

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

DEFINITION

Chlamydia trachomatis (souches de sérotype D à K) est responsable d'infections urogénitales sexuellement transmissibles largement répandues, et d'infections néonatales. Chez la femme, cette infection peut passer inaperçue et le diagnostic peut être posé lors de la survenue de complications: salpingites avec risque de stérilité tubaire ou grossesses extra-utérines. La maladie de Nicolas-Favre ou lymphogranulomatose vénérienne (LGV) est due aux sérotypes L1, L2, L3. Elle est très répandue dans les régions tropicales et sporadiques dans les pays industrialisés.

La bactérie (genre *Chlamydia*, famille *Chlamydiaceae*) responsable de ces infections possède un cycle de multiplication intracellulaire obligatoire. Deux formes bactériennes participent au déroulement du cycle intracellulaire, les corps élémentaires (CE) infectieux et les corps réticulés (CR) non infectieux.

Si l'isolement sur cultures cellulaires de *Chlamydia trachomatis* reste la méthode de référence (réalisée dans des laboratoires référents), à l'heure actuelle, le diagnostic direct d'infection à *Chlamydia trachomatis* fait appel à la détection du génome de *Chlamydia trachomatis* directement sur les prélèvements urogénitaux ou tout autre site potentiellement infecté. Les techniques sérologiques constituent une approche diagnostique indirecte dont l'interprétation en pathologie urogénitale reste délicate et n'ont d'intérêt que dans certaines indications restreintes (précisées dans une modification de la NABM parue au JO du 05/10/11, cf *infra*).

CLINIQUE

Les formes cliniques sont souvent asymptomatiques et le retard au diagnostic peut entraîner des atteintes irréversibles, en particulier chez la femme (stérilité), et chroniques (manifestations articulaires).

■ Infections urogénitales

Chez l'homme, infections urogénitales basses : uréthrite subaiguë se manifestant par un écoulement non purulent associé parfois à des brûlures lors de la miction. Les formes asymptomatiques représentent environ 50 à 90 % des cas.

Chez la femme, infections urogénitales basses : cervicite avec leucorrhées blanchâtres, verdâtres, jaunes, mais peut être totalement asymptomatique dans environ 50 à 90 % des cas.

- **Chez l'adulte**, l'infection à *Chlamydia trachomatis* peut également atteindre les cellules épithéliales du rectum ou de la conjonctive (anorectite, conjonctivite). Le trachome est la forme la plus répandue dans les pays en voie de développement. Il s'agit d'une kérato-conjonctivite chronique d'origine immunitaire aboutissant à une cécité à terme. La transmission se fait par les mains sales, les poussières et les mouches.
- **Chez le nouveau-né** : l'infection à *Chlamydia trachomatis* est responsable de conjonctivite et de pharyngite et peut atteindre les cellules épithéliales du tractus respiratoire inférieur.

INDICATIONS

Elles ont été précisées au JO du 05/10/11 :

- **Indications des méthodes moléculaires d'amplification génique**
 - diagnostic étiologique et suivi d'efficacité thérapeutique d'une infection génitale symptomatique, haute ou basse, ou d'une rectite ;
 - diagnostic étiologique et suivi d'efficacité thérapeutique d'une conjonctivite ou d'une pneumopathie néonatale ;
 - dépistage des infections génitales asymptomatiques dans des conditions particulières (dépistage des personnes à risque, bilan d'hypofertilité, diagnostic étiologique et suivi d'efficacité des arthrites réactionnelles).
- **Indications de la sérologie *Chlamydia trachomatis***
 - Chez l'homme et la femme, recherche d'IgG en cas de :
 - suspicion d'infection haute ;
 - suspicion de lymphogranulomatose vénérienne (ulcération génitale, rectite) ;
 - bilan d'hypofertilité du couple ;
 - diagnostic d'une arthrite réactionnelle ou d'un syndrome de Fiessinger Leroy Reiter ;
 - Chez le nouveau-né ou le nourrisson (< 6 mois) : recherche des IgM spécifiques en cas de suspicion de pneumopathies atypique.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Les prélèvements urogénitaux : le prélèvement urétral masculin est réalisé par écouvillonnage profond et insistant de la muqueuse endo-urétrale, à une distance de 3 à 4 cm du méat. Le prélèvement endo-cervical, sous spéculum, est réalisé après élimination soigneuse des sécrétions présentes à l'orifice du col. Un écouvillon de plastique ou une brosse, introduit dans le canal endocervical, permet de racler les cellules épithéliales endocervicales.

Le recueil du premier jet d'urine : ce type de prélèvement permet la recherche d'acides nucléiques chlamydiens par amplification et présente les avantages de facilité et de confort du prélèvement.

Autres prélèvements : d'autres types de prélèvements peuvent être dictés par les circonstances cliniques (biopsie d'endomètre ou de trompe, écouvillonnage conjonctival, pharyngé ou rectal, recueil de sperme, ponction d'épididyme, ponction de ganglion inguinal, liquide péritonéal).

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

METHODES DE DIAGNOSTIC

■ LE DIAGNOSTIC DIRECT

Le diagnostic direct des infections uro-génitales à *Chlamydia trachomatis* repose :

- soit sur la recherche des corps bactériens (inclusions cellulaires) après culture cellulaire,
- soit sur la détection des antigènes bactériens par immunofluorescence directe ou par enzymo-immunologie,
- soit sur la détection du génome bactérien par la mise en oeuvre de méthodes de biologie moléculaire (à privilégier, cf *infra*).

■ **La culture cellulaire :** l'isolement de *Chlamydia trachomatis* en culture cellulaire (sur les lignées cellulaires HeLa 229 ou Mc Coy) reste la méthode diagnostique de référence. Si la spécificité de l'isolement en culture cellulaire est élevée (100 %), la sensibilité varie de 80 à 100 %.

■ **La détection d'antigènes :** mise en évidence des antigènes chlamydiens, sur frottis, à l'aide d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux spécifiques de l'espèce *Chlamydia trachomatis* ou du genre *Chlamydia* par des techniques d'immunofluorescence. En 2011, ces techniques ne sont plus recommandées.

■ **Les méthodes moléculaires :** l'identification de séquences d'acides nucléiques spécifiques de *Chlamydia trachomatis* (ARN ribosomal ou ADN plasmidique) dans les prélèvements doit faire appel à des méthodes d'amplification génique (PCR ou *polymerase chain reaction*, LCR ou *ligase chain reaction*, TMA ou *transcription mediated amplification*, SDA ou *strand displacement amplification*, PCR temps réel TaqMan™). La sensibilité des méthodes moléculaires est supérieure à la culture cellulaire, dépassant 95 % ; quant à leur spécificité, elle est proche de 100 %.

Sur les prélèvements endocervicaux, urétraux et les urines, les méthodes moléculaires fondées sur une amplification génique *in vitro* ont une spécificité élevée et une sensibilité supérieure aux méthodes enzymo-immunologiques et à la culture cellulaire ; en outre, elles peuvent être appliquées à des prélèvements non

invasifs (urines) ou inadaptés à la culture cellulaire (sperme, urines, prélèvements vulvaires ou vaginaux). De fait, elles constituent les techniques de choix pour le diagnostic et le dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis*.

Des tests multiplex combinant la recherche de *C. trachomatis* et de *N. gonorrhoeae* avec de bonnes performances sont désormais commercialisés et leur utilisation est croissante (tests moléculaires par amplification Gen-Probe, Roche, Abbott, BD...).

Recommandations en 2011

En juillet 2010, la haute autorité de Santé (HAS) saisie par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie dans le cadre de l'actualisation de la nomenclature des actes de biologie médicale, a émis un avis concernant le diagnostic biologique des infections à *Chlamydia trachomatis*. En octobre 2011, la nomenclature a été actualisée, en fonction des conclusions et recommandations formulées dans cet avis de l'HAS. Les modifications sont :

- la disparition de la distinction technique (hybridation/amplification) et de la localisation du prélèvement (endocol, urètre, conjonctive d'une part et urines, sperme, liquide de ponction, biopsie, sécrétions broncho-pharyngées, péritoine, conjonctive d'autre part) ;

- une précision technique : le diagnostic moléculaire doit faire appel à des méthodes d'amplification d'acides nucléiques, beaucoup plus sensibles que les méthodes d'hybridation qui ne doivent plus être utilisées.

Dans la décision du 7 juillet 2011 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie parue au journal officiel le 5 octobre 2011, il n'y a plus qu'un seul intitulé sous le N°5257 : Recherche d'ADN ou d'ARN de *Chlamydia trachomatis* par amplification génique *in vitro* sur tout type d'échantillons à partir de sites possiblement infectés, et une seule cotation quel que soit le type de prélèvement.

Un seul site est à analyser sauf dans les circonstances suivantes :

- selon le comportement sexuel : en cas de rapport sexuel anal et/ou pharyngé : rechercher *C. trachomatis* dans deux ou trois sites (association prélèvements génital, rectal et/ou pharyngé) ;

- si la symptomatologie clinique fait évoquer un syndrome de Fiessinger Leroy Reiter : rechercher *C. trachomatis* dans deux ou trois sites : génital, conjonctival, articulaire ;

- dans l'exploration d'une infection haute, rechercher la bactérie au niveau du col et/ou du haut appareil génital (endomètre, liquide de Douglas, biopsie des trompes, par exemple) : un ou deux sites ;

- dans l'exploration d'une épididymite, d'une prostatite, d'une infertilité d'origine masculine : rechercher la bactérie dans le premier jet d'urine et dans le sperme ;

- dans l'exploration de la lymphogranulomatose

biomnis – biomnis

vénérienne (LGV), rechercher dans le ganglion satellite et les éventuelles ulcérations.

■ LE DIAGNOSTIC INDIRECT

Le diagnostic indirect repose sur des méthodes sérologiques qui permettent la mise en évidence d'anticorps circulants.

En pratique courante, les méthodes utilisées sont des méthodes de micro-immunofluorescence (MIF) et d'immuno-enzymologie (ELISA). La micro-immunofluorescence permet la détection et le titrage des anticorps de la classe des IgG, IgA et IgM dirigés contre les antigènes d'espèces et de sérotype de *Chlamydia trachomatis*. Cette technique utilise comme antigène une suspension des corps élémentaires des différents sérotypes de *Chlamydia trachomatis*. Certaines trousse ELISA utilisent la protéine ou un peptide spécifique de la protéine majeure de membrane externe (MOMP) et sont réputées spécifiques de l'espèce *Chlamydia trachomatis*.

Le cas le plus fréquemment observé est un titre élevé, isolé en IgG. Si cette observation indique que l'individu a été en contact avec le germe, elle ne présage absolument pas du caractère actif de l'infection, certains individus pouvant garder un titre élevé en IgG, des années après l'infection. Les IgM spécifiques ne sont que rarement observées car fugaces, mais leur présence signe une infection active récente. La recherche des IgM est impérative dans les cas de suspicion de pneumopathie à *Chlamydia* chez le nouveau-né.

Depuis 2011, seule la recherche des IgG est remboursée dans certaines indications et celle des IgM dans le contexte d'une suspicion de pneumopathie chez l'enfant de moins de 6 mois (cf supra). Certains auteurs préconisaient la recherche d'IgA spécifiques comme meilleur marqueur que les IgM pour le diagnostic des infections actives. Cependant, s'il est admis que les IgA s'élèvent généralement précocement lors d'une infection profonde à *Chlamydia trachomatis*, leur cinétique de décroissance est trop variable d'un individu à l'autre pour leur attribuer une valeur diagnostique ou de guérison après traitement. Leur dosage n'est plus préconisé (cf JO du 05/10/2011). La reprise itérative des sérums n'est pas non plus recommandée.

L'intérêt du sérodiagnostic est limité par la variabilité des réponses d'un individu à l'autre, la faible réponse en anticorps dans les infections génitales basses, et l'existence de réactions croisées entre les différentes espèces, notamment avec la souche Twar de *Chlamydia pneumoniae*. Dans de nombreuses études épidémiologiques, la présence de ces anticorps anti-souche Twar a suscité des surévaluations des résultats sérologiques en pathologie urogénitale.

LE TRAITEMENT

Le traitement de première intention d'une infection urogénitale est le traitement par azithromycine monodose ou par les cyclines (doxycycline, minocycline) pendant une semaine. La disparition des signes cliniques au bout de 7 jours signe une guérison. Le succès ou l'échec du traitement peut être apprécié, après un délai de 5 semaines, par les méthodes moléculaires (temps nécessaire à l'élimination des acides nucléiques chlamydiens) ou bien il convient d'effectuer un contrôle de non-recontamination à 4-6 mois (recommandation européenne); en effet, a priori les traitements marchent mais il convient de suivre ces populations souvent jeunes et susceptibles de se re-contaminer.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Maurin M. *Chlamydia. Aspects clinique, bactériologique et thérapeutique*. Feuillet de Biologie 2000; 233:21-30.
- Black C. *Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis Infections*. Clinical Microbiology Reviews, 1997; 10:160-184.
- www.has.fr *Diagnostic biologique de l'infection à Chlamydia trachomatis – Avis sur les actes*. Juillet 2010.
- Journal officiel de la république française n° 0231 du 05/10/2011, page 16849 texte n° 24.
- Pagon B., Peugue-Lafeuille H., *Infections sexuellement transmissibles : examens microbiologiques à faire et à ne plus faire*, Feuillet de biologie 2011 ; 03 :7-14.
- De Barbeyrac B. et al, *Infection à Chlamydia trachomatis : quoi de neuf?*, Feuillet de Biologie 2012; 306: 33-38.

biomnis – biomnis

biomnis – biomnis