

Campus microbiologie

Chlamydia trachomatis

Classification

Dans la famille des *Chlamydiaceae*, la nouvelle taxonomie ne reconnaît qu'un seul genre *Chlamydia* et 9 espèces. L'espèce *C. trachomatis*, spécifiquement humaine, est divisée en deux biovars, trachoma et lymphogranuloma venereum (LGV) et 19 sérovars. Le biovar trachoma comprend 14 sérovars : A, B, Ba et C (impliqués dans le trachome), D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J et K (impliqués dans les infections oculaires et génitales) et le biovar LGV comprend 4 sérovars, L1, L2, L2a et L3. Ces sérovars ont été définis d'après la réactivité d'anticorps monoclonaux dirigés contre les épitopes portés par la protéine majeure de membrane externe appelée MOMP pour "Major Outer Membrane Protein". A l'heure actuelle le typage est basé sur la séquence du gène *omp1*, qui code pour la MOMP, étudiée soit par des techniques de PCR-RFLP soit par séquençage, et la classification en géovar est équivalente à celle du séovar.

Mode de transmission et épidémiologie

Le trachome est une maladie infectieuse des yeux qui peut provoquer une cécité après des ré-infections répétées. Il s'agit de la principale cause de cécité évitable au niveau mondial et la maladie survient dans les pays où les gens vivent dans des conditions de surpeuplement, avec un accès limité à l'eau et aux soins de santé. L'homme est le seul réservoir et la transmission se fait à partir du réservoir familial par les mains sales, les poussières véhiculées par le vent et les mouches. En 2012, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime que le trachome est à l'origine de déficiences visuelles chez 2,2 millions de personnes dont 1,2 millions ont une cécité irréversible. Le trachome est répandu au Moyen-Orient, en Afrique du Nord et subsaharienne, dans des parties du sous-continent indien, en Asie du Sud et en Chine.

La lymphogranulomatose vénérienne (LGV) est une IST, très répandue dans les régions tropicales, plus rare dans les pays industrialisés où elle atteint essentiellement les homosexuels masculins, les prostituées ou les voyageurs de retour de zone d'endémie. Les souches de *C. trachomatis* de géovar L possèdent un tropisme réticulo-endothélial et ganglionnaire. Une recrudescence de l'infection anorectale chez les homosexuels est en cours en Europe et en France notamment chez les patients séropositifs pour le VIH. Les souches circulantes sont de type L2. Le réseau de surveillance de la LGV ano-rectale en France a diagnostiqué 2655 cas entre 2004 et 2015.

Les infections génitales à type d'urétrite et de cervicite à *C. trachomatis* dues aux sérovars D-K chez l'homme et la femme ont une répartition mondiale. L'infection à *C. trachomatis* est la plus fréquente des IST bactériennes rapportées en Europe. En 2014, 396 128 cas ont été rapportés dans 26 pays de l'union européenne, correspondant à 187 cas/100 000 habitants, plus fréquemment chez la femme (240 cas/100 000) que chez l'homme (156/100 000) <http://www.ecdc.europa.eu/>. L'incidence de l'infection en France en 2012 s'élève à 257 cas/100 000 habitants âgés de 15 à 49 ans. Le taux de positivité est passé de 4% en 2004 à 7% en 2014. Des enquêtes en population générale ont donné des chiffres de prévalence dans la population jeune de 18 à 24 ans, de 3,6% chez la femme et 2,4% chez les hommes en 2006 (enquête NatChla) et de 8,3% chez la femme et 4,4% chez l'homme en 2012 (Enquête Chlamyweb). Compte-tenu de la gravité des complications de l'infection à *C.*

trachomatis, des recommandations de dépistage chez les sujets asymptomatiques existent dans plusieurs pays. En France, la Haute autorité de santé (HAS) considère qu'un dépistage systématique des infections urogénitales à *C. trachomatis* est justifié dans les lieux de consultation dédiés (Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGGID), les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) et les centres d'orthogénie, chez les femmes de moins de 25 ans et les hommes de moins de 30 ans. En effet, les taux de prévalence dans ces centres peuvent être supérieurs à 10 %. L'objectif des programmes de dépistage est de réduire la transmission dans la population afin de diminuer le nombre de nouveaux cas (prévention primaire) et de réduire le risque de complications en identifiant les femmes infectées et en les traitant avant l'apparition de ces complications (prévention secondaire).

Physiopathologie

C. trachomatis est une bactérie à développement intracellulaire obligatoire. La bactérie existe essentiellement sous deux formes, le corps élémentaire (CE) et le corps réticulé (CR). Le CE adapté au transit extracellulaire est incapable de se multiplier et constitue la forme infectieuse. Le CR, adapté au milieu intracellulaire, est non infectieux et constitue la forme métaboliquement active de la bactérie.

De forme sphérique, le CE est de petite taille (200 à 400 nm de diamètre), limité par une membrane cytoplasmique et par une paroi proche de celle des bactéries à Gram négatif, composée d'une membrane interne et d'une membrane externe contenant du LPS semblable à celui des bacilles à Gram négatif. Cependant, une caractéristique remarquable de la paroi du CE est l'absence de peptidoglycane.

Le cycle de développement peut être divisé en plusieurs étapes (Figure 1) :

- attachement initial du CE à la cellule hôte
- entrée dans la cellule hôte
- différenciation des CE en CR et multiplication des CR
- différenciation des CR en CE
- relargage des CE.

Le mécanisme le plus important de relargage des CE infectieux est probablement la lyse de la cellule.

Deux caractéristiques sont à noter, premièrement la cellule hôte de type épithélial n'est pas un phagocyte professionnel, et deuxièmement, l'internalisation s'achève par la formation d'une inclusion dans le cytoplasme de la cellule hôte (Figure 2).

Dans certaines conditions, le cycle de développement est altéré, le CR ne se transforme pas en CE mais persiste dans une forme altérée, appelée corps aberrant. Le terme de persistance correspond à une association bactérie-hôte dans laquelle la bactérie est viable mais non cultivable.

In vitro, des facteurs induisant la persistance ont pu être identifiés. Il s'agit par exemple d'un contact avec des antibiotiques comme la pénicilline G, des facteurs d'ordre nutritionnel, ou des facteurs immunologiques. Les pénicillines ne sont pas bactéricides mais interrompent le développement normal, donnant des formes anormales, incapables de division binaire.

In vivo les implications sont importantes et contribueraient à l'immunopathogénicité de la maladie oculaire et génitale. Cette notion de persistance a des conséquences sur le diagnostic et le traitement. Les outils de diagnostic permettent généralement de

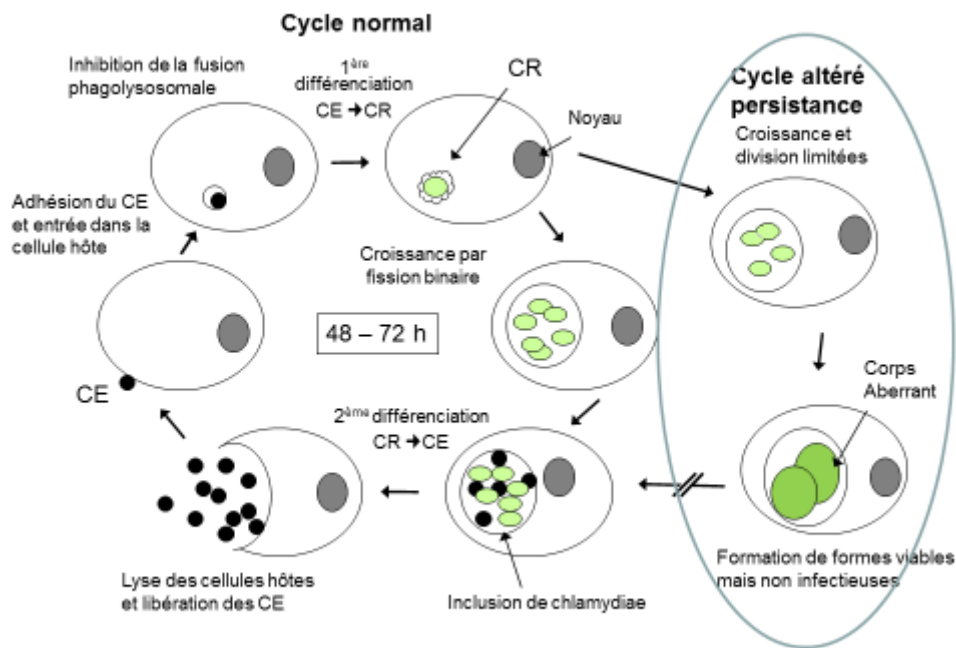


Figure 1 : schéma du cycle de développement des chlamydiae
 CE : corps élémentaire, CR : corps réticulé

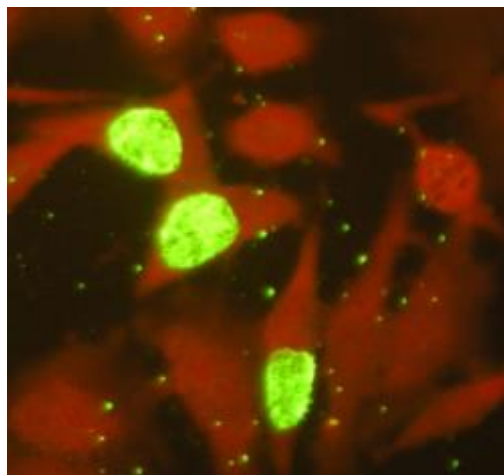


Figure 2 : Inclusions intracytoplasmiques de *C. trachomatis*, marquées avec des anticorps monoclonaux anti MOMP marqués à la fluoresceine (culture *in vitro* de cellules McCoy)

mettre en évidence la bactérie dans sa forme normale et cultivable et non dans cette forme aberrante. Seules les techniques de biologie moléculaire permettent d'identifier la bactérie et de poser le diagnostic. Concernant le traitement, les formes persistantes ne répondent pas aussi bien aux antibiotiques que les formes normales.

Clinique (figure 3)

Le trachome est une kératoconjonctivite chronique, contagieuse, caractérisée par la formation de follicules puis les vaisseaux sanguins du limbe envahissent la cornée réalisant le pannus. L'évolution peut se faire spontanément vers la guérison mais en zone d'endémie, les réinfestations successives aggravent le pannus et l'évolution se fait vers un stade cicatriciel avec déformation du tarse et incurvation de la paupière (entropion) et vers la cécité par formation de travées fibreuses.

La symptomatologie de la LGV est assez riche, sensiblement différente selon le sexe et attribuable à l'atteinte lymphatique et ganglionnaire. La maladie débute par un chancre génital, 1 à 3 semaines après le contage, qui passe inaperçu dans plus de 50 % des cas. L'existence d'un chancre étant exceptionnellement un motif de consultation, la LGV est révélée par deux tableaux cliniques : l'adénite inguinale et la rectite aiguë. Dans le cas de la LGV rectale, les symptômes sont essentiellement des douleurs rectales avec écoulement anal et un ténésme.

Chez l'homme, l'infection à *C. trachomatis* représente la cause principale des urétrites non gonococciques (UNG). Dans la majorité des cas, elle se présente comme une urétrite subaiguë avec un écoulement peu abondant, séreux, spontané ou provoqué à la pression du canal urétral, se limitant parfois à une simple goutte matinale. La période d'incubation peut aller de 48 heures à plus de 2 mois (12 à 16 jours en moyenne) après le contact infectant. Chez la femme, l'infection réalise le plus souvent une cervicite, asymptomatique. La cervicite varie dans son intensité. Le col est souvent œdématisé, congestif et friable. Cette localisation cervicale peut s'accompagner d'une localisation urétrale sans pour autant entraîner des symptômes à type d'urétrite ou dysurie. Une leucocyturie amicrobienne isolée doit faire évoquer une infection à *C. trachomatis*.

Cette infection peut disséminer au haut appareil génital et donner une endométrite ou une salpingite. Stérilité et grossesse extra-utérine sont les complications redoutées de ces infections hautes.

Chez l'homme et la femme, *C. trachomatis* est responsable de conjonctivite par auto-inoculation à partir d'un foyer génital. L'infection peut disséminer et donner un tableau de Fiessenger-Leroy-Reiter associant urétrite, arthrite et conjonctivite.

Le nouveau-né acquiert *C. trachomatis* principalement lors du passage de la filière génitale à partir de l'infection cervicale maternelle. Le taux de contamination du nouveau-né à la naissance est élevé, de 50 à 70%. Parmi les nouveau-nés contaminés, plus de 50% présentent une conjonctivite, environ 20% une pneumopathie et les autres restent asymptomatiques.

Infections humaines à *C. trachomatis*

Problèmes de santé publique et d'actualité



Figure 3 : Tableaux cliniques liés aux génotypes de *C. trachomatis*

Diagnostic bactériologique

Le diagnostic bactériologique des infections à *C. trachomatis* est essentiellement direct par biologie moléculaire par amplification d'acides nucléiques (PCR ou autre). Dans le cadre de l'infection génitale, *C. trachomatis* peut être recherché à partir de prélèvements urétraux, 1^{er} jet d'urine ou rectaux chez l'homme, prélèvements endocervicaux, vaginaux (auto-prélèvements) ou prélèvements de la sphère génitale haute chez la femme, ulcérations génitales ou biopsies ganglionnaires chez l'homme et la femme.

Chez le nouveau-né, *C. trachomatis* peut être recherché dans les prélèvements conjonctivaux et respiratoires.

Dans le cadre du trachome, le prélèvement est fait par grattage de la conjonctive supérieure au niveau des follicules.

Le diagnostic sérologique n'a pas la même valeur diagnostique que la mise en évidence de la bactérie. D'une part, en raison des communautés antigéniques qui existent entre les espèces *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* et *C. psittaci* et d'autre part, 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. Il doit être limité aux suspicions d'infection haute ou disséminée (arthrite, LGV) et au bilan d'infertilité.

Sensibilité aux antibiotiques et traitement

Parmi les antibiotiques potentiellement actifs, on trouve dans un ordre d'activité décroissante *in vitro*, la rifampicine avec les CMI les plus basses, les tétracyclines, notamment la minocycline et la doxycycline, les fluoroquinolones les plus récentes comme la moxifloxacine, les macrolides comme l'azithromycine et certaines fluoroquinolones moins récentes comme l'ofloxacine.

Les *Chlamydia* présentent une résistance naturelle aux aminosides, à la vancomycine, aux quinolones de première génération, au métronidazole et à la colimycine. Parmi les β -lactamines, seule la pénicilline G et l'amoxicilline présentent une certaine activité en bloquant la multiplication du CR mais qui est réversible après l'élimination de l'antibiotique.

In vivo, la résistance acquise aux antibiotiques chez *C. trachomatis* est très peu documentée et ne pose pas de problème en thérapeutique. *In vitro*, il a été possible de sélectionner des mutants résistants.

Étant donné les possibilités de transmission sexuelle et de dissémination de l'infection aux voies génitales hautes, il est important de traiter spécifiquement l'infection à *C. trachomatis*.

Suivant les recommandations de l'AFSSAPS, le traitement de première intention des infections urogénitales non compliquées fait appel à l'azythromycine en « traitement minute » à la dose de 1g per os en une seule prise ou à la doxycycline 100 mg per os, 2 fois par jour, pendant 7 jours. Les alternatives thérapeutiques reposent sur l'érythromycine ou l'ofloxacine.

Il est indispensable de traiter parallèlement le(s) partenaires et d'avoir des relations sexuelles protégées pendant le traitement.

Les infections génitales hautes et la LGV se traitent plus longtemps que les infections basses, pendant 14 à 21 jours.

Prophylaxie et vaccination

La prévention du trachome passe par une bonne hygiène individuelle (lavage de la figure à l'eau propre) et du milieu (assainissement, réduction des sites larvaires des mouches, élimination des déchets humains et animaux). L'OMS a organisé une alliance mondiale des pays intéressés pour l'élimination du trachome d'ici à l'an 2020 (GET 2020, Global Elimination of Trachoma) et adopté la stratégie CHANCE qui associe 4 composantes, **CH**irurgie du trichiasis, **Ant**ibiothérapie, **Net**toyer le visage, **Ch**anger l'**En**vironnement pour lutter contre les facteurs de transmission de la maladie.

Dans les IST, il est recommandé de prévenir la réinfection par le traitement concomitant du ou des partenaires et de conseiller l'utilisation du préservatif. De plus, il est nécessaire de dépister les autres IST, gonocoque, syphilis, hépatite B et VIH.

La recherche d'un vaccin fait l'objet de nombreux travaux mais à l'heure actuelle, il n'y a pas de vaccins disponibles.

A retenir

- *C. trachomatis* est le 1^{er} agent bactérien responsable d'IST en France et dans les pays industrialisés.
- Dans la population générale en France, la prévalence de l'infection urogénitale à *C. trachomatis* est de 3,6% en 2006 (Enquête NatChla) et de 8,2 % en 2012 (Enquête Chlamyweb) chez les femmes âgées de 18 à 25 ans.
- Le caractère paucisymptomatique de l'infection est à l'origine de la dissémination et des complications observées chez la femme jeune (stérilité tubaire, GEU...).
- Les recommandations de dépistage concernent les femmes de moins de 25 ans et les hommes de moins de 30 ans consultant dans des centres à vocation de dépistage (CeGIDD, CPEF, Orthogénie)
- Depuis 2003, en Europe, la souche L2 est à l'origine d'une épidémie de LGV anorectale essentiellement rencontrée chez les homosexuels, séropositifs pour le VIH.
- Le diagnostic est réalisé par des techniques d'amplification d'acides nucléiques.
- L'auto-écouvillonnage vaginal et le 1^{er} jet d'urine chez l'homme sont les deux types d'échantillons recommandés pour le dépistage.
- La sérologie doit être limitée au diagnostic des infections hautes ou disséminées et au bilan de stérilité

Traitement :

Urétrites et cervicites non compliquées (AFSSAPS 2008) :

azithromycine : 1 g par voie orale en dose unique

ou doxycycline : 200 mg/jour en deux prises par voie orale pendant 7 jours.

Lymphogranulomatose vénérienne :

doxycycline : 200 mg/jour en deux prises par voie orale pendant 21 jours

ou érythromycine : 500 mg/ 4 fois/jour par voie orale pendant 21 jours

Autres mesures – prévention

- Recherche d'IST associées (gonocoque et sérologies syphilis, VIH, hépatite B)

- Rapports protégés (utilisation de préservatifs) pendant 7 jours après un traitement en dose unique ou jusqu'à la fin d'un traitement

- Traitement du partenaire

- Contrôle post-thérapeutique à 5 semaines et/ou contrôle de recontamination à 3 - 6 mois conseillés.