



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

[Tome 1]

FEVRIER 2003

SYNTHESE ET PERSPECTIVES

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

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

Epidémiologie

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

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

Physiopathologie

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

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

Symptomatologie

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

Chez la femme

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

Chez l'homme

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

Traitement

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

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

Tests biologiques

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

Biologie moléculaire

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

Performance de la biologie moléculaire

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

Contraintes et limites de la biologie moléculaire

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

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

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

Rapport coût/efficacité de la biologie moléculaire

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

Conclusion

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

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

GROUPE DE TRAVAIL

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

GROUPE DE LECTURE

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

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

RÉDACTEURS

L'analyse de la littérature clinique et la rédaction du rapport ont été réalisées par le Dr Roselyne DELAVEYNE, sous la direction du Dr Bertrand XERRI, responsable du service Évaluation des Technologies. L'analyse de la littérature technique (tests de détection des infections à *C.trachomatis*) a été effectuée par le Dr Agnès VITRY.

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

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

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