



A g e n c e **N** a t i o n a l e
d' **A** c c r é d i t a t i o n e t
d' **É** v a l u a t i o n e n **S** a n t é

**EVALUATION DU DEPISTAGE DES
INFECTIONS URO-GENITALES BASSES
À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* EN
FRANCE**

[Tome 2]

FEVRIER 2003

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

Les infections uro-génitales à *Chlamydia trachomatis* (*C.trachomatis*) sont des infections sexuellement transmissibles. Elles sont cause de morbidité, notamment chez la femme, où elles peuvent retentir sur la fertilité. Les données épidémiologiques récentes (publiées depuis 1996), françaises et internationales, montrent que la prévalence des chlamydioses en population des moins de 25 ans serait comprise entre 0,8 % et 5 %, tandis que dans les populations identifiées à risque elle serait comprise entre 8 et 15 %¹.

Depuis 1997, une augmentation de l'incidence des infections sexuellement transmissibles, telles que la syphilis et les gonococcies, a été observée en France. Une augmentation est également observée pour les infections uro-génitales à *C.trachomatis* depuis 1996 (données du réseau RENACHLA).

Le développement de tests de biologie moléculaire performants pour la détection des chlamydiae a conduit l'ANAES à évaluer la pertinence d'un programme français de dépistage des infections uro-génitales à *C.trachomatis* en 2003.

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

- un rapport évaluant les différentes techniques d'identification des infections (tome 1) ;
- le présent rapport, évaluant l'opportunité d'un dépistage des infections en France (tome 2).

Ce chapitre, « Synthèse et perspectives », reprend des éléments du tome 1.

PHYSIOPATHOLOGIE¹

Faisant suite à une infection primaire à *C.trachomatis*, les réponses immunes, cellulaires et humorales, ne confèrent qu'une immunité partielle contre les réinfestations. L'inflammation observée lors d'une nouvelle infection étant plus prononcée que celle observée lors d'une infection primaire, des infections uro-génitales répétées contribueraient à l'établissement de l'inflammation chronique qui conduit à la stérilité tubaire chez la femme.

Des inconnues subsistent sur la physiopathologie de l'infection : durée de l'infection des formes asymptomatiques et des formes chroniques et proportion de formes chroniques parmi l'ensemble des infections diagnostiquées.

SYMPTOMATOLOGIE¹

Chez la femme comme chez l'homme, l'infection uro-génitale est ascendante, et peut être symptomatique ou asymptomatique. Les données rapportées dans la littérature (études systématiques dans des populations d'origine variée) montrent que 21 à 70 % (n = 6 études, médiane = 46 %) des femmes et 50 à 54 % des hommes pour lesquels la recherche bactériologique de *C.trachomatis* est positive sont asymptomatiques. Les sujets asymptomatiques constituent un réservoir important de transmission.

¹ Pour plus de détails, se référer au tome 1 « Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales à *C.trachomatis* ».

Chez la femme

Les signes d'appel des infections uro-génitales basses sont communs aux autres infections sexuellement transmissibles. 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. Les complications pouvant être observées à long terme sont : une AIP chronique, une grossesse extra-utérine (GEU) (42-43 % [odds ratio égal à 4,6] des GEU seraient liées à *C.trachomatis*), une stérilité tubaire. Les données disponibles ne permettent pas de connaître la proportion effective de cas de stérilité tubaire imputables à *C.trachomatis*. De même, elles 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, aiguë ou chronique. Il serait intéressant de disposer de façon systématique d'une 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 oligoasthénospermie par fibrose progressive. Cependant les données sur le retentissement des infections sur la fertilité masculine sont en 2002 controversées et peu nombreuses.

TRAITEMENT¹

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

Le traitement des infections uro-génitales à *C.trachomatis* a été défini par des recommandations internationales et une conférence de consensus française (pour plus de détails se référer au document ANAES «Évaluation clinique et économique des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* et de leur diagnostic par biologie moléculaire »).

- 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 une semaine. En France, il appartient au patient d'informer son (sa) partenaire et de l'inciter à se faire traiter.

La démarche diagnostique de recherche d'une infection haute ne semble pas standardisée en France. Il est nécessaire, en préalable à la mise en place d'un dépistage des infections uro-génitales à *C.trachomatis*, de mettre en place un référentiel à l'usage des professionnels de santé pour la prise en charge à long terme des femmes infectées.

ÉPIDÉMIOLOGIE¹

La prévalence en population générale de l'infection à *C.trachomatis* est difficile à connaître car les données sont multicentriques et il n'existe pas d'études de dépistage systématique de cette infection sexuellement transmissible (IST) chez le généraliste, ni chez les sujets échappant au système de soins, comme à l'étranger. Les données épidémiologiques disponibles proviennent de programmes nationaux de déclaration obligatoire (par exemple comme aux Etats-Unis et 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). Dans les populations symptomatiques d'une infection uro-génitale, la prévalence rapportée dans les études françaises les plus récentes était comprise entre 10 et 18 % tandis que dans les populations d'hommes et de femmes asymptomatiques elle était comprise entre 0,5 et 9%. Les prévalences maximales étaient observées pour les 15-25 ans chez les femmes et pour les 15-34 ans chez les hommes.

TESTS BIOLOGIQUES¹

Les techniques de biologie moléculaire rendent 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 (technique de référence jusqu'à ce jour). Différentes techniques de détection des acides nucléiques avec amplification génique *in vitro* ont été développées : PCR, LCR, TMA et SDA. Ces techniques, en produisant un nombre très élevé de séquences nucléiques identiques, améliorent la sensibilité des tests diagnostiques, et ne requièrent pas la viabilité des bactéries. Eu égard au respect des bonnes pratiques de laboratoire et aux contraintes spécifiques à ces techniques, les tests de biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro* sont sensibles, spécifiques et reproductibles.

La revue de la littérature clinique et économique qui a été présentée en détail dans le rapport « Evaluation clinique et économique des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis* et de leur diagnostic par biologie moléculaire » montre la meilleure sensibilité des tests par amplification génique *in vitro* par rapport à la culture cellulaire, aux méthodes immuno-enzymatiques et à l'hybridation moléculaire sans amplification préalable, sur les prélèvements endo-cervicaux 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. Ces tests présentent en outre des performances satisfaisantes sur les urines et les prélèvements vaginaux. Cependant les valeurs prédictives positives et négatives n'ont pas été évaluées en situation de dépistage, alors même qu'elles sont fortement influencées par la valeur de la prévalence.

DÉPISTAGE

Au Canada (1996), au Royaume-Uni (2000) et aux États-Unis (1993, 2001) des recommandations de dépistage systématique des infections uro-génitales à *C.trachomatis* sur des populations présélectionnées ont été proposées. En France, aucune recommandation n'a été pour le moment publiée. Un groupe de travail sur la prise en charge des maladies sexuellement transmissibles, réuni par la Direction générale de la santé (DGS) en 1999 (« Rapport du groupe de travail sur les maladies sexuellement transmissibles de la section prophylaxie des maladies transmissibles du CSHPF »), a émis un avis favorable à la mise en place d'un dépistage systématique chez les femmes âgées de 15 à 25 ans et quel que soit l'âge chez les femmes et les hommes ayant plus d'un(e) partenaire dans l'année ou un(e) partenaire pour lequel (laquelle) une infection uro-génitale à *C.trachomatis* a été identifiée.

Les programmes de dépistage s'inscrivent dans une démarche de prévention primaire et secondaire. Ils ont pour objectifs de diminuer la prévalence de l'infection et donc le portage uro-génital et la transmission de *C.trachomatis*, et de diminuer la morbidité associée. Les études d'impact des programmes de dépistage des infections uro-génitales à *C.trachomatis* présentent des faiblesses méthodologiques, en particulier l'absence d'essais randomisés avec groupe contrôle (présence *versus* absence de dépistage). Mais ces études, réalisées dans des conditions variables, ont des résultats concordants ce qui suggère un lien entre la mise en place du dépistage et la diminution du nombre d'AIP, de GEU et de la prévalence. Cet effet positif des programmes de dépistage doit être pondéré par l'effet d'autres facteurs comme les campagnes d'éducation à la santé visant à modifier les comportements sexuels à risque et à augmenter l'usage des préservatifs. La recherche de la littérature n'a identifié aucune étude française ayant évalué l'efficacité de programmes de dépistage des infections uro-génitales à *C.trachomatis*.

Une simulation de stratégies de dépistage a été développée par l'ANAES pour évaluer la faisabilité d'un programme en France et intégrer les données économiques françaises dans la définition d'une politique de dépistage des infections uro-génitales basses à *C.trachomatis*. Les études ayant analysé l'efficacité des critères de sélection des populations ont montré que l'âge (moins de 25 ans chez les femmes et moins de 30 ans chez les hommes) était le critère le plus pertinent. D'autre part, en situation de dépistage, et en l'état actuel des connaissances, il y a consensus sur l'utilisation de tests d'identification de *C.trachomatis* par biologie moléculaire avec amplification génique *in vitro*. Pour les patients identifiés comme porteurs d'une infection uro-génitale à *C.trachomatis*, le consensus thérapeutique est l'azithromycine administrée en une seule prise.

Deux programmes, qui ne sont pas exclusifs l'un de l'autre, ont été évalués : le dépistage préférentiel des femmes avec information et traitement des partenaires des femmes infectées et le dépistage simultané des hommes et des femmes avec information et traitement des partenaires des personnes infectées. L'objectif initial était de les comparer à la pratique courante, c'est-à-dire le diagnostic des infections à *C.trachomatis* chez des sujets présentant des signes ou risques d'infection. Mais l'interrogation des membres du groupe de travail a révélé une hétérogénéité des pratiques qui n'a pas permis la modélisation de la stratégie diagnostique. Il a de ce fait été décidé de proposer simplement une estimation du coût de réalisation de ces programmes par cas dépisté et par cas dépisté traité. Ce modèle est limité par l'absence de comparaison aux coûts actuels de prise en charge des infections et de leurs complications. D'autre part, la mesure de l'impact des programmes sur l'épidémiologie de l'infection et de ses complications n'a pu être réalisée. Toutefois, il a permis de mettre en évidence l'influence de certains facteurs sur les ratios coût/efficacité du dépistage comme : l'adhésion des hommes au dépistage, les critères de sélection de la population, la valeur de la prévalence.

CONCLUSION

Dans les populations à risque telles qu'elles ont été identifiées dans les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF), les centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), les dispensaires antivénéériens (DAV) et les centres d'interruption volontaire de grossesse, un dépistage systématique opportuniste des infections uro-génitales à *C.trachomatis* est justifié. Ces lieux de consultation offrent en 2003 la structuration optimale pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette IST.

Plusieurs scénarii de programmes de dépistage peuvent être envisagés en France :

- Un dépistage préférentiel des femmes âgées de moins de 25 ans si l'objectif premier est la diminution des taux de complications. Ce programme doit s'accompagner d'une incitation

à traiter le ou les partenaires. Cette stratégie repose sur les données scientifiques les plus complètes.

- Un dépistage simultané des hommes de moins de 30 ans et des femmes de moins de 25 ans devrait être proposé si l'objectif est la diminution du portage de *C.trachomatis* dans ces populations. D'après les données épidémiologiques récentes, la prévalence chez l'homme serait du même ordre que chez la femme et serait plus élevée entre 25 et 35 ans qu'entre 18 et 24 ans. Néanmoins, aucune donnée sur l'efficacité de cette stratégie n'est disponible.
- Enfin, le dépistage (préférentiel ou simultané) pourrait être élargi, au-delà des populations sus-mentionnées, aux sujets ayant plus d'un partenaire sexuel dans l'année précédant le dépistage quel que soit l'âge, comme cela a été proposé dans les recommandations canadiennes. De plus, le fait d'avoir plusieurs partenaires était le seul facteur de risque commun, avec l'âge, identifié dans toutes les études françaises. Cependant, la recherche documentaire n'a pas identifié d'études évaluant l'impact de ce dépistage élargi.

Avant d'étendre ce dépistage à d'autres structures de soins, il est nécessaire de promouvoir des études pilotes en médecine libérale (généralistes et gynécologues, à l'échelle d'un département par exemple) et en médecine préventive universitaire. Ces études auront pour objectifs d'estimer la prévalence des infections uro-génitales à *C.trachomatis* en population générale et de vérifier si le choix des critères de sélection tels que définis pour les populations à risque est pertinent dans une population asymptomatique consultant en secteur ambulatoire. Ces études pilotes peuvent être menées parallèlement à un renforcement de la prévention primaire, notamment en termes d'information sur cette IST et l'usage du préservatif.

En effet, la modélisation présentée dans ce rapport a mis en évidence l'importance de mettre en place, en parallèle à un programme de dépistage, une campagne d'information et de sensibilisation du public afin d'améliorer son adhésion au dépistage, et d'établir une stratégie de prise en charge diagnostique et thérapeutique standardisée des infections uro-génitales à *C.trachomatis* à laquelle les professionnels de santé pourraient se référer.

La construction d'un modèle dynamique intertemporel (et non pas statique), qui ne tiendrait compte que de la première année de dépistage, devrait permettre d'estimer le nombre d'années nécessaires à la baisse de la prévalence et des complications dans la population, ainsi que le nombre d'années nécessaires au retour sur investissement (économies générées par le dépistage).

Plusieurs pays, en particulier le Danemark, ont utilisé des autoprélèvements urinaires chez l'homme et vaginaux chez la femme, afin d'améliorer le taux de participation des patients au dépistage. Aucune étude n'ayant été publiée sur ce sujet en France, une réflexion préalable à l'implantation de ces méthodes, une étude pilote de faisabilité et des travaux de recherche opérationnels devraient être envisagés pour établir la performance et la pertinence de ce mode de prélèvement. La pertinence de son utilisation (en particulier chez le généraliste), son acceptabilité par la population féminine et notamment chez les personnes n'ayant aucun recours au système de soins restent à évaluer. Enfin, une réflexion devrait également être menée sur la tarification des actes biologiques liés aux outils d'amplification génique *in vitro*. Une étude comparant les coûts réels de ces actes en laboratoire à la cotation des actes à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) s'avère nécessaire pour mesurer l'inadéquation entre ces deux paramètres. En effet, cette inadéquation 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 moléculaire¹.

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, CRETEIL
Dr Véronique GOULET, épidémiologiste, IVS, SAINT-MAURICE
Dr Marie-Claude GUIRAL, gynécologue, NICE
Dr Jeanine HENRY-SUCHET, gynécologue, PARIS
Dr André HOUETTE, DAV d'Ile-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, CRETEIL
Dr Jean BRAMI, médecin généraliste, PARIS
Dr Michel BROCAS, gynécologue, LAGNY
Mme Christine BURGUERE, sage-femme, TOULOUSE
Dr Anne BUVE, épidémiologiste, ANVERS, 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, ETAPLES
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, MORIERES-LES-AVIGNON
Dr Marie-Chantal LANDEAU, gynécologue, PARIS
Pr Pierre MARES, gynécologue, NIMES
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, CAYENNE, GUYANE
Dr Muriel PRUDHOMME, médecin CPEF, CRETEIL
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'ASQ

RÉDACTEURS

L'analyse de la littérature clinique et la rédaction du rapport ont été réalisées par le Dr Roselyne Delaveyne. La rédaction de la partie économique et l'analyse de la littérature correspondante ont été effectuées par Mlle Nathalie Préaubert, économiste. La recherche documentaire a été effectuée par Mmes Frédérique Pagès et Gaelle Fanelli, documentalistes, avec l'aide de Mme Maud Lefèvre. Le secrétariat a été assuré par Mme Sabrina Missouri.

