service* d'UK United Kingdom
PCR – *polymerase chain reaction* (en français ACP – amplification en chaîne par polymérase, JO du 23/11/2006)
RFLP – *restriction fragment length polymorphism*
SDA – *strand displacement amplification*
TMA – *transcription mediated amplification*
VPP – valeur prédictive positive
WHO – *World Health Organization*

GLOSSAIRE

Amorce - courte séquence d'oligonucléotides qui, hybridée avec une matrice d'acide nucléique, permet à une polymérase d'entamer la synthèse d'un nouveau brin d'ADN.

Col de l'utérus - partie inférieure et rétrécie de l'utérus, qui relie la cavité utérine au vagin.

Endocol - partie interne du col de l'utérus permettant de faire communiquer l'exocol (partie externe du col) et l'endomètre (couche de cellules recouvrant l'intérieur de l'utérus).

Hypofertilité – difficulté ou incapacité d'un couple ayant eu des rapports sexuels réguliers sans contraception pendant 1 an à concevoir un enfant. Au-delà de 2 ans, on parle de stérilité (ou d'infertilité).

Nourrisson – enfant de 28 jours à 2 ans de vie.

Nouveau-né – enfant de la naissance au 28^{ème} jour de vie.

Sérovar (synonyme de sérotype) - à l'intérieur d'une même espèce de micro organismes, subdivision établie en fonction de propriétés antigéniques.

Stérilité primaire - lorsque le couple n'a jamais eu de grossesse.

Stérilité secondaire - lorsque le couple a déjà obtenu une ou plusieurs grossesses.

PREAMBULE

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue le service attendu (SA) des actes professionnels, puis rend un avis quant à leur inscription, à la modification de leurs conditions d'inscription ou à leur radiation de la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale (CSS), c'est-à-dire la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie. L'avis de la HAS est notamment transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

L'évaluation du SA prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en terme d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du SA (service attendu) sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

Cet article précise également que doit être appréciée l'amélioration du SA (ASA), c'est-à-dire le bénéfice supplémentaire apporté par l'acte évalué par rapport aux techniques alternatives déjà existantes.

Ce document contient les avis de la HAS relatifs au SA et à l'ASA des actes ci-dessous et à leur modalité d'inscription à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la Sécurité Sociale :

- « Recherche d'ADN ou d'ARN par hybridation moléculaire - avec amplification génique (urines, sperme, liquide de ponction, biopsie, sécrétions broncho-pharyngées, péritoine, conjonctive) » (code 5257 ; sous-chapitre 16-01) ;
- « Recherche d'ADN ou d'ARN par hybridation moléculaire - sans amplification génique (endocol, urètre, conjonctive) » (code : 5256 ; sous-chapitre 16-01) ;
- « Bactériologie - Chlamydia : Recherche directe isolée et exclusive par méthode immunologique (quel que soit le nombre d'antigènes) » (code : 5254 ; sous-chapitre 6-03) ;
- « Recherche par culture, l'identification des inclusions intracellulaires utilisant obligatoirement des anticorps monoclonaux » (code : 5255 ; sous-chapitre 6-03) ;
- « Sérologie bactérienne - Infections urogénitales à *Chlamydia trachomatis* (IgG et, en cas de positivité, IgA ou IgM) » (code : 1307 ; sous-chapitre 7-04 de la NABM).

Ces avis s'appuient sur les conclusions d'un groupe d'experts de la Commission de hiérarchisation des actes et prestations de biologie médicale et sur l'analyse bibliographique complémentaire réalisée par la HAS, qui figurent ci-après.

CONTEXTE DE LA DEMANDE

La commission de hiérarchisation des actes et prestations (CHAP) de biologie médicale a décidé, en accord avec la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), d'actualiser certains chapitres de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), ceux-ci décrivant, de l'avis des professionnels de santé et de la CNAMTS, des libellés avec des techniques aujourd'hui obsolètes, les techniques actuelles n'étant parallèlement pas toujours décrites.

Pour mener à bien cette actualisation, des groupes d'experts, un par chapitre, chacun dirigé par un rapporteur, ont été nommés par la CHAP. Ces groupes sont chargés de proposer des modifications de la NABM, en particulier de définir quelles sont les techniques actuelles à inscrire et quelles sont les techniques obsolètes à désinscrire. Ces propositions de modifications sont soumises à la CHAP pour validation. La CNAMTS et la CHAP envoient alors ces propositions à la HAS pour recueillir l'avis nécessaire à la modification de la NABM.

Ces groupes sont composés de biologistes de différents exercices qui se sont réunis à plusieurs reprises, en présence d'un représentant de la CNAMTS. À l'invitation de la CNAMTS, la HAS a également assisté à ces réunions. En préalable à ces réunions, la HAS, la CNAMTS et le rapporteur du groupe avaient convenu d'une méthode de travail (voir annexe I).

Un des groupes a en charge l'infectiologie (bactériologie, virologie, parasitologie) ; la composition de ce groupe est en annexe II. Les propositions de modifications de la NABM concernant le diagnostic biologique de l'infection à *C. trachomatis*, faites par le groupe en juin 2009, ont été transmises à la HAS pour avis en septembre 2009.

Les tests pour lesquels des modifications ont été proposées par le groupe d'experts ont été évalués par la HAS. Ce document d'avis présente l'analyse critique de la littérature réalisée par la HAS selon sa méthode habituelle, les propositions et les arguments du groupe, puis l'avis de la HAS quant au SA et à l'ASA des actes de biologie médicale permettant le diagnostic de l'infection à *C. trachomatis*.

ÉTAT ACTUEL DE LA NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE

I. TECHNIQUES FIGURANT À LA NABM

Dans la version en vigueur de la NABM (janvier 2010), cinq techniques pouvant contribuer au diagnostic de l'infection à *C. trachomatis* sont inscrites (tableau 1). Il s'agit de :

- la détection du génome bactérien par biologie moléculaire avec amplification, avec le « Tests d'amplification génique et d'hybridation moléculaire - Recherche d'ADN ou d'ARN par hybridation moléculaire avec amplification génique (urines, sperme, liquide de ponction, biopsie, sécrétions broncho-pharyngées, péritoine, conjonctive) » (code 5257 ; sous-chapitre 16-01) ;
- la détection du génome bactérien par biologie moléculaire sans amplification, avec le libellé « Recherche d'ADN ou d'ARN par hybridation moléculaire sans amplification génique (endocol, urètre, conjonctive) » (code : 5256; sous-chapitre 16-01) ;
- la détection directe de la bactérie par une méthode immunologique, avec le libellé « Actes isolés – Examens divers – Bactériologie - Chlamydia : recherche directe isolée et exclusive par méthode immunologique (quel que soit le nombre d'antigènes) » (code : 5254 ; sous-chapitre 6-03) ;
- la détection directe de la bactérie par la culture, avec le libellé « Actes isolés – Examens divers – Bactériologie - Chlamydia : recherche par culture, l'identification des inclusions intracellulaires utilisant obligatoirement des anticorps monoclonaux » (code : 5255 ; sous-chapitre 6-03) ;
- la recherche des anticorps sériques dirigés contre cette bactérie, avec le libellé « Sérologie bactérienne - Infections urogénitales à *C. trachomatis* (IgG et, en cas de positivité, IgA ou IgM) » (code : 1307 ; sous-chapitre 7-04).

Tableau 1. Actes concernant le diagnostic biologique de l'infection à *C. trachomatis* présents dans la version de janvier 2010 de la NABM

Tests directs	Libellé actuel
Acte 5254	Recherche directe isolée et exclusive par méthode immunologique (quel que soit le nombre d'antigènes) Une seule cotation par patient.
Acte 5255	Recherche par culture, l'identification des inclusions intracellulaires utilisant obligatoirement des anticorps monoclonaux Une seule cotation par patient.
Acte 5256	Recherche d'ADN ou d'ARN par hybridation moléculaire : sans amplification génique (endocol, urètre, conjonctive) Une seule cotation par patient.
Acte 5257	Recherche d'ADN ou d'h ARN par hybridation moléculaire avec amplification génique (urines, sperme, liquide de ponction, sécrétions broncho - pharyngées, péritoine, conjonctive) Une seule cotation par patient.
Tests indirects (sérologie)	
Acte 1307	Sérologie bactérienne <i>Chlamydia trachomatis</i> (IgG et, en cas de positivité, IgA ou IgM) Sur prescription explicite.

II. VOLUMES D'ACTES REMBOURSÉS

Le tableau 2 présente le volume annuel de ces actes selon les données de la CNAMTS (chiffres Biolam 2007-2009 : données du régime général hors sections locales mutualistes et hors DOM). Ces données concernent le groupe 26 de Biolam – « Infections à *Chlamydia* », les chiffres présentés sont en rapport avec *Chlamydia trachomatis*.

Tableau 2. Dénombrement se rapportant aux actes de biologie en rapport avec *Chlamydia trachomatis* remboursés en 2007, 2008 et 2009. (régime général hors sections locales mutualistes-métropole-risques maladie + maternité + accident du travail-maladie professionnelles)*

Code de l'acte	Libellé de l'acte [†]	Nbre 2007	Nbre 2008	Nbre 2009	Évolution 2008-2009 (%)
5257	GENOME : CHLAMYDIA : HYBRIDATION MOLECULAIRE AVEC AMPLIFICATION GENIQUE	154 563	174 181	193 229	+ 10,9 %
5256	GENOME : CHLAMYDIA : HYBRIDATION MOLECULAIRE SANS AMPLIFICATION GENIQUE	226 319	232 270	238 200	+ 2,6 %
5254	CHLAMYDIA : RECHERCHE DIRECTE ISOLEE ET EXCLUSIVE PAR METHODE IMMUNOLOGIQUE	147 108	139 047	130 530	- 6,1 %
5255	CHLAMYDIA : RECHERCHE PAR CULTURE	11 144	7 906	5 905	- 25,3 %
1307	INFECTIONS URO GENITALES Á CHLAMYDIA TRACHOMATIS : SÉRODIAGNOSTIC	239 304	257 137	269 449	+ 4,8 %
	Total groupe	789 081	821 855	849 144	+ 3,6 %

* : Les données BIOLAM 2007-2009 présentent des informations détaillées sur les actes de biologie médicale remboursés au cours des années 2007 à 2009 par le régime général en France métropolitaine, hors sections locales mutualistes. Le tableau comprend pour chaque acte codé de biologie les données suivantes : le dénombrement de 2007 à 2009.

Avertissements : les dépenses de biologie médicale du régime général en France métropolitaine et hors sections locales mutualistes représentaient, en 2008, 71,4 % du total des dépenses de biologie pour l'ensemble des régimes d'assurance maladie, France entière. Ces données correspondent aux actes de biologie réalisés en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation dans un établissement de santé privé à but lucratif. Le champ de ces données ne couvre pas les actes réalisés en établissement de santé publics en hospitalisation ou en consultations externes.

† : Les libellés utilisés dans BIOLAM sont plus simples que les libellés de la NABM, les codes des actes sont les mêmes

INFECTION À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Ce chapitre de présentation a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus :

- des recommandations internationales ;
- des revues de synthèse ;
- des articles d'épidémiologie.

I. LA BACTÉRIE ET SES DIFFÉRENTES FORMES

Chlamydia trachomatis est une bactérie pathogène strictement humaine, à multiplication intracellulaire obligatoire, de répartition mondiale (1).

Il existe 19 sérovars de *C. trachomatis* :

- les sérovars A-C sont responsables de trachome ;
- les sérovars D-K sont responsables des infections génitales sexuellement transmissibles (IST), des infections oculaires ;
- les sérovars L1-L3 sont responsables de lymphogranulomatose vénérienne (2).

Les infections à *C. trachomatis* sont sérovars-spécifiques (3).

C. trachomatis évolue sous trois formes antigéniquement distinctes :

1. corps élémentaire, forme extracellulaire de dissémination de l'infection, limitée par une membrane cytoplasmique et une paroi proche de celle des bactéries à Gram négatif. La membrane externe de la paroi contient le lipopolysaccharide (LPS), spécifique du genre et responsable des réactions sérologiques croisées non seulement entre les espèces du genre mais avec des espèces d'autres genres, ainsi que des protéines de structure comme MOMP (*major outer membrane protein*) ou OMP 1, spécifiques d'espèce et de sérovars et fortement immunogènes.
2. corps réticulé, forme intracellulaire de multiplication, dans laquelle le chromosome est sous forme relâchée par absence des protéines OMP2 et OMP3 ;
3. corps aberrant, forme de persistance responsable d'infection chronique, morphologiquement anormale, viable mais non cultivable. Cette forme possède une structure antigénique particulière, riche en protéines de stress Chsp 60 (*heat shock protein* spécifique des chlamydiae) et dépourvue de MOMP (3).

Le « nouveau variant suédois » de *C. trachomatis*, caractérisé par une délétion plasmidique a été identifié en Suède en 2006.

La réaction immunitaire lors de l'infection à *C. trachomatis* est délétère pour l'hôte par la réaction inflammatoire qu'elle induit. L'inflammation génitale, surtout à répétition, est à l'origine de fibrose et de modifications structurelles irréversibles, comme les adhérences. Ces lésions génitales peuvent perdurer comme séquelles après le traitement.

La réponse immunitaire protectrice contre *C. trachomatis* est partielle et de courte durée. Les réinfections sont donc possibles. L'efficacité des anticorps est limitée en raison de la localisation intracellulaire de la bactérie. Les anticorps produits lors de l'infection persistent pendant des années après l'éradication de la bactérie. Ceci complique l'interprétation des dosages d'anticorps.

Il n'existe pas pour le moment de vaccin contre *C. trachomatis*.

II. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION A *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*, COMPLICATIONS

II.1.1 Infections uro-génitales

Les infections uro-génitales sont asymptomatiques chez 75 % des femmes et 50 % des hommes (4). Cette particularité favorise le retard de diagnostic, la propagation de la bactérie, le passage à la chronicité et la survenue des complications.

Chez l'homme, l'infection à *C. trachomatis* prend la forme d'une urétrite mucopurulente, traînante, qui peut se compliquer d'orchite-épididymite ; il est admis que certaines stérilités sont attribuées à cette infection.

Chez les femmes, il peut s'agir d'infections génitales basses (vaginites, cervicites) dans 70 % des cas, d'infections génitales hautes avec tableau de salpingite, endométrite, maladie pelvienne inflammatoire, péri-hépatite ou infection tubaire latente à l'origine de grossesse extra utérine ou de stérilité. Certaines femmes présentent des algies pelviennes chroniques liées à l'infection (1,5).

Les rectites sont possibles chez les hommes comme chez les femmes.

II.1.2 Arthrite réactionnelle

C. trachomatis est l'un des agents pathogènes impliqués dans le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou syndrome oculo-urétéro-synovial. Il s'agit d'arthrites réactionnelles, survenant après une urétrite, le plus souvent chez l'homme (sex-ratio 50/1) jeune et associant : une conjonctivite bilatérale, des signes articulaires (polyarthrite asymétrique touchant surtout les grosses articulations des membres inférieurs, volontiers associée à une atteinte axiale, des talalgies et des tendinites) et des signes cutanéomuqueux (balanite circinée, lésions psoriasiformes) (6).

II.1.3 Lymphogranulomatose vénérienne (LGV)

Les types sérologiques L de *C. trachomatis*, endémiques en Afrique, en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud sont exceptionnels en France. Ils sont responsables de la lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas et Favre. Cette maladie évolue en 3 stades successifs : le premier est caractérisé par des ulcérations génitales ou anales, le second par des poly-adénopathies inguinales qui se fistulisent et le troisième par une fibrose génitale ou rectale et un blindage lymphatique du pelvis (1).

En France et dans les autres pays européens, cette IST a émergé en 2003 dans sa forme rectale et atteint exclusivement les homosexuels (7).

II.1.4 Infections du nourrisson

Chez les femmes infectées par *C. trachomatis*, il y a un risque de transmission de la bactérie pendant la grossesse ou l'accouchement avec la survenue de kératoconjonctivite chez le nouveau-né. L'atteinte du nouveau-né se complique dans certains cas de pneumopathie atypique du nourrisson (6).

II.1.5 Trachome

Il s'agit d'une forme de kératoconjonctivite qui évolue vers la cécité et est répandue en zone intertropicale (1).

Compte tenu de ces différentes manifestations cliniques, l'infection à *C. trachomatis* constitue un problème de santé publique en raison de ses séquelles, dont les plus fréquentes sont : douleur pelvienne chronique, grossesse extra-utérine (GEU), stérilité.

III. EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE

C. trachomatis est un des agents bactériens les plus fréquemment impliqués dans les IST. C'est un facteur facilitant la transmission du VIH.

La prévalence de l'infection à *C. trachomatis* en population générale n'est pas connue. Elle est maximale chez les femmes de 18-24 ans et les hommes de 25-30 ans, et différente selon le lieu de recrutement de la population concernée (centres de planification familiale, centres de dépistage des maladies sexuellement transmissibles, gynécologue). La prévalence de *C. trachomatis* a été rapportée de 0,8 % chez les hommes et 1,2 % chez les femmes de 18 à 23 ans se présentant lors de la visite préventive des étudiants d'une université parisienne en 2003-2005 (8). Dans la population des femmes consultant dans les centres de planification familiale et d'orthogénie, la prévalence était de 6,4 % à Bordeaux et 11,2 % en Seine-Saint-Denis en 2005 (9).

Les facteurs de risque d'infection à *C. trachomatis* sont l'âge inférieur à 25 ans chez la femme, inférieur à 30 ans chez l'homme, un nombre élevé de partenaires sexuels (plus d'un partenaire lors des derniers 6 mois), le célibat et l'absence d'utilisation de préservatifs.

Le « nouveau variant » suédois a représenté 23% de tous les cas diagnostiqués de *C. trachomatis* dans une étude menée dans une clinique des IST à Stockholm en 2007. (10). En France, parmi 1141 échantillons positifs à *C. trachomatis* étudiés par le Centre National de Référence (CNR) en 2006, le « nouveau variant » a été détecté dans un seul cas.

Selon le Centre National de Référence, il y a eu 140 cas confirmés de lymphogranulomatose vénérienne en France en 2006 (7).

IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les méthodes de détection biologique de *C. trachomatis* se répartissent en méthodes de détection directe de la bactérie et recherche des anticorps.

Les méthodes de détection directe sont la culture cellulaire, la détection du corps bactérien par des méthodes immunologiques (IEA – *immuno-enzymatic assay*, IFD – immunofluorescence directe) et la détection des acides nucléiques bactériens.

Différentes techniques de détection des acides nucléiques ont été développées :

- d'abord la biologie moléculaire sans amplification, aussi appelée de manière simplifiée « hybridation » ;
- puis la biologie moléculaire avec amplification, également appelée technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) et dont il existe plusieurs techniques : PCR (*polymerase chain reaction*), LCR (*ligase chain reaction*), SDA (*Strand displacement amplification*), TMA (*transcription mediated amplification*).

La principale faiblesse de la biologie moléculaire avec amplification est sa sensibilité aux inhibiteurs de l'amplification. Ils sont mal connus quant à leur nature et leur quantité, et varient en fonction du type de prélèvement (sperme, urine, endocol) (11). L'identification et la quantification de ces inhibiteurs est possible.

Des échantillons sont prélevés pour la détection directe en fonction du tableau clinique. Pour les infections uro-génitales, ce sont des prélèvements d'endocol, d'urètre, du premier jet urinaire, du matériel de biopsie des trompes ou de l'endomètre. D'autres prélèvements sont possibles comme celui de conjonctive, l'aspiration bronchique pour les nourrissons ou bien encore la ponction de liquide articulaire. En cas de suspicion de LGV, les prélèvements sont effectués au niveau du rectum, de l'anus ou du pharynx, selon les pratiques sexuelles rapportées par les patients.

Toutes les infections à *C. trachomatis* localisées au rectum ne sont pas des LGV. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de *C. trachomatis* au niveau rectal suivi du génotypage de la souche qui confirme l'appartenance au sérovar L1, L2 ou L3 (7).

Le « variant suédois » ne peut pas être identifié par les TAAN standards car la délétion à l'origine de ce variant concerne les amorces de l'amplification. Il existe des troupes avec des amorces adaptées. Le CNR a identifié en 2007 un cas de « nouveau variant » parmi 1141 échantillons positifs pour *C. trachomatis* en utilisant un TAAN adapté (12).

Concernant la sérologie, la micro-immuno-fluorescence (MIF) est considérée jusqu'à présent comme la méthode de référence pour le diagnostic de *C. trachomatis*. Elle a été modifiée pour diminuer la réactivité croisée entre *Chlamydia trachomatis* et *Chlamydia pneumoniae* en enlevant le lipopolysaccharide (LPS), élément commun de la paroi extérieure de toutes les *Chlamydia*. Il y a quelques autres inconvénients de la MIF comme une lecture observateur-dépendante, une faible standardisation, la forte consommation de main-d'œuvre et les variations inter-laboratoire (13). Des méthodes ELISA ont été développées, utilisant des peptides recombinants, notamment le peptide MOMP, faciles et bien standardisées (14). Le peptide MOMP contient des épitopes spécifiques d'espèce et du sérovar (15).

V. TRAITEMENT DES INFECTIONS A CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Le traitement des infections uro-génitales non compliquées à *C. trachomatis* repose sur l'azithromycine ou la doxycycline et l'ofloxacine. (16) Ces deux antibiotiques ont une bonne diffusion cellulaire. Les infections génitales compliquées se traitent plus longtemps et font appel à des associations d'antibiotiques (17).

La guérison bactériologique ne permet pas de garantir une guérison clinique, car des adhérences et des lésions tubaires peuvent perdurer après la disparition de la bactérie. Des échecs thérapeutiques ont été décrits, attribués à la réinfection, à un traitement mal suivi ou à la persistance du germe.

La résistance acquise de *C. trachomatis* aux antibiotiques a seulement été décrite *in vitro*.

Une étude de sensibilité des souches de *C. trachomatis* aux antibiotiques a été menée par le CNR entre 1999 et 2001 en France. Toutes les souches testées ont été classées sensibles à l'azithromycine, la doxycycline et l'ofloxacine (18).

L'information du patient, le dépistage et le traitement du partenaire ont pour objectif de diminuer la propagation de la bactérie et d'éviter les ré-infections.

PROPOSITIONS DE REVISION DE LA NABM PAR LE GROUPE D'EXPERTS DE LA CHAP DE BIOLOGIE MEDICALE

L'argumentaire complet du groupe d'experts est présenté en annexe III.
Les propositions de modifications de la NABM ainsi que les principaux arguments du groupe sont résumés dans le tableau 3 :

Tableau 3. Conclusions du groupe d'experts

Tests directs		
Libellé actuel de la NABM	Proposition	Principaux arguments
Recherche d'ADN ou d'ARN par hybridation moléculaire avec amplification génique (urines, sperme, liquide de ponction, sécrétions broncho-pharyngées, péritoine, conjonctive). Une seule cotation par patient.	MODIFICATION	Méthode actuelle de référence. A étendre donc à l'ensemble des situations cliniques et donc des prélèvements. Meilleures performances diagnostiques, sensibilité supérieure à 95 %. Méthode reproductible (moyennant le respect des bonnes pratiques), rapide. Localisation et nombre de prélèvements en fonction du tableau clinique.
Recherche d'ADN ou ARN par hybridation moléculaire sans amplification génique (endocol, urètre, conjonctive) Une seule cotation par patient.	SUPPRESSION	Sensibilité inférieure ou égale 80 % Non adaptée à des prélèvements non invasifs.
Recherche par culture, l'identification des inclusions intracellulaires utilisant obligatoirement des anticorps monoclonaux. Une seule cotation par patient.	SUPPRESSION	Sensibilité variable, peut être inférieure à 50%. Technique complexe, longue, non adaptée à des prélèvements acellulaires.
Recherche directe isolée et exclusive par méthode immunologique (quel que soit le nombre d'antigènes). Une seule cotation par patient.	SUPPRESSION	Sensibilité variable, lecteur-dépendante. Non adaptée à tous les prélèvements.
Tests indirects (sérologie)		
Sérologie bactérienne <i>Chlamydia trachomatis</i> (IgG et, en cas de positivité, IgA ou IgM). Sur prescription explicite.	MODIFICATION	Non justifiée dans les infections basses. A utiliser en cas de suspicion d'infection haute. Pour les IgM, l'indication est limitée à la pneumopathie du nouveau-né. Supprimer la recherche des IgA, car elles n'ont pas de valeur diagnostique additionnelle après la réalisation du dosage des IgG. Dosage des IgG uniquement en utilisant le peptide recombinant MOMP, car spécifique d'espèce.

ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

I. METHODE ET RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 Méthode de recherche bibliographique

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2000 à avril 2010. Une veille a été réalisée jusqu'en juin 2010.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, réglementation... (selon les thèmes).

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Les techniques de diagnostic biologique de l'infection à *C. trachomatis* ont fait l'objet d'un rapport d'évaluation de l'ANAES en 2003 (19) : « Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* ».

La recherche bibliographique a eu pour objectif la mise à jour de ce rapport. Une recherche documentaire a donc été effectuée à partir de janvier 2001 (fin de la période de recherche du rapport ANAES 2003) à avril 2010. Elle a porté sur la littérature synthétique. Les rapports d'évaluation des technologies de santé, les revues systématiques et les recommandations pour la pratique clinique (voir annexe IV pour les détails de la recherche documentaire) ont été ainsi recherchés.

Pour la détection indirecte de la bactérie (sérologie), une recherche supplémentaire portant sur les études originales a été effectuée, de janvier 2000 à avril 2010, car la sérologie n'était pas suffisamment traitée dans la littérature synthétique (voir annexe IV pour les détails de la recherche documentaire).

I.2 Résultats de la recherche bibliographique

Nombre de références identifiées, toutes sources confondues : 868

Nombres de références analysées sur abstract : 200

Nombre de références retenues : 57

I.2.1 Rapport d'évaluation et recommandations

I.2.1.1 Nombre de documents identifiés par la recherche bibliographique

Documents synthétiques

Trente-trois recommandations (1,6,20-36) (5,37-52) ont été identifiées traitant du diagnostic des infections à *C. trachomatis*¹.

Aucun autre rapport d'évaluation n'a été identifié en plus de celui de l'ANAES de 2003, comportant deux parties – sur les infections basses à *C. trachomatis* et sur son dépistage (11,19).

Aucune revue systématique n'a été identifiée.

Etudes originales

Pour la détection indirecte de la bactérie, la recherche portant sur les études originales (voir annexe IV pour les détails de la recherche) a permis de retenir 115 références.

I.2.1.2 Sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

Documents synthétiques

Les critères d'exclusion pour les recommandations et des rapports d'évaluation ont été :

- documents portant sur le dépistage systématique en population générale de *C. trachomatis* ;
- documents reprenant d'autres recommandations de la même période ;
- versions anciennes de recommandations mises à jour ultérieurement ;
- documents traitant des Infection Sexuellement Transmissible (IST) en général, sans précision suffisante pour *C. trachomatis* ;
- documents concernant des populations particulières, comme les personnes sans domicile fixe ou les enfants victimes d'abus sexuels ;
- documents traitant du dépistage concomitant de *C. trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

A l'issue de cette sélection, 18 recommandations (5,6,35-50,52) et un rapport d'évaluation (19) ont été sélectionnées pour l'analyse.

Etudes originales

Pour des études originales, les critères d'inclusion ont été les suivants :

- études visant à mesurer les performances diagnostiques des dosages des anticorps anti-*C. trachomatis*,
- sans restriction sur la technique de dosage ;
- ni sur la classe d'anticorps ;

¹ Certaines recommandations ont fait l'objet de plusieurs publications.

- quelle que soit la situation clinique (l'hypofertilité, infection active, arthrite réactive, conjonctivite, pneumopathie du nourrisson) ;
- quel que soit le peptide recombinant utilisé (MOMP, OMP 2, HSP60).

Les critères d'exclusion des études ont été les suivants :

- tests sérologiques dans les situations de recherche – prévision de GEU, prématurité, pertes fœtales, survenue d'une grossesse après une GEU ;
- articles ne permettant pas de quantifier les performances diagnostiques ;
- articles doublons ;
- essais de comparaison de nouveaux tests sérologiques avec des tests d'ancienne génération, de faible performance ;
- étude des dosages des anticorps contre certains sérovars particuliers de *C. trachomatis* ;
- études des performances diagnostiques de la sérologie chlamydiennne dans des populations très particulières, comme les patientes présentant un syndrome de Fitz-Hugh-Curtis, les femmes à ovulations irrégulières, les patientes ayant eu une GEU ;
- articles hors champ d'évaluation.

A l'issue de cette sélection, 17 études originales ont été retenues :

- onze d'entre elles ont pour but d'évaluer chez les femmes hypofertiles, la capacité de la sérologie chlamydiennne à établir le lien entre la présence des anticorps circulants et l'existence de lésions tubaires (diagnostiquées par coelioscopie ou hystérosalpingographie).
- les six autres ont eu pour but d'évaluer la performance de la sérologie chlamydiennne pour diagnostiquer l'infection en utilisant comme technique de référence la biologie moléculaire avec amplification (TAAN) chez des patients infectés (TAAN positifs) et chez des personnes non infectées (TAAN négatifs).

1.3 Qualité de la littérature et difficultés rencontrées lors de l'analyse

1.3.1 Analyse des méthodes d'élaboration des recommandations

Six des recommandations (37,38,40,44,45,48) et le rapport d'évaluation (19) ont été élaborés sur la base d'une recherche systématique de la littérature et de la position / avis d'un groupe de travail et/ou de lecture.

Dans 3 autres recommandations, la méthode d'élaboration indiquée est la suivante : recherche documentaire systématique pour deux (39,49) et groupe de travail pour une (35). La méthode d'élaboration n'est indiquée que dans 9 recommandations (5,6,36,41-43,46,47,50,52).

1.3.2 Difficulté rencontrée lors de l'analyse des données des recommandations

Une différence de classification des différentes formes d'infection à *C. trachomatis* existe entre les différents pays.

En France, les infections génitales à *C. trachomatis* sont divisées en infections basses, infections hautes et complications des infections. En Ecosse, elles sont subdivisées en infections non compliquées (cervicite, urétrite) et compliquées (salpingite, épидидymo-orchite, rectite). Au Canada, on distingue des infections aiguës et chroniques. Le guide européen de gestion des infections à *C. trachomatis* (IUSTI/WHO) 2008 (39) utilise le terme « d'infection invasive » pour la LGV et la pneumopathie du nourrisson.

Dans la majorité des cas, ces différences de classification n'induisent pas d'incohérence notable. Cependant, elles sont à prendre en compte dans l'interprétation des conclusions de l'analyse.

1.3.3 Faiblesses méthodologiques des études originales sur la sérologie chlamydienne

1.3.3.1 Etudes évaluant le lien entre la sérologie chlamydienne et l'existence des lésions tubaires chez les femmes hypofertiles

L'analyse de la qualité méthodologique de ces 11 études a révélé les faiblesses suivantes :

- les caractéristiques démographiques des patientes n'étaient pas disponibles dans toutes les études, notamment l'âge des patientes ;
- la définition du facteur tubaire d'hypofertilité, et donc la gravité de la pathologie des patientes étudiées, était variable ;
- dans les deux études où des lésions tubaires étaient diagnostiquées par cœlioscopie ou hystérosalpingographie, la raison du choix de la méthode n'était pas précisée ;
- le choix de l'hystérosalpingographie comme méthode de référence peut conduire à une surestimation des lésions tubaires par défaut de détection des adhérences modérées sans obstruction tubaire.

De plus, les tests sérologiques étudiés étaient différents, en raison de l'évolution des techniques, notamment l'évolution de MIF vers ELISA, le développement de nouveaux tests spécifiques d'espèce, utilisant les peptides recombinants et la recherche ou non des différentes classes d'immunoglobulines. La fluorescence indirecte et le test à peroxydase appartiennent à l'ancienne génération des techniques biologiques.

1.3.3.2 Etudes sur la performance de la sérologie chlamydienne à diagnostiquer l'infection

Les limites méthodologiques identifiées dans ces 6 études sont les suivantes :

- Pour les patients infectés, on ne peut exclure des populations différentes dans les 6 études (aucun renseignement sur les signes clinique, données démographiques, pathologie en cause). La population dans l'étude de Verkooyen (53) et Weill (54) était celle d'un centre des IST, dans l'étude de Morré (55), c'était la population générale et pour les autres études ce sont des échantillons d'une sérothèque qui ont été considérés. Cela compromet l'extrapolation de résultats ;
- Compte tenu du peu de description de la population de patients, on ne peut exclure qu'une partie présentait des infections basses, pour lesquelles la sérologie n'est pas indiquée ;
- Dans une étude (Forsbach-Birk *et al.* (56)), les patients devaient non seulement être positifs avec un test de biologie moléculaire avec amplification (PCR) mais aussi avec un test sérologique MIF ;
- Les populations de contrôle sont également différentes selon les études (des enfants, des donneurs du sang ou la même population que dans l'étude, mais non infectée).

Il existait également une diversité des tests sérologiques étudiés en fonction de la technique du dosage (ELISA ou MIF), de l'utilisation ou non des peptides recombinants spécifiques d'espèce (MOMP, OMP2, Pgp3, HSP60), de la classe d'anticorps dosés (IgA, IgG ou toute classe d'anticorps confondue). Certains tests étaient des tests commercialisés, d'autres des tests « maison ».

II. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

II.1 Analyse de la littérature concernant les méthodes directes de détection de *Chlamydia trachomatis* (des recommandations et du rapport d'évaluation)

Les principales conclusions des recommandations internationales et du rapport d'évaluation concernant des méthodes directes de détection sont présentées dans le tableau 4.

Points particuliers :

- 6 recommandations internationales sur 19 ont eu pour sujet la LGV. La recrudescence récente (depuis 2003) de cette pathologie en Europe est une explication possible. En France toute confirmation d'une suspicion de LGV relève du CNR des Chlamydia de Bordeaux ;
- 3 documents sur 19 abordaient l'arthrite réactive, dont 2 (40,44) pour faire état de la rareté du phénomène (1% des hommes infectés) et 1 (35) pour recommander la détection directe de la bactérie dans le liquide articulaire par biologie moléculaire ;
- deux recommandations britanniques (36,37) ont demandé une confirmation du résultat positif de détection directe par biologie moléculaire avec amplification par un autre type de TAAN. Une recommandation européenne (39) a considéré cette confirmation comme inutile ;
- trois recommandations (35,37,43) soulignent l'importance d'un contrôle des inhibiteurs dans les échantillons recueillis en vue d'une détection par biologie moléculaire avec amplification. Leur présence dans les prélèvements de marge anale a empêché la validation par la FDA des TAAN dans ces échantillons ;
- deux recommandations internationales (39,40), recommandaient les TAAN pouvant tester le nouveau variant de *C. trachomatis*.

Tableau 4. Conclusion des 18 recommandations et du rapport d'évaluation sur les tests de détection directe de *Chlamydia trachomatis*

Titre Année Auteur	Techniques de détection directe de la bactérie			
	Biologie moléculaire AVEC amplification	Biologie moléculaire SANS amplification	Culture cellulaire	Détection par méthode immunologique
<i>Chlamydia trachomatis</i> Screening and Testing Guidelines - Draft guidelines , 2010 British Association for Sexual Health and HIV (38)	<u>Cas général</u> : TAAN recommandés pour les prélèvements de vagin, col, urètre, urines, potentiellement pour le rectum – à valider. Résultat positif à confirmer par un autre TAAN <u>Cas particulier(s)</u> : LGV -TAAN rectal, si positif – échantillon au labo de référence.	<u>Cas général</u> : non recommandée <u>Cas particulier(s)</u> : -*	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : Pour les tests médico-légaux uniquement	<u>Cas général</u> : EIA – non recommandée <u>Cas particulier(s)</u> : -
<i>Standards for the management of sexually transmitted infections (STIs)</i> , 2010 British Association for Sexual Health and HIV (36)	<u>Cas général</u> : recommandée. A confirmer par un autre test si VVP <90% (dans une population à faible incidence). <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -
<i>European (IUSTI/WHO) guideline on the management of lymphogranuloma venereum</i> , Draft 2009 International Union against Sexually Transmitted Infections (49)	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - TAAN rectal, si positif – à confirmer par ADN spécifique du sérovar	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -
<i>Management of genital Chlamydia trachomatis infection</i> , 2009 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (40) Conclusions reprises par le NHS	<u>Cas général</u> : TAAN de type TMA et SDA sont recommandés, la PCR en temps réel peut être une alternative. Ces méthodes détectent le nouveau type Suédois. <u>Cas particulier(s)</u> : Infections génitales basses – TAAN Asymptomatiques - TAAN	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -

Tableau 4. (Suite) Conclusion des 18 recommandations et du rapport d'évaluation sur les tests de détection directe de *Chlamydia trachomatis*

Titre Année Auteur	Techniques de détection directe de la bactérie			
	Biologie moléculaire AVEC amplification	Biologie moléculaire SANS amplification	Culture cellulaire	Détection par méthode immunologique
<i>Chlamydial infections, Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections</i> , 2008 Agence de Santé Publique du Canada (41,42)	<u>Cas général</u> : les TAAN sont plus sensibles et plus spécifiques et doivent être utilisées chaque fois que possible pour les prélèvements, de col, d'urètre, d'urines. <u>Cas particulier(s)</u> : Asymptomatique – TAAN sur un prélèvement non invasif	<u>Cas général</u> : peut être utilisé, mais résultat à confirmer. <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : recommandée pour les échantillons sanguins et muqueux, de conjonctive	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : EIA, IDF – possible sur les prélèvements de conjonctive
<i>Draft European guideline (IUSTI/WHO) for the management of Chlamydia trachomatis infections</i> , 2008 <i>International Union against Sexually Transmitted Infections (39)</i>	<u>Cas général</u> : TAAN seule recommandée pour diagnostiquer les infections à <i>Chlamydia trachomatis</i> . H [†] : urines, F [‡] : prélèvement vaginal. La confirmation du résultat positif n'est pas utile. Choisir TAAN qui détecte le type Suédois. <u>Cas particulier(s)</u> : Infections basses – TAAN Infections hautes – TAAN Nourrisson - TAAN sur le prélèvement conjonctival. LGV - Prélèvement rectal positif TAAN doit être confirmé par un génotypage chez des MSM ou par un autre TAAN.	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : non recommandée pour le prélèvement rectal	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : non recommandée pour le prélèvement rectal
<i>European guideline (IUSTI/WHO) on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens</i> , 2007 <i>International Union against Sexually Transmitted Infections (50)</i>	<u>Cas général</u> : TAAN <u>Cas particulier(s)</u> : LGV – TAAN dans le prélèvement rectal possible, non validée par la FDA [§] . En cas de suspicion de LGV – génotypage dans les laboratoires spécialisés.	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -

Tableau 4. (Suite) Conclusion des 18 recommandations et du rapport d'évaluation sur les tests de détection directe de *Chlamydia trachomatis*

Titre Année Auteur	Techniques de détection directe de la bactérie			
	Biologie moléculaire AVEC amplification	Biologie moléculaire SANS amplification	Culture cellulaire	Détection par méthode immunologique
UK national guideline on the management of non gonococcal urethritis, 2007 (mise à jour du document 2002) British Association for Sexual Health and HIV (44)	<u>Cas général</u> : recommandée. TAAN ont entre 3 et 10% faux négatifs. <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -
REMIC (Référentiel en microbiologie médicale), 2007 Société Française de Microbiologie (35)	<u>Cas général</u> : + SE, SP > 95%, - sensibilité aux inhibiteurs des enzymes. <u>Cas particulier(s)</u> : Arthrite réactionnelle – TAAN dans le liquide articulaire.	<u>Cas général</u> : +Automatisation, - SE 80%, SP 95% <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : + SP, isolement de la souche, caractérisation, SE aux ATB <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : IFD + contrôle de qualité du prélèvement, - lecture subjective, EIA + automatisation, - SE 80%, SP 95% <u>Cas particulier(s)</u> : -
Urétrite et cervicite aiguës purulentes avec écoulement purulent (<i>Nesseiria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i>) 2007 Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques – région Centre (OMEDIT) (5)	<u>Cas général</u> : méthode de référence. <u>Cas particulier(s)</u> : Infections basses – méthode de référence.	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -
Infection à <i>Chlamydia trachomatis</i> , 2006 Société française de dermatologie, section MST (6)	<u>Cas général</u> : technique de référence <u>Cas particulier(s)</u> : Asymptomatique – H : TAAN sur le premier jet urinaire, F : TAAN prélèvement vaginal.	<u>Cas général</u> : pas recommandée. <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : réservée aux laboratoires spécialisés. <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : pas recommandée. <u>Cas particulier(s)</u> : -
Lymphogranulome vénérien (maladie de Nicolas-Favre), 2006, Société française de dermatologie, section MST (46)	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV – méthode de référence, suivie de génotypage au CNR	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -

Tableau 4. (Suite) Conclusion des 18 recommandations et du rapport d'évaluation sur les tests de détection directe de *Chlamydia trachomatis*

Titre Année Auteur	Techniques de détection directe de la bactérie			
	Biologie moléculaire AVEC amplification	Biologie moléculaire SANS amplification	Culture cellulaire	Détection par méthode immunologique
National Guideline for the Management of Lymphogranuloma Venereum (LGV), 2006 <i>British Association for Sexual Health and HIV (48)</i>	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - test recommandé. Résultat positif à confirmer par une PCR en temps réel avec ADN spécifique LGV (le gène de MOMP-1) et RFLP pour déterminer le sérovar	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - méthode la plus spécifique, mais la sensibilité 75-85% max. Technique laborieuse, chère, peu disponible	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - IFD – laborieuse, son interprétation est subjective. EIA – la sensibilité est moindre, n'est plus recommandé.
UK National Guideline for the Management of Genital Tract Infection with <i>Chlamydia trachomatis</i> , 2006 <i>British Association for Sexual Health and HIV (37)</i> Conclusions reprises par le NHS	<u>Cas général</u> : TAAN – le standard pour tous les cas. Test positif à confirmer par un autre TAAN. Réaliser un contrôle des inhibiteurs. <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - TAAN rectal, puis si positif – confirmation dans un labo de référence	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : SE 60-80%, SP 100%, utilisation en routine non recommandée <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : EIA – n'est plus appropriée. IFD – laborieuse, la sensibilité peut être >80%, mais avec un personnel entraîné; non adaptée à un nombre élevé de dosages, peut être utilisée pour tout échantillon, y compris rectal et pharyngé. Non recommandée en routine. <u>Cas particulier(s)</u> : -
Lymphogranuloma venereum (LGV) au Canada : Recommandations pour son diagnostic et son traitement Protocole de surveillance accrue à l'échelle nationale, 2005 Agence de santé publique du Canada (52)	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - Culture et TAAN – tous les stades. TAAN sur les prélèvements rectaux et pharyngés ne sont pas validés. Confirmation par le séquençage d'ADN ou RFLP.	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - recommandée pour tous les stades	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -
Maladie de Nicolas-Favre ou lymphogranulomatose vénérienne. Anorectite à <i>Chlamydia trachomatis</i> , 2004 Direction générale de la santé (47)	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - méthode de référence, suivie de génotypage au CNR	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -

Tableau 4. (Suite et fin) Conclusion des 18 recommandations et du rapport d'évaluation sur les tests de détection directe de *Chlamydia trachomatis*

Titre Année Auteur	Techniques de détection directe de la bactérie			
	Biologie moléculaire AVEC amplification	Biologie moléculaire SANS amplification	Culture cellulaire	Détection par méthode immunologique
Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à chlamydia trachomatis, 2003 Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (19)	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : Infections basses - F : endocol : SE 92%, SP 100%, urines SE 89% H : urètre : SE 95%, SP – 100%, urines : SE 92% Adapté pour les milieux biologiques peu infectés. Performance diagnostique supérieure aux autres techniques de détection directe, rapport coût/efficacité favorable, ne requiert pas la viabilité des bactéries Asymptomatiques – TAAN dans la population à risque	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : Infections basses - F : endocol : SE 85%, SP 100%, urines : non adaptée. H : urètre SE 63%, non adapté pour les urines.	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : Infections basses - F : endocol : SE 73%, SP 100%, non adaptée pour les urines. H : urètre : SE 63%, SP 100%, urines – non adapté	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : Infections basses - F : endocol : SE 77%, SP100%, urines : SE 30%. H : urètre SE 67%, SP 100%, urines : SE 77%
<i>National guideline for the management of epididymo-orchitis</i> , 2001 <i>British Association for Sexual Health and HIV (45)</i>	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : Infections aiguës - La plus sensible, à privilégier pour <i>Chlamydia trachomatis</i> .	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : -
<i>European guideline for the management of chlamydial infection</i> , 2001 <i>European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization (43)</i>	<u>Cas général</u> : SE 70-95%; + SP 98%, possible pour un grand nombre d'échantillons, tout type d'échantillon (invasifs ou non) ; - cher, problème des inhibiteurs et des contaminations à gérer <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : SE 70-85% ; + rapide, possibilité d'automatisation, de dosage d'un grand nombre d'échantillons ; - uniquement pour les prélèvements invasifs (urètre, col) <u>Cas particulier(s)</u> : -	<u>Cas général</u> : SE 40-85% ; + SP élevée, essentielle pour les prélèvements médico-légaux ; - appropriée pour un petit nombre de prélèvements invasifs (col, urètre), nécessite de l'expertise <u>Cas particulier(s)</u> : Nourrissons - culture cellulaire sur les prélèvements pharyngés	<u>Cas général</u> : <u>EIA</u> : + possible pour un grand nombre de dosages, automatisable, rapide, bon marché; - SE 20-85%, nécessité de confirmer un résultat positif, pour des prélèvements invasifs uniquement. <u>IFD</u> : + possible pour tout type d'échantillon, - SE 50-90%, nécessite de l'expertise, pour le petit nombre seulement. <u>Cas particulier(s)</u> : -

* non abordé, † - chez les hommes, ‡ - chez les femmes, § - aux Etats-Unis la FDA n'a pas validé l'utilisation de TAAN pour le prélèvement rectal pour cause de présence des inhibiteurs. TAAN est recommandé après le contrôle des inhibiteurs.

Abréviations du tableau par ordre d'apparition :

NAAT – *nucleic acid amplification test* (TAAN en français), LGV – lymphogranulomatose vénérienne, EIA – *enzyme immuno assay*, VVP – valeur prédictive positive, IUSTI - *International Union against Sexually Transmitted Infections*, WHO – *World Health Organization*, TMA – *transcription mediated amplification*, SDA – *strand displacement amplification*, PCR – *polymerase chaine reaction*, NHS – *National Health Service* d'UK(United Kingdom), SE – sensibilité, SP – spécificité, IFD – immunofluorescence directe, FDA – *Food and Drug Administration*, MSM – *men who have sex with mens*, ATB – antibiotique, RFLP – *restriction fragment length polymorphism*, MOMP – *Majot Out Membrane Proteine*, FC – fixation du complément, CNR – centre national de référence (pour *C. trachomatis* à Bordeaux), µIF – micro-immunofluorescence, IST – infection sexuellement transmissible (le terme remplace ancien MST).

Cas général : recommandations concernant toutes les infections à *C. trachomatis*,

Cas particulier : recommandations concernant une forme clinique particulière des infections à *C. trachomatis*

La synthèse des conclusions de ces recommandations et du rapport d'évaluation est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5. Synthèse des 18 recommandations et du rapport d'évaluation sur les tests de détection directe de *Chlamydia trachomatis*

	Techniques de détection directe de la bactérie			
	Biologie moléculaire AVEC amplification	Biologie moléculaire SANS amplification	Culture cellulaire	Détection par méthode immunologique
	Technique - évaluée 19 /19 - recommandée 17/19 - avantages & inconvénients analysés mais sans conclusion 2/19	Technique - évaluée 6/19, - non recommandée 2/6, - avantages&inconvénients, pas de conclusion 3/6, - utilisation possible, mais résultat positif à confirmer par un autre test 1/6	Technique - évaluée 9/19, - utilisation limitée aux laboratoires spécialisés, cas médico-légaux, échantillons sanguins 4/9, - avantages&inconvénients, pas de conclusion 3/9, - recommandée dans LGV †1/9, - non recommandée en routine 1/9	Technique - évaluée 8/19, - non recommandée 4/8, - avantages&inconvénients, pas de conclusion 4/8
Infections génitales basses	- évaluée 6/19 - recommandée 6/19	- *	-	-
Infections génitales hautes (hors LVG)	- évaluée 1/19 - recommandée 1/19	-	-	-
LVG	- évaluée 10/19, - recommandée 10/19	-	- recommandée 1/19	-
Arthrite réactionnelle	- évaluée 1/19, - recommandée 1/19	-	-	-
Pneumopathie du nourrisson	- évaluée 1/19, - recommandée 1/19	-	- recommandée 1/19	-

LVG – lymphogranulomatose vénérienne

* aucune recommandation n'en parle, † pour les prélèvements rectaux, car présence d'inhibiteurs de l'amplification.

II.1.1 Concernant la biologie moléculaire avec amplification

La biologie moléculaire avec amplification a été traitée dans le rapport de l'ANAES 2003, qui a conclu à la supériorité diagnostique de cette technique par rapport aux méthodes plus anciennes. La sensibilité rapportée était entre 92 % et 93 % chez la femme sur le prélèvement endocervical et urinaire et entre 91 % et 92 % chez l'homme sur le prélèvement urétral et urinaire.

Depuis, 17 recommandations de différents pays, publiées de 2001 à 2010 sur les 18 analysées ont préconisé la technique de biologie moléculaire avec amplification comme méthode de référence pour tout site de prélèvement, toute forme clinique de l'infection à *C. trachomatis* et tout type d'échantillon, même pauci-cellulaire.

Quatre recommandations précisent la nécessité d'adaptation de cette technique à l'évolution des formes cliniques (échantillon rectal) et des sérovars (LGV, variant Suédois).

Au total, pour la technique de biologie moléculaire avec amplification :

- le rapport de l'ANAES de 2003 concluait déjà qu'il s'agissait de la technique présentant les meilleures performances diagnostiques et celle qui devait être réalisée en première intention ;
- depuis, 17 des 18 Recommandations identifiées préconisent cette technique comme méthode de référence pour tout site de prélèvement, tout type d'échantillon, même pauci-cellulaire et toute forme clinique d'infection à *C. trachomatis* ;
- quatre des 18 Recommandations identifiées précisent qu'une adaptation de cette technique est nécessaire pour les prélèvements contenant des inhibiteurs d'amplification et pour le nouveau variant Suédois.

II.1.2 Concernant la biologie moléculaire sans amplification

La biologie moléculaire sans amplification a été considérée par le rapport de l'ANAES 2003 comme moins performante que la biologie moléculaire avec amplification. La sensibilité était de 85 % chez la femme sur l'endocol, non étudiée pour les urines, et entre 62 % et 65 % chez l'homme sur le prélèvement urétral.

Cette technique a été peu évaluée de 2001 à 2010 (6 recommandations), son utilisation n'a pas été recommandée explicitement.

Au total, pour la technique de biologie moléculaire sans amplification :

- le rapport de l'ANAES de 2003 notait déjà qu'il s'agissait d'une technique présentant de moins bonnes performances que la technique de biologie moléculaire avec amplification ;
- seulement 6 recommandations publiées depuis abordent cette technique et aucune ne préconise sa réalisation.

II.1.3 Concernant la culture cellulaire

La culture cellulaire a été considérée par le rapport de l'ANAES 2003 comme moins performante que la biologie moléculaire avec amplification. La sensibilité a été de 73 % chez la femme sur le prélèvement endocervical, et de 63 % chez l'homme sur le prélèvement urétral. La technique n'est pas adaptée pour le prélèvement des urines.

Depuis, les 9 recommandations qui ont évalué la culture cellulaire de 2001 à 2010 ont limité son utilisation à des cas précis – par les laboratoires spécialisés pour caractériser la bactérie et sa sensibilité aux antibiotiques et dans le cadre médico-légal.

Au total pour la culture cellulaire :

- le rapport de l'ANAES de 2003 notait déjà qu'il s'agissait d'une technique présentant de moins bonnes performances que la biologie moléculaire avec amplification ;
- depuis 9 recommandations identifiées abordent cette technique et la limitent à deux cas précis : réalisation par des laboratoires spécialisés (le CNR en France) pour caractériser la bactérie (génotypage ou sensibilité aux antibiotiques), et réalisation dans un cadre médico-légal.

II.1.4 Concernant les méthodes immunologiques de détection

Les méthodes immunologiques de détection de la bactérie ont été considérées par le rapport de l'ANAES comme moins performantes que la technique de biologie moléculaire avec amplification. La sensibilité était de 77 % sur le prélèvement du col, entre 19 % et 48 % sur le prélèvement urinaire chez la femme et de 67 % sur le prélèvement urétral, de 77 % sur le prélèvement urinaire chez l'homme.

Depuis, ces techniques ont été évaluées par 8 recommandations de 2001 à 2010. Quatre sur 8 ne l'ont pas recommandé, les autres ont cité des avantages et des inconvénients sans conclure. IDF peut être performante entre les mains d'experts, mais sa sensibilité est très variable en pratique quotidienne, la procédure est non adaptée à un nombre élevé des dosages.

Au total, pour les méthodes immunologiques de détection :

- le rapport de l'ANAES de 2003 notait qu'il s'agissait d'une technique présentant de moins bonnes performances que la biologie moléculaire avec amplification ;
- depuis 8 des 18 Recommandations identifiées abordent cette technique, quatre sur 8 ne préconisent pas sa réalisation et les 4 autres ne concluent pas.

L'analyse critique des recommandations identifiées par la recherche bibliographique, et du rapport d'évaluation 2003 de l'ANAES, aboutit aux conclusions suivantes :

- la technique de biologie moléculaire avec amplification est préconisée dans le diagnostic habituel de *Chlamydia trachomatis* ;
- les techniques de biologie moléculaire sans amplification, de mise en évidence directe par culture ou par méthode immunologique, n'ont plus de place dans le diagnostic d'infection à *Chlamydia trachomatis*.

II.2 Analyse de la littérature concernant la sérologie chlamydiennne (des recommandations et des études originales)

II.2.1 Analyse des recommandations concernant la sérologie chlamydiennne

Les conclusions des recommandations identifiées, traitant la sérologie chlamydiennne sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Conclusion des 11 recommandations sur la sérologie chlamydienn

Titre Année Auteur	Recommandation sur la sérologie chlamydienn
<p><i>European (IUSTI/WHO) guideline on the management of lymphogranuloma venereum, Draft 2009</i></p> <p><i>International Union against Sexually Transmitted Infections (49)</i></p>	<p><u>Cas général</u> : - *</p> <p><u>Cas particulier(s)</u> : LGV - test sérologique spécifique d'espèce. Un titre élevé en présence de symptôme suggère LGV, mais un titre bas n'exclut pas la maladie et les titres élevés sans symptôme ne confirment pas le diagnostic.</p>
<p><i>Chlamydial infections, Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, 2008</i></p> <p><i>Agence de Santé Publique du Canada (41,42)</i></p>	<p><u>Cas général</u> : Sérologie – inutile lors des infections aiguës non LGV.</p> <p><u>Cas particulier(s)</u> : Pneumopathie du nourrisson - IgM chez les nourrissons de moins de 3 mois. LGV - En absence de culture ou TAAN positif, la sérologie ne doit pas être utilisée.</p>
<p><i>Draft European guideline (IUSTI/WHO) for the management of Chlamydia trachomatis infections, 2008</i></p> <p><i>International Union against Sexually Transmitted Infections (39)</i></p>	<p><u>Cas général</u> : -</p> <p><u>Cas particulier(s)</u> : Recherche d'anticorps par ELISA avec des peptides recombinants recommandée uniquement dans les formes invasives comme LGV (IgA et/ou IgG) ou pneumopathie du nourrisson (IgM). Valeur limitée dans le bilan d'hypofertilité.</p>
<p><i>REMIC (Référentiel en microbiologie médicale), 2007</i></p> <p><i>Société Française de Microbiologie (35)</i></p>	<p><u>Cas général</u> : Pas d'intérêt dans les infections basses, ni dans le suivi. Titre élevé des IgG ou Ig totales significatif d'une infection passée ou en cours. IgA – avis divergents.</p> <p><u>Cas particulier(s)</u> : Infections hautes - Sérodiagnostic utilisant des peptides de MOMP recombinants spécifiques d'espèce. Nourrisson - Intérêt d'IgM dans la pneumopathie.</p>
<p>Urétrite et cervicite aiguës purulentes avec écoulement purulent (<i>Nesseiria gonorrhoeae</i>, <i>Chlamydia trachomatis</i>) 2007</p> <p>Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques - région Centre (OMEDIT) (5)</p>	<p><u>Cas général</u> : -</p> <p><u>Cas particulier(s)</u> : Infections basses – inutile.</p>
<p>Infection à <i>Chlamydia trachomatis</i>, 2006</p> <p>Société française de dermatologie, section MST (6)</p>	<p><u>Cas général</u> : -</p> <p><u>Cas particulier(s)</u> : Infections basses - pas d'intérêt</p>
<p>Lymphogranulome vénérien (maladie de Nicolas-Favre), 2006,</p> <p>Société française de dermatologie, section MST (46)</p>	<p><u>Cas général</u> : -</p> <p><u>Cas particulier(s)</u> : LGV - sérologie utile si séroconversion</p>

Tableau 6. (Suite et fin) Conclusion des 11 recommandations sur la sérologie chlamydienn

Titre Année Auteur	Recommandation sur la sérologie chlamydienn
National Guideline for the Management of Lymphogranuloma Venereum (LGV), 2006 <i>British Association for Sexual Health and HIV (48)</i>	<u>Cas général</u> : pratiquée dans les laboratoires spécialisés. <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - µIF – le test sérologique le plus précis. Une augmentation des IgG ET IgM signe une infection profonde. Mais, absence d'anticorps si ulcérations superficielles, et le titre élevé ne signifie pas LGV en absence de symptômes.
Lymphogranuloma venereum (LGV) au Canada : Recommandations pour son diagnostic et son traitement Protocole de surveillance accrue à l'échelle nationale, 2005 Agence de santé publique du Canada (52)	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV- sérologie au stade secondaire et tertiaire, µIF est plus SP que FC
Maladie de Nicolas-Favre ou lymphogranulomatose vénérienne. Anorectite à <i>Chlamydia trachomatis</i> , 2004 Direction générale de la santé (47)	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : LGV - facultative, élément indirect du diagnostic
European guideline for the management of chlamydial infection, 2001 European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization (43)	<u>Cas général</u> : - <u>Cas particulier(s)</u> : Nourrissons - sérologie IgM par µIF, mais pas disponible facilement

* non abordé.

Abbréviations du tableau par ordre d'apparition :

LGV – lymphogranulomatose vénérienne, ELISA – *Enzyme Liked Immunosorbent Assay*, IUSTI - *International Union against Sexually Transmitted Infections*, WHO – *World Health Organization*, NHS – *National Health Service* d'UK(United Kingdom), SE – sensibilité, SP – spécificité, IFD – immunofluorescence directe, FDA – *Food and Drug Administration*, MSM – *men who have sex with mens*, MOMP – *Majot Out Membrane Proteine*, FC – fixation du complément, CNR – centre national de référence (pour *C. trachomatis* à Bordeaux), µIF – micro-immunofluorescence, IST – infection sexuellement transmissible (le terme remplace ancien MST).

Cas général : recommandations concernant toutes les infections à *C. trachomatis*,Cas particulier : recommandations, concernant une forme clinique particulière des infections à *C. trachomatis*

La synthèse des recommandations traitant la sérologie chlamydiennne est présentée dans le tableau 7.

Tableau 7. Synthèse des recommandations sur la sérologie chlamydiennne

Détection des anticorps sériques	
	Technique - évaluée 9/19, - utilisation limitée à certaines situations cliniques 7/9, - non recommandée dans les infections basses 3/9 - pas de justification à répéter le dosage dans le cadre du suivi des patients 1/9
Infections génitales basses	- évaluée : 3/19 - non recommandée 3/19
Infections génitales hautes (hors LVG)	- évaluée 3/19, - recommandée 1/19 - valeur limitée 1/19, - non recommandée 1/19 (des infections aiguës non LGV)
LGV	- évaluée 6/19 - considérée comme un élément secondaire 3/6, - recommandée 2/6, - non recommandée si TAAN est négatif 1/6
Pneumopathie du nourrisson	- évaluée 4/19, - dosage IgM recommandé 4/4

Le rapport de l'ANAES 2003 n'a pas traité la sérologie chlamydiennne.

Depuis, 9 recommandations publiées de 2001 à 2010 ont évalué les techniques de sérologie chlamydiennne.

Le dosage des anticorps n'est pas utile dans les infections basses non compliquées à *C. trachomatis*.

L'utilisation du dosage des IgM est justifiée dans la pneumopathie du nourrisson.

La valeur de la sérologie est limitée, indicative dans les infections hautes et dans le bilan d'infertilité.

L'information sur la technique du dosage à privilégier et les classes d'anticorps à considérer est très limitée : deux recommandations (48,52), indiquent que MIF est la plus précise et deux (35,48), évoquent les IgG comme signe d'infection profonde.

Au total, pour les 11 recommandations sur la sérologie chlamydiennne :

- la détection des anticorps sériques garde une place limitée dans le diagnostic d'infection à *Chlamydia trachomatis* ;
- le dosage des IgM est recommandé dans la pneumopathie du nourrisson ;
- la sérologie chlamydiennne n'est pas indiquée dans les infections basses non compliquées.

II.2.2 Analyse des articles évaluant le lien entre la sérologie chlamydienne et l'existence de lésions tubaires chez des femmes hypofertiles

Ces études sont présentées dans le tableau 8.

Elles avaient pour objectif d'évaluer le lien entre la sérologie chlamydienne (témoin d'une infection passée ou en cours) et l'existence de lésions tubaires chez les femmes hypofertiles. La définition de l'hypofertilité était homogène dans toutes les études. La technique de référence utilisée dans ces études est la coélicopie ou l'hystérosalpingographie. Les lésions tubaires étaient diagnostiquées par coélicopie dans 9 études sur 11 et par coélicopie ou hystérosalpingographie dans 2 études sur 11.

Les valeurs de sensibilité et spécificité, selon la technique utilisée et l'étude considérée, sont présentées dans le tableau 9.

Les valeurs extrêmes de la sensibilité et de la spécificité pour les tests étudiés dans les onze études ont été :

- dosage des IgG par ELISA spécifique utilisant le peptide recombinant MOMP (6 études, 4 trousse commercialisées, 958 patients au total)
37 à 73 % pour la sensibilité et 68 à 88 % pour la spécificité ;
- dosage des IgG par MIF (5 études, 870 patients au total)
54 à 81% pour la sensibilité et 81 à 93% pour la spécificité ;
- dosage des IgG par ELISA spécifique utilisant le peptide recombinant CHSP60 (3 études, 708 patients au total)
43 à 51% pour la sensibilité et 77 à 87 % pour la spécificité ;
- dosage des IgA par ELISA spécifique utilisant le peptide recombinant MOMP (2 études, 3 trousse commercialisées, 420 patients au total)
33 à 67 % pour la sensibilité et 80 à 92 % pour la spécificité ;
- pour la fluorescence indirecte (IFA), (1 étude, 125 patients),
sensibilité de 40 % et spécificité de 70 % ;
- pour le test de la peroxydase, (1 étude, 151 patients),
sensibilité de 59 % et spécificité de 78 % ;
- pour le dosage des IgG par ELISA non spécifique, (1 étude, 107 patients),
sensibilité est 67 % et spécificité de 49 % ;
- pour le dosage des IgA par ELISA non spécifique, (1 étude, 107 patients),
sensibilité de 67 % et spécificité de 60 %.

Tableau 8. Présentation des onze études évaluant le lien entre la sérologie chlamydienne et l'existence de lésions tubaires chez les femmes hypofertiles.

Auteur année	Schéma de l'étude, effectif	Description de la population	Définition du "cas"	Test étudié, sa sensibilité et spécificité
Sömnez <i>et al.</i> , 2008 (57)	prospective, comparative, 45 cas, 80 contrôles	Femmes hypofertiles, Turquie, âge NR	Adhérences tubaires de gravité différentes, (classification de Gomel)	<u>Anticorps anti CT IFA</u> (Pandio Inc. MD USA), SE 40,0%, SP 69, 5%
Perquin <i>et al.</i> , 2007 (58)	contrôlée, multicentrique, 31 cas, 122 contrôles	Femmes hypofertiles, Pays-Bas, âge NR	Infertilité tubaire = adhésions péri-annexielles, et/ou occlusion de une ou deux trompes	<u>IgG (SeroCT Savvon)</u> , SE 45%, SP 83%
Keltz <i>et al.</i> , 2006 (59)	prospective, comparative, 102 cas, 108 contrôles	Femmes hypofertiles, USA, âge NR	Maladie tubaire - non décrite	<u>IgG MIF (Quest Diagnostics, Teterboro)</u> , SE 74,00%, SP 93,00%
Tiitinen <i>et al.</i> , 2006 (60)	prospective, comparative, 88 cas, 163 contrôles	Femmes hypofertiles, Finlande cas - 34,6 ans moyenne SD+/- 7,8 ans, contrôle – 33,6ans+/- 4,0 ans	Imperméabilité tubaire = non décrite	<u>IgG CHSP60 (Medac)</u> , SE 43,2% SP 86,5% ; <u>Ig-CT (peroxydase test)</u> , SE 59,1% ; SP 77,9% ;
Dadamessi <i>et al.</i> , 2005, * (61)	comparative, 54 cas, 90 contrôles	Femmes hypofertiles, Cameroun, âge médian 28 ans, (20-50 ans)	Origine tubaire de l'infertilité = non décrite	<u>CHSP60 (ELISA Medac)</u> ; SE 48,1%, SP 76,7% ; <u>IlgG (serviBio, France)</u> SE 57,4% ; SP 67,8% ;
Den Hartog <i>et al.</i> , 2005 (62)	comparative, prospective, 59 cas, 254 contrôles	Femmes hypofertiles ayant eu une coélicopie, Pays-Bas, âge moyen cas - 30,6 ans, contrôles – 31,2ans	Pathologie tubaire distale= adhésions extensives annexielles et/ou occlusion distale d'au moins une trompe; le groupe contrôle inclut 5% d'occlusion proximale d'une trompe (non considérée comme liée à une infection à CT)	<u>IgG CHSP60 (ELISA Medac)</u> SE 51,0% SP 85,0% ; <u>IgG MIF (spécifiques, Anilabsystems, Finland)</u> , SE 54,0% ; SP 92, 0% ; <u>IgA EIA (Anilabsystems, Finland)</u> SE 36,0 % SP 92,0 %

Tableau 8. (Suite) Présentation des onze études évaluant le lien entre la sérologie chlamydienne et l'existence de lésions tubaires chez les femmes hypofertiles.

Auteur année	Schéma de l'étude, effectif	Description de la population	Définition du "cas"	Test étudié, sa sensibilité et spécificité
Land <i>et al.</i> , 2003 (63)	comparative, prospective, 51 cas, 264 contrôles	Femmes hypofertiles ayant eu une coéloscopie, Pays-Bas, âge NR	Pathologie tubaire = adhésions péri-tubaires et/ou occlusion distale des deux trompes (reflète les cicatrices de Chlamydia)	<u>IgG MIF Labsystems</u> , SE 59,0 % SP 92,0 % ; <u>IgG EIA-ELISA Labsystems</u> , SE 37,0 % SP 87,0 % <u>IgG pELISA Medac</u> , SE 55,0 %, SP 87,0 % ; <u>IgG ELISA Savyon</u> SE 49,0 %, SP 77,0 %
Logan <i>et al.</i> , 2003 (64)	comparative, prospective, 63 cas, 144 contrôles	Femmes hypofertiles ayant eu une coéloscopie, Angleterre, moyenne d'âge 31 ans (cas plus contrôles) (20-42 ans)	Maladie tubaire = présence des adhérences des tubes et des ovaires, hydrosalpinx, "clubbing", obstruction au passage du colorant	<u>IgG (pELISA Medac)</u> SE 37,0 %, SP 88,0 %
Bax <i>et al.</i> , 2003, * (65)	comparative, prospective, 11 cas, 21 contrôles	Femmes hypofertiles, Pays-Bas, âge NR	Imperméabilité tubaire = absence de passage du produit de contraste radioactif ou du colorant	<u>MIF IgG</u> SE 63,6%, SP 81,0% ; <u>IgG pELISA</u> SE 36,4% SP 85,7%
Mouton <i>et al.</i> , 2002 (66)	comparative, multicentrique, 15 cas, 92 contrôles	Femmes hypofertiles avant la FIV, Pays-Bas, âge NR	Cas - non décrit	<u>IgG IEA Labsystems</u> SE 73,3% SP 79,3% ; <u>IgG Sero-CT Savyon</u> SE 46,7% SP 84,8% ; <u>IgG pELISA</u> SE 66,7% SP 75,0% ; <u>IgG rELISA</u> SE 66,7% SP 48,9% ; <u>IgA IEA Labsystems</u> SE 66,7% SP 80,4% ; <u>IgA Sero-CT Savyon</u> SE 33,3% SP 90,2% ; <u>IgA pELISA</u> SE 53,3% SP 90,2% ; <u>IgA rELISA</u> SE 66,7% SP 59,8%
Johnson <i>et al.</i> , 2000 (67)	comparative, 36 cas, 44 contrôles	Femmes hypofertiles accédant au second niveau d'exploration d'hypofertilité, moyenne d'âge 31 ans cas plus contrôles (19-39 ans)	Maladie tubaire = présence d'adhérences péri-tubaires, tubo-ovariennes, d'hydrosalpinx, absence de passage bilatéral du produit de contraste	<u>IgG TMB ELISA Clarck Laboratories, USA</u> (non spécifique d'espèce) MIF SE 81,0 % SP 86,0 %

la méthode de référence dans toutes les études a été la coéloscopie, sauf pour les deux études indiquées par *, où la l'hystérosalpingographie était également utilisée.

IFA – Indirect Fluorescence Assay, SE – sensibilité, SP – spécificité, NR – non renseigné, MIF – micro-immuno-fluorescence, CHSP – protéine de choc thermique de Chlamydia, FIV – fécondation in vitro,

Tableau 9. Résultats de sensibilité et de spécificité de différents tests de sérologie chlamydienne pour évaluer le lien avec l'existence de lésions tubaires chez les femmes hypofertiles

Tests étudiés	Sömnez <i>et al.</i> , 2008 (57)	Perquin <i>et al.</i> , 2007 (58)	Keltz <i>et al.</i> , 2006 (59)	Tiitinen <i>et al.</i> , 2006 (60)	Dadamessi <i>et al.</i> , 2005, (61)	Den Hartog <i>et al.</i> , 2005 (62)	Land <i>et al.</i> , 2003 (63)	Logan <i>et al.</i> , 2003 (64)	Bax <i>et al.</i> , 2003, (65)	Mouton <i>et al.</i> , 2002 (66)	Johnson <i>et al.</i> , 2000 (67)
Tests ELISA avec antigène spécifique MOMP, IgG											
IgG spécifique, Anilabsystems							SE* 37 % ; SP† 87 %			SE 73 % ; SP 79 %	
IgG spécifique, Savyon		SE 45% ; SP 83%					SE 49 % ; SP 77 %		SE 36 % ; SP 86 %	SE 46 % ; SP 85 %	
IgG spécifique, ServiBio					SE 57 % ; SP 68%						
IgG spécifique, Medac							SE 55 % , SP 87 % ,	SE 37 % , SP 88 %		SE 67 % SP 75 %	
Tests ELISA avec antigène spécifique MOMP, IgA											
IgA spécifiques, Anilabsystems						SE 36 % , SP 92 %				SE 67 % ; SP 80 %	
IgA spécifiques, Savyon										SE 33 % ; SP 90 %	
IgA spécifique, Médac										SE 53 % ; SP 90 %	
Tests ELISA non spécifique‡											
IgG non spécifique										SE 67 % ; SP 49 %	
IgA non spécifique										SE 67 % SP 60 %	
Tests ELISA avec antigène spécifique CHSP60, IgG											
IgG CHSP60 (Medac)				SE 43 % ; SP 87 %	SE 48 % , SP 77 %	SE 51 % ; SP 85 %					
Tests par MIF											
IgG MIF			SE 74 % , SP 93 %			SE 54 % ; SP 92 %	SE 59 % SP 92 % ;		SE 64 % , SP 81 %		SE 81 % SP 86 %
Tests de l'ancienne génération											
Péroxydase test				SE 59 % ; SP 78 %							
IFA, anticorps totaux	SE 40 % , SP 69 %										

* sensibilité, † spécificité, ‡ des tests non spécifiques peuvent avoir des réactions croisées avec d'autres espèces de *Chlamydia*

En résumé, pour les 11 articles analysés, évaluant le lien entre la sérologie chlamyidienne et l'existence de lésions tubaires chez les femmes hypofertiles :

- les tests sérologiques de *C. trachomatis* ont des performances diagnostiques variables, et souvent médiocres, en fonction de la technique : sensibilité entre 33 % et 81 % et spécificité entre 49 % et 93 % ;
- l'utilisation des techniques les plus récentes avec les peptides recombinants spécifiques ne permet pas de mieux mettre en évidence le lien entre la présence des anticorps, témoins d'une infection passée ou en cours, avec l'existence des lésions tubaires ;
- les anticorps de la classe IgG sont les plus étudiés ;
- les anticorps de classe IgA et ceux dirigés contre HSP60 montrent des performances du même ordre que les IgG dans les études où ils ont été recherchés.

II.2.3 Analyse des articles sur les performances diagnostiques des tests sérologiques avec différents peptides recombinants dans le diagnostic des infections à *Chlamydia trachomatis*

Les 6 études qui ont évalué les performances diagnostiques des tests sérologiques utilisant des différents peptides recombinants sont présentées dans le tableau 10.

La technique de référence utilisée dans ces études est la biologie moléculaire avec amplification (TAAN). Les études ont porté sur un groupe de patients infectés (TAAN positif) et sur un groupe contrôle (TAAN négatif).

Les valeurs de sensibilité et de spécificité selon l'étude considérée et la technique sérologique sont présentées dans le tableau 11.

Les meilleures performances diagnostiques des tests « maison » ont été trouvées pour les peptides recombinants MOMP et OMP2 dans l'étude de Forsbach-Birk *et al.*, 2009 (56) avec une spécificité de 100 % et une sensibilité entre 83% et 92% respectivement. Cependant, dans cette étude, les patients infectés étaient non seulement positifs avec la technique de comparaison (TAAN) mais également en sérologie avec la technique MIF. Cette « double positivité » peut entraîner une surestimation de la sensibilité de la technique étudiée.

Dans une autre étude sur le test « maison » avec l'antigène spécifique MOMP (68), la sensibilité n'est que de 61 % et la spécificité de 84 %. Plusieurs autres peptides recombinants – PGP3 (sensibilité 57 %, spécificité 89 %), HSP60 (sensibilité 61 %, spécificité 77 %) ont montré des performances diagnostiques du même ordre que celles obtenues avec le peptide MOMP.

Dans les études des trousse commercialisées avec antigène MOMP, pour les IgG, la sensibilité varie de 44 à 81 % et la spécificité de 56 à 99 % (4 études). Pour les IgA, la sensibilité varie de 2 à 55 % et la spécificité de 77 à 96 % (3 études).

L'étude de Weill (54) a été réalisée dans une population à haute prévalence d'infections à *C. trachomatis* – chez les hommes 16,9 % et chez les femmes 9,8 %. Dans cette population, le risque de réinfection ou d'infection haute est plus élevé. Cela peut expliquer les résultats plus élevés de sensibilité pour des anticorps IgG et IgA par rapport aux études de Verkooyen (53) et Morré (55). La méthode de référence est différente également (TMA et non PCR comme dans les autres études).

Tableau 10. Présentation des six études évaluant les performances diagnostiques de tests sérologiques utilisant différents peptides recombinant de *Chlamydia trachomatis*

Auteur année	Effectif	Population	Test de référence	Test étudié	Résultats	
Forsbach-Birk <i>et al.</i> , 2009 (56)	64 cas, 125 contrôles	Patients symptomatiques (salpingite, urétrite, LGV, infection durant la grossesse), PCR positive et MIF positive, contrôle – personnes hospitalisées pour dans autres services du même hôpital et des donneurs sains.	PCR Amplicor Diagnostic Systems, et MIF assay (MRL Diagnostics Cypress, USA)	Roche IgG (MRL CPAP*, OMP2*, PmpD*, HSP60*)	Immuno-essais-maison, utilisant des protéines recombinantes MOMP*, OMP2*, PmpD*, HSP60*	Meilleurs résultats avec MOMP: SE [†] 83,0 %, SP [‡] 100,0 %; OMP2: SE 92,0 %, SP 100,0 %
Wills <i>et al.</i> , 2009 (69)	356 cas, 747 contrôles	Patients PCR positifs, sans précision sur les signes cliniques, contrôle – sérums des enfants de 2 à 13 ans.	PCR Cobas diagnostics, UK	Roche	Test sérologique « maison » avec la protéine recombinante Pgp3, et des kits commercialisés utilisant MOMP : IgG Medac pELISA, Sero-CT-IgG ELISA (Savyon Diagnostics), IgG EIA Anilabs Systems, Finland	Pgp3 SE 57,9 %, SP 96,1 %; AniLabsystems SE 49,2 %, SP 98,7 %, SeroCT SE47, 2 %, SP 96,9 %; Medac SE 44,4 %, SP 95,8 %
Bas <i>et al.</i> , 2001 (68)	28 cas, 56 contrôles	Patients avec PCR positive, urétral ou cervical, sans précision sur les signes cliniques, contrôle – donneurs du sang, sains.	PCR Amplicor Diagnostic Systems	Roche	IgG anti LPS*, anti MOMP*, anti hsp60*, anti pgp3*, anti OMP2*	meilleurs résultats avec MOMP et pgp3. LPS SE 82,0 %, SP 70,0 %, VPP 58,0 %; MOMP SE 61,0 %, SP 84,0 %, VPP 65,0 %; hsp60 SE 61,0 %, SP 77,0 %, VPP 57,0 %; pgp3 SE 57,0 %, SP 89,0 %, VPP 73,0 %; OMP2 SE 89,0 %, SP 57,0 %, VPP 51,0 %

Tableau 10. (Suite) Présentation des six études évaluant les performances diagnostiques de tests sérologiques utilisant différents peptides recombinant de *Chlamydia trachomatis*

Auteur année	Effectif	Population	Test de référence	Test étudié	Résultats
Weill <i>et al.</i> , 2010 (54)	74 cas, 259 contrôles	Patients adressés par le médecin traitant dans un centre STI, sans précision sur les signes cliniques, même population AMP positive.	AMP CT Gen-Probe	Sero-CT IgG/IgA test Savyon	IgA SE 55,0 %, SP 77,0 % IgG SE 81,0 %, SP 56,0 %
Verkooyen <i>et al.</i> , 2002 (53)	324 cas, 100 contrôles	Patients consultant dans un centre STI, sans précision sur les signes cliniques, contrôle – même population négative.	PCR Cobas Amplicor (Roche)	IgA et IgG pELISA Médac, EIA Labsystems, SeroCT Savyon	IgA Labsystems SE 38,0 %, SP 84,0 % IgA SeroCT SE 48,0 %, SP 86,0 % IgA pELISA SE 45,0 %, SP 83,0 % IgG Labsystems SE 69,0 %, SP 74,0 %, IgG SeroCT SE 68,0 %, SP 74,0 %, IgG pELISA SE 75,0 %, SP 62,0 %
Morré <i>et al.</i> , 2002 (55)	43 cas, 106 contrôles	Screening dans la population générale, sans précision sur les signes cliniques, contrôle – même population négative.	PCR non précisé	IgA et IgG EIA Labsystems, SeroCT Savyon, pELISA Medac, MIF test-"maison"	IgA Labsystems SE 12,0 %, SP 95,0 %, IgA SeroCT SE 7,0 %, SP 93,0 %, IgA pELISA SE 2,0 %, SP 96,0 %, IgA MIF SE 12,0 %, SP 94,0 % IgG Labsystems SE 72,0 %, SP 71,0 %, IgG SeroCT SE 72,0 %, SP 71,0 %, IgG pELISA SE 56,0 %, SP 74,0 %, IgG MIF SE 74,0 %, SP 75,0 %

*- protide recombinant étudié, † - sensibilité, ‡ -, spécificité,
LGV – lymphogranulomatose vénérienne, PCR – réaction de la polymérisation en chaîne, MIF – micro-immuno-fluorescence, MOMP – *major out membrane protein*, STI - infections sexuellement transmissibles, CT – *Chlamydia trachomatis*, IgA – immunoglobuline A, IgG – immunoglobuline G, PCR – réaction de polymérisation en chaîne, AMP - AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis Assay de Gen-Probe, utilisant TMA (transcription mediated amplification).

Tableau 11. Résultat de sensibilité et de spécificité des tests sérologiques utilisant différents peptides recombinant de *Chlamydia trachomatis*

Tests utilisés	Forsbach-Birk <i>et al.</i> , 2009 (56)	Wills <i>et al.</i> , 2009 (69)	Bas <i>et al.</i> , 2001 (68)	Weill <i>et al.</i> , 2010 (54)	Verkooyen <i>et al.</i> , 2002 (53)	Morré <i>et al.</i> , 2002 (55)
Tests « maison »						
EIA, antigène MOMP, Ig [†] totales	SE* 83 %, SP [†] 100 %		SE 61 %, SP 84 %			
EIA, antigène OMP2, Ig totales	SE 92 %, SP 100 %		SE 89 %, SP 57 %			
EIA, antigène Pgp3, Ig totales		SE 57 %, SP 96 %	SE 57 %, SP 89 %			
EIA, antigène LPS, Ig totales			SE 82 %, SP 70 %			
EIA, antigène HSP60, IgG			SE 61 %, SP 77 %			
MIF, IgA						SE 12 %, SP 94 %
MIF, IgG						SE 74 %, SP 75 %
Kits commerciaux EIA, utilisant antigène MOMP						
IgG Anilabsystems		SE 49 %, SP 99 %			SE 69 %, SP 74 %	SE 72 %, SP 71 %
IgG pELISA, Médac		SE 44 %, SP 96 %			SE 75 %, SP 62 %	SE 56 %, SP 74 %
IgG Savyon		SE 47 %, SP 97 %		SE 81 %, SP 56 %	SE 68 %, SP 74 %	SE 72 %, SP 71 %
IgA Anilabsystems					SE 38 %, SP 84 %	SE 12 %, SP 95 %
IgA pELISA, Médac					SE 45 %, SP 83 %	SE 2 %, SP 96 %
IgA Savyon				SE 55 %, SP 77 %	48 %, SP 86 %	SE 7 %, SP 93 %

* sensibilité, † spécificité, ‡ immunoglobuline

En résumé, pour les 6 articles analysés évaluant la capacité de la sérologie chlamydienne à diagnostiquer l'infection (test de référence utilisé = TAAN) :

- les études sont peu nombreuses et comportent des limites méthodologiques ;
- les valeurs de sensibilité et de spécificité des tests « maison » avec différents peptides recombinants (MOMP, PGP3, HSP60) sont de même ordre, de 57 à 61 % et de 77 à 89 % respectivement ; celles des trousse commercialisées, utilisant la protéine MOMP sont variables et médiocres : sensibilité des IgG 44-81 %, IgA 2-55 %, spécificité des IgG 56-99 %, IgA 77-96 % ;
- de plus, ces études ne présentaient pas de description de forme clinique, ce qui rend difficile l'extrapolation de ces résultats dans la pratique courante.

CONCLUSION

Sont présentées les conclusions de l'analyse critique de la littérature et un rappel des propositions du groupe d'experts pour chaque acte considéré.

Pour la technique de biologie moléculaire avec amplification :

- le rapport de l'ANAES de 2003 concluait déjà qu'il s'agissait de la technique présentant les meilleures performances diagnostiques et celle qui devait être réalisée en première intention ;
- depuis, 17 des 18 Recommandations identifiées préconisent cette technique comme méthode de référence pour tout site de prélèvement, tout type d'échantillon, même pauci-cellulaire et toute forme clinique d'infection à *C. trachomatis* ;
- quatre des 18 Recommandations identifiées précisent qu'une adaptation de cette technique est nécessaire pour les prélèvements contenant des inhibiteurs d'amplification et pour le nouveau variant Suédois.

Les résultats de cette analyse apparaissent donc concordants avec les propositions du groupe d'experts de la CHAP qui préconisait la réalisation de la biologie moléculaire avec amplification comme premier examen à réaliser dans le cadre du diagnostic biologique d'une infection par *Chlamydia trachomatis*, quelle que soit la situation clinique.

Pour la technique de biologie moléculaire sans amplification :

- le rapport de l'ANAES de 2003 notait déjà qu'il s'agissait d'une technique présentant de moins bonnes performances que la technique avec amplification ;
- seulement 6 des 18 Recommandations publiées depuis abordent cette technique et aucune ne préconise sa réalisation.

Les résultats de cette analyse apparaissent donc concordants avec les propositions du groupe d'experts de la CHAP qui préconisait de ne plus réaliser de biologie moléculaire sans amplification dans le cadre du diagnostic biologique d'une infection par *Chlamydia trachomatis*.

Pour la technique de détection directe par méthode immunologique :

- le rapport de l'ANAES de 2003 notait qu'il s'agissait d'une technique présentant de moins bonnes performances que la biologie moléculaire avec amplification ;
- depuis, 8 des 18 Recommandations identifiées abordent cette technique, quatre sur 8 ne préconisent pas sa réalisation et les 4 autres ne concluent pas.

Les résultats de cette analyse apparaissent donc concordants avec les propositions du groupe d'experts de la CHAP qui préconisait de ne plus réaliser de détection directe par méthode immunologique dans le cadre du diagnostic biologique d'une infection par *Chlamydia trachomatis*.

Pour la technique de détection directe par culture :

- le rapport de l'ANAES de 2003 notait déjà qu'il s'agissait d'une technique présentant de moins bonnes performances que la biologie moléculaire avec amplification ;
- depuis 9 des 18 Recommandations identifiées abordent cette technique et la limitent à deux cas précis : réalisation par des laboratoires spécialisées (le CNR en France) pour caractériser la bactérie (génotypage ou sensibilité aux antibiotiques), et réalisation dans un cadre médico-légal.

Les résultats de cette analyse apparaissent donc concordants avec les propositions du groupe d'experts de la CHAP qui préconisait de ne plus réaliser de culture cellulaire dans le cadre du diagnostic biologique d'une infection par *Chlamydia trachomatis*.

Pour la technique de détection indirecte par sérologie :

- le rapport de l'ANAES de 2003 ne l'avait pas traité ;
- les trois recommandations publiées depuis et s'étant intéressées à cette technique dans le cadre des infections basses, ne la préconisent pas dans ces situations cliniques ;
- les quatre recommandations publiées depuis et s'étant intéressées à cette technique dans le cadre de la pneumopathie du nourrisson, la préconisent dans cette situation clinique ;
- les trois recommandations publiées depuis et s'étant intéressées à cette technique dans le cadre des infections hautes (hors LGV) concluent différemment ;
- les six recommandations publiées depuis et s'étant intéressées à cette technique dans le cadre de la LGV concluent également différemment ;
- aucune des recommandations identifiées n'a étudié la différence entre le dosage des IgA et celui des IgG ;
- sur la base des 17 articles analysés, il est constaté que :
 - l'utilisation des tests sérologiques pour évaluer le lien entre la sérologie et l'existence de lésions tubaires chez les femmes hypofertiles est la situation la plus représentée dans les études (11 sur 17 études). Les performances du dosage des IgG et des IgA sont variables et parfois médiocres : la sensibilité est entre 33 % et 81 % et la spécificité entre 48 % et 93 %. Ces performances sont du même ordre pour toutes les techniques étudiées (MIF, ELISA spécifique, ELISA non spécifique) dans cette situation clinique ;
 - les 6 autres études avaient pour but d'évaluer la performance de la sérologie de *C. trachomatis* pour diagnostiquer l'infection. La sensibilité des IgA et des IgG est variable et médiocre. Pour les tests sérologiques « maison » utilisant des peptides recombinants différents, elle varie de 57 à 92 % (Ig totales). Pour les trousse commercialisées utilisant le peptide recombinant MOMP, elle varie pour les IgA de 2 à 55 % et pour les IgG de 44 à 81 %. Ces études réalisées chez les patients ayant un résultat TAAN positif ne comportaient pas de description de forme clinique, ce qui rend difficile l'extrapolation de ces résultats dans la pratique courante ;
 - plusieurs peptides recombinants spécifiques d'espèce (MOMP, HSP60, pgp3) sont à l'étude pour rendre la technique d'ELISA plus performante. Pour le peptide recombinant MOMP, plusieurs trousse diagnostiques sont commercialisées. Pour le peptide recombinant HSP60, une seule trousse diagnostique est disponible actuellement.

Les résultats de cette analyse apparaissent donc concordants avec seulement deux des propositions du groupe d'experts de la CHAP sur la sérologie qui préconisent sa non réalisation pour les infections basses et la recherche d'IgM seulement dans le cas de pneumopathie du nourrisson.

L'analyse des recommandations, du rapport d'évaluation et des articles originaux ne permet pas cependant de soutenir deux autres conclusions du groupe : non recherche des IgA et utilisation du peptide MOMP pour rechercher les IgG.

CONCLUSION SUR LE SA ET L'ASA

Compte-tenu de l'analyse critique de la littérature réalisée par la HAS et des propositions du groupe d'experts nommé par la CHAP, qui figurent ci-avant, la HAS a estimé, pour le diagnostic de *Chlamydia trachomatis* :

- le SA de la biologie moléculaire avec amplification suffisant dans toutes les situations cliniques ;
- le SA de la biologie moléculaire sans amplification insuffisant ;
- le SA de la technique de détection par culture cellulaire insuffisant ;
- le SA de la détection directe par méthode immunologique insuffisant ;
- le SA de la recherche d'anticorps sériques suffisant dans les indications de pneumopathie du nourrisson (IgM) ou d'infections hautes conduisant à l'impossibilité de réaliser des prélèvements sur le site de l'infection.

L'ASA de la biologie moléculaire avec amplification de *C. trachomatis* est estimée importante (II) car, réalisée dans de bonnes conditions, et notamment en vérifiant l'absence d'inhibiteurs, elle permet l'identification de l'infection dans la majorité des situations.

L'ASA de la recherche d'anticorps sériques est modéré (III) en raison de la faible taille de la population considérée et de la valeur relative d'un dosage positif qui signe essentiellement un contact avec *C. trachomatis* sans lien direct avec la gravité de la pathologie.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé actuel de la NABM : Recherche d'ADN ou d'ARN de *Chlamydia trachomatis* par hybridation moléculaire avec amplification génique (urines, sperme, liquide de ponction, sécrétions broncho-pharyngées, péritoine, conjonctive). Une seule cotation par patient.

Classement NABM : 16-01 *Code :* 5257

Date de l'avis : 21 juillet 2010

Le **service attendu** de la biologie moléculaire avec amplification est considéré **suffisant**. Par conséquent, **l'avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable**, avec les précisions suivantes :

1. **Indications principales**
Suspicion d'une infection à *C. trachomatis*
2. **Gravité de la pathologie**
Pathologie souvent asymptomatique mais avec des séquelles graves (grossesse extra-utérine, stérilité, adhérences pelviennes, ...)
3. **Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique**
Diagnostic biologique
4. **Place dans la stratégie diagnostique**
Premier examen à réaliser pour le diagnostic biologique
5. **Amélioration du service attendu**
Importante (II)
6. **Population cible**
Non déterminée car prévalence et incidence de l'infection non connues
7. **Modalités de mise en œuvre**
Pas de contrôle systématique après traitement.
8. **Exigences de qualité et de sécurité**
Contrôles d'usage de la biologie moléculaire avec amplification (présence d'inhibiteur, amplification, témoin négatif, ...)
9. **Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations**
Sans objet
10. **Réalisation de l'acte soumise à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.**
La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.
11. **Remarque**
Sans Objet

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé actuel de la NABM : Recherche d'ADN ou d'ARN de *Chlamydia trachomatis* par hybridation moléculaire sans amplification génique (endocol, urètre, conjonctive). Une seule cotation par patient.

Classement NABM : 16-01

Code : 5256

Date de l'avis : 21 juillet 2010

Le **service attendu** de la biologie moléculaire sans amplification est considéré **insuffisant**. Par conséquent, **l'avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **défavorable**.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé actuel de la NABM :

Chlamydia trachomatis - Recherche par culture, l'identification des inclusions intracellulaires utilisant obligatoirement des anticorps monoclonaux. Une seule cotation par patient.

Classement NABM : 6-03

Code : 5255

Date de l'avis : 21 juillet 2010

Le **service attendu** de la culture est considéré **insuffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **défavorable**.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé actuel de la NABM :

Chlamydia trachomatis - Recherche directe isolée et exclusive par méthode immunologique (quel que soit le nombre d'antigènes). Une seule cotation par patient.

Classement NABM : 6-03

Code : 5254

Date de l'avis : 21 juillet 2010

Le **service attendu** de la recherche directe par méthode immunologique est considéré **insuffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **défavorable**.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Libellé actuel de la NABM : Sérologie bactérienne *Chlamydia trachomatis* (IgG et, en cas de positivité, IgA ou IgM). Sur prescription explicite.

Classement NABM : 7-04 *Code :* 1307

Date de l'avis : 21 juillet 2010

Le **service attendu** de la sérologie est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est **favorable**, avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

Suspicion d'infections hautes à *C. trachomatis*
Suspicion de pneumopathie atypique du nourrisson

2. Gravité de la pathologie

Infections hautes à *C. trachomatis* : forme compliquée de l'infection avec séquelles
Pneumopathie atypique du nourrisson : gravité variable de pauci symptomatique à grave

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Diagnostic biologique

4. Place dans la stratégie diagnostique

Examen à réaliser en deuxième intention

5. Amélioration du service attendu

Modérée (III)

6. Population cible

Non déterminée car prévalence et incidence de l'infection non connues

7. Modalités de mise en œuvre

Modalités habituelles des techniques sérologiques

8. Exigences de qualité et de sécurité

Exigences habituelles des techniques sérologiques

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Sans objet

10. Réalisation de l'acte soumise à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

Pour la pneumopathie atypique du nourrisson, seules les IgM sont à rechercher.

ANNEXES

I. METHODE DE TRAVAIL PROPOSEE AUX GROUPES D'EXPERTS NOMMES PAR LA CHAP DE BIOLOGIE

OBJECTIF

Il s'agit :

- d'introduire dans la NABM des techniques non encore inscrites (biologie moléculaire essentiellement) ;
- de supprimer des techniques inscrites mais obsolètes ;

pour définir une stratégie diagnostique et thérapeutique, sans changement majeur ni dans la finalité diagnostique ni dans la prise en charge médicale du patient.

Pour chaque type situation, il s'agira de définir, autant que possible, un arbre de décision (logigramme) fondé sur les renseignements nécessaires au biologiste pour mener à bien le diagnostic biologique.

METHODE DE TRAVAIL

1) Actes inscrits à la NABM

- 1.1. En conformité avec les connaissances cliniques et biologiques, il s'agit de préciser ce qui doit être maintenu, modifié, restreint ou supprimé.
- 1.2. L'argumentaire à l'origine des propositions du groupe de travail doit se fonder sur les données de la littérature.

2) Actes non inscrits à la NABM

- 2.1. Concerne les actes non inscrits mais déjà pratiqués par plusieurs laboratoires (recul suffisant, données de la littérature) ; il s'agit d'argumenter l'inscription de ces actes.
- 2.2. Ne concerne pas les actes trop novateurs pour lesquels la communauté médicale et biologique a peu de retour d'expérience.
- 2.3. L'argumentaire à l'origine des propositions du groupe de travail doit se fonder sur les données de la littérature.

3) Constitution d'un dossier d'inscription/modification/suppression d'un acte à la NABM - Données à fournir

- 3.1. Pathologie ou acte concerné
Acte à visée diagnostique, de dépistage, de suivi (traitement, épidémiologique, par exemple).
Population cible (en prévision du nombre d'actes)
- 3.2. Année d'introduction à la NABM (en cas de suppression)

- 3.3. Chiffres d'activité :
- en cas de suppression, voir les données CNAM
 - en cas d'inscription : données des laboratoires, des collégiales, des patients, littérature
- 3.4. Performances des actes anciens et nouveaux
Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négative et positive
- 3.5. Méthodes analytiques
- Conditions de prélèvement des patients
 - Méthodes analytiques à employer et à ne pas employer
 - Critères : praticabilité, rapidité, simplicité, matériel requis, compétence du personnel, niveau de sécurité, par exemple.
 - Existence de DMDIV de qualité reconnue
 - Pour les techniques à supprimer, quelles sont les techniques de substitution

Remarques

- Si plusieurs techniques : positionnement des unes par rapport aux autres : arbre de décision / logigramme en fonction de la place dans la prise en charge du patient
 - Recommandations sur la réalisation : pré-analytique (renseignements cliniques, ...), analytique (type de techniques, nécessité de témoin positif d'ADN, ...) et post-analytique
- 3.6. Interprétation et rédaction du résultat
- 3.7. Références
- bibliographie nationale et internationale parue dans les journaux à comité de lecture
 - rapports des agences (AFSSAPS, HAS, par exemple)
 - position des sociétés savantes (Société Française de Microbiologie, SPILF, par exemple)

II. COMPOSITION DU GROUPE D'EXPERTS CHARGE DE PROPOSER LES MODIFICATIONS DE LA NABM EN INFECTIOLOGIE

- Monsieur le Pr René COURCOL, rapporteur du groupe, Pôle de Microbiologie, CHRU de Lille
- Madame le Dr Bertille de BARBEYRAC, Laboratoire de bactériologie, CHU de Bordeaux
- Madame le Dr Anne BIANCHI, Laboratoire départemental, Bondy
- Monsieur le Dr Patrice BLOUIN, LABM Savarit-Blouin, Bayonne
- Monsieur le Pr Jacques IZOPET, Laboratoire de virologie, CHU de Toulouse
- Monsieur le Pr Benoit JAULHAC, Service de bactériologie, CHU de Strasbourg
- Monsieur le Dr Patrice LAUDAT, LABM R. Arnaud, Tours
- Monsieur le Dr Michel MIEGEVILLE, CHU de Nantes

- Madame le Dr Béatrice PANGON, Département de biologie, CH de Versailles
- Madame le Pr Hélène PEIGUE-LAFEUILLE, Service de virologie, CHU de Clermont Ferrand
- Madame le Dr Patricia ROUX, Service de Parasitologie, CHU de Saint Antoine
- Monsieur le Dr Jacques THIERRY, LABM Charcot, Lyon

III. ARGUMENTAIRE DU GROUPE D'EXPERTS : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS – JUIN 2009

III.1 L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS

C. trachomatis est le premier agent responsable d'infection sexuellement transmissible (IST) d'origine bactérienne [1]. Les infections à *C. trachomatis* posent des problèmes de santé publique par leur fréquence et leurs complications.

Volontiers asymptomatiques, les IST à *C. trachomatis* doivent être dépistées pour éviter les complications comme la stérilité et la grossesse extra-utérine.

III.1.1 Modes de transmission et manifestations cliniques selon les souches

C. trachomatis a pour hôte exclusif l'homme et la transmission se fait soit :

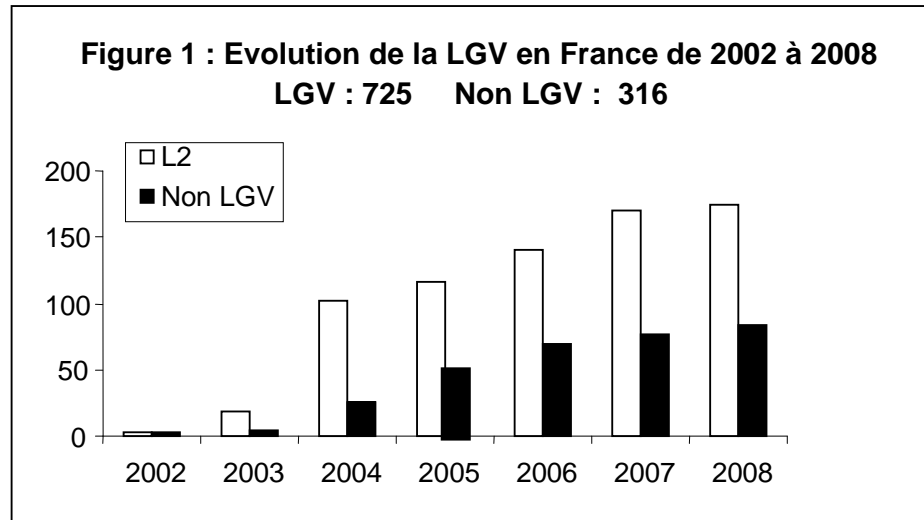
- horizontalement : par les relations sexuelles, essentiellement ;
- verticalement : cas du nouveau-né infecté par sa mère lors de l'accouchement.

Les souches de *C. trachomatis* sont réparties en 19 sérovars impliqués dans des tableaux cliniques différents :

- Sérovars A-C : responsables du trachome (Afrique –Asie –Amérique du Sud) ;
- Sérovars D-K : souches oculo-génitales :
 - chez l'homme : urétrite subaiguë, le plus souvent,
 - chez la femme : cervicite – urétrite,
 - chez le nouveau-né : conjonctivite, rhinopharyngite.

Les Sérovars L sont responsables de la lymphogranulomatose vénérienne (LGV), qui a ré-émergé, en France et dans d'autres pays européens, en 2003, dans sa forme rectale. La LGV se rencontre exclusivement chez les homosexuels. Le nombre de cas de LGV en 2008 est de 174. Elle est en progression constante par rapport à 2007 (170 cas), à 2006 (140 cas), 2005 (117 cas), 2004 (102 cas) et 2002-2003 (22 cas). **Au total, le nombre de cas de LGV s'élève à 725 cas sur les années investiguées dont 511 viennent de Paris (92,7 %) et 40 de province (voir Figure 1).**

Toutes les rectites ne sont pas dues à des sérovars L mais aussi à des sérovars oculo-génitaux (54 cas identifiés par le CNR en 2005, 70 cas en 2006, 76 cas en 2007 et 83 cas en 2008).



III.1.2 Les complications de l'infection à *C. trachomatis*

En l'absence de diagnostic et donc de traitement, l'infection à *C. trachomatis* continue à évoluer à bas bruit et entraîne des complications :

- chez l'homme : épididymite, prostatite ;
- chez la femme :
 - salpingite, endométrite, grossesse extra-utérine, stérilité tubaire ;
 - périhépatites ;
- dans les 2 sexes : Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (urétrite + signes oculaires + signes articulaires) ;
- chez le nouveau-né : pneumopathie ;
- complications de la LGV : atteinte ganglionnaire, rectite chronique avec risque de sclérose.

L'infection à *C. trachomatis* est un facteur facilitant la co-infection par le virus HIV.

III.1.3 Epidémiologie

L'incidence des infections génitales est variable selon les populations, l'activité sexuelle et l'âge.

Les facteurs de risque de l'acquisition d'une infection à *C. trachomatis* incluent l'âge – la prévalence est maximale chez les femmes de 18-24 ans et les hommes de 25-30 ans -, la multiplicité des partenaires sexuels, un nouveau partenaire, la non utilisation de préservatifs.

En France, l'incidence dans la population générale des infections à *C. trachomatis* est de 1,5 % et de 3 % dans la tranche d'âge de 18 à 24 ans [2].

Les prévalences de l'infection à *C. trachomatis* varient en fonction des populations étudiées. La prévalence est de 6 à 11 % dans les structures à vocation de dépistage (CDAG, Planning familial), ce qui est proche de la médiane de 8 % rapportée dans une revue des études réalisées au Royaume-Uni [8].

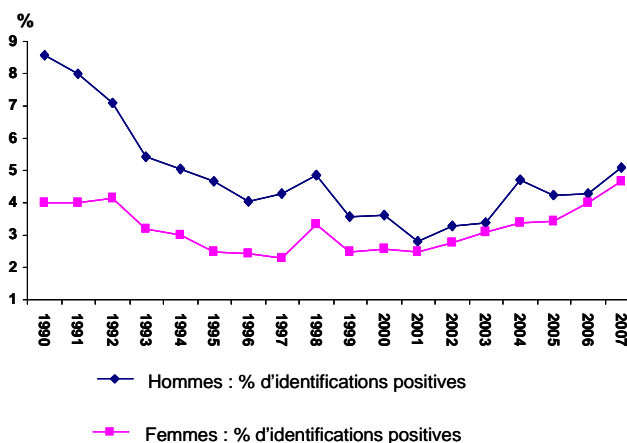
Par exemple, **dans les Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG)**, les prévalences sont élevées ; les chiffres en 2008 du CDAG de Seine Saint-Denis sont, chez la femme asymptomatique de moins de 25 ans de 18 %, de 25-29ans de 10 %, de plus de 30 ans de 6,6 %.

A Bordeaux, chez la femme asymptomatique de moins de 18 ans, 16,7 %, de 18-19 ans, 7,1 % et de 20-24 ans 10,7 %.

Chez les étudiants sexuellement actifs convoqués pour leur visite médicale obligatoire des Universités de Paris 5, Paris 10 et Bordeaux, la prévalence est comprise entre 1 et 3 % [9-11].

La surveillance de l'évolution des infections urogénitales à *C. trachomatis* est réalisée, en France, par un réseau de laboratoires volontaires dénommé « RENACHLA ». **Les chiffres du réseau RENACHLA** sont de l'ordre de 4 %, plus élevés dans les dispensaires antivénériens (10 à 20 %) [3] (voir Figure 2).

Figure 2 : Taux de dépistages positifs à *C. trachomatis* selon le sexe (RENACHLA, 1990–2007)



III.1.4 Contextes cliniques de recherche de *C. trachomatis*

La recherche de *C. trachomatis* s'inscrit dans le cadre:

- du diagnostic étiologique d'une infection génitale symptomatique, haute ou basse, chez l'homme ou la femme, ou d'une rectite ;
- du diagnostic étiologique d'une conjonctivite ou d'une pneumopathie néonatale ;

- du dépistage de l'infection génitale asymptomatique chez l'homme ou la femme dans les circonstances suivantes :
 - dépistage systématique chez les jeunes filles mineures consultant au CPEF (Loi Calmat, 1990),
 - dépistage chez les jeunes filles de moins de 25 ans et les hommes de moins de 30 ans dans les lieux visités par les personnes à risque (Centres d'Information et de Dépistage des Infections Sexuelles [CIDIS], CDAG, Centres de Planification Familiale [CPEF], centres d'orthogénie). (ANAES, 2003) [4] ;
 - bilan d'hypofertilité.
- du diagnostic étiologique des arthrites réactionnelles (syndrome de Reiter) ;
- du suivi d'efficacité thérapeutique.

Les principales stratégies thérapeutiques sont :

- le traitement antibiotique minute (dose unique) repose sur la prise de macrolides (azithromycine) ;
- le traitement court (7 jours) avec une cycline ;
- si le tableau clinique implique un traitement long (21 jours), les cyclines seront privilégiées (doxycycline).

III.2 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A *C. TRACHOMATIS*

Les tests de détection de *C. trachomatis* peuvent être classés en deux groupes :

- ceux permettant un diagnostic direct (biologie moléculaire, recherche d'antigènes, culture cellulaire) ;
- ceux permettant un diagnostic indirect (recherche d'anticorps).

La prescription des examens biologiques doit être accompagnée de renseignements cliniques suffisants permettant de justifier la nature et la qualité des prélèvements réalisés et le choix des méthodes de diagnostic à mettre en œuvre.

III.2.1 Diagnostic direct

III.2.1.1 Nature des prélèvements

	Contexte symptomatique	Contexte asymptomatique	Commentaires
chez la femme	* écouvillonnage de l'endocol, l'urètre, prélèvement vulvo-vaginal * prélèvements per-coelioscopie (liquide péritonéal ; liquide de Douglas, biopsie de tissus)	* 1 ^{er} jet d'urine * auto prélèvement vulvo vaginal	chez la femme, <u>dans le cadre d'une infection génitale vue en consultation gynécologique</u> , le meilleur prélèvement est celui du col (en association avec celui de l'urètre ou le vagin pour augmenter les chances de diagnostic). Chez la femme asymptomatique, l'auto-prélèvement vaginal est non seulement très bien accepté aussi bien en médecine préventive qu'en CPEF mais encore il détecte [9] mieux l'infection à <i>C. trachomatis</i> que le premier jet d'urine, ce qui confirme les résultats d'autres études [12-14]. L'écouvillon est envoyé sec dans son étui au laboratoire d'analyse ce qui facilite son transport.
chez l'homme	* écouvillonnage de l'urètre * 1 ^{er} jet d'urine * sperme	1 ^{er} jet d'urine	
chez l'homme et la femme	ulcération génitale, anus (biopsie rectale), gorge, conjonctive, liquide articulaire.	anus, gorge	<u>en cas de suspicion de rapport anal et/ou pharyngé</u> , il est important d'explorer ces deux sites par un écouvillonnage anal et/ou pharyngé. l'écouvillonnage pharyngé peut se faire au cours de l'examen clinique de la gorge par le médecin ou par une infirmière. <i>A l'heure actuelle, on manque de données de sensibilité sur l'auto-prélèvement par gargarisme : ce mode de prélèvement n'est pas à retenir actuellement.</i> quant au prélèvement anal , si le patient est asymptomatique, le prélèvement peut être réalisé par lui-même ou au cours d'une anoscopie. En cas de symptomatologie à type d'écoulement, on peut recueillir l'écoulement mais l'observation de tels symptômes doit amener le patient à consulter un proctologue qui pourra réaliser des

			prélèvements plus profonds (biopsie rectale, par exemple) au cours d'une rectoscopie [15].
chez le nouveau-né	écouvillonnage de la conjonctive, de la gorge, sécrétions bronchiques		

Recommandation sur la nature du prélèvement à pratiquer :

Chez la femme symptomatique vue en consultation gynécologique, le meilleur prélèvement est celui du col (en association avec celui de l'urètre ou vagin pour augmenter les chances de diagnostic).

Chez la femme asymptomatique vue dans le cadre du dépistage, demander un auto-prélèvement vulvo-vaginal (meilleure sensibilité, reproductibilité, moindre présence d'inhibiteurs).

Chez l'homme, dans un contexte symptomatique ou de dépistage : 1er jet d'urine

Il faut rappeler que l'urine doit ramener des cellules infectées, d'origine urétrale chez l'homme et endocervicale chez la femme : il s'agit d'un 1er jet d'urine de 10 ml environ prélevé après 2 h de continence, susceptible d'être contaminé par les leucorrhées vaginales chez la femme.

III.2.1.2 Méthodes de diagnostic

III.2.1.3 Techniques de détection en biologie moléculaire avec amplification génique

Les tests de biologie moléculaire avec amplification génique ont nettement amélioré la qualité des résultats en termes de sensibilité et de spécificité et doivent remplacer toutes les autres techniques [17].

La réalisation de ces tests exige le respect de précautions techniques en intégrant un dépistage de contamination, un dépistage d'inhibiteurs et un contrôle de sensibilité du test.

Le compte-rendu doit mentionner le niveau de sensibilité de la technique, le nom de la marque des réactifs.

Ces tests de biologie moléculaire constituent un outil de détection intéressant sur les échantillons pour lesquels la culture et les tests antigéniques sont en défaut, comme les écouvillons vaginaux, anaux, pharyngés et conjonctivaux, tous les liquides biologiques, le sperme et les tissus.

Depuis l'utilisation des tests d'amplification, l'augmentation significative de la sensibilité a permis une augmentation de 30 à 50 % du nombre d'échantillons positifs. La sensibilité est supérieure à 95 % ce qui permet leur utilisation dans des échantillons pauci-microbiens comme l'urine ou l'auto-prélèvement vaginal et dans des populations asymptomatiques. L'extraction des acides nucléiques est l'étape limitante et devrait être contrôlée par ajout d'un contrôle d'extraction dans l'échantillon.

La sonde d'hybridation sans amplification a été le premier test moléculaire disponible, largement utilisé avant l'arrivée des tests moléculaires avec amplification ; ses performances sont celles d'un test Elisa. Il n'est pas recommandé pour les prélèvements non invasifs (urine, auto-écouvillonnage).

Au total, la détection en biologie moléculaire avec amplification génique est recommandée pour le diagnostic de *C. trachomatis*, dans l'ensemble des situations cliniques nécessitant une recherche de cette bactérie.

III.2.1.4 Tests de détection des antigènes

III.2.1.4.1 *Technique d'immunofluorescence directe sur frottis*

La bactérie est visualisée directement sur le frottis après marquage par un anticorps monoclonal fluorescent. La lecture au microscope à fluorescence est subjective et laborieuse.

III.2.1.4.2 *Techniques ELISA*

Du fait de l'automatisation, les tests ELISA sont plus reproductibles mais leur sensibilité est de l'ordre de 80 %, leur spécificité □ 95 % et leur utilisation est limitée à certains prélèvements (col, urine masculine pour certains kits).

III.2.1.4.3 *Techniques sur membrane*

Les tests chromatographiques sur membrane sont des tests unitaires faciles d'utilisation, de sensibilité variable. Leur utilisation est limitée au prélèvement endocervical. http://www.cliawaived.com/web/Chlamydia_Test.htm.

Au total, ces trois techniques de détection des antigènes ne sont pas à retenir dans les explorations biologiques à réaliser actuellement pour rechercher *C. trachomatis*.

III.2.1.5 Culture cellulaire

La culture cellulaire, dite méthode de référence, a une spécificité de 100 % mais une sensibilité extrêmement variable d'un laboratoire à un autre en raison de l'impossibilité de standardiser toutes les étapes [16]. Elle est dans les meilleurs cas de 80 à 90 % mais elle peut aussi être inférieure à 50 %.

Les prélèvements effectués par écouvillonnage des muqueuses (génitales, pharyngés, conjonctivales) déposés en milieu de transport permettant de garder la souche viable sont les plus adaptés à la culture cellulaire.

Certains prélèvements se révèlent inadéquats pour la culture comme le sperme, les urines et souvent les liquides péritonéaux et articulaires. Elle est de plus en plus délaissée au profit de techniques plus sensibles, notamment la biologie moléculaire. Elle n'a actuellement plus sa place dans les explorations courantes de recherche de *C. trachomatis* chez un patient.

III.2.2 *Diagnostic indirect*

Il consiste en la mise en évidence des anticorps circulants et n'a d'intérêt que dans certaines circonstances cliniques.

Seules les techniques utilisant des peptides recombinants de la protéine majeure de la membrane externe (MOMP ou *major outer membrane protein*) de *C. trachomatis* sont spécifiques de cette espèce et sont à recommander.

Elles doivent remplacer la technique de micro-immunofluorescence indirecte (MIF) qui est de lecture difficile et non spécifique de *Chlamydia trachomatis*.

Les techniques immuno-enzymatiques ont l'avantage d'être plus spécifiques, rapides, automatisées et de lecture objective. Cependant l'appréciation quantitative n'est pas bien codifiée.

Les trousseaux disponibles sur le marché permettent la recherche des anticorps de type IgG, IgA, IgM mais seuls les anticorps IgG chez l'adulte et IgM chez le nouveau-né et le nourrisson ont un intérêt diagnostique.

D'une manière générale, la recherche d'anticorps anti-*C. trachomatis* n'a pas la même valeur diagnostique que la mise en évidence de la bactérie [18, 19]. En raison de la persistance des anticorps des mois, voire des années, après l'infection, il est souvent difficile de distinguer une cicatrice sérologique d'une réelle infection en évolution.

Dans les infections génitales basses, le sérodiagnostic est sans intérêt car l'infection restant superficielle, le taux d'anticorps est faible et souvent non détectable.

En revanche, **dans les infections profondes** à *C. trachomatis*, le sérodiagnostic prend tout son intérêt étant donné l'accessibilité difficile du site infectieux chez l'homme comme chez la femme.

Un taux élevé d'IgG ou d'Ig totales ($> 1/64$) est significatif d'une infection passée ou en cours. Il a été proposé d'utiliser les IgA sériques comme marqueur d'infection évolutive sachant que ces anticorps sont de courte durée de vie. La réalité semble plus complexe et l'interprétation des IgA reste spéculative. En effet, l'étude des profils sérologiques des personnes dont l'infection est documentée par PCR montre que l'absence d'IgA sérique n'est pas un marqueur de guérison, ni la présence d'IgA un marqueur d'infection récente.

Après une infection à *C. trachomatis*, les anticorps IgG persistent à un taux élevé pendant plusieurs mois et la sérologie ne permet pas de surveiller l'évolution de la maladie [20].

La recherche des IgM reste utile chez le nouveau-né dans le cadre du diagnostic d'une pneumopathie tardive entre 3 semaines et 3 mois de vie.

En résumé :

L'apport diagnostique de la recherche d'anticorps circulants est contributif ou non selon la classe d'immunoglobulines retrouvée :

- IgA : la présence ou non d'IgA n'est pas une aide au diagnostic car les IgA ne permettent pas de dater l'infection,
- IgG : marquent une infection ancienne ou en cours,
- IgM : témoignent d'une infection récente chez le nouveau-né et l'enfant.

Aussi, le sérodiagnostic doit être réservé chez l'homme et la femme :

- au diagnostic des infections hautes ;
- au diagnostic étiologique d'une ulcération génitale ou d'une rectite évoquant une lymphogranulomatose vénérienne. Chez un homme, des taux sérologiques très élevés doivent faire évoquer le diagnostic ;
- au bilan d'hypofertilité du couple : l'absence d'anticorps exclut l'hypothèse tubaire comme cause de l'infertilité. Le sérodiagnostic n'a pas sa place dans le suivi d'un programme de fécondation in vitro car le taux de succès d'une grossesse est indépendant de la présence ou non d'anticorps ;
- au diagnostic d'une arthrite réactionnelle ou d'un syndrome de Reiter ;
- à la recherche des IgM chez le nouveau-né et le nourrisson.

III.2.3 Avantages – Inconvénients – Limites des tests diagnostics disponibles

Méthodes	Prélèvements	Temps	Avantages	Limites
Culture cellulaire				
	écouvillon avec milieu de transport	72 h	spécificité, souche	sensibilité variable
Détection antigénique				
IFD	tous	45 min	simple, test unitaire	sensibilité variable (50-100 %) selon l'opérateur, lecture subjective
ELISA	col, urine masculine	4 h	automatisation, coût	sensibilité 75-80 % faible spécificité ≤ 95%, d'où la nécessité de faire un test de confirmation
test sur membrane	col, urine masculine	30 min	test unitaire pour le col	sensibilité variable (10-80 %) spécificité ≤ 95 %
Détection par biologie moléculaire				
amplification génique	tous	2 h – 4 h	sensibilité >95% spécificité >99%	risque de contamination; les limites de la technique sont celles des techniques de biologie moléculaire
sonde	col, urine masculine	2 h	réalisation aisée	sensibilité 75-80 %
Détection des anticorps circulants				
ELISA		4 h	automatisation	Quantitatif, non codifié spécifique de <i>C. trachomatis</i> si peptide MOMP
MIF				lecture subjective, non spécifique de <i>C. trachomatis</i>

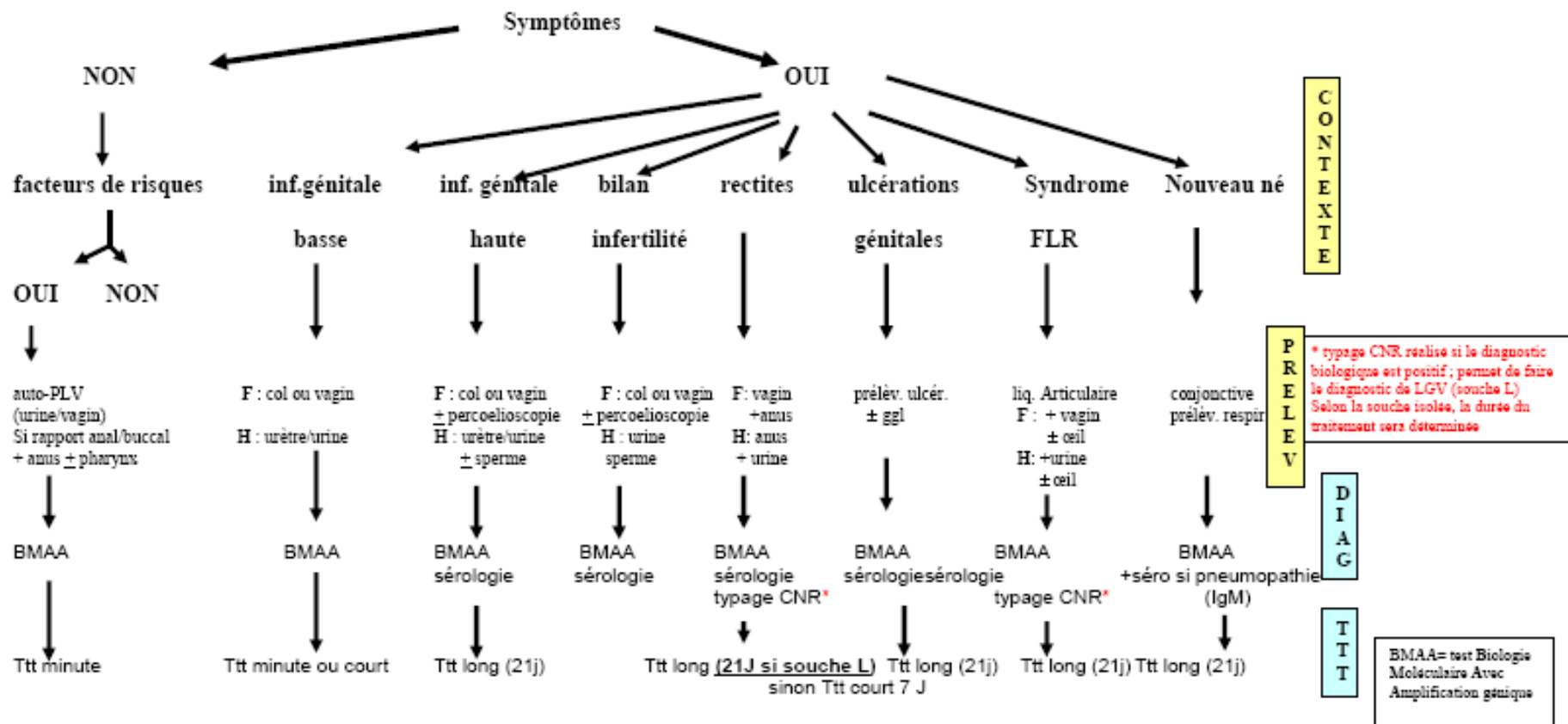
Stratégie recommandée :

- **diagnostic direct** : tests de biologie moléculaire **avec** amplification génique
- **diagnostic indirect** : tests immuno-enzymatiques (IgG, IgM)

En conclusion :

- **Le diagnostic direct d'une infection à *Chlamydia trachomatis* ne repose plus sur la culture.**
- **La technique de micro-immunofluorescence indirecte (MIF) n'est plus à utiliser pour le diagnostic indirect.**
- **Les techniques de biologie moléculaire utilisées doivent obligatoirement inclure une amplification génique in vitro.**
- **Le sérodiagnostic est à réserver à des indications précises.**
- **Le diagnostic biologique devient majoritairement moléculaire.**

III.3 CONCLUSIONS DU GROUPE D'EXPERTS SUR LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A *C. TRACHOMATIS*²



5 semaines après la fin du traitement, test en BMAA sur prélèvement non invasif

² Dans ce schéma, le groupe d'experts a utilisé l'abréviation BMAA (biologie moléculaire avec amplification génique), qui est un synonyme de TAAN (technique d'amplification des acides nucléiques) employé dans ce document et dans les autres documents de la HAS.

III.4 PROPOSITIONS DU GROUPE D'EXPERTS POUR LA REVISION DE LA NOMENCLATURE APPLICABLE AU DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A *C. TRACHOMATIS*

III.4.1 Techniques figurant actuellement à la NABM

Tests directs	Libellé actuel
Acte 5254	Recherche directe par méthode immunologique (quel que soit le nombre d'antigènes)
Acte 5255	Recherche par culture, l'identification des inclusions intra-cellulaires utilisant obligatoirement des anticorps monoclonaux
Acte 5256	Recherche d'ADN ou ARN par hybridation moléculaire sans amplification génique (endocol, urètre, conjonctive) <i>1 seule cotation / patient</i>
Acte 5257	Recherche d'ADN ou ARN par hybridation moléculaire avec amplification génique (urines, sperme, liquide ponction, sécrétions broncho pharyngées, péritoine, conjonctive) <i>1 seule cotation / patient</i>
Tests indirects (sérologie)	
Acte 1307	Sérodiagnostic des infections uro-génitales à <i>C. trachomatis</i> (IgG et, en cas de positivité IgA ou IgM)

Ces libellés sont spécifiques de *C. trachomatis*.

III.4.2 Propositions de révision

Tests directs			
	Libellé actuel	Proposition	Commentaires des experts
Acte 5254	Recherche directe par méthode immunologique (quel que soit le nombre d'antigènes)	SUPPRESSION	Sensibilité < ou = 80% suivant les tests Non adaptée à tous les pvts
Acte 5255	Recherche par culture, l'identification des inclusions intracellulaires utilisant obligatoirement des anticorps monoclonaux	SUPPRESSION	Technique inadaptée à certains prélèvements (sperme, urines, liquides péritonéaux et articulaires) Sensibilité médiocre, peut être < 50%
Acte 5256	Recherche d'ADN ou ARN par hybridation moléculaire sans amplification génique (endocol, urètre, conjonctive)	SUPPRESSION	Sensibilité ≤ 80 % suivant les tests Non adaptée à tous les prélèvements
Acte 5257	Recherche d'ADN ou d'ARN par hybridation moléculaire avec amplification génique (urines, sperme, liquide ponction, sécrétions broncho-pharyngées, péritoine, conjonctive)	A MODIFIER	Recherche d'ADN ou d'ARN par amplification génique <i>in vitro</i> sur tout type d'échantillons à partir de sites possiblement infectés. 1 seul site est à analyser par patient, sauf: <ul style="list-style-type: none"> - selon le comportement sexuel : en cas de suspicion de rapport sexuel anal et/ou pharyngé : rechercher <i>C. trachomatis</i> dans les 2 ou 3 sites: association prélèvements génital et rectal et/ou pharyngé ; - si la symptomatologie clinique fait évoquer un Syndrome de Fiessinger Leroy Reiter: rechercher <i>C. trachomatis</i> dans 2 ou 3 sites : génital, conjonctival, articulaire ; - dans l'exploration d'une infection haute, on doit rechercher la bactérie au niveau du col, et/ou du haut appareil génital (l'endomètre, liquide de Douglas, biopsie des trompes, par exemple) :1 ou 2 sites - dans l'exploration d'une épididymite d'une prostatite, d'une infertilité d'origine masculine: rechercher la bactérie dans le 1er jet d'urine et dans le sperme

			Dans la LGV , rechercher <i>C.trachomatis</i> dans le ganglion satellite et les éventuelles ulcérations.
Tests indirects (sérologie)			
Acte 1307	Infections uro-génitales à <i>C. trachomatis</i> (IgG et, en cas de positivité, IgA ou IgM).	A MODIFIER	Modification de l'acte 1307 : supprimer la recherche des IgA. Préciser la technique utilisant des antigènes spécifiques de l'espèce <i>C. trachomatis</i> (protéine majeure de la membrane externe : MOMP) Sur prescription justifiant la demande en se rapportant aux indications mentionnés plus haut. Pour les IgM, l'indication est limitée à la pneumopathie du nouveau-né.

III.5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE L'ARGUMENTAIRE DU GROUPE D'EXPERTS

1. Warszawski J. Dépistage systématique des infections à *Chlamydia trachomatis* : il est temps d'agir. Bull. Epidémiol. Hebd. 2006; 37-38:275-276.
2. Goulet V, Warszawski, J., Barbeyrac de, B., Raherison, S., Beltzer, N., Bozon, M., CSF Group. Prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infection in France in the national population based survey CSF. In: Sixth Meeting of the European Society for Chlamydia Research, 1-4 July, 2008. Aarhus, Denmark, 2008.
3. Goulet V, Laurent E. Les infections à *Chlamydia trachomatis* en France en 2002, données du réseau Rénachla. Bull. Epidémiol. Hebd. 2004; 40-41:194-195
4. ANAES. Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2003: <http://www.anaes.fr>
5. Bianchi A, Moegen de F, Creuzy MJ, Goureau R, Debonne E and Piet E. Dépistage des infections à *Chlamydia trachomatis* dans les Centres de planification familiale de Seine-Saint-Denis et intérêt de l'auto-prélèvement, France, 2005. Bull. Epidémiol. Hebd. 2006; 37-38:282-283.

6. Barbeyrac de B, Tilatti K, Raheison S, *et al.* Dépistage de l'infection à *Chlamydia trachomatis* dans un centre de planification familiale et un centre d'orthogénie, Bordeaux, France, 2005. Bull. Epidémiol. Hebd. 2006; 37-38:277-279.
7. Prudhomme M, Boucher J, Perriot Y, Feur Y and Leroux M. Prévalence des infections génitales basses à *Chlamydia trachomatis* chez les femmes consultant les centre de planification. Bull. Epidémiol. Hebd. 2006; 37-38:279-282.
8. Adams EJ, Charlett A, Edmunds WJ and Hughes G. *Chlamydia trachomatis* in the United Kingdom: a systematic review and analysis of prevalence studies. Sex. Transm. Infect. 2004; 80:354-362.
9. Barbeyrac de B, Raheison S, Bernabeu A, *et al.* Dépistage de l'infetion à *Chlamydia trachomatis* dans la population d'étudiantes des universités de Bordeaux, France, 2004. Bull. Epidémiol. Hebd. 2006; 37-38:288-290.
10. Doury B, Leurent B, Bianchi A, Rouvier J, Perufel A and Warszawski J. Prévalence de *Chlamydia trachomatis* chez des étudiants de l'Université Paris 5, France, 2003-2005. Bull. Epidémiol. Hebd. 2006; 37-38:284-285.
11. Boo N, Redin S, Goulet V, *et al.* Enquête de prévalence de l'infection urogénitale à *Chlamydia trachomatis* dans une population d'étudiantes de l'Université Paris 10, Nanterre, France, 2004-2005. Bull. Epidémiol. Hebd. 2006; 37-38:286-288.
12. Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, *et al.* Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for *Chlamydia trachomatis* and Neisseria gonorrhoeae: Results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. Sex. Transm. Dis. 2005; 32:725-728.
13. Schachter J, McCormack WM, Chernesky MA, *et al.* Vaginal swabs are appropriate specimens for diagnosis of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. J. Clin. Microbiol. 2003; 41:3784-3789.
14. Chernesky MA, Hook EW, Martin DH, *et al.* Women find it easy and prefer to collect their own vaginal swabs to diagnose *Chlamydia trachomatis* or Neisseria gonorrhoeae infections. Sex. Transm. Dis. 2005; 32:729-733.
15. 15. Benn PD, Rooney G, Carder C, *et al.* *Chlamydia trachomatis* and Neisseria gonorrhoeae infection and the sexual behaviour of men who have sex with men. Sex. Transm. Infect. 2007; 83:106-112.
16. Warford A, Chernesky, M., Peterson, E.M.,. Laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* Infections. In: Gleaves CA, ed. Cumitech 19A. Washington, D.C.: ASM Press, 1999.
17. Leber AL, Hall, G.S., LeBar, W.D. Nucleic Acid Amplification Tests for Detection of *Chlamydia trachomatis* and Neisseria gonorrhoeae. In: Sharp SE, ed. Cumitech 44. Washington, DC: ASM Press, 2006.
18. Barbeyrac de B, Obeniche F, Ratsima E, Labrouche S, Renaudin H and Bébéar C. Limites et perspectives du diagnostic sérologique à l'ère de l'amplification génique in vitro: infections génitales à *Chlamydia trachomatis* et infections respiratoires à *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*. Ann. Biol. Clin. 2006; 64:409-419.
19. Tuuminen T, Palomaki P and Paavonen J. The use of serologic tests for the diagnosis of chlamydial infections. J. Microbiol. Meth. 2000; 42:265-79..

20. Sérodiagnostic de *Chlamydia* (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*). In Rémic, Référentiel en microbiologie médicale de la Société Française de Microbiologie, chapitres 29, 38 et 43, Vivactis Plus, 2007.

IV. RECHERCHE DOCUMENTAIRE EFFECTUE POUR L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

1 - BASES DE DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le *tableau 12* présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 12. Stratégie de recherche dans la base de données Medline:

Type d'étude / sujet Termes utilisés	Période	Nombre de références
Diagnostic des infections à <i>Chlamydia trachomatis</i>		
Recommandations	01/2000 – 04/2010	23
Etape 1 (Chlamydia trachomatis OR Chlamydia Infections)/de OR chlamydia*/ti		
ET		
Etape 2 (Laboratory Techniques and Procedures! OR Genetic Techniques! OR Clinical Laboratory Techniques! OR Serology OR Microbiological Techniques! OR Bacteriological Techniques! OR Reagent Kits, Diagnostic!)/de OR (diagnos* OR test* OR detection OR detected OR Serologic* OR serodiagnosis OR sero diagnosis[TI] OR immunoassay[TI] OR MOMP[TI] OR major outer membrane protein*[TI] OR cHSP60 OR HSP60 OR heat shock protein* OR antigen* OR antibod* OR immunosorbent assay OR ELISA OR PCR OR polymerase chain reaction OR hybridization)ti		
ET		
Etape 3 health planning guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt OR (recommendation* OR guideline*)/ti		
Méta-analyses et revues systématiques	01/2000 – 04/2010	11
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 4 meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/pt OR (meta-analysis OR meta analysis OR metaanalysis OR systematic* review*)/ti		
Essais contrôlés randomisés	01/2000 – 04/2010	34
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 5 (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt O random*/ti		
Etudes de cohortes	01/2000 – 04/2010	132
Etape 1 ET Etape 2		
ET		
Etape 6 (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies)/de OR (cohort study OR cohort studies)/ti		

Autres essais cliniques, études comparatives, rétrospectives, études de cas contrôlés	01/2000 – 04/2010	265
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 7 (Clinical Trials as Topic OR Case-Control Studies OR Retrospective Studies)/de OR (Comparative Study OR Clinical Trial)/pt OR (clinical trial OR retrospective stud* OR comparative stud*)/ti		
Reuves	01/2000 – 04/2010	117
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 8 Review/pt OR review/ti		

Sensibilité des tests de diagnostic des infections à *Chlamydia trachomatis*

Autres types d'études	01/2000 – 04/2010	220
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 9 (Sensitivity and Specificity OR Quality Control OR Reference Standards OR Diagnostic Errors OR False Negative Reactions OR False Positive Reactions OR Observer Variation OR Reproducibility of Results OR Predictive Value of Tests OR Quality Assurance, Health Care OR Diagnosis, Differential)/de OR quality criter*/ti SAUF Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7 OR Etape 8		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type ; ! : explosion, le terme générique est considéré avec l'ensemble de ses termes spécifiques

2 – SITES CONSULTÉS

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Bibliothèque médicale Lemanissier
Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
Expertise collective INSERM
Société Française de Médecine Générale - SFMG

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
Alberta Medical Association
American College of Physicians - ACP
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
California Technology Assessment Forum - CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Canadian Medical Association Infobase
Canadian Task Force on Preventive Health Care
CDC Infection Control Guidelines
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Knowledge Summaries
Clinical Practice Guidelines Portal
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA

European Centre of Disease Prevention and Control
Euroscan
Eurosurveillance
Guideline Advisory Committee - GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
Guidelines International Network - GIN
Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
Horizon Scanning
Infectious Diseases Society of America
Institut de Veille Sanitaire
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Intute Health & Life Sciences - INTUTE
International Union against Sexually Transmitted Infections
Medical Services Advisory Committee - MSAC
Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee - HTAC
National Chlamydia Screening Programme
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Library for Health Guidelines Finder
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Société Française de Microbiologie
U.S. Preventive Services Task Force
Tripdatabase
Veterans Affairs Technology Assessment Program
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA

3 - VEILLE

En complément, une veille a été réalisée sur Medline sur la base des équations du tableau 12 jusqu'en *juin 2010*.

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Académie nationale de médecine, Bazex J. La recrudescence des infections sexuellement transmissibles. Paris: ANM; 2003. http://www.academie-medecine.fr/Upload/anciens/rapports_137_fichier_lie.rtf
2. de Barbeyrac B, Bebear C. Histoire naturelle des infections à *Chlamydia*. Physiopathologie des infections à *Chlamydia*: conséquences diagnostiques et thérapeutiques. Arch Pediatr 2005;12 Suppl 1:S26-S31.
3. de Barbeyrac B, Obeniche F, Ratsima E, Labrousche S, Moraté C, Renaudin H, et al. Limites et perspectives du diagnostic sérologique à l'ère de l'amplification génique *in vitro*: infections génitales à *Chlamydia trachomatis* et infections respiratoires à *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*. Ann Biol Clin 2006;64(5):409-19.
4. Dean D. *Chlamydia trachomatis* today: treatment, detection, immunogenetics and the need for a greater global understanding of chlamydial disease pathogenesis. Drugs Today 2009;45 Suppl B:25-31.
5. Observatoire des médicaments dmedit. Urétrite et cervicite aiguës purulentes avec écoulement purulent (*Nesseiria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*) 2007. <<http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Uretrite%20aigue%20conduite%20a%20tenir.pdf>>
6. Dupin N, Janier M, Bouscarat F, Milpied B, Vexiau-Robert D, Dupuis F, et al. Infection à *Chlamydia trachomatis*. Ann Dermatol Venereol 2006;133(8-9 Pt 2):2S13-4.
7. Gallay A, Clerc M, Kreplak G, Lemarchand N, Scieux C, Nassar N, et al. Un nombre de diagnostics de lymphogranulomatoses vénériennes rectales encore élevé en 2006 en France ? BEH 2008;(5-6):37-9.
8. Doury B, Leurent B, Bianchi A, Rouvier J, Perufel A, Warszawski J. Prévalence de *Chlamydia trachomatis* chez des étudiants de l'Université Paris 5, France, 2003-2005. BEH 2006;(37-38):284-5.
9. Bianchi A, de Moegen F, Creuzy MJ, Goureau R, Debonne E, Piet E. Dépistage des infections à *Chlamydia trachomatis* dans les Centres de planification familiale de Seine-Saint-Denis et intérêt de l'auto-prélèvement, France, 2005. BEH 2006;(37-38):282-3.
10. Marions L, Rotzen-Ostlund M, Grillner L, Edgardh K, Tiveljung-Lindell A, Wikstrom A, et al. High occurrence of a new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping diagnostic tests among STI clinic patients in Stockholm, Sweden. Sex Transm Dis 2008;35(1):61-4.

11. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France. Paris: ANAES; 2003. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267657/evaluation-du-depistage-des-infections-uro-genitales-basses-a-chlamydia-trachomatis-en-france-rapport
12. de Barbeyrac B, Raheison S, Cado S, Normandin F, Clerc M, Clairet V, et al. French situation concerning the Swedish *Chlamydia trachomatis* variant. Euro Surveill 2007;12(10):E11-E12.
13. Peeling RW, Wang SP, Grayston JT, Blasi F, Boman J, Clad A, et al. *Chlamydia pneumoniae* serology: interlaboratory variation in microimmunofluorescence assay results. J Infect Dis 2000;181 Suppl 3:S426-S429.
14. Tuuminen T, Palomäki P, Paavonen J. The use of serologic tests for the diagnosis of chlamydial infections. J Microbiol Methods 2000;42(3):265-79.
15. Närvänen A, Puolakkainen M, Hao W, Kino K, Suni J. Detection of antibodies to *Chlamydia trachomatis* with peptide-based species-specific enzyme immunoassay. Infect Dis Obstet Gynecol 1997;5(5):349-54.
16. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point. Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Saint-Denis: AFSSAPS; 2008. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/cbe108d870b0b9e38f3b40cdfd1d46.pdf
17. Bébéar CM, de Barbeyrac B, Pereyre S, Bébéar C. Mycoplasmes et chlamydiae : sensibilité et résistance aux antibiotiques. Rev Fr Lab 2007;(391):77-85.
18. de Barbeyrac B, Clerc M, Idrissi Y, Bébéar C, Scribans C, Goulet V. Typage et étude de la sensibilité des souches de *Chlamydia trachomatis* isolées en France, 1999-2001. BEH 2004;(40-41):196-7.
19. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis*. Paris: ANAES; 2003. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267662/place-des-techniques-de-biologie-moleculaire-dans-l-identification-des-infections-uro-genitales-basses-a-chlamydia-trachomatis-rapport
20. Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision. Techniques de biologie moléculaire pour l'identification des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* 2010. <http://www.etsad.fr/etsad/index_pdf.php?module=print&action=dmiPDF&p1=64&stid=disconnected&stdmiid=64&stdmi=Techniques%20de%20biologie%20moleculaire%20pour%20l%27identification%20des%20infections%20uro-g%27enitales%20basses%20E0%20chlamydia%20trachomatis>
21. Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision. Détection d'infections à *Chlamydia trachomatis* par test urinaire rapide 2010. <<http://www.etsad.fr/etsad/index.php?module=dmi&action=recap&p1=591&stid=278&stetab=Haute%20Autorit%27E9%20de%20Sant%27E9&stfonction=Autre&stdmiid=591&stdmi=D%27E9tection%20d%27infections%20E0%20chlamydia%20trachomatis%20par%20test%20urinaire%20rapide>>

22. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007;147(2):128-34. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf07/chlamydia/chlamydiars.pdf>
23. International Union against Sexually Transmitted Infections. 2009 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. IUSTI; 2009. http://www.iusti.org/regions/Europe/euro_nqu_0409.pdf
24. Adelaide Health Technology Assessment. Rapid urine test for *Chlamydia trachomatis*. Canberra: AHTA; 2009. [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/\\$File/PS%20Rapid%20urine%20test%20for%20Chlamydia%20trachomatis.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/$File/PS%20Rapid%20urine%20test%20for%20Chlamydia%20trachomatis.pdf)
25. British Association for Sexual Health and HIV. United Kingdom national guideline on the management of sexually transmitted infections and related conditions in children and young people (2009). London: BASHH; 2009. <http://www.bashh.org/documents/2275>
26. British Association for Sexual Health and HIV. FFPRHC and BASHH guidance (January 2006). The management of women of reproductive age attending non-genitourinary medicine settings complaining of vaginal discharge. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32(1):33-42. http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/326_VaginalDischargeGuidance.pdf
27. British Association for Sexual Health and HIV. Sexually transmitted infections: UK national screening and testing guidelines. London: BASHH; 2006. <http://www.bashh.org/documents/59/59.pdf>
28. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines. *MMWR* 2006;55(RR-11). <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5511.pdf>
29. Clinical Knowledge Summaries. Chlamydia: uncomplicated genital 2009. <http://www.cks.nhs.uk/chlamydia_uncomplicated_genital/view_whole_topic>
30. Health Care for the Homeless Clinicians' Network, Bharel M, Brammer S, Centrone W, Morrison S, Phillips C, *et al*. Adapting your practice. Treatment and recommendations for homeless patients with chlamydial or gonococcal infections. Nashville: NHCHC; 2008. <http://www.nhchc.org/Publications/STI123108.pdf>
31. Ministère de la Communauté française, Direction générale de la santé. Stratégies de contrôle de maladies transmissibles. Bruxelles: MCF; 2003. http://www.sante.cfwb.be/fileadmin/sites/dgs/upload/dgs_super_editor/dgs_editor/documents/Publications/vacc/guide.pdf
32. Low N, McCarthy A, Macleod J, Salisbury C, Campbell R, Roberts TE, *et al*. Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for genital chlamydial infection. *Health Technol Assess* 2007;11(8). <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1108.pdf>
33. Royal College of General Practitioners, Lazaro N. Sexually transmitted infections in primary care. London: RCGP; 2006. http://www.rcgp.org.uk/PDF/clinspec_STI_in_primary_care_NLazaro.pdf

34. Santé et Services Sociaux Québec. Guide québécois de dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang. Québec: SSSQ; 2006. <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobats/f/documentation/2005/05-317-03.pdf>
35. Société française de microbiologie. Rémic. Référentiel en microbiologie médicale (bactériologie et mycologie). Paris: SFM; 2007.
36. British Association for Sexual Health and HIV. Standards for the management of sexually transmitted infections (STIs). London: BASHH; 2010. <http://www.bashh.org/documents/2513>
37. British Association for Sexual Health and HIV. 2006 UK national guideline for the management of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. London: BASHH; 2006. <http://www.bashh.org/documents/61/61.pdf>
38. British Association for Sexual Health and HIV. *Chlamydia trachomatis* screening and testing guidelines. Draft guidelines. London: BASHH; 2010. <http://www.bashh.org/documents/2493>
39. International Union against Sexually Transmitted Infections. Draft European guideline (IUSTI/WHO) for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. IUSTI; 2008. http://www.iusti.org/regions/Europe/Draft_Euroguideline_chlamydial_infections0809.htm
40. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of genital *Chlamydia trachomatis* infection. Edinburgh: SIGN; 2009. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign109.pdf>
41. Agence de santé publique du Canada. Chlamydial infections. Ottawa: ASPC; 2008. http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/502_Chlamydia.pdf
42. Agence de santé publique du Canada. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections. Ottawa: ASPC; 2008. http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/Lab_Diagnosis_of_STIs.pdf
43. International Union against Sexually Transmitted Infections, European Office of the World Health Organization, Stary A. European guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS 2001;12 Suppl 3:30-3.
44. British Association for Sexual Health and HIV. 2007 UK national guideline on the management of non-gonococcal urethritis. London: BASHH; 2008. <http://www.bashh.org/documents/1955>
45. British Association for Sexual Health and HIV. 2001 National guideline for the management of epididymo-orchitis. London: BASHH; 2001. <http://www.bashh.org/documents/31/31.pdf>
46. Caumes E, Dupin N, Janier M, Chartier C, Viraben R, Bouscarat F, et al. Lymphogranulome vénérien (maladie de Nicolas-Favre). Ann Dermatol Venereol 2006;133(8-9 Pt 2):2S33-4.
47. Direction générale de la santé. Maladie de Nicolas-Favre ou lymphogranulomatose vénérienne. Anorectite à *Chlamydia trachomatis* 2004. <http://www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/nicolas_favre/sommaire.htm>

48. British Association for Sexual Health and HIV. 2006 National guideline for the management of lymphogranuloma venereum (LGV). London: BASHH; 2006. <http://www.bashh.org/documents/92/92.pdf>
49. International Union against Sexually Transmitted Infections. Draft 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of lymphogranuloma venereum. IUSTI; 2009. http://www.iusti.org/regions/europe/Draft_LGV_guideline.pdf
50. International Union against Sexually Transmitted Infections. 2007 European guideline (IUSTI/WHO) on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. IUSTI; 2007. <http://www.iusti.org/sti-information/pdf/proctitis-guideline-v7.pdf>
51. New York State Department of Health. Lymphogranuloma venereum (LGV). New York: NYSDH; 2007. <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2009/06/LYMPHOGRAN-.pdf>
52. Agence de santé publique du Canada. Lymphogranuloma venereum (LGV) au Canada : recommandations pour son diagnostic et son traitement. Protocole de surveillance accrue à l'échelle nationale. Ottawa: ASPC; 2005. http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/lgv/pdf/lgv-rdt_f.pdf
53. Verkooyen RP, Peeters MF, van Rijsoort-Vos JH, van der Meijden WI, Mouton JW. Sensitivity and specificity of three new commercially available *Chlamydia trachomatis* tests. Int J STD AIDS 2002;13 Suppl 2:23-5.
54. Weill FX, Le Hello S, Clerc M, Scribans C, de Barbeyrac B. Serological reactivity and bacterial genotypes in *Chlamydia trachomatis* urogenital infections in Guadeloupe, French West Indies. Sex Transm Infect 2010;86(2):101-5.
55. Morré SA, Munk C, Persson K, Krüger-Kjaer S, van Dijk R, Meijer CJ, et al. Comparison of three commercially available peptide-based immunoglobulin G (IgG) and IgA assays to microimmunofluorescence assay for detection of *Chlamydia trachomatis* antibodies. J Clin Microbiol 2002;40(2):584-7.
56. Forsbach-Birk V, Simnacher U, Pfrepper KI, Soutschek E, Kiselev AO, Lampe MF, et al. Identification and evaluation of a combination of chlamydial antigens to support the diagnosis of severe and invasive *Chlamydia trachomatis* infections. Clin Microbiol Infect 2009;16(8):1237-44.
57. Sönmez S, Sönmez E, Yasar L, Aydin F, Coskun A, Süt N. Can screening *Chlamydia trachomatis* by serological tests predict tubal damage in infertile patients? New Microbiol 2008;31(1):75-9.
58. Perquin DA, Beersma MF, de Craen AJ, Helmerhorst FM. The value of *Chlamydia trachomatis*-specific IgG antibody testing and hysterosalpingography for predicting tubal pathology and occurrence of pregnancy. Fertil Steril 2007;88(1):224-6.
59. Keltz MD, Gera PS, Moustakis M. Chlamydia serology screening in infertility patients. Fertil Steril 2006;85(3):752-4.
60. Tiitinen A, Surcel HM, Halttunen M, Birkelund S, Bloigu A, Christiansen G, et al. *Chlamydia trachomatis* and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility. Hum

- Reprod 2006;21(6):1533-8.
61. Dadamessi I, Eb F, Betsou F. Combined detection of *Chlamydia trachomatis*-specific antibodies against the 10 and 60-kDa heat shock proteins as a diagnostic tool for tubal factor infertility: Results from a case-control study in Cameroon. FEMS Immunol Med Microbiol 2005;45(1):31-5.
62. den Hartog JE, Land JA, Stassen FR, Kessels AG, Bruggeman CA. Serological markers of persistent *C. trachomatis* infections in women with tubal factor subfertility. Hum Reprod 2005;20(4):986-90.
63. Land JA, Gijzen AP, Kessels AG, Slobbe ME, Bruggeman CA. Performance of five serological chlamydia antibody tests in subfertile women. Hum Reprod 2003;18(12):2621-7.
64. Logan S, Gazvani R, McKenzie H, Templeton A, Bhattacharya S. Can history, ultrasound, or ELISA chlamydial antibodies, alone or in combination, predict tubal factor infertility in subfertile women? Hum Reprod 2003;18(11):2350-6.
65. Bax CJ, Mutsaers JA, Jansen CL, Trimbos JB, Dörr PJ, Oostvogel PM. Comparison of serological assays for detection of *Chlamydia trachomatis* antibodies in different groups of obstetrical and gynecological patients. Clin Diagn Lab Immunol 2003;10(1):174-6.
66. Mouton JW, Peeters MF, van Rijssort-Vos JH, Verkooyen RP. Tubal factor pathology caused by *Chlamydia trachomatis*: the role of serology. Int J STD AIDS 2002;13 Suppl 2:26-9.
67. Johnson NP, Taylor K, Nadgir AA, Chinn DJ, Taylor PJ. Can diagnostic laparoscopy be avoided in routine investigation for infertility? BJOG 2000;107(2):174-8.
68. Bas S, Muzzin P, Vischer TL. *Chlamydia trachomatis* serology: diagnostic value of outer membrane protein 2 compared with that of other antigens. J Clin Microbiol 2001;39(11):4082-5.
69. Wills GS, Horner PJ, Reynolds R, Johnson AM, Muir DA, Brown DW, et al. Pgp3 antibody enzyme-linked immunosorbent assay, a sensitive and specific assay for seroepidemiological analysis of *Chlamydia trachomatis* infection. Clin Vaccine Immunol 2009;16(6):835-43.