



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2014

par

Mme Vié Fanny

Née le 5 février 1990

A Viriat (01)

**CHLAMYDIA TRACHOMATIS ET INFERTILITE
TUBAIRE : ETUDE DES DONNEES 2011-2012 DU SERVICE
DE LA REPRODUCTION DE L'HOPITAL FEMME-MERE-
ENFANT (HFME) DE LYON**

JURY

Mr FRENEY Jean, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Mme DOLEANS-JORDHEIM Anne, Maître de Conférences des Universités -

Praticien Attaché

M. PAYET Alexandre, Docteur en Pharmacie

Mme ROURE-SOBAS Chantal, Pharmacien Biogiste – Praticien Hospitalier

Mme SOIGNON Gaëlle, Pharmacien Biogiste de la reproduction

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON,
Monsieur P. NEBOIS, Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr – HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAL (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUUFOL (MCU - PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES**

INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85^{ème} section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87^{ème} section
Madame Mylène HONORAT 85^{ème} section
Monsieur Abdalah LAOUINI 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de La faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans Les préceptes de mon art et de Leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à Leur enseignement.

D'exercer, dans L'intérêt de La santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement La Législation en vigueur, mais aussi Les règles de L'honneur, de La probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers Le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre Les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que Les hommes m'accordent Leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

REMERCIEMENTS	9
TABLE DES FIGURES	21
TABLE DES TABLEAUX	23
TABLE DES ANNEXES	24
TABLE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	25
INTRODUCTION	28
A – CHLAMYDIA TRACHOMATIS	
1 LA BACTERIE ET SES DIFFERENTES FORMES	33
2 REACTION IMMUNITAIRE (FIGURE 6)	37
2.1 REPONSE HUMORALE	37
2.2 REPONSE CELLULAIRE	38
3 MODES DE CONTAMINATION	40
4 MANIFESTATIONS CLINIQUES	41
4.1 PATHOLOGIES	41
4.1.1 <i>Pathologies sérovars spécifiques</i>	41
4.1.2 <i>Localisations génitales</i>	42
4.1.3 <i>Localisations oculaires</i>	46
4.1.4 <i>Autres localisations</i>	47
4.2 COMPLICATIONS	48
5 EPIDEMIOLOGIE ET DEPISTAGE	51
5.1 EPIDEMIOLOGIE	51
5.2 DEPISTAGE	54
5.2.1 <i>Règles et organisation du dépistage</i>	54

5.2.2	<i>Fréquence du dépistage</i>	61
5.2.3	<i>Importance de la prévention</i>	61
6	DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	64
6.1	INDICATIONS.....	64
6.2	PRELEVEMENTS	64
6.3	METHODES UTILISEES.....	67
6.3.1	<i>Méthodes de détection de diagnostic direct</i> :	67
6.3.2	<i>Méthodes de détection de diagnostic indirect</i>	76
6.3.3	<i>Utilisation des différentes méthodes</i>	77
7	TRAITEMENT	79

B - L'INFERTILITE FEMININE

1	ANATOMIE	84
1.1	LES OVAIRES.....	84
1.1.1	<i>La folliculogenèse et l'ovogenèse</i>	85
1.1.2	<i>L'hormonogenèse</i>	87
1.1.3	<i>Le cycle ovarien</i>	87
1.2	L'UTERUS	95
1.3	LE VAGIN	96
1.4	LES TROMPES DE FALLOPE.....	96
2	PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION	97
3	LES DIFFERENTS TYPES D'INFERTILITE FEMININES	100
3.1	DEFINITION DE L'INFERTILITE.....	100
3.2	CAUSES DE STERILITE FEMININE	101
3.2.1	<i>Causes constitutionnelles</i>	102
3.2.2	<i>Causes acquises</i>	112
3.3	EVOLUTION DE L'INFERTILITE	116

4 EXPLORATION DU COUPLE INFERTILE	117
4.1 L'HYSEROSALPINGOGRAPHIE	119
4.2 L'HYSEROSONOSALPINGOGRAPHIE.....	123
4.3 LA SALPINGOSCOPIE	124
4.4 LA CŒLIOSCOPIE.....	125
5 PRISE EN CHARGE	126
5.1 CHIRURGIE REPARATRICE	127
5.1.1 <i>L'adhésiolyse</i>	128
5.1.2 <i>La néosalpingostomie</i>	129
5.1.3 <i>La fimbrioplastie</i>	131
5.1.4 <i>Prévention des adhérences post-opératoires</i>	131
5.1.5 <i>Bilan de la chirurgie réparatrice</i>	132
5.2 FECONDATION IN VITRO (FIV) ET TRANSFERT D'EMBRYONS (86).....	133
5.2.1 <i>Stimulation ovarienne</i>	134
5.2.2 <i>Ponction folliculaire (Figure 37 – étape 2)</i>	139
5.2.3 <i>Fécondation in vitro</i>	139
5.2.4 <i>Transfert embryonnaire (Figure 37 – étapes 5 et 6)</i>	140
5.2.5 <i>Résultats</i>	141
5.2.6 <i>Complications</i>	141
5.2.7 <i>Limites de l'AMP</i>	142

C - ETUDE DES DONNEES 2011-2012 DU SERVICE DE LA REPRODUCTION DE L'HOPITAL FEMME MERE ENFANT(HFME)

1 MATERIELS ET METHODES	145
2 RESULTATS	146
2.1 POPULATION D'ETUDE	146
2.2 REPARTITION DES SEROLOGIES POSITIVES A <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> EN FONCTION DE L'AGE ..	146
2.3 CAUSES D'INFERTILITE	147

2.4	PATHOLOGIE TUBAIRE	149
3	DISCUSSION	154
	CONCLUSION.....	158
	BIBLIOGRAPHIE.....	162

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Portraits de Stanislaus von Prowazek et Ludwig Halberstaedter (3)	28
Figure 2 : Représentation des inclusions visualisées dans les cellules de grattage de conjonctive d'un sujet trachomateux par Halberstaedler et Von Prowazek (3)	29
Figure 3 : Infection des orang-outangs par l'agent infectieux responsable du trachome (3)	29
Figure 4 : Structure de la MOMP de <i>Chlamydia trachomatis</i> et mise en évidence des régions variables (13)	34
Figure 5 : Cycle de développement de <i>Chlamydia trachomatis</i> (19)	36
Figure 6 : Réponse immunitaire secondaire à l'infection par <i>Chlamydia trachomatis</i> (20)	39
Figure 7 : Evolution du nombre d'infections chez les femmes et les hommes en fonction de la présence ou non de symptômes de 1998 à 2006 (22)	42
Figure 8 : Complications d'une infection à <i>Chlamydia trachomatis</i> (25)	49
Figure 9 : Evolution du nombre de recherches et de cas positifs à <i>Chlamydia trachomatis</i> chez les hommes et les femmes de 1990 à 2002 en France dans les laboratoires du réseau Rénachla (29)	53
Figure 10 : Kit de prélèvement pour la recherche de <i>Chlamydia trachomatis</i> (44)	65
Figure 11 : Différentes formes de <i>Chlamydia trachomatis</i> dans les cellules infectées (48)	69
Figure 12 : Schéma de la méthode d'amplification SDA (52)	73
Figure 13 : Schéma de la méthode d'amplification TMA (55)	75
Figure 14 : Anatomie de l'appareil génital féminin (59)	84
Figure 15 : Les différentes étapes de l'ovogenèse (61)	86
Figure 16 : Schéma complet du cycle ovarien (63)	88
Figure 17 : Etapes de maturation des follicules (61)	89

Figure 18 : Représentation microscopique d'un follicule primordial (61).....	90
Figure 19 : Représentation microscopique d'un follicule primaire (61)	90
Figure 20 : Représentation microscopique d'un follicule secondaire (61)	91
Figure 21 : Représentation microscopique d'un follicule tertiaire (61)	91
Figure 22 : Différents stades folliculaires et description d'un follicule de De Graaf (65)..	92
Figure 23 : Représentation schématique des sécrétions hormonales centrales et ovariennes durant un cycle ovarien (62,66).....	94
Figure 24 : Anatomie de l'utérus (67)	95
Figure 25 : Cheminement des spermatozoïdes dans l'appareil génital féminin (69)	97
Figure 26 : Fécondation et acheminement de l'embryon vers l'utérus (64).....	99
Figure 27 : Causes d'infertilité féminine.....	102
Figure 28 : Axe hypothalamo-hypophysaire et ovulation	104
Figure 29 : Différence entre un ovaire normal et un ovaire polykystique (74)	106
Figure 30 : Cliché échographique d'un utérus cloisonné (75).....	109
Figure 31 : Aspect de la glaire cervicale au cours des différentes phases du cycle... <td>111</td>	111
Figure 32 : Adhérence au niveau de la trompe (77)	114
Figure 33 : Démarche à suivre dans le cadre d'un bilan d'infertilité du couple.....	118
Figure 34 : Cliché radiographique d'obstruction tubaire obtenue par hystérosalpingographie (82)	120
Figure 35 : Matériel pour hystérosalpingographie (70).....	121
Figure 36 : Image détaillée d'un salpingoscope ou falloposcope (83).....	124
Figure 37 : Les différentes étapes de la FIV (87)	134
Figure 38 : Différents protocoles utilisables lors des FIV (88)	138
Figure 39 : Résultats de l'étude	154

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Pathologies sérovars spécifiques causées par <i>Chlamydia trachomatis</i> (9,10) ..	33
Tableau II : Incidence mondiale des principales IST au cours des années 2003 à 2007 (31)	52
Tableau III : Etude quantitative de l'utilisation respective des différentes méthodes de diagnostic de l'infection à <i>Chlamydia trachomatis</i> (16).	78
Tableau IV : Tableau récapitulatif des troubles ovariens	107
Tableau V : Associations possibles entre microorganismes et infertilité (30)	115
Tableau VI : Score tubaire permettant d'évaluer l'état de la trompe suite aux observations hystérosalpingographiques et/ou coelioscopiques (85)	127
Tableau VII : Définition des différents stades de scores muqueux (78)	130
Tableau VIII : Principaux médicaments utilisés dans les protocoles de FIV (88).	136
Tableau IX : Prévalence de <i>Chlamydia trachomatis</i> en fonction de l'âge au sein de notre population d'étude	147
Tableau X : Proportion de chacune des causes d'infertilité au sein de la population d'étude	148
Tableau XI : Patientes présentant une infertilité tubaire et précisions sur ces infertilités renseignées dans les dossiers	149
Tableau XII : Manifestations dues à <i>Chlamydia trachomatis</i> renseignées dans les dossiers imputables à la bactérie	152
Tableau XIII : Comparaison des prévalences de <i>Chlamydia trachomatis</i> nationales et dans notre population d'étude	154
Tableau XIV : Comparaison des proportions de causes d'infertilité masculines, féminines, mixtes ou inexpliquées de notre population d'étude et de la population française.	155

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire RENACHLA	169
Annexe 2 : Notice pour auto-prélèvement vulvovaginal.....	170
Annexe 3 : Tableaux de présentation des différentes causes d'infertilités hors infertilités tubaires des patients prise en charge par le service de la reproduction de l'hôpital HFME au cours des années 2011 et 2012.	171
Annexe 4 : Composition du kit d'autoprélèvement reçu à domicile par les participants à l'étude Chlamyweb.....	176
Annexe 5 : Exemple de lettre de résultats (ici positifs) reçus par les patients	180
Annexe 6 : Lettre à remettre au professionnel de santé consulté après réception des résultats positifs et rappel de prises en charge actuelles des infections.....	181

TABLE DES SIGLES ET ABREVIATONS

(Par ordre alphabétique)

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

ADP = Adénosine DiPhosphate

AMP = Assistance Médicale à la Procréation

ANAES = Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ARN = Acide RiboNucléique

ATP = Adénosine TriPhosphate

CDAG = Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit

CE = Corps Elementaire

CIDDIST = Centres d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles

CMI = Concentration Minimale Inhibitrice

CNR = Centre National de Référence

COMC = Chlamydial Outer Membrane Complex

COMP = Complexes of Outer Membrane Proteins

CPAF = Chlamydial Protease Activity Factor

CPEF = Centre de Planification et d'Education Familiale

CR = Corps Réticulé

CRP = Protéine C-Réactive

CTP = Cytidine TriPhosphate

DAV = Dispositifs Anti-Vénériens

DES = DiEthylStilboestrol

ELISA = Enzyme - Linked Immunosorbent Assay

FIV = Fécondation In Vitro

FIV – ICSI = Fécondation In Vitro - Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

FSH = Hormone FolliculoStimulante

GEU = Grossesse Extra-Utérine

GnRH = Gonadolibérine ou Gonadotropin Releasing Hormone

GTP = Guanosine TriPhosphate

hCG = Human Chorionic Gonadotropin

HLA = Human Leukocyte Antigen

HSP = Heat Shock Proteins = protéines de choc thermique

IFN = InterFéroN

IL = InterLeukine

IMC = Indice de Masse Corporelle

InVs = Institut de Veille Sanitaire

IOP = Insuffisance Ovariennne Prématurée

IST = Infection Sexuellement Transmissible

IVG = Interruption Volontaire de Grossesse

LCR = Ligase Chain Reaction

LGV = LymphoGranulomatose Vénérienne

LH = Hormone Lutéinisante

LPS = LipoPolySaccharide

LUF = Luteinized Unruptured Follicle

MOMP = Major Outer Membran Protein

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PCR = Polymerase Chain Reaction

Rénachla = Réseau National des Chlamydioses

SDA = Strand Displacement Amplification

SOPK = Syndrome des Ovaire PolyKystiques

TMA = Transcription Mediated Amplification

TNF = Tumor Necrosis Factor

UTP = Uridine TriPhosphate

UV = UltraViolet

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Les maladies humaines causées par la bactérie *Chlamydia trachomatis* sont connues depuis l'Antiquité. Le trachome est même évoqué au sein de Papyrus égyptiens (1).

A la fin du 19^{ème} siècle, Krôner pense que les conjonctivites du nouveau-né sont d'origine infectieuse mais ne sont pas causées par le gonocoque (2).

En 1907, Halberstaedter et Von Prowazek (Figure 1) en expédition à Java afin de tester l'efficacité d'un dérivé de l'arsenic commercialisé plus tard sous le nom de Salvarsan® dans le traitement de la syphilis, découvrent des inclusions (Figure 2) dans les cellules de grattage de conjonctive d'un sujet trachomateux après coloration au Giemsa (3).



Stanislaus von Prowazek 1875-1915 Ludwig Halberstaedter 1876-1949

Figure 1 : Portraits de Stanislaus von Prowazek et Ludwig Halberstaedter (3)

Von der unter Leitung des Geheimen Medizinalrates Professors Dr. A. Neiß--
nach Java veranstalteten Expedition zur Erforschung der Syphilis.

Über Zelleinschlüsse parasitärer Natur beim Trachom.

Von
Ludwig Halberstaedter,
früher Assistentarzt der Univ.-Klinik
für Hautkrankheiten in Breslau,
und
S. von Prowazek,
Hilfsarbeiter im Kaiserlichen
Gesundheitsamte.

(Mit drei Textabbildungen.)

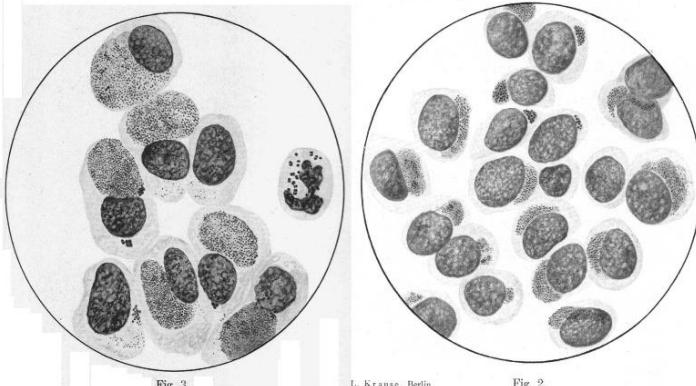


Fig. 3.

L. Krause, Berlin

Fig. 2.

Figure 2 : Représentation des inclusions visualisées dans les cellules de grattage de conjonctive d'un sujet trachomateux par Halberstaedler et Von Prowazek (3)

Après infection d'orang-outangs (Figure 3) par ces mêmes cellules de grattage, ils visualisent chez ces animaux les mêmes inclusions qu'ils nomment Chlamydozoa (3).

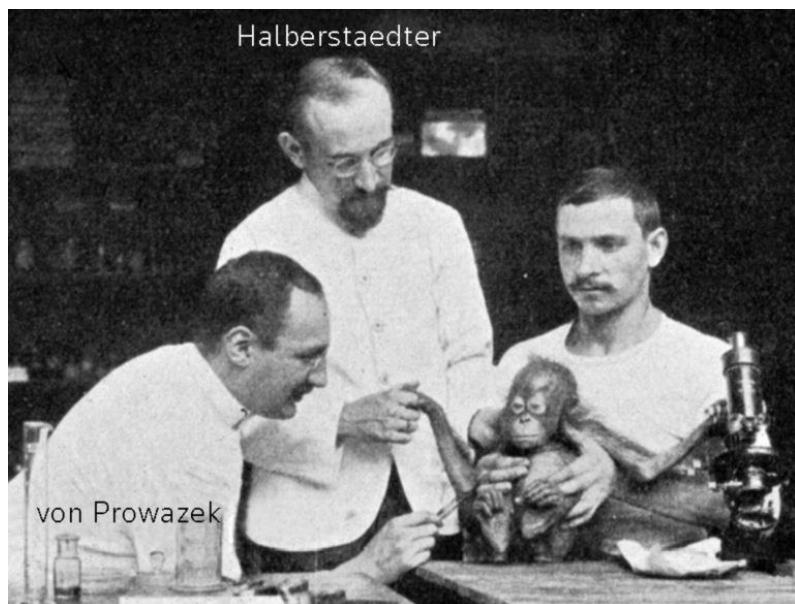


Figure 3 : Infection des orang-outangs par l'agent infectieux responsable du trachome (3)

Deux ans plus tard, ces mêmes inclusions sont retrouvées dans le tractus uro-génital de parents d'enfants infectés ainsi que chez des patients atteints d'urérites non gonococciques.

En 1912, Durand, Nicolas et Favre décrivent la LymphoGranulomatose Vénérienne (LGV) ou Maladie de Nicolas-Favre et la rattachent à la même étiologie (2).

Ce n'est finalement qu'en 1941 que le lien entre l'agent responsable de la LGV, du trachome et de la psittacose est fait après culture sur des œufs embryonnés (4).

En 1964, *Chlamydia trachomatis* est isolée à partir d'urètres masculins et on démontre que le développement de celle-ci est intracellulaire. La mise au point, l'année suivante, de la culture cellulaire par Gordon *et al.* est un grand progrès pour un diagnostic plus rapide et une possibilité d'étude de cette bactérie plus importante (1,2).

En 1970, des chercheurs améliorent leurs connaissances sur cette bactérie grâce à l'immunofluorescence et c'est l'année suivante que la distinction entre *Chlamydia trachomatis* et *Chlamydia psittacci* est faite et que les 15 sérotypes de *Chlamydia trachomatis* sont découverts (2).

En 1987, Le Professeur Jeanne Orfila d'Amiens et le docteur Jeannine Henry-Suchot démontrent que cette bactérie pouvant causer des infections asymptomatiques a un impact sur la stérilité et que son mode de transmission est sexuel (5). De nombreuses études sont

alors menées pour connaître l'implication de *Chlamydia trachomatis* dans la stérilité humaine.

Cependant, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) énonce en 2003, que les données disponibles ne permettent pas de connaître la proportion effective des cas de stérilité tubaire imputables à *Chlamydia trachomatis*. D'après cet organisme, il serait important de disposer d'une recherche systématique et étiologique de cette bactérie dans le cadre des bilans d'infertilité de couples désirant être parents (6).

TRAVAUX BIBLIOGRAPHIQUES

A – *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

1 La bactérie et ses différentes formes

Chlamydia trachomatis est un bacille Gram négatif de la famille des *chlamydiae* qui appartient au genre *CHLAMYDIA* (7).

Il existe 2 biovars, le biovar trachoma et le biovar LGV, qui comprennent 19 sérovars (Tableau I). Les infections à *Chlamydia trachomatis* sont sérovars spécifiques (8).

Tableau I : Pathologies sérovars spécifiques causées par *Chlamydia trachomatis* (9,10)

Genre	<i>Chlamydia</i>		
Espèce	<i>Trachomatis</i>		
Biovar	Trachoma		LGV
Sérovars	A, B, Ba, C	D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J, K	L1, L2, L2a, L3
Habitat	Homme		
Pathologies	Trachome	MST (maladie sexuellement transmissible)	LGV
Transmission	Oculaire	Génitale	

La membrane externe des *chlamydiae* (Figure 4) est constituée du COMC (Chlamydial Outer Membrane Complex) composé de protéines riches en cystéine mais surtout d'une protéine nommée MOMP (Major Outer Membrane Protein). Cette protéine de 40 kDa représente plus de la moitié des protéines de membrane de *Chlamydia trachomatis* (7). La

MOMP est un puissant immunogène responsable de la rigidité membranaire et permet le transport des antibiotiques utilisés pour lutter contre cette bactérie (4). Les sérovars sont définis par réaction d'anticorps monoclonaux spécifiques des régions variables de cette MOMP (4,11,12).

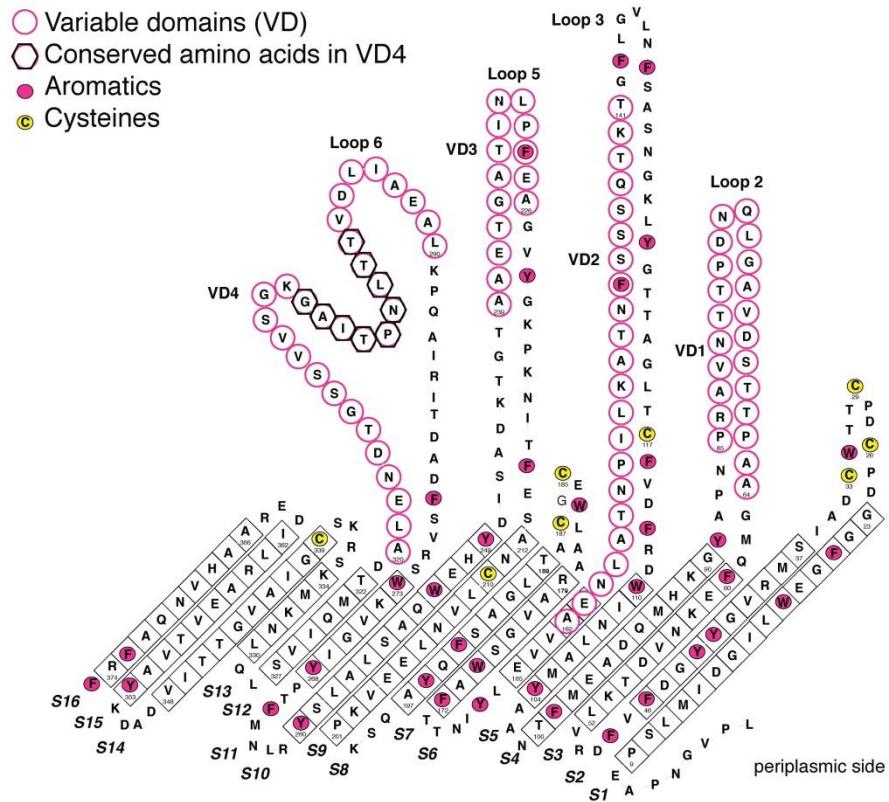


Figure 4 : Structure de la MOMP de *Chlamydia trachomatis* et mise en évidence des régions variables (13) - Variable domains = régions variables

Le réservoir de *Chlamydia trachomatis* est humain. C'est un parasite intracellulaire obligatoire. En effet, la synthèse d'ATP (Adénosine TriPhosphate) par la bactérie est limitée par l'absence d'enzymes oxydatives (4,14,15). Une ATP/ADP translocase permet cependant l'échange de l'ADP (Adénosine DiPhosphate) de la bactérie contre l'ATP de la cellule hôte, ce qui apporte de l'énergie à la bactérie (4,15). La bactérie puise également l'UTP (Uridine TriPhosphate), le GTP (Guanosine TriPhosphate) et le CTP (Cytidine

TriPhosphate) dans le cytoplasme de la cellule hôte car elle ne possède pas le système enzymatique nécessaire à leur synthèse (15). Elle survit dans les vacuoles des cellules parasitées par inhibition du complexe phagosome-lysosome (4).

Cette bactérie évolue sous trois formes que l'on peut différencier antigéniquement :

-le corps élémentaire (CE) : cette forme extracellulaire représente la forme de dissémination de la bactérie (4,16) (Figure 5). Cette particule infectieuse mesure environ 200 µm (8). Elle est limitée par une membrane cytoplasmique et une paroi proche de celles des bactéries Gram négatif (16,17).

-le corps réticulé (CR) : il représente la forme de multiplication métaboliquement active et se retrouve à l'intérieur des cellules parasitées (Figure 5). Le chromosome bactérien est alors relâché (4,16).

-le corps aberrant : il représente la forme de persistance responsable d'infections chroniques. Cette forme viable mais non cultivable n'a pas la même morphologie que les autres. Le corps aberrant est de plus grande taille et possède une structure antigénique particulière riche en protéines de stress HSP60 (Heat Shock Protein 60). Cependant elle ne possède pas de MOMP, ce qui a des conséquences sur le diagnostic et le traitement (4,16,18). En effet, pour le diagnostic, la détection des antigènes par les anticorps est altérée par la présence d'antigènes différents tant au niveau de la quantité que de la qualité (14). En ce qui concerne le traitement, celui-ci est moins efficace qu'en cas de forme aiguë car l'absence de MOMP limite le transport des antibiotiques (4). Des facteurs induisant la persistance ont pu être identifiés *in vitro*. En effet, la pénicilline G, la déplétion en cystéine ou encore la présence d'interféron gamma peuvent être à l'origine de la forme de

persistance. Il est aussi important d'utiliser des doses appropriées d'antibiotiques pour le traitement car tout antibiotique utilisé à une dose sub-inhibitrice peut être responsable de persistance (4).

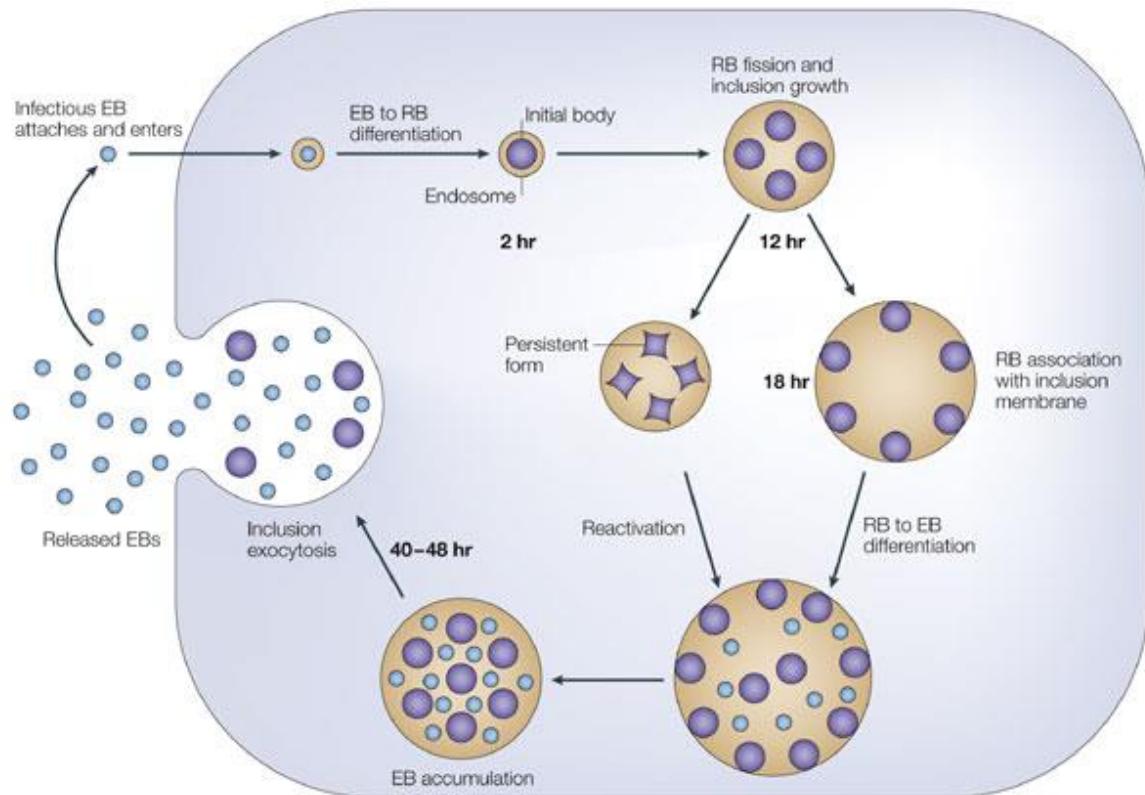


Figure 5 : Cycle de développement de *Chlamydia trachomatis* (19) RB= Reticulate Body = corps réticulé = CR - EB= Elementary Body = corps élémentaire = CE

Ces formes se succèdent au sein d'un cycle complexe (Figure 5) d'une durée d'environ 48h (8). Ce cycle se développe à l'intérieur d'une vacuole dérivée d'une invagination de la membrane de la cellule infectée modifiée par le micro-organisme (4,7).

Dans un premier temps, le CE s'attache à la cellule hôte grâce à des récepteurs spécifiques de la MOMP puis pénètre par endocytose à l'intérieur du phagosome. Ce phagosome ne

peut alors plus fusionner avec le lysosome. Les enzymes lysosomales ne digèrent donc pas le phagosome ni la membrane cytoplasmique de la bactérie qui peut alors rester dans la cellule parasitée ou en sortir pour coloniser d'autres cellules. Le CE va ensuite se transformer en CR (7). Ces CR se multiplient par scissiparité (14) et forment alors une inclusion par accumulation dans la vacuole de phagocytose (8). Les CR se transforment de nouveau en CE et l'inclusion continue à se développer (8,14). Il y a alors relargage des CE par lyse et mort cellulaire (4). Les CE peuvent coloniser de nouvelles cellules et débuter un nouveau cycle (14). Certaines inclusions peuvent également être relarguées en l'état hors de la cellule (4).

Chlamydia trachomatis infecte les épithéliums cylindriques et glandulaires mais pas les épithéliums malpighiens.

2 Réaction immunitaire (Figure 6)

2.1 Réponse humorale

L'infection par *Chlamydia trachomatis* entraîne la production par les lymphocytes B d'anticorps IgG, IgM et IgA spécifiques d'antigènes tels que le LPS (LipoPolySaccharide), la MOMP ou encore l'HSP 60. Les anticorps produits sont ainsi spécifiques du sérovar infectant.

La réponse anticorps dépend de la localisation de l'infection. En effet, on retrouve des titres faibles d'IgG dans les infections urogénitales basses alors qu'on retrouve des titres plus élevés dans les infections urogénitales hautes.

Les anticorps ont un intérêt dans la datation de l'infection car les IgM apparaissent tôt mais ne persistent qu'un seul mois. Ainsi, si ceux-ci sont présents, on peut déduire que l'infection est très récente.

Comme dit précédemment, on peut retrouver des IgA sériques (Figure 6). Ceux-ci représentent un marqueur d'infection évolutive et donc de gravité.

Les anticorps dirigés contre l'HSP-60 de *Chlamydia* sont corrélés à une infection chronique. On décrit également une possibilité de réaction auto-immune contre la protéine HSP-60 humaine chez les patientes infectées, par réaction croisée avec la protéine HSP-60 de *Chlamydia trachomatis*. Cette réaction auto-immune pourrait expliquer les lésions et obstructions tubaires féminines (1).

2.2 Réponse cellulaire

L'infection primaire par *Chlamydia trachomatis* est responsable d'un afflux de polynucléaires neutrophiles et d'une infiltration de lymphocytes et de macrophages (Figure 6).

Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ ont un rôle important pour le contrôle de l'infection. Les CD8+ exercent leur action surtout par la sécrétion de cytokines. D'après les études réalisées, la réponse Th2 aurait un rôle néfaste par la sécrétion d'IL-4 (InterLeukine 4), IL-6 et IL-10 alors que la réponse Th1 aurait un rôle protecteur et résolutif de l'infection par sécrétion de l'IL-2 et d'IFN γ (InterFéroN γ) (1).

Ce sont les CE extracellulaires qui sont responsables du déclenchement de la réponse immunitaire cellulaire. L'IFN γ , le TNF α (Tumor Necrosis Factor α), les lymphocytes et macrophages diminuent la population de CE et la réplication intracellulaire des CR. Il

persiste tout de même les formes intracellulaires déjà présentes avant la réaction immunitaire.

Les protéines HSP-60 sont donc libérées et on assiste à une inflammation locale.

Ainsi lorsque le taux de CE est réduit, le système immunitaire est désactivé et un nouveau cycle peut recommencer. Il y a alors destruction de nouvelles cellules épithéliales et un nouveau cycle de réponse immunitaire. On observe un endommagement important des trompes responsable de GEU (Grossesses Extra-Utérines) et de stérilité. La réponse immunitaire favorise donc les formes asymptomatiques et le passage à la chronicité par son inefficacité sur les formes intracellulaires de la bactérie (4,7).

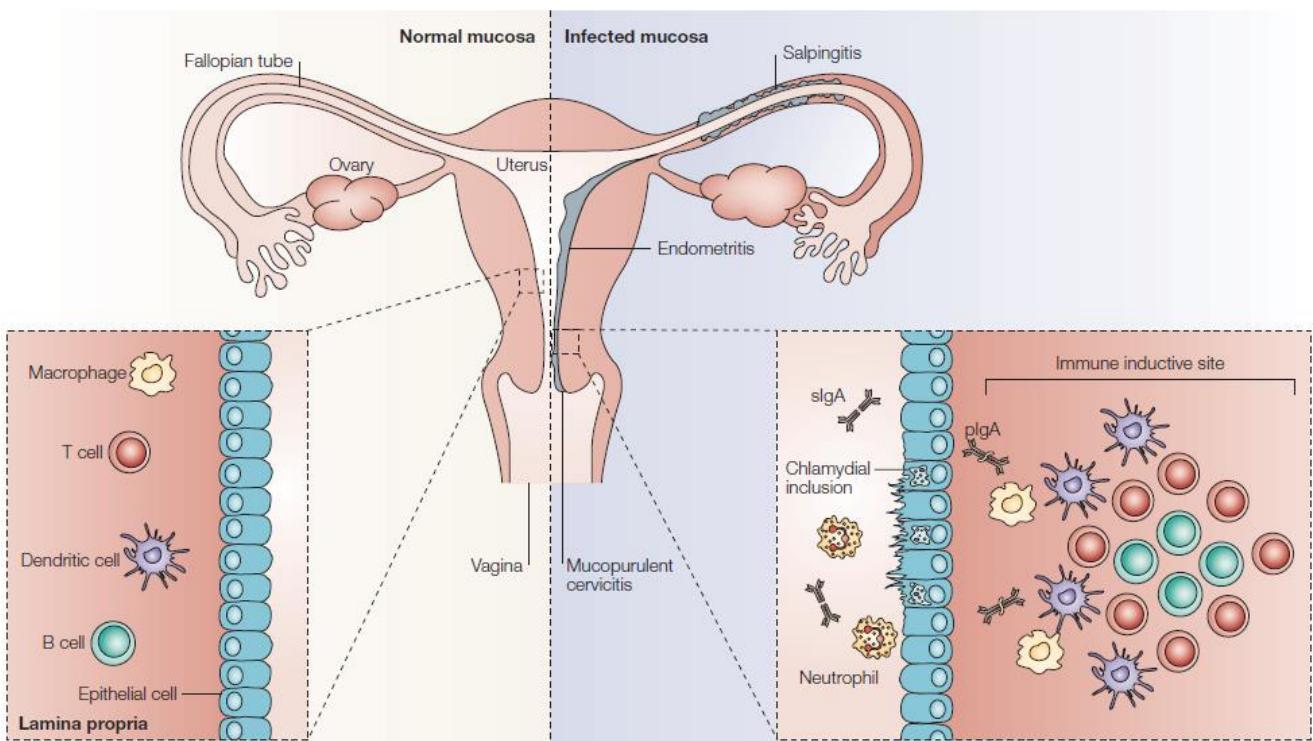


Figure 6 : Réponse immunitaire secondaire à l'infection par *Chlamydia trachomatis*

(20)

3 Modes de contamination

La transmission de *Chlamydia trachomatis* se fait essentiellement par contamination directe (14) ou par l'intermédiaire de liquides biologiques. Les bactéries sont en effet fragiles et ne peuvent survivre en milieu extérieur (7).

Les rapports sexuels (oraux, génitaux ou anaux) avec un partenaire infecté représente le mode de transmission le plus fréquent. On parle de transmission horizontale (7).

La transmission verticale de la mère à l'enfant lors de l'accouchement est également fréquente. Un enfant né de mère avec une infection active présente 50 à 75 % de risque d'avoir lui aussi une infection. Celle-ci peut se traduire de diverses manières mais on rencontre dans 30 à 50 % des cas une conjonctivite et parmi ces cas d'infections oculaires, 50 % auront une infection naso-pharyngée (4,21). En effet, les CE de *Chlamydia* infectent la conjonctive puis passent dans le conduit lacrymal pour atteindre le rhino-pharynx et les voies respiratoires basses (4).

Il y a deux modes de transmission materno-foetales:

- par voie transcervicale ascendante à partir de lésions cervicales lorsque le fœtus est encore *in utero*. Celle-ci est favorisée par la rupture de la poche des eaux et l'atteinte est proportionnelle à la durée d'exposition ;
- par contact direct, lors de l'accouchement, avec des lésions ou des cellules infectées. Ceci représente le mode de contamination vertical le plus fréquent (7).

On note aussi une possible auto-contamination des organes génitaux vers les yeux par des mains souillées et une contamination oculaire indirecte par les mouches se posant sur les yeux des nouveau-nés dans les pays endémiques (1).

Il est à noter que pour une femme, la grossesse serait également responsable d'un risque de contamination accru par passage favorisé de la bactérie due à l'ectopie cervicale secondaire aux fortes doses d'œstrogènes sécrétées et à l'immunité diminuée lors d'une grossesse (4).

4 Manifestations cliniques

4.1 Pathologies

4.1.1 Pathologies sérovars spécifiques

Il existe 19 sérovars de *C.trachomatis* associés à des pathologies spécifiques :

- les sérovars A à C sont responsables de trachome ;
- les sérovars D à K sont responsables des infections génitales et des infections oculaires ;
- les sérovars L1 à L3 sont responsables de LGV (11).

Il a été observé une prédominance des sérovars E, F et D en Europe. Il a été suggéré que le sérovar E donnerait le plus fréquemment des infections asymptomatiques et que le sérovar F donnerait des infections plus sévères (4).

4.1.2 Localisations génitales

La chlamydiose génitale est une Infection Sexuellement Transmissible (IST) qui se manifeste chez la femme par une inflammation des diverses parties de l'appareil génital comme par exemple les trompes donnant lieu à une salpingite. Chez l'homme, l'infection à *Chlamydia trachomatis* peut se manifester par une urétrite ou une épididymite (4).

Il faut cependant être conscient que la plupart des infections (85 à 90 %) à *Chlamydia trachomatis* restent asymptomatiques (21). On peut d'ailleurs noter une augmentation plus importante des formes asymptomatiques par rapport aux formes symptomatiques chez les deux sexes (22) (Figure 7). Cet aspect asymptomatique entraîne un retard de diagnostic, des complications, un passage à la chronicité et engendre une propagation importante de la bactérie (23).

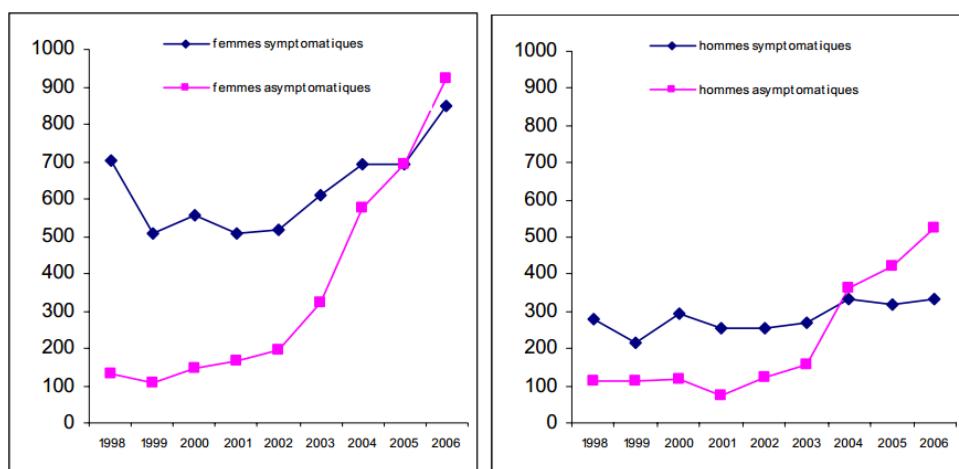


Figure 7 : Evolution du nombre d'infections chez les femmes et les hommes en fonction de la présence ou non de symptômes de 1998 à 2006 (22)

Les pathologies génitales observées avec *Chlamydia trachomatis* sont nombreuses.

Certaines sont spécifiquement féminines ou masculines et d'autres sont mixtes.

4.1.2.1 Chez la femme

L'infection à *Chlamydia trachomatis* peut se traduire de multiples façons au niveau de la sphère génitale et entraîner :

- une urétrite : la durée d'incubation varie de 48 h à deux mois (4) et cette affection est le plus souvent asymptomatique. Lorsque les signes cliniques sont présents, on observe des brûlures mictionnelles et une dysurie ce qui peut entraîner une confusion avec la cystite (14). Il y a également présence d'un écoulement important et parfois d'hémorragies (4).
- une cervicite : elle est asymptomatique et persistante dans 75 % des cas mais peut se traduire par des leucorrhées, des dyspareunies, des douleurs abdominales basses et des métrorragies. Elle est le plus souvent de découverte fortuite lors d'une visite gynécologique ou en cas d'urétrite chez le partenaire (14).
- des vulvovaginites : elles correspondent à une inflammation de la vulve et du vagin et sont responsables de sensations de brûlures pouvant être accompagnées d'un prurit vulvaire. On peut également observer des douleurs pelviennes ainsi qu'une dysurie (17).
- des endométrites et salpingites : elles sont silencieuses dans 2/3 des cas et se ressemblent. Elles se traduisent par des douleurs pelviennes uni ou bilatérales qui augmentent avec l'effort ou les rapports sexuels et par des leucorrhées ou métrorragies. Ces deux affections se différencient à la cœlioscopie (14).

Les salpingites aiguës typiques entraînent une fièvre sans altération de l'état général, des leucorrhées, des métrorragies, des dyspareunies ainsi que des douleurs pelviennes en coup de poignard ou permanentes, bilatérales ou diffuses. À la palpation abdominale, on note une douleur avec défense hypogastrique. La mobilisation utérine est douloureuse ; on peut noter un empâtement des culs de sacs vaginaux et une possible masse latéro-utérine sensible au toucher vaginal (7). Une hyperleucocytose est présente une fois sur deux (8). Les symptômes peuvent évoquer une infection urinaire, une colite ou une appendicite ; il faudra donc réaliser un diagnostic différentiel avec ces pathologies (8).

Dans les formes subaiguës, les symptômes sont atténués avec une douleur sourde lancinante, des métrorragies très fréquentes, des leucorrhées non spécifiques, une fébricule, un abdomen souple mais parfois douloureux avec des culs de sac empâtés ou une masse latéro-utérine au toucher vaginal (7). Cette pathologie correspond souvent à l'évolution de cervicites ou vaginites non traitées (17). L'infection à *Chlamydia trachomatis* est une infection ascendante à partir du vagin et/ou du col utérin qui peut se poursuivre par une cervicite puis une endométrite puis une salpingite ou des abcès tubo-ovariens et pour finir par une péritonite (17).

4.1.2.2 Chez l'homme

Les pathologies rencontrées chez l'homme sont les suivantes :

- des urétrites : on observe une dysurie, une rougeur du méat urétral, des brûlures mictionnelles, une pollakiurie et des sensations de gêne et de prurit. L'écoulement

méatique est peu abondant, clair, blanchâtre le plus souvent ou purulent (14,17).

Une urétrite mucopurulente trainante peut se compliquer d'orchi-épididymite.

- des orchi-épididymites : il s'agit d'une inflammation des testicules et du canal épididymaire qui a pour fonction le transport des spermatozoïdes. On peut cependant avoir des atteintes séparées nommées orchites et épididymites (17). On assiste à un écoulement au niveau du pénis, à des brûlures lors des mictions ainsi qu'à des douleurs testiculaires. Les bourses sont rouges et chaudes de manière uni ou bilatérale et les personnes atteintes sont fébriles. Cette pathologie est rare mais grave (14).

4.1.2.3 Chez la femme et l'homme

Les manifestations génitales pouvant toucher l'homme et la femme sont :

- les proctites : elles surviennent surtout chez les homosexuels masculins mais peuvent toucher les deux sexes. Elles se traduisent par une douleur rectale, un écoulement mucopurulent et des saignements au contact ou spontanés (14).
- la LGV : lymphogranulomatose vénérienne ou Maladie de Nicolas et Favre. Elle est très présente dans les zones tropicales et subtropicales (14) mais on note une recrudescence en France depuis 2003 surtout chez les homosexuels, les prostituées et les voyageurs de retour de zone d'endémie (4,17). Les rapports anaux augmentent le risque de développer cette pathologie. La durée d'incubation varie de 3 à 30 jours (17). Les symptômes sont relativement différents selon le sexe. Chez les femmes, l'atteinte des organes internes rend souvent difficile le diagnostic (4,17). La bactérie pénètre par une porte d'entrée et entraîne des ulcérations

génitales ou anales sous forme de chancre au bout de 1 à 3 semaines après la contamination (4). Ce chancre passe souvent inaperçu, il s'agit d'une petite papule non indurée rapidement résolutive (17). Dans un deuxième temps et par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques, elle atteint les ganglions. Elle provoque alors une poly-adénopathie inguinale qui peut provoquer par la suite des lésions fibreuses au niveau rectal ou génital pouvant aboutir à la fistulisation à la peau en « pomme d'arrosoir » (4,14). Cependant, si l'infection touche un des organes internes de la femme, les adénopathies pourront être localisées à divers endroits. On note par exemple une répartition inguinale dans le cas d'une infection vaginale et une répartition pelvienne profonde si l'infection touche le col de l'utérus. Au cours de cette deuxième phase, les symptômes généraux sont de la fièvre, des frissons, une anorexie, des arthralgies et des myalgies (17). Il y a en plus une rectite aigue qui se manifeste par un ténesme, des douleurs rectales et parfois un écoulement muco-purulent (4).

4.1.3 Localisations oculaires

La sphère oculaire peut aussi être touchée par cette bactéries avec diverses manifestations telles que :

- les conjonctivites qui peuvent être dues à une transmission à partir d'un foyer génital. C'est notamment le cas pour les nourrissons 5 à 14 jours après l'accouchement. L'infection à *Chlamydia trachomatis* représente la cause la plus fréquente de conjonctivites néonatales dans les pays industrialisés bien qu'elle soit prévenue par l'instillation d'un collyre antibiotique à la naissance en cas de parents

à risques ou avec antécédents d'IST (24). Celle-ci entraîne un écoulement purulent et important ainsi qu'un œdème des paupières (4).

Chez l'adulte, ces conjonctivites sont en général bénignes et guérissent spontanément en deux mois sans séquelles (14).

- le trachome : il s'agit d'une kératoconjonctivite qui évolue vers la cécité et qui est surtout présente en zones intertropicales où l'accès à l'eau et aux soins est difficile (4). Le trachome représente le passage à la chronicité de conjonctivites par envahissement de la cornée par l'intermédiaire des vaisseaux du limbe et forme un pannus qui peut être aggravé par les réinfections dans les zones endémiques. Ceci conduit progressivement vers la cécité (14). Aujourd'hui, six millions de personnes sont aveugles dans le monde à cause du trachome (4). Cette pathologie n'est pas transmise par voie sexuelle, ne représente donc pas une IST et constitue un cas particulier par comparaison aux autres pathologies transmises par cette bactérie.

4.1.4 Autres localisations

Chlamydia trachomatis peut être responsable d'atteintes touchant d'autres localisations que les sphères génitales ou oculaires :

- les pneumopathies atypiques : la conjonctivite du nouveau-né se complique parfois de pneumopathies atypiques. Celles-ci se traduisent par une toux sèche, coqueluchoïde et répétitive sans température avec tachypnée et hyperinflammation bronchique. On note parfois une hyperéosinophilie (7). Dans certains cas, une hyperréactivité bronchique avec toux chronique et bronchites dyspnéisantes persiste

(4). La conjonctivite peut aussi être à l'origine d'une atteinte pharyngée ou d'une otite (14).

- l'arthrite réactionnelle ou syndrome de Fiessinger Leroy Reiter : elle se traduit par l'association d'une urétrite, d'une conjonctivite et d'une arthrite. Celle-ci survient surtout chez l'homme jeune et débute par une urétrite. Le marqueur HLA B27 (Human Leukocyte Antigen) est un facteur de risque et l'atteinte articulaire est un facteur de gravité. Cette atteinte peut évoluer vers la guérison, des récurrences d'arthrites et même vers une atteinte chronique de type spondylarthrite ankylosante. Le plus souvent, il y a une régression dans les six mois (14).

4.2 Complications

A long terme et en l'absence de traitement antibiotique, les infections à *Chlamydia trachomatis* peuvent être responsables de complications importantes (Figure 8).

En effet, les infections basses comme par exemple les cervicités peuvent évoluer en maladie inflammatoire pelvienne et causer des complications. La gravité de celles-ci est due à la découverte souvent tardive de ces infections.

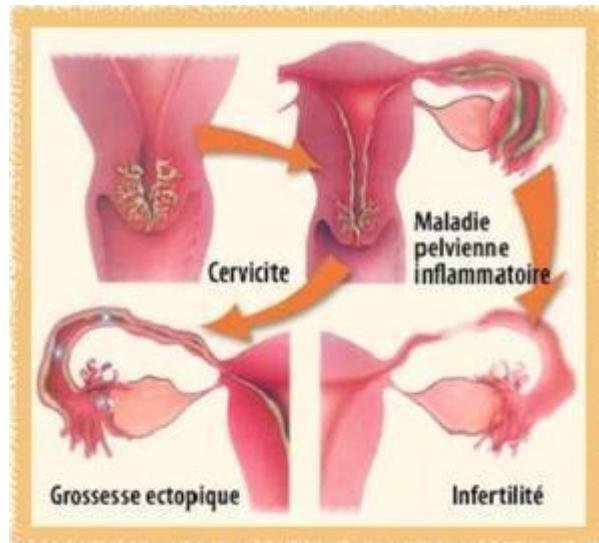


Figure 8 : Complications d'une infection à *Chlamydia trachomatis* (25)

Ces complications sont les suivantes :

- une infertilité féminine par imperméabilité tubaire qui présente un retentissement psychologique important pour les femmes concernées. L'infection à *Chlamydia trachomatis* expliquerait les deux tiers des cas d'infertilité tubaire (21). Cette infertilité se retrouve chez 3 % des femmes ayant développées une salpingite (26). En effet, cette infection moins bruyante que celle à *Neisseria gonorrhoeae* possède des conséquences tubaires souvent pires (21). Cette complication est souvent révélatrice d'une salpingite passée inaperçue (17). Ces infections provoquent des adhérences et des lésions tubaires entraînant des troubles de la reproduction. Ce propos fera l'objet de la deuxième partie de cette thèse.
- les grossesses extra-utérines sont favorisées par les infections à *Chlamydia trachomatis* qui constituent le premier facteur de risque de GEU. Les causes sont identiques à celles de l'infertilité tubaire. On observe une augmentation du nombre de GEU chez les femmes sans contraception au moment de la conception depuis

1997 alors qu'on note une baisse du nombre de GEU chez les femmes sous contraception. Cette baisse s'explique notamment par une baisse d'utilisation du stérilet qui représente une étiologie connue des GEU (27). Ces grossesses extra-utérines sont décrites chez 2 % des femmes qui ont été atteintes d'une salpingite antérieurement (26).

- des douleurs pelviennes chroniques se retrouvent dans 15 à 20 % des cas de salpingites à *Chlamydia trachomatis* et peuvent être extrêmement invalidantes (14,17).
- un risque plus important de naissance prématurée, de naissance d'un bébé de petit poids et un risque de développement d'endométrite post-abortum de l'ordre de 22 % en cas d'infections récentes sont observés (4).
- des abcès pelviens peuvent également apparaître suite à une chlamydiose. Ceux-ci peuvent être tubaires, ovariens ou situés au niveau du cul de sac de Douglas. Ils se traduisent par une fièvre, une altération de l'état général et des douleurs pelviennes importantes (14).
- des pelvi-péritonites ;
- des périhépatites de Fitz Hugh Curtis dues à une migration de *Chlamydia trachomatis* dans la cavité abdominale puis dans le repli rétro-hépatique. Les symptômes sont marqués par des douleurs de l'hypocondre droit, des nausées et des vomissements (14).
- une dysovulation suite à une dystrophie par enfouissement adhérentiel ovarien (14).
- une augmentation du risque de transmission du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) est notée en cas de co-infection par *Chlamydia trachomatis*. En effet, les IST entraînent une élévation de la charge virale dans le sperme, le liquide vaginal

ou anal selon le siège de l'infection même si la charge virale sanguine n'est pas modifiée. Par exemple, la charge virale spermatique d'un homme avec urétrite est huit fois plus importante que celle d'un homme sans urétrite. Cette augmentation est due au fait que les CD4+ infectés par le VIH se dirigent vers le lieu de l'IST. D'autre part, une personne séronégative infectée par *Chlamydia trachomatis* est plus vulnérable qu'une personne non infectée. En effet, les CD4+ localisés au niveau génital pour combattre l'infection sont directement accessibles pour l'entrée du VIH (16,28).

5 Epidémiologie et dépistage

5.1 Epidémiologie

L'épidémiologie des infections à *Chlamydia trachomatis* est notamment obtenue grâce au réseau Rénachla (Réseau national des chlamydioses). Ce réseau mis en place en 1989 est national et regroupe des laboratoires d'analyses biomédicales. Il permet un suivi des infections uro-génitales à *Chlamydia trachomatis* et des études épidémiologiques sur des patients diagnostiqués positifs. Le recueil de données par ces laboratoires d'analyses biomédicales se fait sur la base du volontariat et ne peut donc pas être considéré comme exhaustif.

Ils transmettent chaque mois à l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) le nombre de recherches de *Chlamydia* effectuées et, pour les cas positifs précisent l'âge et le sexe du patient, les signes cliniques observés et le motif de prescription de l'analyse (29)(Annexe 1).

On sait que les infections uro-génitales à *Chlamydia trachomatis* représentent l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente chez la femme en France (29,30). A titre indicatif et non exhaustif, l'incidence mondiale des quatre principales IST est mentionnée dans le tableau II. *Chlamydia trachomatis* représente la deuxième IST la plus fréquente au niveau mondial.

Tableau II : Incidence mondiale des principales IST au cours des années 2003 à 2007 (31)

IST	Incidence annuelle mondiale	Rang
Trichomonase	174 millions	1
Chlamydiose	92 millions	2
Gonorrhée	62 millions	3
Syphilis	12 millions	4

Au cours des années 1992 à 2002 et dans les 64 laboratoires du réseau Rénachla, le nombre de cas positifs par rapport au nombre de recherches effectuées est passé de 5,0 % (7 cas positifs sur 140 recherches) à 3,0 % (6 cas positifs sur 200 recherches) chez les hommes et de 3,9 % (22 cas positifs sur 560 recherches) à 2,6 % (13 cas positifs sur 500 recherches) chez les femmes (Figure 9). Cependant, pour les femmes, le taux de résultats positifs était de 1,8 % (8 cas sur 450 recherches) en 1996 ce qui montre qu'il y a de nouveau une augmentation des cas. Parmi ces cas, le nombre de formes asymptomatiques détectées de manière fortuite est en augmentation constante depuis 1997 et reste certainement sous-estimé (29). Cependant, il est difficile d'affirmer que l'augmentation des cas est véritablement due à une flambée épidémiologique. Elle pourrait s'expliquer par une

meilleure surveillance, un développement important des techniques de détection et par un meilleur dépistage (32,33).

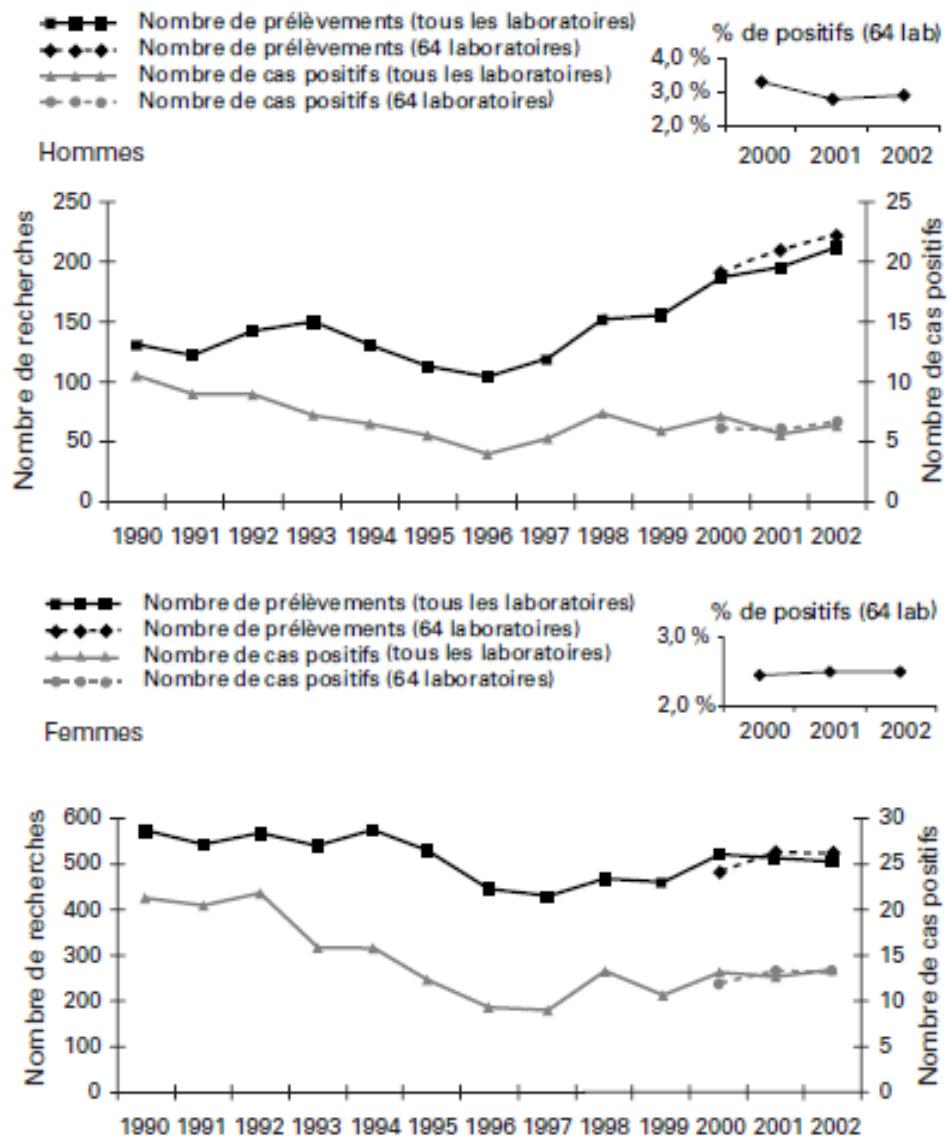


Figure 9 : Evolution du nombre de recherches et de cas positifs à *Chlamydia trachomatis* chez les hommes et les femmes de 1990 à 2002 en France dans les laboratoires du réseau Rénachla (29)

Rénachla (29)

En 2002, la majorité des diagnostics positifs à *Chlamydia trachomatis* chez les femmes ont été réalisés chez les femmes de 15 à 34 ans avec un maximum entre 20 et 24 ans. Les cas diagnostiqués chez la femme sont deux fois plus fréquents que les diagnostics masculins (29).

En moyenne, le taux de positivité est de 1,8 % mais celui-ci atteint 6 % chez les femmes de moins de 20 ans. Ces taux peuvent cependant être différents selon les lieux de consultation. En effet, ceux-ci sont plus élevés dans les CDAG (Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit) et dans les DAV (Dispositifs AntiVénériens) qui sont des lieux fréquentés par les sujets à risque d'IST (34).

Lorsqu'ils sont renseignés, les principaux motifs de recherche sont la recherche de l'infection en cas de partenaire infecté ou la recherche étiologique d'une infertilité (29).

Cette infection représente un défi en prévention primaire car elle est souvent asymptomatique mais très bien traitée (35). De nombreuses questions tournent autour d'un dépistage systématique des populations à risque, d'autant plus que l'on a pu observer une diminution très importante des cas au milieu des années 90 suite aux campagnes de dépistage actif mises en place dans certains pays tels que la Suède (26).

5.2 Dépistage

5.2.1 Règles et organisation du dépistage

Le dépistage semble être un véritable enjeu de santé publique devant le nombre important de pathologies asymptomatiques causées par cette bactérie.

En 1974, la loi du 4 décembre avait créé les centres de planification pour faciliter l'accès des mineures à la contraception (5).

En 1990, la loi Calmat votée à l'unanimité par les élus de la nation, a étendu le champ d'action de ces centres en encourageant un dépistage systématique et une prise en charge thérapeutique des IST (8). Il était auparavant interdit de dépister et soigner une mineure porteuse d'une IST anonymement. Il fallait obtenir une autorisation parentale (5).

En 1999, des organisations telles que le Conseil Supérieur d'hygiène publique de France ont proposé un dépistage ciblé sur les populations à risques (36).

En 2003, l'ANAES a proposé un dépistage systématique de *Chlamydia trachomatis* dans les Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG), les Centres d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles (CIDDIST) et les Centres de Planification et d'Education Familiale (CPEF). Celui-ci devait être réalisé chez les femmes de moins de 25 ans afin de diminuer le taux de complications et chez les hommes de moins de 30 ans afin de diminuer le portage de cette bactérie. Afin d'élargir ce dépistage, les patients ayant eu plus d'un partenaire au cours des 12 derniers mois, quel que soit leur âge, ont également été concernés.

La loi relative à la santé publique votée le 9 aout 2004 a énoncé le souhait d'offrir un dépistage à 100 % pour les femmes à risques d'ici 2008 afin de réduire la prévalence des chlamydioses dans la population générale. Le plan de lutte contre les IST mis en place entre 2005 et 2008 a proposé quant à lui un dépistage systématique chez les femmes sexuellement actives de moins de 25 ans et chez les hommes de moins de 30 ans dans les CDAG et les CIDDIST. Il était signalé qu'il fallait renouveler le dépistage en cas de

changement de partenaire, de rapport avec un partenaire porteur d'une IST ou de rapports non protégés (22).

Les programmes de dépistage d'infections à *Chlamydia trachomatis* concernent souvent les personnes à risques. Pour définir une personne à risques, on se base sur la présence de différents facteurs : (22)

- Age :
 - o Femmes : 15 à 25 ans avec un risque multiplié par 2,5 voire par trois par rapport aux femmes plus âgées (21) ;
 - o Hommes : 20 à 35 ans.
- Age précoce du premier rapport sexuel ;
- Non utilisation du préservatif (22) et utilisation de contraceptifs oraux (4) ;
- Nombre de partenaires : le risque augmente progressivement avec le nombre de partenaires ;
- Origine géographique de la patiente : augmentation du risque si la personne est de race noire (21) ;
- Homosexuels masculins et personnes VIH positifs pour la transmission de la LGV ;
- Antécédents d'IST.

Certains facteurs génétiques semblent exposer à un risque plus important de développer certaines pathologies :

- HLA A-A*6802 serait associé à un plus grand risque de trachome ;
- HLA-A 31 semble exposer à un plus grand risque de maladie inflammatoire chronique.

- HLA-B 27 est quant à lui associé à un risque plus important d'arthrite dans le cadre d'un Syndrome de Fitz-Hugh-Curtis (14).

Les facteurs hormonaux jouent également un rôle dans les infections à *Chlamydia trachomatis*. En effet, la contraception orale augmente le risque d'infections cervicales mais diminue le risque d'inflammation pelvienne.

Les patients VIH positifs possédant un déficit de l'immunité cellulaire sont plus à risque d'infection par *Chlamydia trachomatis* (14).

Il serait nécessaire aujourd'hui de mettre en place des recommandations nationales définissant des stratégies de dépistage. D'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), le dépistage systématique serait pertinent car il permettrait de détecter les personnes asymptomatiques ce qui diminuerait le portage, le taux de complications et les coûts liés à ces complications.

De plus, ce dépistage semble facilité par l'introduction de nouvelles techniques de diagnostic reproductibles, sensibles et réalisables sur des échantillons non invasifs tels que l'urine ou l'écouillon vulvo-vaginal montrant une efficacité similaire aux prélèvements endo-cervicaux invasifs (8,14,22,36). Dans certains pays tels que les pays scandinaves ou certaines régions des Etats-Unis appliquant déjà ce dépistage systématique, les infections à *Chlamydia* ont fortement diminuées voire sont devenues absentes (8).

La majorité des études médico-économiques a démontré un intérêt du dépistage systématique. Cependant, en France, nous ne connaissons pas la prévalence des infections uro-génitales selon l'âge et le sexe ni les facteurs de risques précis et il n'y a eu aucune

étude d'impact d'un dépistage systématique. Les experts de l'ANAES ont donc conclu qu'il fallait appliquer le dépistage systématique uniquement au sein des DAV et des CPEF (36).

Les critères de lancement d'une campagne de dépistage sont les suivants :

- pathologie fréquente et grave dans certains cas ;
- traitement efficace ;
- bon test de dépistage ;
- rapport coût/efficacité acceptable ;
- mesures préventives concrètes ;
- simplicité de mise en œuvre.

Il semble que dans le cadre de l'infection à *Chlamydia trachomatis* tous les critères soient remplis et qu'une campagne de dépistage élargie pourrait donc être lancée.

Certaines études dans des pays étrangers tels que les Pays Bas, la Grande Bretagne ou la Suède par exemple, ont montré qu'un prélèvement urinaire ou vaginal réalisé à domicile après réception d'un kit commandé par internet, avec une réception des résultats sur internet a suscité une forte participation de la part des patients. Ces études ont inclus des populations cibles différentes mais l'on peut par exemple citer l'étude réalisée par le département de microbiologie clinique de l'université d'Umeå en Suède sur les hommes âgés de 22 ans qui a montré un taux de participation de 38,5 %. Ainsi ces études démontrent que ces kits d'autoprélèvement permettent un dépistage de populations diverses ne consultant pas forcément dans des structures spécifiques de dépistage. Ceci

pourrait être une des solutions pour un dépistage systématique si un jour celui-ci est mis en place dans notre pays (35).

En France, l'étude Chlamyweb a été lancée au second semestre 2012. Cette étude a eu pour but de démontrer l'intérêt de l'autoprélèvement dans le recours au diagnostic de *Chlamydia trachomatis* chez les jeunes de 18 à 24 ans par rapport aux informations et orientations habituelles vers des structures de dépistage. Elle a également permis de mettre en évidence les facteurs de risques des personnes ayant participées à cette étude.

Les personnes cibles pouvant être incluses dans cette étude ont été des habitants de France métropolitaine âgés de 18 à 24 ans, ayant déjà eu un rapport sexuel et possédant une adresse mail. En effet, le suivi de l'étude étant réalisée par internet, il a été nécessaire pour les participants de fournir une adresse mail.

Des campagnes de communication ont été lancées pendant cette période afin d'inciter les jeunes à aller sur le site www.ist.fr à partir duquel on leur proposait de faire un test sur leurs facteurs de risque d'être sujet à une infection par *Chlamydia trachomatis* et également de participer à l'étude Chlamyweb.

S'ils ont accepté de participer, un formulaire d'information et de recueil de consentement éclairé leur a été alors présenté et une fois celui-ci rempli, un questionnaire a été proposé aux internautes afin d'étudier leur possibilité d'inclusion dans l'étude. En cas d'éligibilité, les participants ont reçu par voie postale, sous 72h, un kit d'autoprélèvement urinaire pour les hommes et vaginal pour les femmes accompagné d'une lettre, d'un protocole explicatif et d'un formulaire de consentement (Annexe 4).

Les prélèvements ont ensuite été envoyés par les participants gratuitement dans une double pochette fermée hermétiquement au Centre National de Référence (CNR) de *Chlamydia trachomatis* à Bordeaux accompagnée du formulaire de consentement.

Les participants ont ensuite reçu par internet ou voie postale, selon leurs choix, leurs résultats si ceux-ci ont été négatifs mais obligatoirement par voie postale si ceux-ci ont été positifs (Annexe 5). En effet, une lettre de recommandation les incitant à consulter un médecin rapidement a été jointe aux résultats positifs ainsi qu'une lettre à destination des médecins leur présentant l'étude et les recommandations actuelles de prise en charge de l'infection par *Chlamydia trachomatis* (Annexe 6) (37).

Une étude téléphonique nommée Natchla a été réalisée en complément de l'enquête téléphonique sur la sexualité en France (Contexte sur la Sexualité en France) afin d'étudier la prévalence et les facteurs de risques d'infections à *Chlamydia trachomatis*. Les personnes ayant accepté de participer à l'enquête téléphonique et au dépistage ont ensuite reçu un kit d'autoprélèvement. Les prévalences obtenues sont de 3 % chez les 18-24 ans et de 1,5 % chez les 18-44 ans. Les facteurs de risques qui ont pu être définis suite à cette étude sont les suivants :

- plusieurs partenaires dans les douze derniers mois ou partenaire nouveau ou occasionnel ;
- jeune âge (18-29 ans) ;
- faible niveau d'étude.

Un dépistage et des mesures d'information et de prévention des populations à risques sont possibles hors des structures médicalisées (38).

Il faut bien sûr encourager le dépistage des sujets féminins, plus touchés par les formes asymptomatiques et les complications, mais il faut également inciter les hommes à se faire dépister car cette infection est sexuellement transmissible et le traitement des partenaires permettrait de limiter la propagation de l'infection (35)

5.2.2 Fréquence du dépistage

Le dépistage systématique des femmes sexuellement actives avec facteurs de risques devrait être proposé de manière raisonnable tous les ans mais plus souvent encore, tous les six mois, dans les zones de forte prévalence et pour les femmes présentant de nombreux facteurs de risques en relation avec leurs habitudes de vie (21,39).

Cependant, il est possible que ce dépistage soit mis en place avec une fréquence encore plus élevée dans le cas de personnes atteintes d'IST à répétition, de personnes faisant partie d'un groupe de transmetteurs ou encore de personnes avec de multiples partenaires (39).

5.2.3 Importance de la prévention

→ Information

Devant la proportion de patients qui ne se sentent pas concernés par cette infection, il semble primordial qu'une éducation sexuelle la plus précoce possible soit réalisée dans notre société. Cela permettrait de réaliser la prévention primaire afin que les patients prennent conscience des facteurs de risques de transmission de cette IST. Ceci entraînerait une meilleure prise en charge des patients et de leurs partenaires (14). De plus, suite à ces

informations, le test de dépistage serait alors proposé et vraisemblablement accepté plus facilement.

→ Vaccination

De nombreuses recherches sont également en cours pour mettre au point un vaccin contre *Chlamydia trachomatis*. Celui-ci serait moins cher et aurait un meilleur impact que le dépistage et le traitement par antibiotiques. Cependant, aujourd’hui il n’y a toujours pas de vaccins disponibles car de multiples contraintes sont rencontrées. On souhaiterait une immunité acquise pour un long terme et surtout une protection des femmes en âge de procréer (40).

Les chercheurs ont pu conclure que pour avoir une immunité efficace, il est nécessaire de stimuler la réponse cellulaire au travers des lymphocytes T CD4+ producteurs d’IFN- γ spécifiques de *Chlamydia trachomatis*. De manière générale, les cytokines Th1 sont indispensables. Ils ont aussi démontré qu’une combinaison d’antigènes entraîne une protection complète par rapport à une protection partielle engendrée par un unique antigène (40). Les études ont notamment été menées sur des souris à l’aide de *Chlamydia muridarum* qui est le biovar murin de *Chlamydia trachomatis*.

Les différents types de vaccins ont été étudiés et il en ressort des conclusions pour chacun des types :

- les vaccins vivants ne sont pas acceptés en médecine humaine.
- les vaccins tués ou inactivés n’ont pas de possibilité de réplication et nécessitent donc l’utilisation d’adjuvants et de rappels. Il n’y a pas d’induction de réponse cellulaire ce qui élimine tout espoir placé dans ce type de vaccin.

- les vaccins sous forme de sous-unité bactérienne sont très sécurisés car ils ne peuvent pas retourner à une forme virulente et les antigènes responsables des dommages majeurs peuvent être retirés. Ils n'entraînent également que très peu de réponse cellulaire.
- les préparations de MOMP ou COMC purifiées nous montrent une immunisation importante si elles sont utilisées avec des adjuvants et peuvent être responsables de la production d'anticorps neutralisants. Ils gardent également une meilleure conformation de la MOMP, ce qui est un excellent atout. Cependant, ces vaccins sont très chers et il est difficile de cultiver *Chlamydia trachomatis* à grande échelle.
- les vaccins à base de protéines recombinantes telles que la MOMP recombinante seraient intéressants au niveau du coût mais la conformation naturelle de la MOMP n'étant pas conservée avec la forme recombinante, la protection obtenue n'est que partielle. Le CPAF (Chlamydial Protease Activity Factor) représente une nouvelle piste pour ce type de vaccin.
- les peptides synthétiques c'est-à-dire la création de peptides avec épitopes très immunogéniques permettent uniquement une protection partielle par non-respect de la conformation initiale de ces épitopes.
- les vaccins à ADN (Acide DésoxyriboNucléique) qui consistent en l'injection de plasmide codant pour un gène d'intérêt sont très étudiés. La présentation des peptides immunogéniques dans leur forme native entraîne une réponse humorale et cellulaire. De plus, ils sont thermostables, peu couteux et il n'y a aucun risque de retour à la forme virulente. Cependant, ils comportent de nombreux inconvénients comme l'intégration du gène bactérien dans le chromosome de l'hôte ou encore le déclenchement d'une réponse auto-immune par réactivité croisée.

Il n'y a donc aucun vaccin contre *Chlamydia trachomatis* disponible aujourd'hui mais les études sont très nombreuses. En effet, l'apparition d'un vaccin et la vaccination des adolescents avant leur premier rapport sexuel pourraient éradiquer l'infection à *Chlamydia trachomatis* d'ici 20 ans (41).

6 Diagnostic biologique

6.1 Indications

Le diagnostic biologique est réalisé dans les cas suivants :

- diagnostic étiologique d'une infection génitale symptomatique que ce soit chez l'homme ou chez la femme ;
- diagnostic étiologique d'une pneumopathie chez le nouveau-né ou d'une conjonctivite chez le nouveau-né ou l'adulte ;
- dépistage d'une infection génitale asymptomatique dans le cas de bilan d'hypofertilité ou de personnes à risques ;
- diagnostic d'arthrite réactionnelle dans le cadre du syndrome de Feissinger Leroy Reiter ;
- suivi d'efficacité d'un traitement (7).

6.2 Prélèvements

Le type de prélèvement va être défini en fonction des manifestations cliniques et des techniques utilisées.

Ce prélèvement doit contenir des cellules et être réalisé en dehors de toute antibiothérapie.

Lors d'une infection génitale basse accompagnée de symptômes, on réalise un prélèvement du col utérin à l'aide d'un écouvillon ou d'une cytobrosse ainsi qu'un prélèvement de l'urètre. Ces prélèvements sont riches en cellules infectées (14). Il est préférable d'utiliser des écouvillons en coton à tige d'aluminium ou en rayonne à tige de plastique (42). Il faudra éliminer tous les écouvillons avec une tige en bois (4). On utilisera un écouvillon type APTIMA® Combo 2 par exemple (43) ou Syva Microtrak (Figure 10).



Figure 10 : Kit de prélèvement pour la recherche de *Chlamydia trachomatis* (44)

Dans le cadre d'un dépistage systématique d'une infection génitale basse, on peut utiliser les prélèvements cités ci-dessus mais aussi des urines ou un auto-prélèvement vulvo-vaginal (annexe 2). Les risques que comportent ces deux derniers prélèvements sont de contenir peu de cellules infectées ou de contenir des inhibiteurs tels que des hormones ou des cristaux. En effet, la présence d'inhibiteurs pourra interférer avec les techniques

d'amplification génique. Il faudra donc réaliser un contrôle de présence de ces inhibiteurs (14).

Dans le cas d'une infection génitale haute, on réalise des prélèvements endocervicaux et urétraux et si une cœlioscopie est pratiquée, des prélèvements intrapéritonéaux et tubaires seront éventuellement réalisés (14).

Si l'atteinte est une conjonctivite, un grattage de la conjonctive inférieure est réalisé après nettoyage de l'œil. Dans le cas très particulier du trachome qui n'est pas une IST, c'est un grattage de la conjonctive supérieure qui est réalisé (4).

On réalise une ponction articulaire dans le cas d'une arthrite mais dans ces cas-là, *Chlamydia trachomatis* est également recherchée au niveau génital et oculaire.

Un prélèvement pharyngé ou une aspiration endotrachéale seront effectués dans le cas d'une pneumopathie du nouveau-né (4).

En cas de lymphogranulomatose vénérienne, les prélèvements peuvent être effectués au niveau du rectum, de l'anus ou du pharynx selon les pratiques sexuelles des patients (21). On peut aussi réaliser une ponction du ganglion si la localisation est ano-rectale, ainsi qu'un autoécouvillonage rectal ou une biopsie du ganglion rectal réalisée par le proctologue (4).

Tous ces prélèvements devront être transmis rapidement (24 à 48h) dans le milieu de transport spécifique non nutritif et tamponné en phosphate comme le milieu saccharose phosphate 2SP à 4 °C ou congelés à -20°C (4,33).

6.3 Méthodes utilisées

Les deux caractéristiques qui définissent une méthode de diagnostic sont la sensibilité et la spécificité. La sensibilité représente la capacité du test à détecter les échantillons positifs parmi les échantillons présentés comme positifs tandis que la spécificité est la capacité à détecter les échantillons négatifs parmi les échantillons présentés comme négatifs.

Différentes méthodes de détection sont utilisées. Certaines sont utiles pour le diagnostic direct et d'autres pour le diagnostic indirect c'est-à-dire le diagnostic sérologique.

6.3.1 Méthodes de détection de diagnostic direct :

- La culture cellulaire : le prélèvement bactérien est mis en présence de cellules McCoy et HeLa-229 que l'on centrifuge ensuite pour augmenter le contact entre les bactéries et les cellules (4,11,45). Ces cellules ont auparavant été traitées par un antifongique , le cycloheximide , qui bloque le métabolisme protéique et la multiplication des cellules (4) ce qui favorise le parasitisme par *Chlamydia trachomatis*. On conserve cependant le métabolisme énergétique dont dépend la bactérie (46). On rajoute également des antifongiques et des antibiotiques pour éviter les contaminations. Des anticorps monoclonaux et marqués à la fluorescéine, à la peroxydase ou à la phosphatase alcaline, dirigés contre la MOMP de

Chlamydia trachomatis (47) sont ensuite rajoutés trois jours après pour mettre en évidence les inclusions par immunofluorescence (4,7).

La culture cellulaire a été quelque peu abandonnée du fait d'une sensibilité médiocre (73 % chez la femme et 63 % chez l'homme) et de sa complexité au profit des techniques de diagnostic par amplification génique (8,11,16). Elle n'est que très peu utilisée mais reste cependant la technique de référence avec 100 % de spécificité (4). Elle est encore utilisée pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (14).

- La détection de la bactérie par des méthodes immunologiques :
 - o Immunofluorescence directe : les sécrétions sont fixées sur une lame par frottis ou après centrifugation. Un anticorps anti-MOMP couplé à de la fluorescéine réagit avec la surface externe de *Chlamydia trachomatis* si celle-ci est présente. On considère que le test est positif s'il y a au moins cinq corps bactériens sur la lame. Au microscope, les CR apparaissent sous forme de petits anneaux tandis que les CE sont représentés sous forme de petits points brillants (7) (Figure 11).

Cette technique est peu coûteuse mais de sensibilité moyenne (80 %) et très subjective puisqu'elle dépend du lecteur. De plus, la charge bactérienne faible de ce type d'infection ne permet pas de détecter de nombreux antigènes bactériens mis à part lors des infections aiguës (8). En effet, lors d'infections chroniques, la bactérie est présente sous forme de corps aberrant qui comporte une faible quantité d'antigènes et surtout des

antigènes différents qui ne seront pas détectés par cette technique (14).

Cette technique est donc très peu et de moins en moins utilisée car elle peut apparaître faussement négative (16).

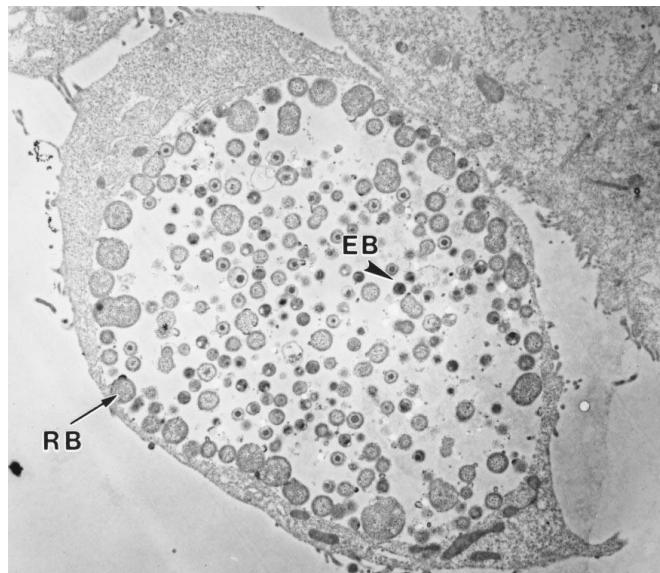


Figure 11 : Différentes formes de *Chlamydia trachomatis* dans les cellules infectées (48)

RB= Reticulate Body = corps réticulé - EB= Elementary Body = corps élémentaire

- Technique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) : on utilise un anticorps anti-lipopolysaccharide spécifique (anti-LPS) qui immobilise le LPS de *Chlamydia trachomatis*. On ajoute ensuite un second anticorps dirigé contre le premier et marqué par une enzyme, la peroxydase (49). Lorsque l'on ajoute le substrat, on assiste à un changement de couleur et on mesure l'émission par densité optique. Ainsi la densité optique est proportionnelle à la quantité de bactéries (7).

Cette technique est automatisable et rapide mais présente des sensibilités et spécificités médiocres. En effet, la sensibilité est de l'ordre de 75 à 80 % et

la spécificité est au maximum égale à 95 % (16). De plus, il est difficile de fixer le seuil de positivité et des faux positifs peuvent apparaître par la présence de la flore génitale normale. Ces différents inconvénients limitent désormais l'utilisation de cette technique (7).

- La détection des acides nucléiques

- o Technique de biologie moléculaire sans amplification ou hybridation :

Cette technique est utilisée dans les tests de sonde DNA directs comme le système GEN-PROBE PACE 2 CHLAMYDIA TRACHOMATIS (50). Ce système utilise une sonde d'ADN monocaténaire marquée par chimioluminescence complémentaire de l'ARN (Acide RiboNucléique) ribosomique de *Chlamydia trachomatis*. Par hybridation entre l'ADN de la sonde et l'ARN ribosomique de *Chlamydia trachomatis*, on obtient la formation d'un complexe ARN/ADN stable et marqué. Une étape de séparation de l'hybride et de la sonde non hybridée est ensuite nécessaire afin de pouvoir mesurer la lumière émise par l'hybride dans un luminomètre.

Cette technique utilisant trois références négatives, le résultat exprimé en unités relatives de lumière (RLU) est calculé par différence entre la lumière émise par l'échantillon et la moyenne des lumières émises par les références négatives. Si cette différence est supérieure ou égale à 350 RLU, le résultat est déclaré positif.

La sensibilité de ce système est de 91,7 % tandis que sa spécificité est de 98,5 %.

L'évaluation de cette technique uniquement sur les échantillons urétraux mâles, endocervicaux et conjonctivaux représente la principale limite de ce système peu utilisé depuis l'apparition des techniques d'hybridation avec amplification (50).

- Technique de biologie moléculaire avec amplification ou technique d'amplification des acides nucléiques :

Il faut noter que seules ces techniques sont éligibles au remboursement pour la recherche de *Chlamydia trachomatis*.

- PCR (Polymerase Chain Reaction) : cette technique consiste en une amplification cyclique d'un segment d'ADN recherché compris entre deux amorces spécifiques. La Taq polymerase est une polymérase ADN dépendante. Elle est l'acteur principal de la PCR. Celle-ci se déroule en trois étapes : la dénaturation de l'ADN, l'hybridation des amorces puis l'elongation des brins d'ADN par la Taq polymérase.

La production de l'ADN encadrée par les amorces est exponentielle. Les brins d'ADN produits sont ensuite incubés avec des sondes spécifiques marquées par une molécule fluorescente qui permettent leur révélation par le procédé de fluorescence (51).

- LCR (Ligase Chain Reaction) : cette technique fait intervenir deux enzymes thermorésistantes : la ligase et une ADN polymérase ADN

dépendante. La technique ressemble à la PCR mais on utilise deux jeux d'amorces séparés par uniquement trois nucléotides sur chaque brin. Les amorces s'hybrident avec les brins puis l'ADN polymérase permet la synthèse des nucléotides entre les amorces. La ligase permet ensuite la ligation des amorces (7).

La mise en évidence des brins d'ADN amplifiés est ensuite réalisée par fluorescence (51).

- SDA (Strand Displacement Amplification) : cette technique permet une amplification de l'ADN à une température comprise entre 50 et 55°C (7). Cette méthode nécessite l'utilisation d'amorces oligonucléotidiques présentant un site de restriction spécifique pour une enzyme. Le substrat de départ est l'ADN cible simple brin. A l'aide d'une amorce spécifique et d'une ADN polymérase, on obtient un ADN double brin (Figure 12 – étape 1). Une endonucléase de restriction entraîne alors la coupure du brin synthétisé tout en laissant l'amorce en place (Figure 12 – étape 2). La polymérase synthétise alors un nouveau brin d'ADN complémentaire de la séquence cible à partir du point de coupure tout en libérant le brin coupé (Figure 12 – étape 3). Le site de restriction est régénéré à chaque fois par la polymérase à partir du point de coupure.

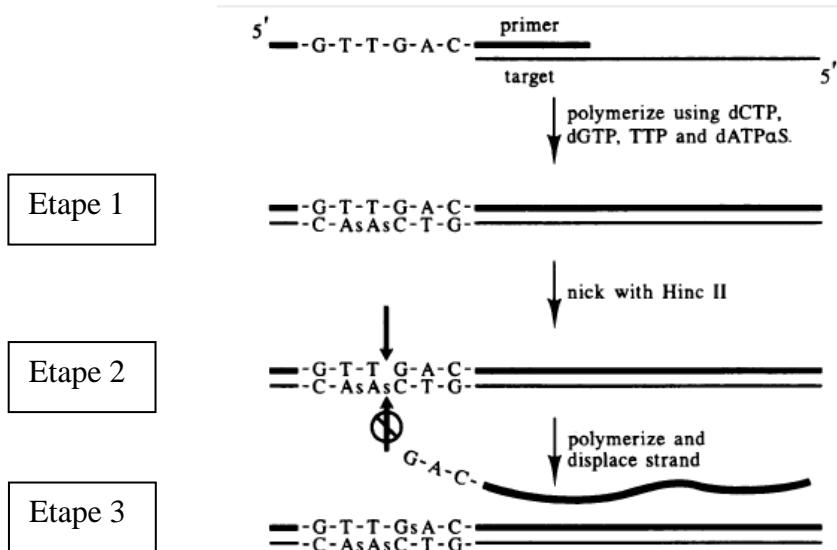


Figure 12 : Schéma de la méthode d'amplification SDA (52)

Hinc II = endonucléase de restriction

Les brins d'ADN générés par cette technique sont ensuite hybridés avec des sondes oligonucléotidiques marquées au Phosphore 32 radioactif puis mis en évidence par détection du signal radioactif à partir d'un gel d'électrophorèse (53).

- **TMA (Transcription Mediated Amplification) :** cette technique permet l'amplification d'ARN cible. C'est une technique qui permet d'obtenir une amplification exponentielle puisqu'on obtient jusqu'à un milliard d'ARN amplicon en 30 minutes (54). Elle a été conçue pour surmonter les problèmes des autres méthodes, notamment le problème du temps et celui de la température puisque cette méthode ne nécessite pas d'apport de chaleur ; elle consiste en une réaction isotherme (54) (Figure 13):

- Etape 1 à 3 : à l'aide d'un Primer 1 en 3' du brin d'ARN de *Chlamydia trachomatis* et d'une reverse transcriptase, on obtient un hybride ARN/ADN.

- Etape 4 : après intervention d'une RNase H qui hydrolyse le brin d'ARN, on obtient un brin d'ADN monocaténaire complémentaire de l'ARN de *Chlamydia trachomatis*.

- Etape 5 et 6 : à l'aide d'un Primer 2 et d'une reverse transcriptase en 3' du brin d'ADN, on obtient un ADN double brin.

- Etape 7 et 8 : à l'aide d'une ARN polymérase, on obtient 100 à 1000 copies d'ARN à partir de l'ADN double brin. Le cycle peut ainsi recommencer à partir de chacun des amplicons et l'amplification est alors exponentielle.

- Etape 9 : une reverse transcriptase synthétise le brin d'ADN complémentaire de l'ARN à partir du Primer 2 en 3'.

- Etape 10 : un hybride ARN/ADN est ainsi obtenu comme dans l'étape 3.

- Etape 11 et 12: après intervention d'une RNase H, le brin d'ADN monocaténaire peut servir de substrat à la reverse transcriptase qui synthétise le double brin d'ADN à partir du Primer 1 en 3'.

Le cycle recommence à partir de l'étape 6 dès l'obtention du double brin d'ADN.

Les brins d'ARN ainsi produits seront ensuite mis en évidence par chimiluminescence (51).

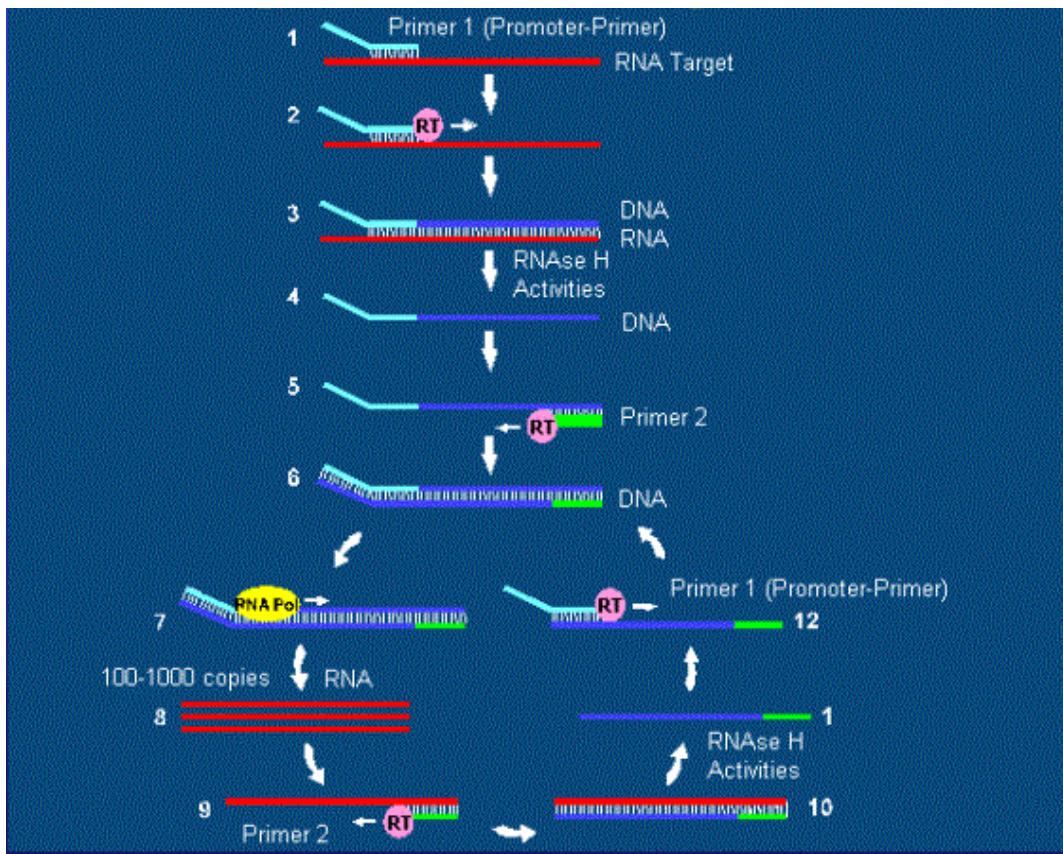


Figure 13 : Schéma de la méthode d'amplification TMA (55)

La technique d'amplification génique notamment par PCR ou LCR représente le mode de diagnostic le plus utilisé actuellement. Ces techniques ont de bonnes performances diagnostiques et sont adaptées à tout cas clinique et à tout prélèvement (23) et peuvent être utilisées pour des prélèvements pauvres en cellules tels que le premier jet d'urine, les écouvillons vaginaux, le liquide articulaire ou le sperme par exemple. La sensibilité des techniques d'amplification génique est d'environ 95 % et sa spécificité est voisine de 99 % (8,14). Il faut également noter qu'elle permet la détection de formes persistantes intracellulaires et de bactéries mortes (7,14).

Le principal défaut des techniques de biologie moléculaire avec amplification est l'influence importante des inhibiteurs de l'amplification qui sont à l'origine de faux

négatifs. Certains sont connus mais leur nature et leur quantité ne sont pas entièrement définis et diffèrent d'un prélèvement à l'autre (urine, endocol ...) (16). D'autre part, les contaminations peuvent être à l'origine de faux positifs (7). Ces techniques ont également un coût important et nécessitent un équipement de laboratoire important (21).

6.3.2 Méthodes de détection de diagnostic indirect

A partir d'un échantillon sanguin, on recherche la présence d'anticorps dirigés contre *Chlamydia trachomatis* par deux méthodes :

- Micro-immunofluorescence : on appose une suspension de corps bactériens sur une lame que l'on met en contact avec des dilutions croissantes de sérum du patient. On utilise une immunoglobuline anti-Ig humaines marquée à la fluorescéine pour la détection. On réalise la lecture au microscope à fluorescence. Le titre d'anticorps est donné par l'inverse de la dernière dilution qui entraîne une fluorescence. La lecture est fastidieuse et subjective (7).
- La technique ELISA peut être réalisée en utilisant un antigène commun à plusieurs espèces de *Chlamydia* responsables d'infections chez l'homme ou en utilisant un antigène spécifique de *Chlamydia trachomatis*, le COMP sans LPS (56).

Un taux élevé d'IgG nous prouve que l'on est en présence d'une infection ancienne tandis qu'une séroconversion (passage d'une IgM à une IgG) ou une forte élévation d'anticorps en 15 jours nous montre une infection récente (14). Le diagnostic sérologique n'a que peu

de valeur car beaucoup de personnes atteintes d'infections chroniques sont porteuses d'anticorps (7).

Le diagnostic direct est plus adapté que le diagnostic indirect mais si le diagnostic direct est positif alors le diagnostic indirect peut nous permettre d'évaluer l'étendue de l'infection. En effet, la réponse immunitaire est faible contre *Chlamydia trachomatis* et sera perçue uniquement suite à une infection profonde. Ainsi, si le diagnostic indirect est positif, cela signifie qu'il y a eu infection profonde et possibles risques de complications et séquelles.

Le diagnostic indirect présente également un intérêt :

- dans les bilans d'infertilité car en l'absence d'anticorps anti-*chlamydia* on élimine une cause tubaire ;
- dans les infections profondes pour lesquels le recueil de prélèvements est délicat ;
- dans l'évaluation de la dissémination d'une infection basse ;
- dans le diagnostic étiologique devant une ulcération génitale ou une rectite faisant penser à une LGV. Il faut des taux d'anticorps très élevés pour confirmer ce diagnostic ;
- dans le diagnostic d'une arthrite réactionnelle (14).

6.3.3 Utilisation des différentes méthodes

Sur le tableau ci-après, nous observons le dénombrement des différentes techniques de diagnostic de l'infection à *Chlamydia trachomatis* utilisées hors établissements publics au cours des années 2007 à 2009 en France métropolitaine.

Tableau III : Etude quantitative de l'utilisation respective des différentes méthodes de diagnostic de l'infection à *Chlamydia trachomatis* (16).

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 À CHLAMYDIA TRACHOMATIS : SÉRODIAGNOSTIC		239 304	257 137	269 449	+ 4,8 %
Total groupe			789 081	821 855	849 144	+ 3,6 %

On note une augmentation de 10 % de l'utilisation des techniques de PCR au détriment de la culture cellulaire (baisse de 25 %) et de l'utilisation des techniques d'immunofluorescence (baisse de 6,1 %). Le sérodiagnostic est également de plus en plus utilisé avec une augmentation d'environ 5 % du nombre de diagnostics réalisés par sérologies (16).

D'après le réseau Rénachla, la PCR a été utilisée dans 97 % des cas de diagnostic d'infections à *Chlamydia trachomatis* en 2009 (57).

A Lyon, la PCR et le sérodiagnostic réalisés au laboratoire de bactériologie de l'hôpital de la Croix Rousse sont utilisés pour réaliser le diagnostic d'infections à *Chlamydia trachomatis*.

7 Traitement

Le traitement dépend de la pathologie, de la localisation et de l'ancienneté de l'infection.

De plus, le traitement des chlamydioses nécessite l'utilisation d'antibiotiques à diffusion intracellulaire tels que les tétracyclines de synthèse, les macrolides ou les fluoroquinolones (8). Ce traitement doit être considéré comme une urgence (4).

Les traitements en fonction des pathologies sont les suivants :

- les infections génitales non compliquées seront traitées en première intention par de l'azithromycine en traitement minute par voie orale. Ce traitement consiste en une administration d'un gramme d'azithromycine en une seule prise. La doxycycline (Vibramycine®) peut aussi être utilisée en première intention à la dose de 100 mg en deux prises par jour pendant sept jours. L'azithromycine constitue le traitement de choix car cet antibiotique possède une excellente filtration cellulaire, une longue durée de vie, des effets secondaires faibles et permet une meilleure observance de la part des patients. L'efficacité de ces deux traitements est identique (21). Une efficacité rapide permet de limiter la contagiosité (17). Il existe d'autres alternatives thérapeutiques telles que :
 - o l'érythromycine base : 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours ;
 - o l'éthylsuccinate d'érythromycine : 800 mg 4 fois par jour pendant 7 jours ;
 - o l'ofloxacine 300 mg 2 fois par jour pendant 7 jours (4).

A l'hôpital HFME, lorsque l'azithromycine utilisée en première intention n'a pas été efficace, le traitement de deuxième intention est représenté par de la doxycycline (Vibramycine®).

Chez la femme enceinte, on utilisera cependant de l'amoxicilline à 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours ou de l'érythromycine à 500 mg 4 fois par jour pendant 7 jours en alternative à l'azithromycine (58). Dans le cas d'un traitement par érythromycine, la recherche de la bactérie sera recommandée 3 semaines après la fin du traitement car celle-ci est moins efficace que l'amoxicilline (7).

- Les infections génitales compliquées devront être traitées pendant une durée supérieure à celle prescrite dans les infections non compliquées c'est-à-dire pendant 14 à 21 jours. Une association d'antibiotiques composée d'au moins un antibiotique à large spectre est utilisée afin de traiter les infections polymicrobiennes. En effet, les chlamydioses sont fréquemment associées à des infections à germes aérobies ou anaérobies (4,8). On associera, par exemple, l'azithromycine qui agit sur *Chlamydia trachomatis* et la ceftriaxone en injection intramusculaire qui agit sur *Neisseria gonorrhoeae* (4). Sous traitement, l'amélioration doit survenir dans les 72h (17).
- La LGV se traite par de la doxycycline 100 mg 2 fois par jour pendant 21 jours.
- Les proctites peuvent être traitées par de la doxycycline 100 mg 2 fois par jour pendant 7 jours ou de la ceftriaxone 125 mg en intramusculaire en attendant les résultats bactériologiques. Le traitement sera poursuivi pendant 7 jours avec la doxycycline en cas de diagnostic positif (4).

- Les epididymites seront traitées en ambulatoire ou en milieu hospitalier selon l'intensité des symptômes. Le traitement sera constitué d'ofloxacine à 200 mg 2 fois par jour pendant 15 jours ou de doxycycline à 100 mg 2 fois par jour pendant 15 jours (14). Les traitements adjuvants reposent sur la prise d'antalgiques, sur le port d'un suspensoir et sur le repos au lit (17).

Le traitement de ces infections nécessite un traitement conjoint des partenaires de manière primordiale pour limiter la transmission.

Un suivi des souches doit être réalisé afin de détecter le développement de résistances (11) ou de mutants et la persistance de l'infection nécessite un contrôle post-thérapeutique direct de la présence de la bactérie (4). Peu de publications ont rapporté l'existence de souches résistantes mais leur présence est évoquée devant les échecs thérapeutiques confirmés par l'isolement d'un sérovar identique avant et après le traitement. On définit une résistance après culture et étude de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) d'un antibiotique sur ce sérovar par détection des inclusions fluorescentes de *Chlamydia trachomatis* au sein des cellules. Dans le cadre des IST, il est cependant difficile de différencier un échec thérapeutique dû à une résistance bactérienne d'une réinfection (4).

Il est nécessaire de réaliser un traitement des partenaires si un rapport sexuel a eu lieu dans les 60 jours précédent le diagnostic et d'inciter au port du préservatif pendant le traitement (14,21). Il est également important de démarrer l'antibiothérapie le plus précocement possible afin de limiter les complications (21).

Il est aussi préconisé de débuter un traitement probabiliste avant l'obtention des résultats dans plusieurs cas : (7)

- chez le patient occasionnel qui risque de ne plus être revu ;
- chez le patient masculin atteint d'urétrite et en particulier d'urétrite aigue ;
- dans le cas d'une cervicite purulente ou muco-purulente non compliquée ;
- chez le partenaire d'un sujet avec une urétrite ou une cervico-vaginite.

B – L'INFERTILITE FEMININE

1 Anatomie

L'appareil génital féminin est constitué de quatre organes principaux (Figure 14) : les ovaires, l'utérus, le vagin et les trompes de Fallope.

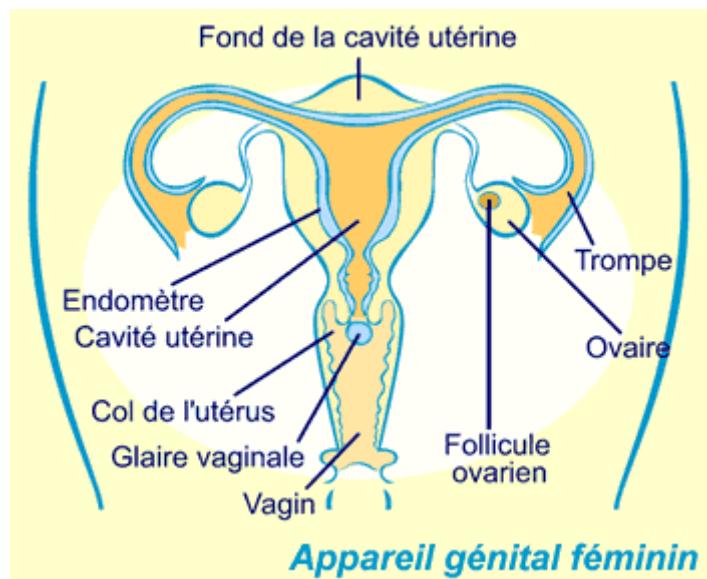


Figure 14 : Anatomie de l'appareil génital féminin (59)

1.1 Les ovaires

Les deux ovaires correspondent à la gonade féminine. Ils possèdent deux fonctions :

- une fonction exocrine : ils permettent la croissance des follicules et de l'ovocyte. C'est la folliculogenèse et l'ovogenèse qui sont des processus profondément interdépendants (60,61).
- une fonction endocrine : ils permettent la synthèse d'hormones.

1.1.1 La folliculogenèse et l'ovogenèse

1.1.1.1 La folliculogenèse

Les follicules sont des petits sacs composés de cellules sphériques, situés dans les ovaires.

Ils contiennent les ovocytes qui seront relâchés lors de l'ovulation.

La folliculogenèse est un phénomène continu qui débute à la vingtième semaine de développement embryonnaire chez les fœtus féminins. Le développement des follicules se poursuit jusqu'à la ménopause et n'est pas interrompu par l'ovulation, la grossesse et les périodes d'anovulation. Les follicules sont au nombre de deux millions à la naissance et diminuent progressivement pour atteindre le nombre de 300000 à la puberté (60). A chaque cycle ovarien, environ 600 follicules entrent dans un processus de maturation (62).

1.1.1.2 L'ovogenèse (Figure 15)

L'ovogenèse aussi nommée gamétogenèse femelle représente le processus de formation des ovocytes à partir des ovogonies présentes dans l'ovaire embryonnaire. Ces ovogonies se multiplient jusqu'au 7^{ème} mois de grossesse puis se transforment au cours des divisions en ovocyte primaire (ovocyte I) dont le noyau se bloque en prophase I, c'est-à-dire en prophase de la première division méiotique. Les ovocytes restent à ce stade au sein des follicules primordiaux jusqu'à l'âge de 12 ans environ (période de la puberté) et au maximum jusqu'à la ménopause. Cette longue latence méiotique explique la dégénérescence de la réserve d'ovocytes. Suite au pic de LH, l'ovocyte au sein des follicules de De Graaf reprend sa méiose et se divise en deux cellules haploïdes de tailles

inégal : l'ovocyte secondaire (ovocyte II) et le premier globule polaire. L'ovocyte secondaire est bloqué à ce stade, en métaphase de deuxième division méiotique. Seule la fécondation de l'ovocyte secondaire permet l'obtention du deuxième globule polaire et la fin de la deuxième division méiotique aboutissant à l'ovule (61).

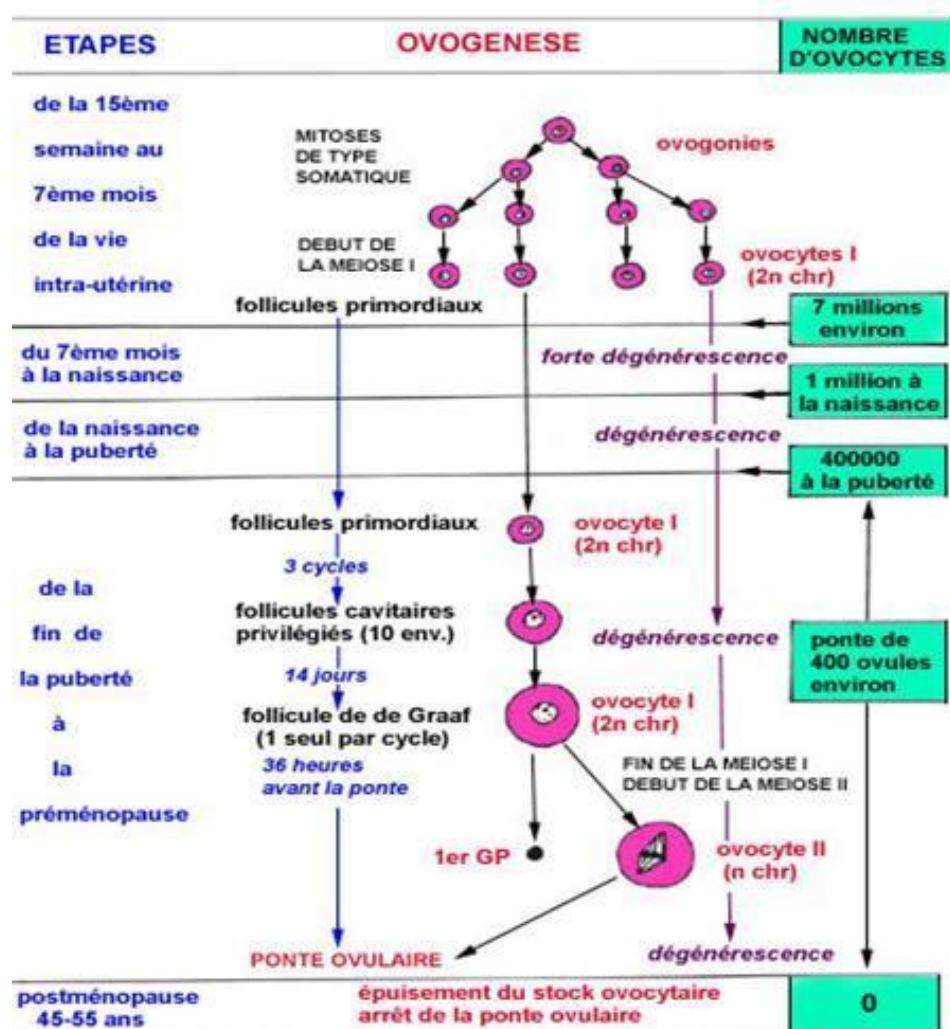


Figure 15 : Les différentes étapes de l'ovogenèse (61)

1.1.2 L' hormonogenèse

Les ovaires sont responsables de la synthèse de trois types d'hormones :

- les œstrogènes qui permettent le développement de l'endomètre, stimulent la sécrétion et la perméabilité de la glaire cervicale, déclenchent le pic d'Hormone Lutéinisante (LH), améliorent la qualité du corps jaune et assurent le développement des canaux galactophores.
- la progestérone qui prépare l'utérus à l'implantation de l'œuf fécondé en stimulant la sécrétion des glandes de l'endomètre (62), permet le développement des glandes mammaires et augmente la température corporelle au niveau central (60). Elle a cependant une action opposée aux œstrogènes sur la glaire cervicale puisqu'elle diminue la sécrétion et la perméabilité de celle-ci (62).
- les androgènes dont le principal est l'androstènedione qui participe à la synthèse des œstrogènes (60).

1.1.3 Le cycle ovarien

Le fonctionnement de l'ovaire est cyclique. Les fonctions d'hormonogenèse, de folliculogenèse et d'ovogenèse participent et se combinent pour le bon déroulement de celui-ci (Figure 15).

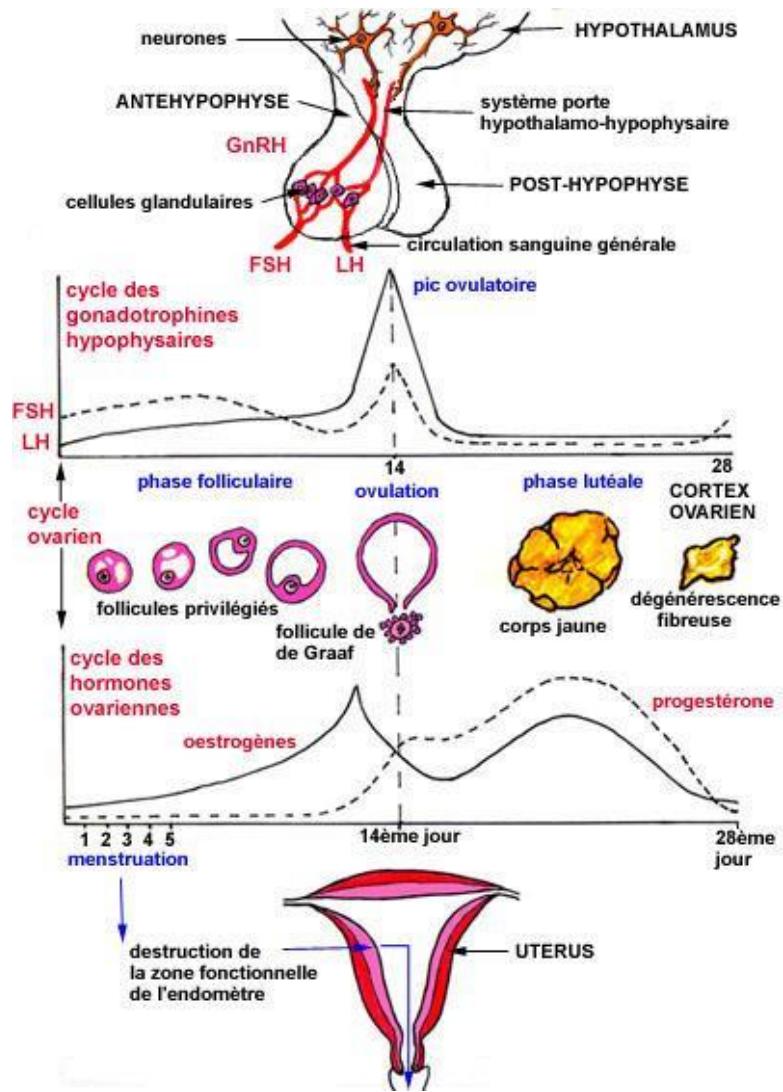


Figure 16 : Schéma complet du cycle ovarien (63)

Le fonctionnement ovarien est contrôlé par deux structures cérébrales : l'hypophyse et l'hypothalamus. L'hypothalamus sécrète de la gonadolibérine ou Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) qui stimule l'hypophyse. Celle-ci sécrète l'Hormone Lutéinisante (LH) et l'Hormone FolliculoStimulante (FSH) (62). Cette sécrétion est régulée par un rétrocontrôle positif ou négatif selon les phases du cycle (Figure 16).

Le cycle ovarien dure dans la plupart des cas 28 jours mais la durée peut varier de quelques jours.

Il est constitué de trois phases (figure 16):

- **la phase folliculaire** se déroule du 1^{er} au 14^{ème} jour en général mais sa durée peut varier de quelques jours. Le 1^{er} jour du cycle correspond à J1. Au début de cette phase, l'hormone folliculostimulante (FSH) hypophysaire exerce une action sur les follicules pré-antraux qui correspondent aux premiers stades de maturation d'un follicule. Cela permet d'initier leur maturation. On a alors une succession de stades de développement des follicules (Figure 17):

Evolution des follicules gamétogènes

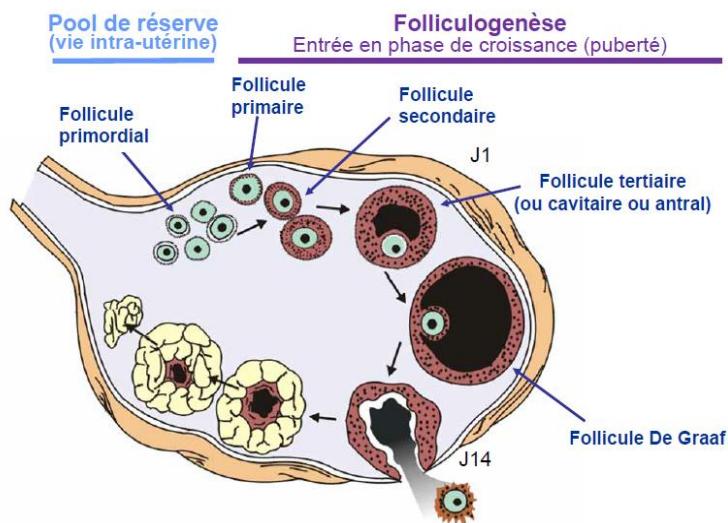


Figure 17 : Etapes de maturation des follicules (61)

- les follicules primordiaux (Figure 18) sont constitués d'un ovocyte primaire et sont entourés d'une seule couche de cellules folliculeuses aplatis. L'ovocyte est différent des autres cellules de l'organisme car il ne contient que 23 chromosomes (64). Le stock de ces follicules est constitué au 7^{ème} mois de la vie embryonnaire. (61)

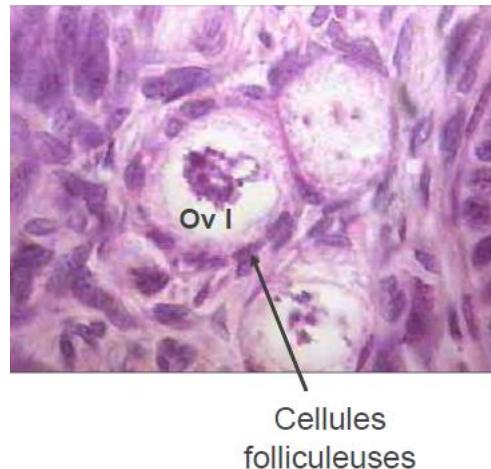


Figure 18 : Représentation microscopique d'un follicule primordial (61) – Ov I = ovocyte primaire.

- les follicules primaires sont constitués d'un ovocyte primaire de 140 μm (62) entouré de cellules folliculeuses cubiques (Figure 19). A ce stade, il y a apparition d'une matrice glycoprotéique qui entoure l'ovocyte et que l'on appelle zone pellucide (61).

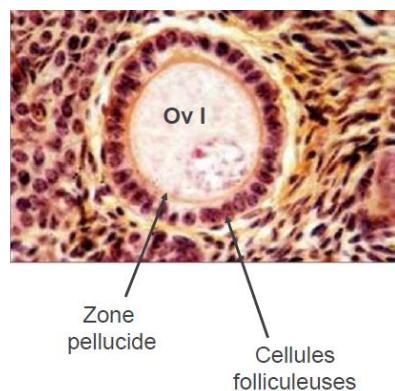


Figure 19 : Représentation microscopique d'un follicule primaire (61) – Ov I = ovocyte primaire

- les follicules secondaires ou pré-antraux possèdent cette fois-ci plusieurs couches de cellules folliculeuses entourant l'ovocyte primaire (Figure 20). Ces différentes couches forment la granulosa. On assiste à ce stade à la formation de la thèque interne qui permet la sécrétion des œstrogènes (61).

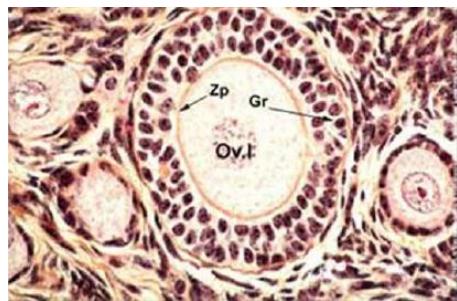


Figure 20 : Représentation microscopique d'un follicule secondaire (61) Ov 1 = ovocyte primaire – Gr = granulosa – Zp = zone pellucide

- les follicules tertiaires sont également appelés follicules antraux ou cavitaire (Figure 21). En effet, l'ovocyte est toujours entouré de la granulosa mais on observe la formation d'une cavité remplie de liquide folliculaire nommée la cavité antrale ou antrum. L'ovocyte flotte dans ce liquide mais est rattaché à la granulosa par l'intermédiaire du cumulus oophorus. La thèque externe, tissu conjonctif de soutien, se développe autour de la thèque interne (61).

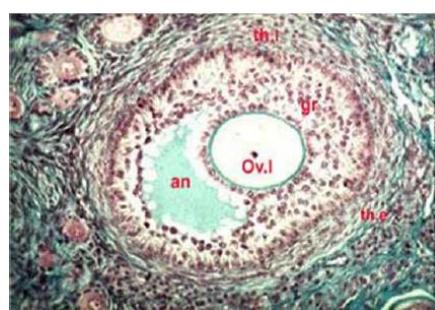


Figure 21 : Représentation microscopique d'un follicule tertiaire (61) - Ov I = ovocyte primaire – An = antrum – gr = granulosa – th.e = thèque externe – th.i = thèque interne

- follicule de De Graaf aussi appelé follicule pré-ovulatoire (Figure 22). Il présente un volumineux antrum bordé par la granulosa. L'ovocyte primaire fait saillie au niveau de l'antrum et est entouré de la corona radiata, unique couche de cellules folliculées (61).

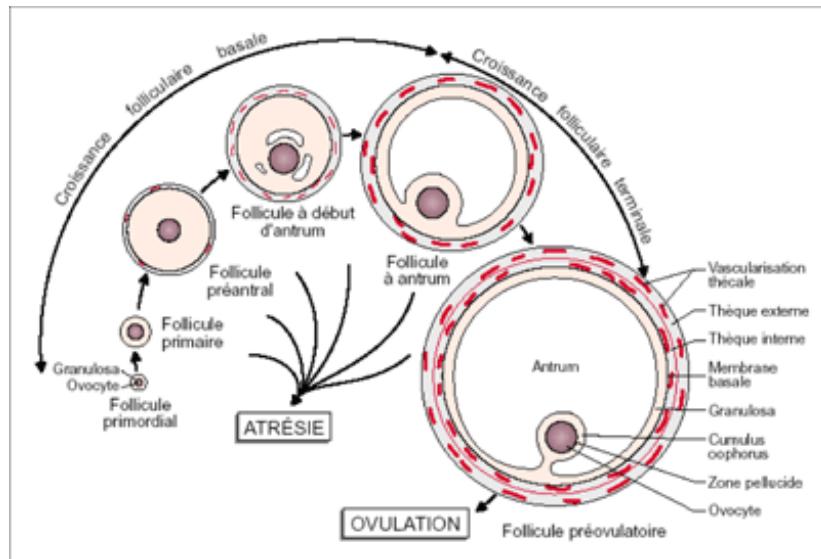


Figure 22 : Différents stades folliculaires et description d'un follicule de De Graaf (65)

Les œstrogènes sécrétés à partir de J5 par les follicules eux-mêmes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse inhibant la sécrétion de FSH (Figure 23 – étape 1). La chute de FSH est responsable de l'atrésie de la plupart des follicules permettant la sélection du follicule dominant : le follicule de De Graaf (60,62).

- **l'ovulation** correspond à la deuxième phase du cycle ovarien. Celle-ci est déclenchée lorsqu'un taux d'œstrogènes suffisant est atteint. Ces œstrogènes exercent un rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus et l'hypophyse et déclenchent la sécrétion brutale d'un pic de LH. Cette hormone permet la maturation de l'ovocyte qui devient fécondable par les spermatozoïdes, et l'ovulation par rupture folliculaire et libération de l'ovocyte 36 à 48 h

après le pic de LH (61,62) (Figure 23 – étape 2). L’ovocyte est alors aspiré par la trompe de Fallope et commence son chemin vers l’utérus (64).

- **la phase lutéale (= lutéinique)** s’étend ensuite de l’ovulation à l’apparition des règles et dure toujours 14 jours. Durant cette phase, il y a formation du corps jaune par modification des cellules du follicule de De Graaf. Celui-ci sécrète de la progestérone sous l’influence de la LH (Figure 23 – étape 3) puis dégénère après 12 jours de vie (60,62) pour devenir le corps blanc en l’absence de fécondation. On nomme cette étape la lutéolyse. La chute de progestérone induite par cette dégénérescence est responsable de la desquamation de l’endomètre que l’on appelle menstruations ou règles.

Cependant en cas de fécondation, ce corps jaune persiste durant tout le premier trimestre de grossesse et permet le développement de l’endomètre avec épaississement et vascularisation. En effet, l’embryon sécrète l’hCG (Human Chorionic Gonadotrophine) qui a le même effet que la LH et permet la sécrétion de progestérone par le corps jaune et son maintien (62).

Suite aux menstruations, une reprise de la synthèse de FSH est visible et un nouveau cycle recommence (60). En effet après la phase lutéale, une nouvelle phase folliculaire débute (62).

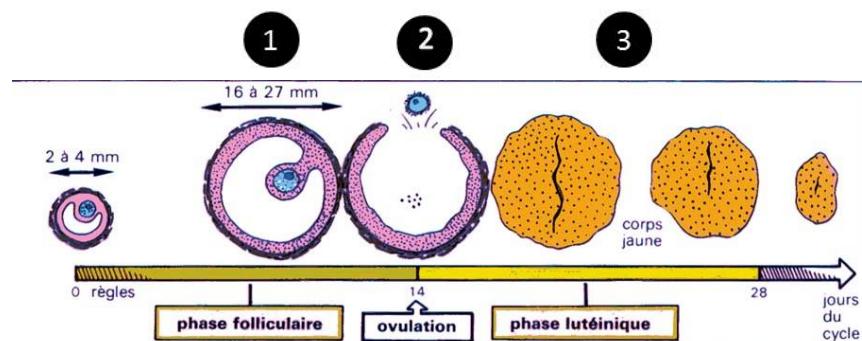
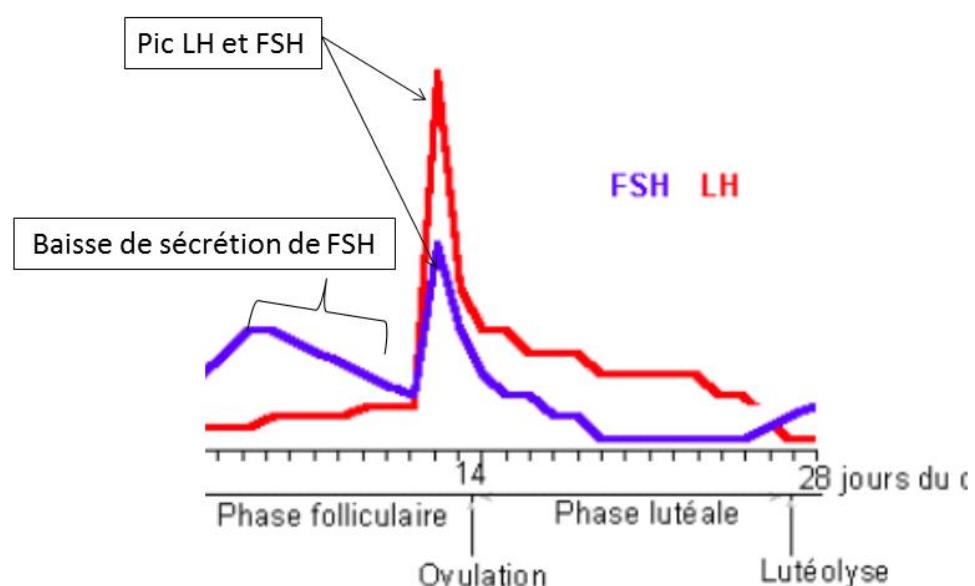
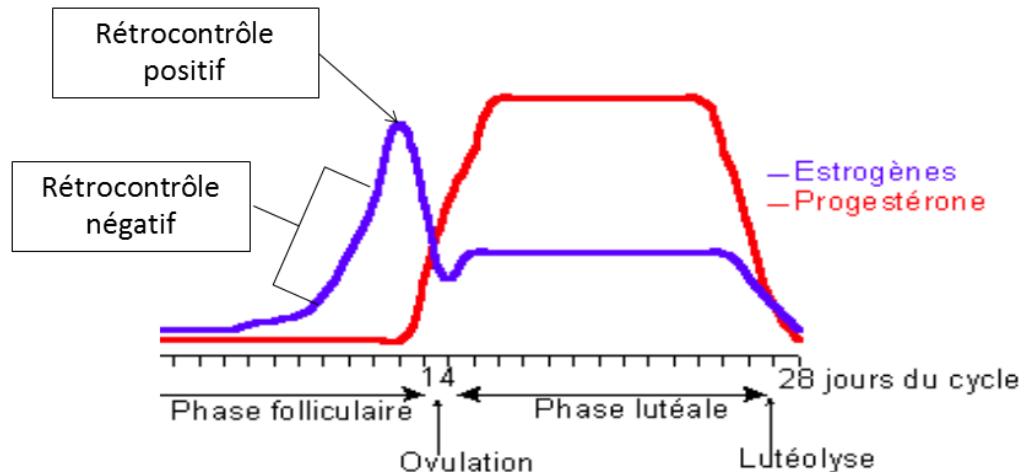


Figure 23 : Représentation schématique des sécrétions hormonales centrales et ovariennes durant un cycle ovarien (62,66)

1.2 L'utérus

L'utérus est un organe situé au milieu de la cavité pelvienne et qui est constitué de deux parties : le corps et le col (Figure 24).

Les parois de l'utérus sont constituées d'un muscle appelé le myomètre et d'une muqueuse appelée endomètre (Figure 24). Le corps de l'utérus permet la nidation de l'embryon ainsi que sa croissance et correspond au moteur de l'expulsion du fœtus. Le col permet la communication entre le corps de l'utérus et le vagin et lors d'une grossesse permet la protection du sac gestationnel et l'expulsion du fœtus par dilatation. L'endomètre de l'utérus desquame par chute de synthèse hormonale à la fin du cycle et se régénère sous l'influence des œstrogènes pendant la phase folliculaire. Les trompes de Fallope débouchent dans l'utérus par l'intermédiaire de l'isthme tubaire (Figure 24) (60).

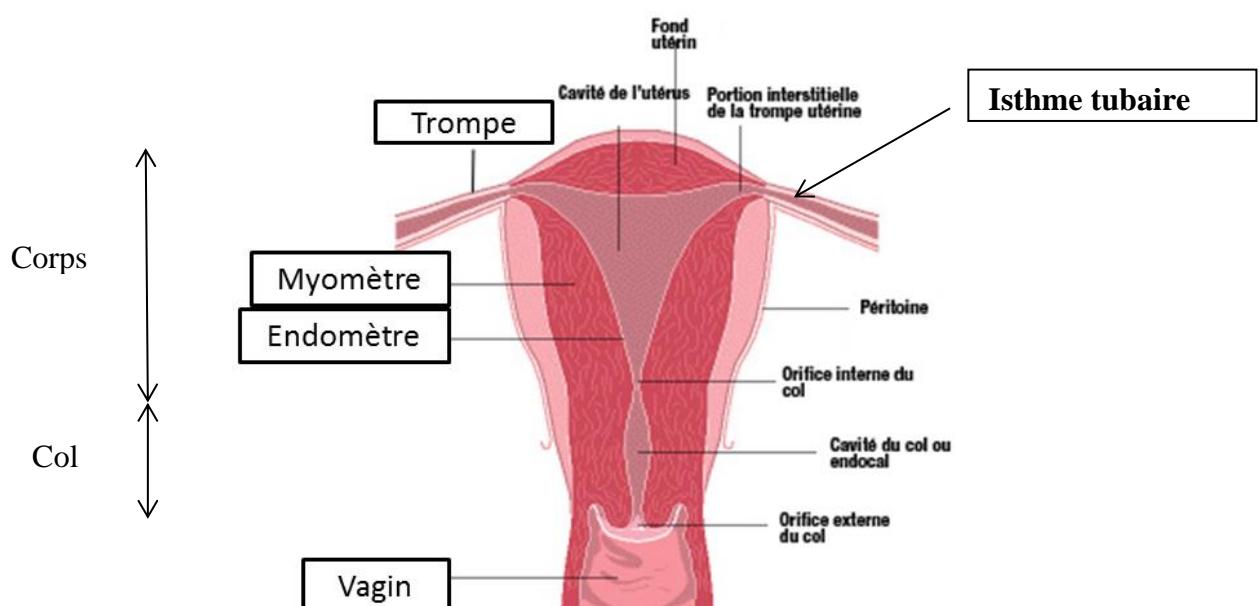


Figure 24 : Anatomie de l'utérus (67)

1.3 Le vagin

Le vagin est un organe dans lequel se retrouvent les spermatozoïdes lors d'un rapport sexuel (60).

1.4 Les trompes de Fallope

Elles correspondent à deux structures tubaires mesurant entre 7 et 12 cm de long reliant l'ovaire à l'utérus. Les ovaires sont liés à la partie distale de ces trompes tandis que leur partie proximale est reliée à la partie supérieure de l'utérus. Leur lumière est tapissée par un épithélium fragile, ce qui explique que les trompes soient l'organe le plus sensible de l'appareil reproducteur féminin. Elles sont étroites avec une couche musculaire épaisse en partie proximale tandis qu'elles sont plus larges et élastiques dans leur partie distale. Dans cette partie distale, les trompes de Fallope se terminent par le pavillon constitué de franges qui s'ouvrent dans la cavité abdominale et qui balayent la surface de l'ovaire afin de capter l'œuf émis par celui-ci (Figure 25– étape 1) (68).

Les trompes de Fallope possèdent plusieurs fonctions :

- le transport et la nutrition des gamètes ;
- la captation ovulaire ;
- le maintien du milieu nécessaire à la fécondation ;
- le transport et la nutrition de l'embryon.

Les trompes de Fallope permettent l'acheminement des spermatozoïdes de l'utérus vers les ovaires (figure 25 - étape 2) et représentent le lieu de la fécondation (figure 25 – étape 3). L'activité ciliaire de la muqueuse tubaire, la motricité tubaire ou encore le mouvement du fluide tubaire peuvent influencer le transport des spermatozoïdes dans les trompes (60).

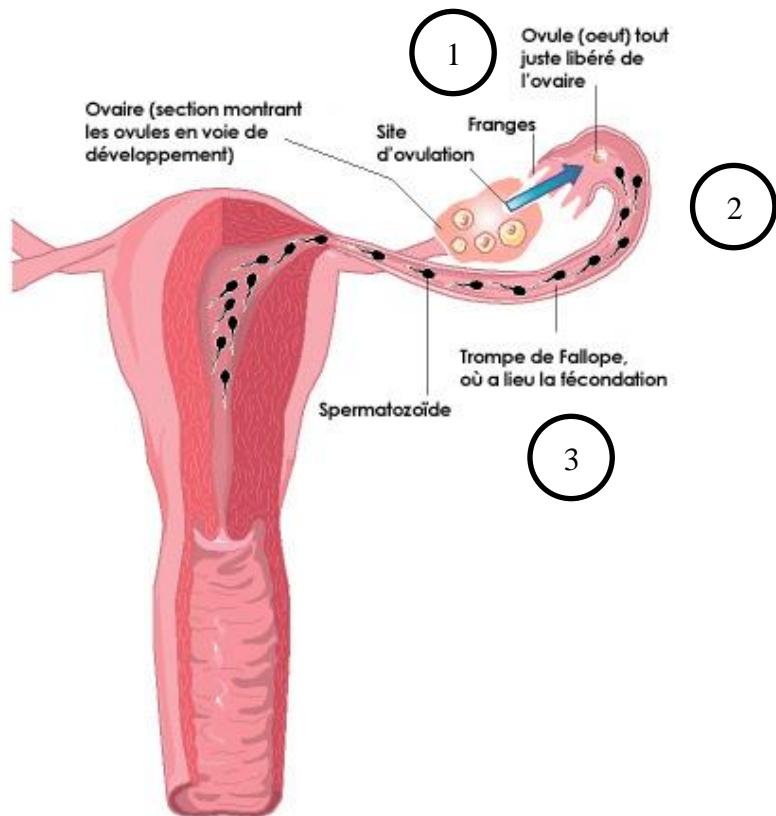


Figure 25 : Cheminement des spermatozoïdes dans l'appareil génital féminin (69)

2 Physiologie de la reproduction

La reproduction est issue de la fusion de deux gamètes :

- le gamète féminin : l'ovocyte
- le gamète masculin : le spermatozoïde

Lors d'un rapport sexuel, des millions de spermatozoïdes sont éjaculés dans le vagin. Ils devront migrer vers les trompes pour atteindre l'ovocyte (Figure 26 – étape 1) et le féconder.

La première étape pour le spermatozoïde va être de franchir la glaire cervicale qui forme un réseau de mailles. La glaire est un milieu favorable à la survie des spermatozoïdes mais ne permet que le passage des spermatozoïdes mobiles (62). Ils peuvent y rester jusqu'à trois jours (64). Après le passage de cette glaire, seulement quelques centaines de spermatozoïdes atteindront les trompes et acquerront leur pouvoir fécondant par le processus de capacitation.

Les spermatozoïdes vont ensuite devoir féconder l'ovocyte au tiers externe de la trompe en déposant leur noyau dans celui-ci (Figure 26 – étape 2). Pour cela, il faut qu'ils traversent le cumulus oophorus pour atteindre la zone pellucide à laquelle ils se fixent. Ils la traversent par une réaction enzymatique appelée la réaction acrosomique. Ils pénètrent ensuite dans l'espace périvitellin et fusionnent avec la membrane de l'ovocyte pour pénétrer entièrement dans celui-ci. A ce stade, l'ovocyte modifie chimiquement la composition de sa membrane afin d'empêcher le passage d'autres spermatozoïdes. C'est le blocage à la polyspermie.

Suite à l'entrée du spermatozoïde, l'ovocyte reprend sa méiose et la termine pour devenir ovule (62). On a alors obtention d'un zygote 16 à 18h après la fécondation (64) qui contient deux pronucléï (Figure 26 – étape 3), l'un provenant de l'ovule et l'autre du spermatozoïde. Le zygote se divise ensuite en deux cellules identiques (Figure 26 – étape 4). Lors de cette division, on assiste à la fusion des deux pronucléï qui forment alors le génome embryonnaire par association des chromosomes paternels et maternels (62).

L'embryon va ensuite continuer à se développer par divisions cellulaires (Figure 26 – étape 5) tout en se déplaçant dans la trompe pour atteindre l'utérus où il arrivera au 4^{ème} jour après la fécondation (Figure 26 – étape 6). Ce déplacement est possible grâce au balayage effectué par les cils de la paroi de la trompe.

L'embryon va alors s'enfouir au sein de la muqueuse, c'est la nidation (Figure 26 – étape 7). Pour qu'il y ait nidation, il y a nécessité que l'utérus ait subi une bonne phase proliférative sous l'influence des œstrogènes et qu'il soit en phase sécrétoire sous l'influence de la progestérone. L'embryon se connecte ensuite aux vaisseaux sanguins de l'utérus qui lui permettent d'obtenir les substances nutritives nécessaires à son développement (figure 26 – étape 8) (62).

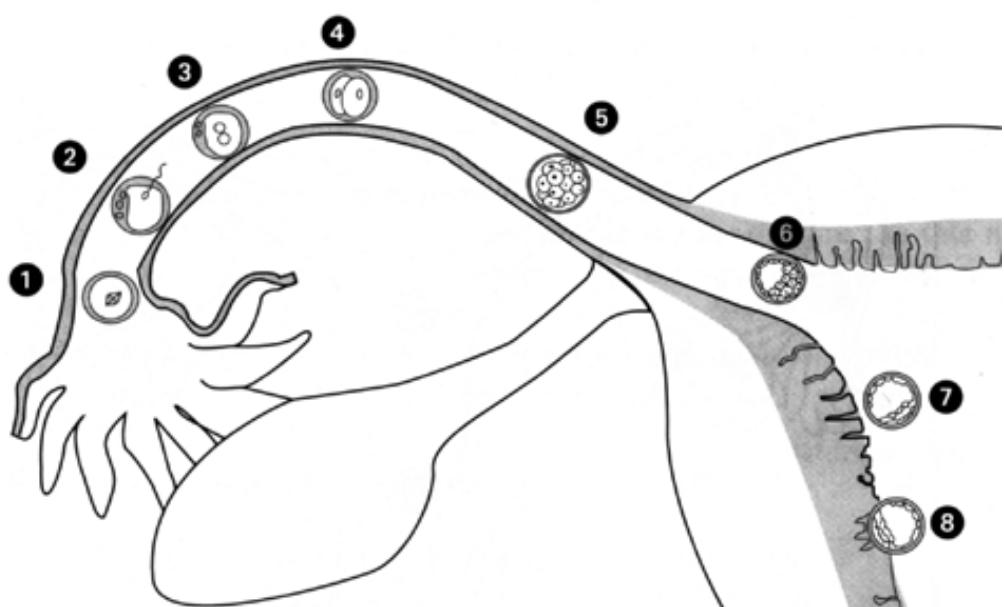


Figure 26 : Fécondation et acheminement de l'embryon vers l'utérus (64)

3 Les différents types d'infertilité féminines

3.1 Définition de l'infertilité

L'infertilité, que ce soit pour un homme ou pour une femme, représente l'incapacité d'obtenir une naissance souhaitée. L'infertilité se définit le plus souvent, dans le monde médical, par l'absence de grossesse après un minimum d'un an de rapports sexuels réguliers non protégés. Cette définition englobe donc des cas de stérilités totales sans possibilité de conceptions naturelles et des cas d'hypofertilités qui pourront, avec des chances réduites mais non nulles et un allongement du délai de conception, obtenir une grossesse (30,70,71).

On peut différencier une stérilité ou infertilité primaire chez une femme n'ayant jamais eu d'enfants d'une stérilité ou infertilité secondaire chez une femme ayant déjà eu un ou plusieurs enfants (70).

Il faut préciser que, même en cas de rapports réguliers et lorsque la femme est âgée de 25 ans, les chances de conception d'un couple par cycle et par mois n'excèdent pas les 25 %. Cela explique pourquoi la définition de l'infertilité mentionne une durée de 1 an, délai nécessaire avant de prendre des mesures d'évaluation de la fertilité.

On estime aujourd'hui que 15 à 20 % des couples restent sans grossesse après un an et donc consultent pour infertilité (30).

La cause de stérilité d'un couple est d'origine féminine dans 30 % des cas, d'origine masculine dans 20 % des cas, d'origine mixte dans 40 % des cas et reste inexpliquée dans 10 % des cas (71).

3.2 Causes de stérilité féminine

Toutes les causes d'infertilité ne s'excluent pas les unes des autres et il est rare que l'infertilité d'un couple n'ait qu'une cause unique (72).

Un certain nombre de critères sont nécessaires pour une bonne fertilité féminine :

- un nombre suffisant de follicules ovariens contenant des ovocytes de qualité ;
- une sécrétion hormonale adaptée pour une bonne sélection, croissance et ovulation des follicules ainsi que pour la préparation de l'endomètre à l'implantation ;
- des trompes perméables pour la migration et la fusion des gamètes ;
- un utérus pour l'implantation de l'embryon ;
- une sécrétion d'androgènes limitée pour ne pas perturber l'ovulation.

Si ces critères ne sont pas remplis, on assiste alors à une baisse de la fertilité plus ou moins importante selon le ou les critères non remplis.

Différentes causes peuvent être responsables d'infertilité féminine. Celles-ci sont généralement classées en 2 catégories : les causes acquises ou environnementales et les causes constitutionnelles (Figure 27) (30).

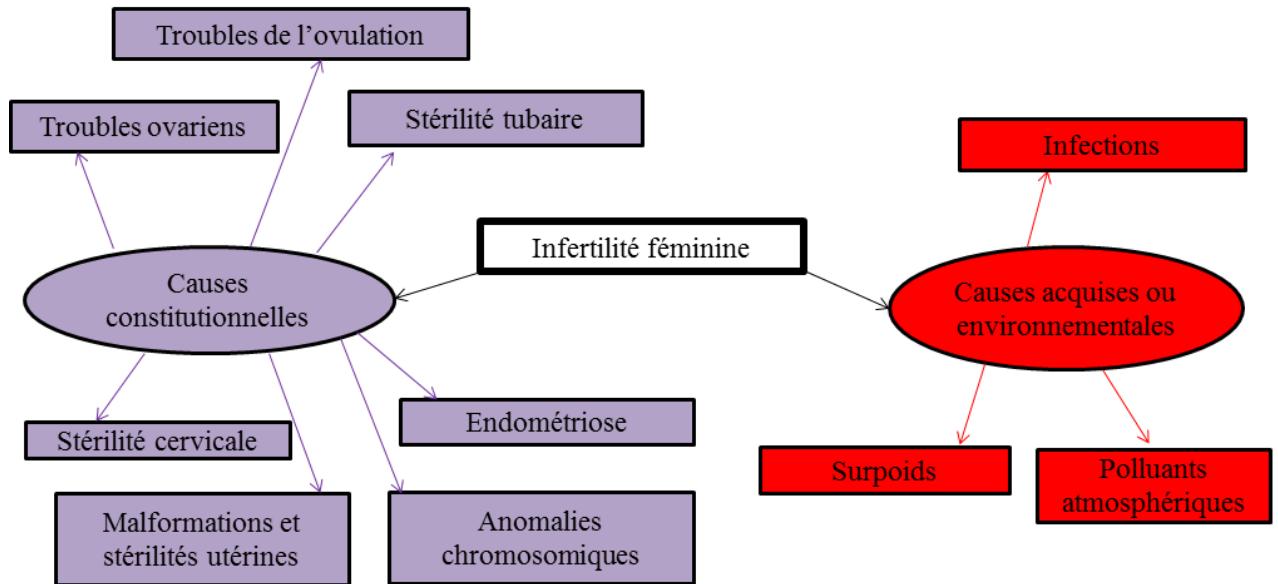


Figure 27 : Causes d'infertilité féminine

3.2.1 Causes constitutionnelles

Différentes causes constitutionnelles peuvent être responsables d'infertilité :

3.2.1.1 Les troubles de l'ovulation

Les troubles de l'ovulation sont à l'origine d'une grande partie des infertilités féminines.

En effet, on estime qu'ils sont en cause dans 30 % des stérilités féminines isolées ou mixtes. Ceux-ci sont dus à un dysfonctionnement présent à n'importe quel niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien. Les troubles de l'ovulation peuvent se traduire par une anovulation c'est-à-dire une absence totale d'ovulation, par une dysovulation c'est-à-dire une ovulation non régulière selon les différents cycles ou encore par une insuffisance lutéale qui correspond à une insuffisance de sécrétion de progesterone par le corps jaune.

Ces troubles de l'ovulation peuvent s'accompagner de troubles des règles comme une oligoménorrhée, une spanioménorrhée ou une aménorrhée (71).

Différentes pathologies sont responsables de troubles de l'ovulation :

- **l'hyperprolactinémie** est une des causes de troubles de l'ovulation : elle intervient en diminuant la sécrétion pulsatile de GnRH au niveau hypothalamique, ce qui se traduit par une baisse des gonadotrophines et une anovulation. Le diagnostic d'hyperprolactinémie est réalisé secondairement au dosage plasmatique de la prolactine. Cette hyperprolactinémie peut être iatrogène suite à la prise de neuroleptiques ou d'antidépresseurs tricycliques, fonctionnelle accompagnée d'une hypothyroïdie ou tumorale avec une tumeur de l'hypophyse sécrétant de la prolactine (71).
- **les dérèglements hypothalamo-hypophysaires** sont responsables de troubles de l'ovulation. L'origine de ces dérèglements est le plus souvent fonctionnelle. L'hypothalamus reçoit de nombreuses informations à partir desquelles il régule la sécrétion de GnRH. Une diminution de sécrétion de GnRH peut entraîner une baisse de sécrétion des gonadotrophines et de ce fait des troubles de l'ovulation (Figure 28).

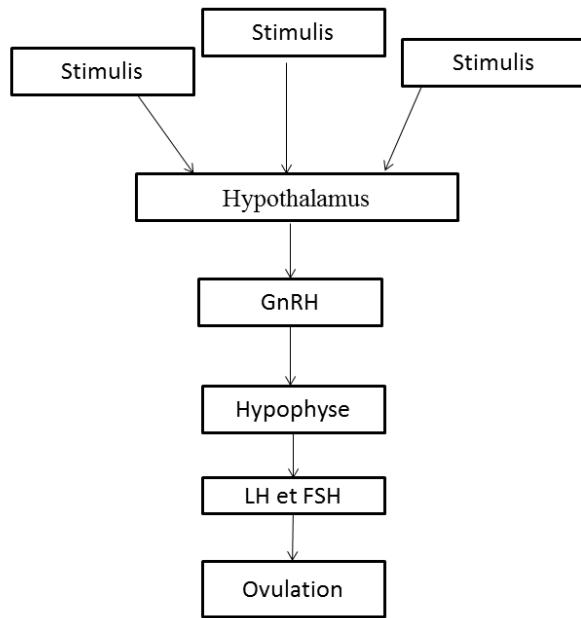


Figure 28 : Axe hypothalamo-hypophysaire et ovulation

A noter que l'on peut aussi observer une baisse des gonadotrophines par défaut de libération. On recherche alors comme origine une composante psychogène, des modifications du poids ou de l'appétit, ou une activité sportive ou physique trop intense par exemple. Ils peuvent être, plus rarement, d'origine organique par exemple en conséquence d'une tumeur hypophysaire ou environnementale par exposition aux substances toxiques ou aux produits dopants (30,71).

- **le LUF (Luteinized Unruptured Follicle) syndrome** est une des causes d'anonovulation. Il se traduit par l'absence de rupture folliculaire suite au pic de LH. Il faut noter que ce syndrome peut être retrouvé ponctuellement chez la femme fertile. Cependant si celui-ci se répète, il devient une cause d'infertilité. Cette non-rupture peut être due à un pic de LH insuffisant, à une immaturité folliculaire avec non présence du matériel enzymatique nécessaire à la rupture, à une localisation ovarienne trop profonde du follicule ou encore à

une altération de l'épithélium ovarien par inflammation, infection pelvienne ou endométriose (71).

3.2.1.2 Les troubles ovariens

Les pathologies décrites ci-dessous représentent des pathologies ovariennes responsables d'infertilité :

- **l'insuffisance ovarienne débutante** : elle se traduit par une diminution du nombre de follicules et de la qualité ovocytaire. Dans ces cas-là, on observe une mauvaise réponse aux stimulateurs de l'ovulation et le recours à l'AMP (Assistance Médicale à la Procréation) est limité étant donné la rareté et la mauvaise qualité des follicules. La fertilité maximale d'une femme se situe entre 18 et 25 ans et la pente de la perte folliculaire est différente selon les femmes. L'insuffisance ovarienne débutante est la première cause d'infertilité ovarienne après 35 ans. Il est possible d'évaluer la réserve folliculaire ovarienne grâce au dosage de l'hormone antimüllérienne produite par les cellules folliculaires de la granulosa, dont le taux est corrélé au nombre de follicules. Le compte des follicules antraux par l'intermédiaire d'une échographie réalisée en fin de cycle permet également d'évaluer cette réserve. Ces deux techniques ne permettent cependant pas de préciser la qualité des follicules. Comme l'âge de conception des femmes recule au fil du temps, de nombreuses femmes sont à présent concernées par ce problème d'insuffisance ovarienne débutante (30,73).

- le **Syndrome des Ovaires PolyKystiques (SOPK)** touche environ 10 % de femmes et se traduit par la présence d'au moins deux de ces trois critères :

- troubles des règles avec cycles trop longs ;
- excès d'androgènes se traduisant par de l'acné et/ou une pilosité excessive ;
- présence de nombreux petits follicules de taille inférieure à 9 mm à l'échographie (Figure 29).

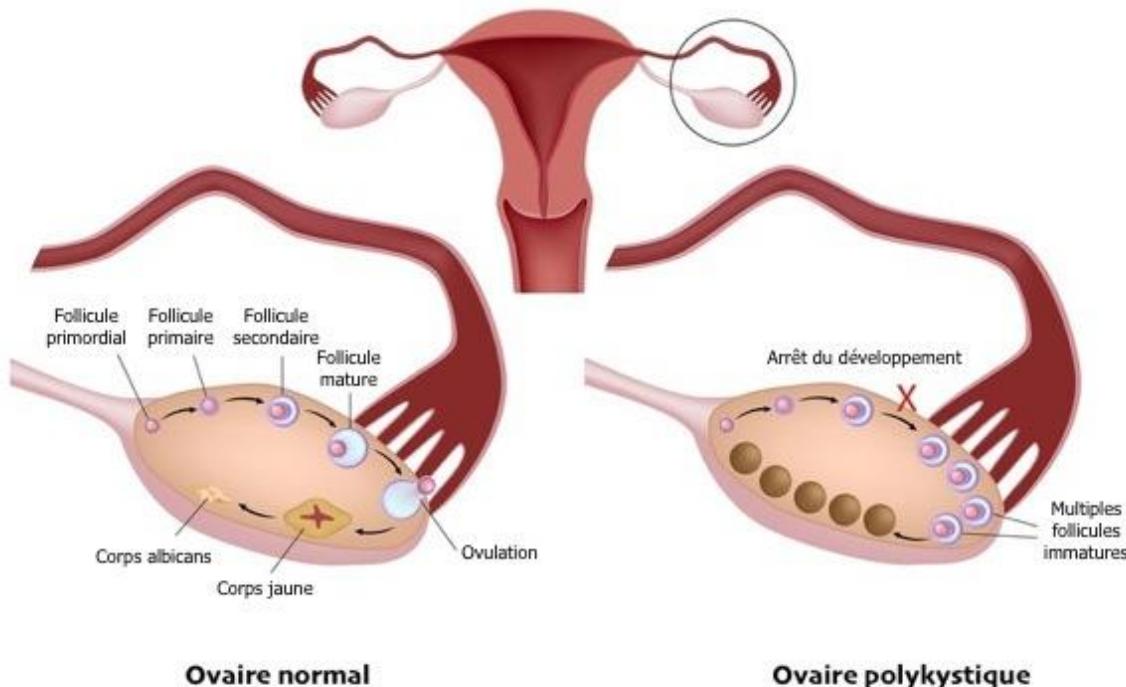


Figure 29 : Différence entre un ovaire normal et un ovaire polykystique (74)

L'absence de sélection du follicule dominant est responsable de la persistance de nombreux petits follicules sécrétant les androgènes. Les causes de ce syndrome sont génétiques et environnementales. En cas de prise de poids, une aggravation clinique de la fertilité est présente.

- **l'insuffisance ovarienne prématuée (IOP)** se caractérise par une perte folliculaire extrême qui conduit à une absence de cycle menstruel et à une aménorrhée avant 40 ans.

On note une diminution des œstrogènes et une augmentation des gonadotrophines. Cela concerne 2 à 4 % des femmes en âge de procréer et serait dû à l'association de causes génétiques, auto-immunes et toxiques telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie par exemple (30).

- **la dystrophie ovarienne macro-polykystique** : cette appellation regroupe des pathologies caractérisées par la présence d'un ou plusieurs kystes ovariens survenant à répétition sur l'un ou les deux ovaires. Cliniquement, on observe des troubles du cycle, des douleurs pelviennes unilatérales le plus souvent et un gros ovaire bosselé et douloureux.

Ces kystes correspondent à un développement anormal des follicules lors d'un cycle (71).

Tableau IV : Tableau récapitulatif des troubles ovariens

Nature du trouble	Symptômes	Epidémiologie
Insuffisance ovarienne débutante	- Diminution du nombre de follicules - Baisse de la qualité ovocytaire	- Première cause d'infertilité ovarienne après 35 ans
Syndrome des ovaires polykystiques	- Cycles trop longs - Excès d'androgènes : acné et pilosité importante - Nombreux petits follicules	- Touche 10% de femmes
Insuffisance ovarienne prématuée	- Perte folliculaire extrême - Aménorrhée avant 40 ans	- Touche 2 à 4% de femmes
Dystrophie ovarienne macropolykystique	- Kystes ovariens à répétition - Troubles du cycles - Douleurs pelviennes	

3.2.1.3 L'endométriose

Ce trouble concerne 5 à 10 % des femmes et se traduit par des douleurs pendant les règles ou les rapports sexuels. Il se caractérise par la présence de tissu endométrial à distance de l'utérus. Ce tissu peut se situer dans la cavité péritonéale, les ovaires ou encore les poumons. L'endométriose induit des anomalies des follicules et des troubles de l'implantation embryonnaire et serait la conséquence d'un flux rétrograde dans les trompes (30). Ces tissus, comme l'endomètre utérin, sont influencés par les stéroïdes ovariens et saignent au moment des règles. Comme le sang ne peut s'évacuer, il entraîne une irritation à laquelle l'organisme répond par formation de tissu cicatriciel entraînant la formation de lésions, d'adhérences et de kystes. Les tissus cicatriciels peuvent, à terme souder les organes du bas ventre ce qui provoque de fortes douleurs au moment des règles (71).

3.2.1.4 La stérilité tubaire

Les altérations tubaires sont responsables de 50 % des cas d'infertilité féminine. La sténose tubaire est, dans la plupart des cas, la conséquence de pathologies infectieuses que nous aborderons dans le chapitre correspondant mais aussi de tuberculose génitale ou d'un hydrosalpinx, collection séreuse dans l'une ou les deux trompes qui entraîne l'accolement des extrémités pavillonnaires et qui diminue les chances d'implantation et de réussite de FIV (Fécondation *In Vitro*) (30).

La stérilisation tubaire, autorisée en France depuis 2001, la chirurgie pelvienne et les manœuvres endo-utérines comme les biopsies du col ou les IVG (Interruption Volontaire

de Grossesse) représentent les trois causes principales de stérilité iatrogène des trompes (71).

3.2.1.5 Malformations et stérilité utérine

L'infertilité peut aussi avoir pour origine l'organe utérin. L'absence d'utérus qui anéantit les chances de conception se rencontre lors de syndromes rares :

- **le syndrome de Rotitanski** : on note la présence d'un caryotype XX, d'ovaires bien développés mais une absence d'utérus.
- **le syndrome de résistance aux androgènes** : un caryotype XY ainsi que des gonades testiculaires sont présents mais une mutation du récepteur des androgènes entraîne une non fonctionnalité de celui-ci et le sujet est donc non virilisé avec présence de seins mais absence d'utérus (30).



Figure 30 : Cliché échographique d'un utérus cloisonné (75)

Des anomalies utérines telles que des cloisons (Figure 30) ou malformations, des synéchies ou encore des polypes ou fibromes sous muqueux peuvent être rencontrés en cas d'infertilité (30). Les fibromes sont des tumeurs bénignes monoclonales responsables de stérilité par deux mécanismes :

- obstacle à la rencontre des gamètes par obstruction des voies génitales ;
- gène à l'implantation de l'embryon par altération de l'endomètre et déformation de la cavité utérine.

L'usage a montré que la responsabilité des malformations utéro-vaginales devait être considérée comme mineure dans le cadre des stérilités (71).

3.2.1.6 La stérilité cervicale

Celle-ci peut être due à une malformation ou à un polype obturant le col cervical mais elle est, dans la plupart des cas, due aux mauvaises qualités de la glaire. En effet, la glaire doit être abondante, claire, filante avec un diamètre de maille suffisant pour laisser passer les spermatozoïdes en période pré-ovulatoire et doit devenir peu abondante, épaisse et hostile pour les spermatozoïdes en dehors de cette période (Figure 31).

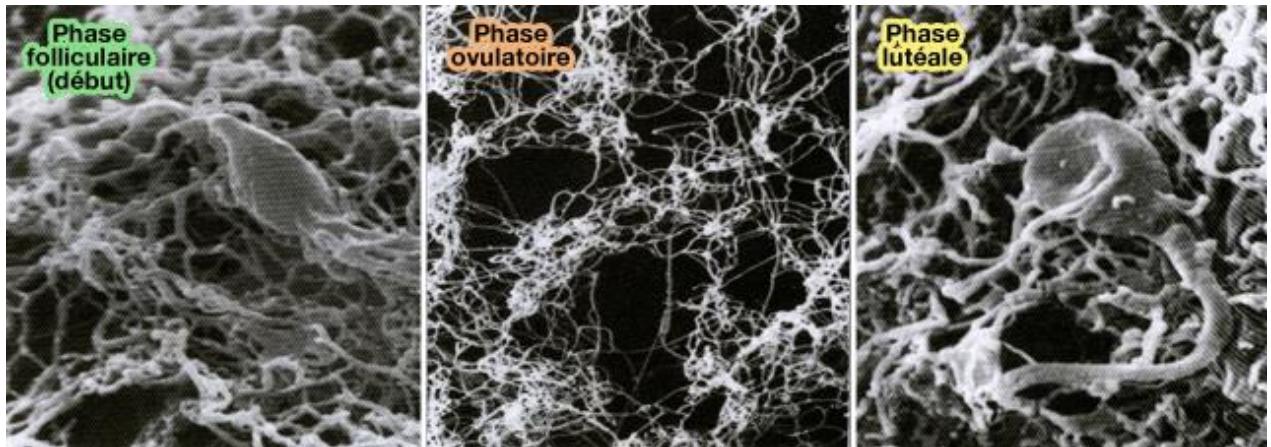


Figure 31 : Aspect de la glaire cervicale au cours des différentes phases du cycle (76)

Il arrive cependant assez souvent que cette glaire conserve ses caractéristiques hostiles tout au long du cycle ce qui conduit à une hypofertilité. On peut donc observer une insuffisance quantitative et/ou qualitative de la glaire mais aussi une glaire infectée, une glaire acide néfaste pour la survie des spermatozoïdes ou encore une glaire hostile par immunisation contre les spermatozoïdes (71).

3.2.1.7 Le syndrome Distilbène ou DES syndrome

Le diéthylstilboestrol ou DES est un œstrogène non stéroïdien de synthèse qui a été prescrit en France de 1950 à 1977 pour les menaces d'avortements spontanés. Ainsi, les fœtus féminins exposés « *in utero* » souffrent d'anomalies majeures de l'appareil génital notamment du vagin, du col de l'utérus et de l'utérus et ont d'importantes difficultés à tomber enceinte. Si une grossesse se réalise, la patiente sera étroitement surveillée car elle est sujette à de nombreuses complications obstétricales. Les anomalies sont surtout

survenues chez les filles exposées au cours des 18 premières semaines in utero car le DES perturbe la différenciation du système uro-génital (71).

3.2.1.8 Les anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques peuvent être responsables de fausses couches spontanées et de stérilités. Si, chez un couple, on observe des fausses couches à répétition ou une stérilité sans étiologie apparente, il est nécessaire de faire un bilan du point de vue génétique à l'aide d'une prise de sang pour identifier une anomalie génétique chez l'un ou les deux membres du couple (71).

3.2.2 Causes acquises

Les altérations de la fertilité peuvent aussi être causées par des événements ou éléments survenus au cours de la vie d'une jeune femme.

- les polluants atmosphériques : ces polluants sont aujourd'hui très étudiés et pourraient être de potentiels perturbateurs endocriniens.
- le surpoids : chez la femme, le risque de mettre plus d'un an pour obtenir une grossesse augmente de 27 % en cas de surpoids et de 78 % en cas d'obésité. En effet, le surpoids représente un facteur de risque important pour l'infertilité par anovulation et est responsable d'une résistance aux inducteurs de l'ovulation. La graisse abdominale favorise l'insulinorésistance et donc l'hyperandrogénie, des troubles du cycle par anovulation en

sont les conséquences. Un IMC (Indice de Masse Corporelle) supérieur à 25 kg/m² augmente le risque de fausses couches spontanées.

- les infections : ce sont des causes majeures de l'altération de la fertilité. Ce sont essentiellement des infections sexuellement transmissibles c'est-à-dire les infections dont les agents responsables sont transmis par voie sexuelle qui sont en cause. Celles-ci sont responsables d'atteintes inflammatoires chroniques comme les salpingites chroniques ou les endométrites, affections les plus fréquentes (30). La plupart du temps, ces infections sexuellement transmissibles sont polymicrobiennes. En effet, le traitement d'une infection à *Neisseria gonorrhoeae* est parfois responsable d'une prolifération accrue de *Chlamydia trachomatis*. L'atteinte inflammatoire du péritoine est une affection présente dans le monde entier avec une incidence plus élevée chez les jeunes femmes de 25 ans. Cette affection présente un risque important de séquelles concernant la fertilité. En effet, le risque de séquelles conduisant à l'infertilité est de l'ordre de 10 à 20 % suite au premier épisode alors qu'il devient de 50 % après trois récidives (68). On sait aussi que même si le traitement est bien conduit et que la guérison bactériologique est obtenue, la présence de lésions ne peut être écartée (30). Il faut bien être conscient qu'une femme n'est jamais immunisée contre la salpingite et que plusieurs épisodes peuvent survenir au cours de sa vie, augmentant le risque de survenue de problèmes de fertilité (71).

Ces séquelles sont surtout représentées par des lésions tubaires provoquant une **obstruction tubaire responsable de stérilité** ou de GEU (30). Ce trouble de la fertilité résulte d'une réaction intense de production de tissus fibreux par le péritoine contre le processus d'inflammation. Les premières adhérences apparaissent 36h après l'atteinte de celui-ci (Figure 32).

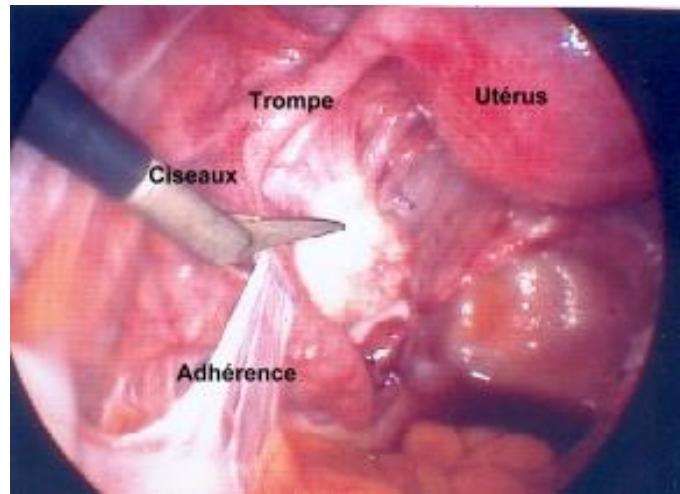


Figure 32 : Adhérence au niveau de la trompe (77)

Ces adhérences détruisent la muqueuse ciliée fragile des trompes. Il se produit alors un phénomène de cicatrisation qui entraîne une agglutination des franges, une atrophie de la muscleuse tubaire et une destruction des cils. Tous ces phénomènes sont alors à l'origine d'une perte de souplesse et d'une obstruction partielle ou totale des trompes qui ne peuvent plus remplir leurs rôles notamment la captation ovocytaire. Le risque de non-rencontre des gamètes ou de GEU est alors augmenté (71,78).

On parle alors d'infertilité tubaire ou d'infertilité par obstruction tubaire qui représente 40 à 50 % des infertilités (30,79).

L'obstruction tubaire peut se traduire de deux façons différentes :

- un hydrosalpinx par fermeture du pavillon,
- un phimosis par agglutination des franges du pavillon qui conduit à un rétrécissement de la trompe (68,80).

Chlamydia trachomatis et *Neisseria gonorrhoeae* sont les principales bactéries responsables d'infertilité mais d'autres agents infectieux tels que *Mycoplasma genitalium* ou les

papillomavirus sont actuellement évoqués comme possiblement impliqués dans des cas d'infertilité.

Tableau V : Associations possibles entre microorganismes et infertilité (30)

Microorganisme	Infertilité féminine			Infertilité masculine		
	cervico-vaginale	utérine	tubaire/pelvienne	testicule/epididyme	prostate/glandes annexes	spermie
<i>C. trachomatis</i>	oui	oui	oui (très commun)	oui	douteux	possible
<i>N. gonorrhoeae</i>	oui	oui	oui	oui	probable	probable
<i>M. hominis</i>	probable	possible	?	douteux	douteux	douteux
<i>U. urealyticum</i>	probable	possible	?	douteux	douteux	douteux
<i>M. genitalium</i>	probable	possible	probable	douteux	douteux	douteux
Vaginose bactérienne	possible	possible	probable	douteux	douteux	douteux
<i>E. coli</i>	douteux	possible	possible	oui (commun)	oui (commun)	possible
<i>Candida</i>	douteux	douteux	improbable	douteux	douteux	rares cas
<i>T. vaginalis</i>	cofacteur?	douteux	cofacteur?	douteux	douteux	probable
HSV	douteux	douteux	?	douteux	douteux	probable

L'infertilité féminine à *Chlamydia trachomatis* (Tableau V) est largement prouvée.

Lorsque des taux élevés d'anticorps IgG anti-*Chlamydia* sont retrouvés, les chances de grossesse sont plus faibles même en l'absence de pathologie tubaire active car des séquelles peuvent être présentes. Les protéines de membrane de la bactérie augmentent l'inflammation et les femmes présentant des anticorps dirigés contre ces protéines de membrane ont un pourcentage plus faible de mener une grossesse à terme (42 % vs 85,7 %) et d'avoir un enfant vivant (0 % vs 80 %). On estime que 70 à 80 % des infertilités tubaires sont attribuables aux *Chlamydiae*.

De multiples causes de l'infertilité ont donc pu être identifiées mais il demeure nécessaire d'augmenter les recherches dans ce domaine étant donné la forte prévalence de l'infertilité dans la population française, la présence de causes d'infertilité encore non identifiées, la

fréquence très importante des actes médicaux et biologiques dans le cadre des infertilités ainsi que pour favoriser et mettre en lumière les moyens de prévention et les traitements possibles (30).

3.3 Evolution de l'infertilité

Très peu de données concernant l'évolution de l'infertilité des couples en France sont disponibles en raison de nombreuses difficultés liées à l'étude de l'infertilité dans la population générale et au fait que les pouvoirs publics ne s'intéressent que très peu à cette question.

Cependant, de nombreuses publications évoquent une baisse de fertilité en France. Une baisse de la qualité du sperme entre 1989 et 2005 ainsi qu'une augmentation des cancers des testicules, cryptorchidies et hypospadias entre 1998 et 2008 ont été observés (30). Une « épidémie » d'infertilité corrélée à une augmentation de l'incidence des maladies pelviennes inflammatoires a aussi pu être observée durant ces 20 dernières années (79).

De plus en plus de consultations dans le cadre de bilan d'infertilité sont réalisées précocement en raison d'une certaine impatience des couples qui souhaitent un enfant (30). Cette impatience est peut être due au recul de l'âge de la première conception qui a reculé de 27 à 30 ans lors des trois dernières décennies (72).

4 Exploration du couple infertile

Devant un couple infertile, divers examens chez l'homme et chez la femme doivent être réalisés afin de définir la ou les causes de cette infertilité (Figure 33).

Dans un premier temps, on réalise chez la femme un interrogatoire, un examen clinique, des sérologies, un bilan hormonal et des cultures cervicales afin d'identifier la présence éventuelle de bactéries. En ce qui concerne l'homme, on réalise également un interrogatoire, un examen clinique, des sérologies et un spermogramme.

Si le couple présente une cause évidente d'infertilité, il est alors inclus dans un programme d'exploration de cette cause précise. Des examens cliniques et/ou d'imagerie seront réalisés afin de trouver une étiologie et surtout un traitement.

Si ces examens ne décèlent aucune anomalie, on réalise alors chez la patiente une hystérosalpingographie ou une cœlioscopie ou une hystéroscopie. En revanche, en absence d'anomalie, les derniers examens réalisables sont une échographie, une étude de la glaire et un test post-coïtal (70).

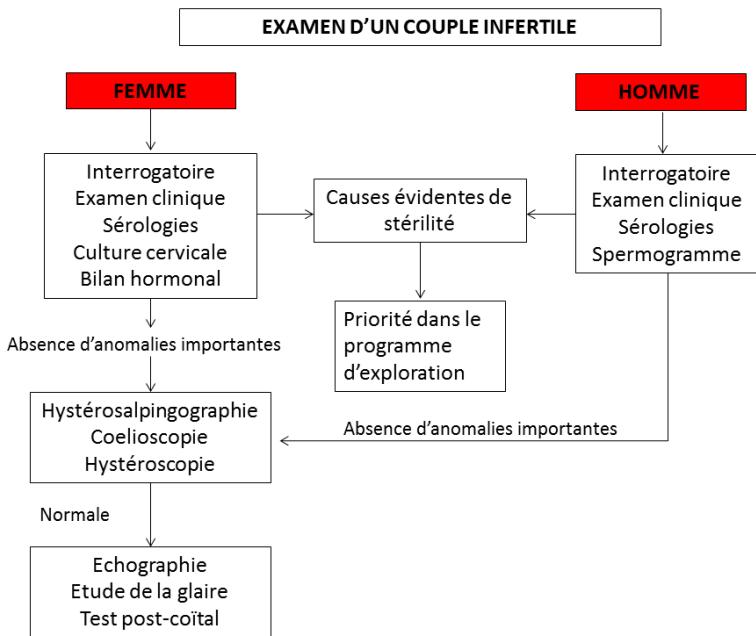


Figure 33 : Démarche à suivre dans le cadre d'un bilan d'infertilité du couple

Nous allons désormais nous intéresser plus particulièrement à l'étude de **l'infertilité tubaire** qui représente le type d'infertilité causée par *Chlamydia trachomatis*. Cette infertilité doit être d'autant plus recherchée si les sérologies *Chlamydia trachomatis* réalisées de manière systématique sont positives.

Il existe aujourd'hui quatre méthodes diagnostiques permettant d'évaluer la fonction tubaire chez une femme infertile :

- l'hystérosalpingographie, de nature radiologique ;
- l'hysterosalpingosonographie, basée sur les ultrasons ;
- la salpingoscopie ;
- la cœlioscopie.

La salpingoscopie et la cœlioscopie sont toutes deux de nature endoscopique.

L'hystérosalpingographie et la cœlioscopie sont les deux méthodes les plus répandues et les plus efficaces et peuvent être utilisées en complément l'une de l'autre pour augmenter la précision de l'étude.

4.1 L'hystérosalpingographie

Cet examen permet une étude radiologique des caractéristiques anatomiques de la lumière de la cavité utérine et des trompes (68). Elle permet de détecter la non-perméabilité ou les pathologies tubaires telles que les hydrosalpinx qui sont une accumulation de liquide sérieux produit par les ovaires dans une trompe, les obstructions distales ou les adhérences péritubaires (78,81). L'hystérosalpingographie consiste en l'injection d'un produit de contraste iodé par le vagin et le col de l'utérus à l'aide d'un cathéter et d'une seringue. On observe le remplissage de l'utérus et des trompes (68). La perméabilité des trompes est alors visible et si le produit de contraste ne diffuse pas, il y a obstruction tubaire comme le montre ce cliché radiologique (Figure 34).

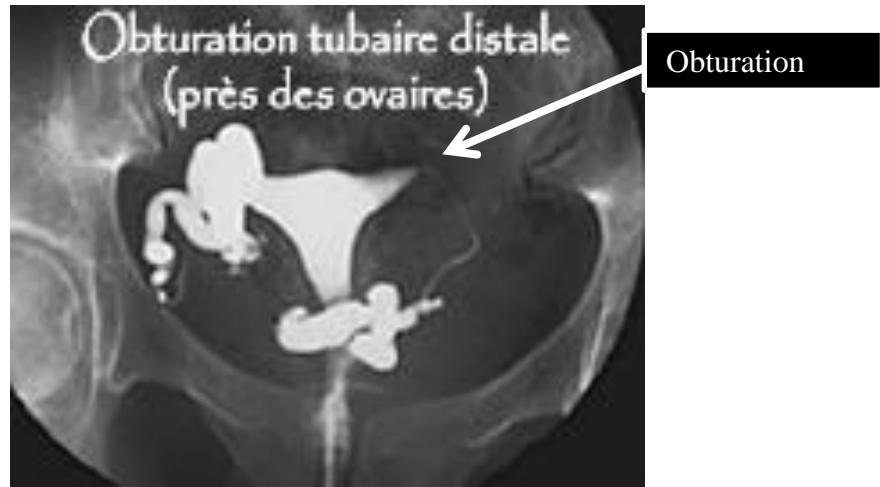


Figure 34 : Cliché radiographique d'obstruction tubaire obtenue par hystérosalpingographie (82)

La séance dure environ vingt minutes. La patiente est allongée en position gynécologique.

On réalise, avant toute intervention, un cliché d'abdomen. Puis le déroulement de cet examen nécessite plusieurs étapes de préparation :

- une désinfection anovulvaire soigneuse est réalisée.
- le spéculum lubrifié avec de la vaseline est introduit.
- une désinfection de l'exocol avec une solution antiseptique adaptée est réalisée.
- une sonde à ballonnet remplie avec du sérum physiologique est introduite à l'intérieur de l'utérus.

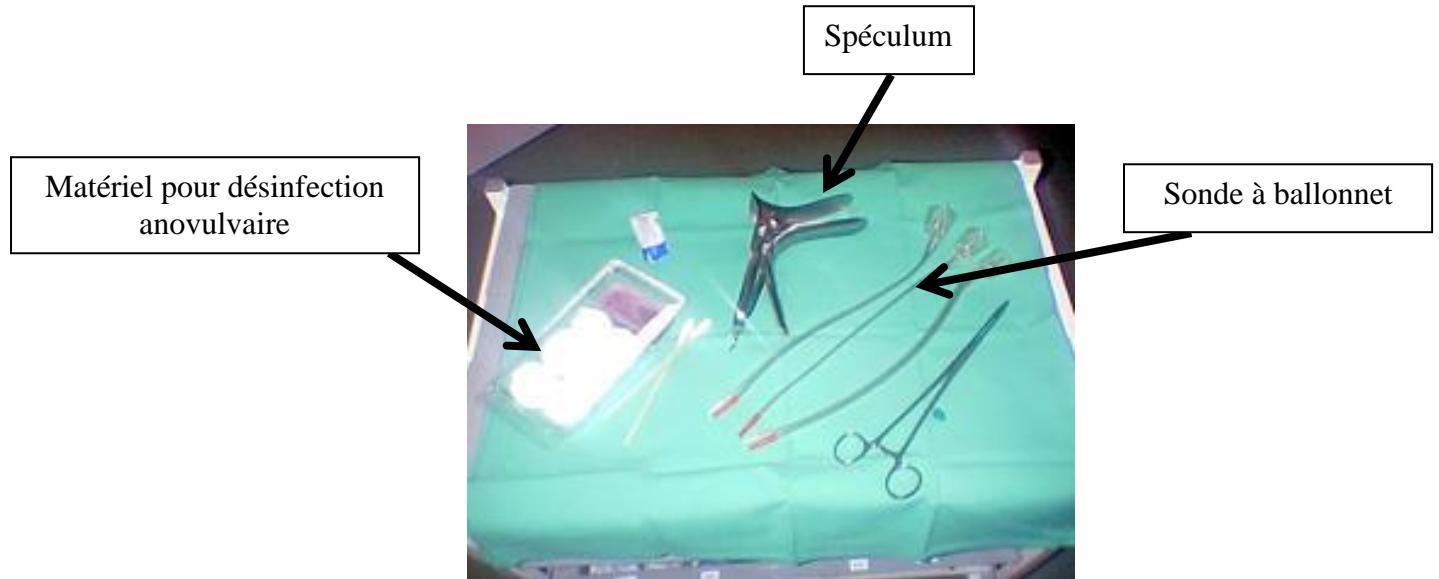


Figure 35 : Matériel pour hystérosalpingographie (70)

Lorsque toutes ces étapes ont été réalisées, le produit de contraste est introduit lentement et sous contrôle fluoroscopique (81). On réalise en général 4 images dans différentes positions pendant et après l'injection (70), ce qui suffit et permet de limiter l'irradiation de la patiente.

Les deux contre-indications absolues de ce type d'examen sont la grossesse et la présence d'une infection génitale. On vérifie l'absence d'infections génitales aiguës ou latentes par dosage de la CRP (Protéine C-Réactive). La présence d'une infection entraîne un risque de propagation du germe à tout l'appareil génital. On s'assure de l'absence de grossesse par dosage de la béta-hCG car celle-ci serait compromise par l'examen. L'hystérosalpingographie est, de plus, réalisée pendant la première partie du cycle pour exclure totalement le risque de grossesse.

Si une allergie à l'iode est connue, l'examen sera réalisé sous traitement par antihistaminiques et corticoïdes et en cas d'allergie au latex, on fera un choix dans les outils utilisés lors de l'examen (81).

Une prémédication par des antiœdémateux et spasmolytiques est nécessaire et l'injection du produit de contraste iodé doit être lente afin de limiter les risques de spasmes qui fausseraient le diagnostic d'obstruction tubaire (68).

Différentes complications sont possibles suite à cet examen. Le geste étant invasif, le risque infectieux représente la complication la plus importante. En effet, l'examen peut provoquer une infection ascendante qui peut aller de la simple gêne pelvienne à la pelvipéritonite qui nécessitera un traitement par voie intraveineuse ainsi qu'une hospitalisation. Ainsi, on préconise de consulter un médecin s'il y a présence de douleurs associées à des leucorrhées ou à une fièvre dans les 24h suivant l'examen.

Ces personnes présentant déjà une infertilité, une prévention des infections peut être réalisée par l'utilisation d'antibiotiques en prophylaxie pour ne pas aggraver celle-ci. On pourra par exemple administrer aux patientes de la doxycycline deux fois par jour pendant 5 jours en débutant le jour de l'examen (81). Cependant, l'administration d'antibiotiques est dépendante de décisions inter-centres de prise en charge de l'infertilité. A l'hôpital Femme Mère Enfant (HFME) de Lyon, les antibiotiques ne sont pas utilisés en prévention dans le cadre d'une hystérosalpingographie.

Les autres complications telles que les perforations utérines, les déchirures tubaires, les chocs anaphylactiques, les embolies du produit de contraste, les interruptions des grossesses non diagnostiquées avant l'examen sont quant à elles, plus rares (68).

Cet examen est utilisé en première intention dans le cadre d'un bilan d'infertilité (81). Parfois il suffit à désobstruer la trompe bouchée par augmentation progressive de la pression de remplissage avec le liquide de contraste et permet d'éviter le recours à la chirurgie (cf 2.5.1) (68).

4.2 L'hysterosonosalpingographie

Cette technique permet l'exploration ultrasonographique de l'utérus et des trompes avec injection d'un liquide par le col utérin. Une observation précise des parois intérieures de ces organes est alors possible.

Pour cet examen, le matériel requis est une sonde vaginale, un cathéter, une seringue et un produit de contraste négatif. La préparation est identique à celle de l'hystérosalpingographie. On réalise ensuite une exploration échographique simple puis on introduit le produit de contraste lentement à l'aide du cathéter toujours sous contrôle échographique.

Cet examen permet de connaître l'état des trompes. En effet, si celles-ci sont perméables, on observe un flux liquidien. Un doppler réalisé en même temps permet de voir un signal continu lors de l'injection du produit de contraste, signe d'une bonne perméabilité tubaire.

Les complications sont rares mais de faibles douleurs, des réactions vagales, des nausées et vomissements, une hyperventilation ainsi que des sueurs peuvent être observés.

Cet examen permet d'étudier uniquement la perméabilité tubaire et ne permet pas la distinction entre les spasmes tubaires et la véritable obstruction tubaire. Cependant, il présente l'avantage d'être ambulatoire, rapide, peu coûteux et peu compliqué (68).

4.3 La salpingoscopie

La salpingoscopie permet l'exploration directe de la trompe par l'intermédiaire d'un endoscope appelé salpingoscope ou falloposcope (Figure 36)

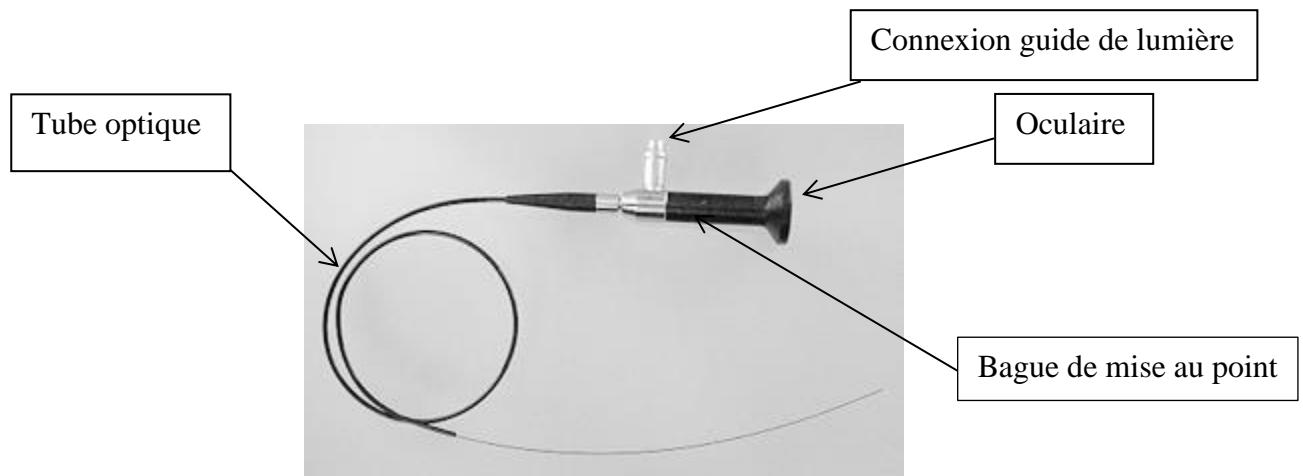


Figure 36 : Image détaillée d'un salpingoscope ou falloposcope (83)

Il est introduit sous anesthésie générale par cœlioscopie ou laparotomie et l'inspection tubaire est réalisée de la partie distale à la partie proximale. Ainsi, on visualise directement la paroi tubaire à l'intérieur de l'ampoule.

Les complications sont rares et se limitent à des perforations tubaires.

On décrit désormais une nouvelle technique, la falloposcopie, qui consiste en l'introduction d'un endoscope, le falloposcope dans le vagin puis à travers l'utérus pour atteindre la lumière tubaire. Ainsi, cette technique peut être réalisée en ambulatoire sous sédatifs et analgésiques. Celle-ci demeure cependant à l'état expérimental pour le moment. Le point négatif de cette falloposcopie est qu'elle entraîne des images de moindre qualité mais son point positif par rapport à la salpingoscopie est qu'elle ne nécessite pas d'opération sous anesthésie générale (68).

4.4 La cœlioscopie

La cœlioscopie permet une observation directe de la cavité abdominale, de l'extérieur des trompes et de leur environnement. Elle représente la meilleure méthode pour préciser une pathologie tubaire, choisir le traitement le plus approprié et permettre certains actes chirurgicaux.

Cet examen se réalise sous anesthésie générale avec insufflation de CO₂ pour gonfler l'abdomen et permet de visualiser correctement les viscères. Les incisions abdominales permettent ensuite l'introduction de l'endoscope et des instruments. On peut ainsi explorer l'anatomie de la paroi externe de la trompe et des franges du pavillon mais on étudie également la perméabilité des trompes et leur anatomie interne par instillation d'un liquide coloré comme le bleu de méthylène dans l'utérus par l'intermédiaire d'un cathéter.

Cette technique présente plusieurs limites. En effet, elle nécessite une anesthésie générale, une hospitalisation ainsi qu'une activité réduite pendant trois jours. De plus, les spasmes tubaires ne sont pas anéantis par l'anesthésie générale.

Son principal avantage est de permettre l'exploration précise du pavillon tubaire, de l'environnement tubaire et du péritoine pelvien.

Les complications sont rares mais peuvent être dues à l'anesthésie, à la chirurgie avec des perforations, des infections ou des hémorragies ou à l'insufflation de gaz avec des brûlures (68).

La cœlioscopie est indispensable dans le cadre d'un bilan précis d'infertilité. Elle permet de faire un bilan des lésions et de les traiter lors de la chirurgie lorsqu'elles sont accessibles.

Cependant, la place de la cœlioscopie diagnostique est controversée du fait des risques présentés auparavant. Des études ont pourtant montré que l'on concluait parfois à une infertilité inexpliquée sans avoir eu recours à la cœlioscopie diagnostique. La place de celle-ci doit donc être reconsidérée car elle apporte de bons retours de fertilité spontanée et limite donc le recours à l'AMP (84). Elle est pour l'instant, utilisée en dernier recours lorsqu'aucune autre cause de stérilité n'est trouvée (30).

5 Prise en charge

Aujourd'hui, 40 à 50 % des couples consultant pour infertilité sont touchés par une pathologie tubaire. Une atteinte de l'ampoule ou de la trompe peut en effet modifier les rapports tubo-ovariens et perturber la captation et la migration ovocytaire. Cette infertilité peut être prise en charge par la chirurgie réparatrice ou par la fécondation *in vitro*. Ces deux techniques pouvant être complémentaires l'une de l'autre (78).

La chirurgie réparatrice est considérée comme un traitement curatif alors que la FIV est considérée comme un traitement palliatif. Cependant, la FIV traite les stérilités multifactorielles alors que la chirurgie traite les stérilités ayant une seule cause (68).

Le choix entre ces deux méthodes est basé sur les informations recueillies lors des examens diagnostiques (78). Ce choix est vraiment primordial dans la prise en charge des patientes

et doit prendre en compte la sévérité, la localisation ainsi que l'extension des lésions (68).

Lorsque les scores muqueux (détaillés plus tard) et tubaires (Tableau VI) sont trop mauvais, les patientes ne sont pas éligibles à une chirurgie réparatrice et devront recourir à une salpingectomie, ablation de l'une ou des deux trompes, ou à une FIV. C'est le cas des patientes présentant un score tubaire de grade III et IV (78).

Tableau VI : Score tubaire permettant d'évaluer l'état de la trompe suite aux observations hystérosalpingographiques et/ou coelioscopiques (85)

Tableau 1. Score tubaire coopératif français, établi par Mage, concernant la trompe la moins atteinte [68].
Grade I : 2-5 ; grade II : 6-10 ; grade III : 11-15 ;
grade IV : > 15.

Aspect tubaire	Aspect muqueuse ampullaire Hystérographie	Aspect paroi ampullaire Hystérographie et cœlioscopie
Normal 0	Plis normaux 0	Normale 0
Obstruction partielle (phimosis) 2	Diminution des plis 5	Mince 5
Obstruction totale 5	Pas de pli 5	Épaisse ou rigide 10

5.1 Chirurgie réparatrice

Suite à l'élaboration du diagnostic, les patientes présentant une infertilité d'origine non tubaire, une tuberculose génitale, une atteinte bifocale de la trompe ou une infection génitale aigue sont exclues de cette chirurgie réparatrice.

Le traitement par chirurgie consiste en une adhésiolyse, une fimbrioplastie ou une néosalpingostomie (68).

5.1.1 L'adhésiolyse

L'adhésiolyse permet d'éliminer les adhérences entre deux organes accolés qui devraient normalement être indépendants l'un de l'autre (78). Elle permet de retrouver des rapports anatomiques normaux (68). Les adhérences représentent environ 15 % des infertilités.

5.1.1.1 Manipulation

L'adhésiolyse peut être réalisée par laparotomie ou cœlioscopie mais on utilise majoritairement la technique de cœlioscopie car elle diminue le risque d'adhésions post-opératoires par diminution de la taille de l'incision abdominale et des lésions péritonéales. Elle permet aussi de limiter le risque d'infections, de dessèchement péritonéal et les traumatismes viscéraux. Cependant, même si la cœlioscopie est préférée, elle ne montre pas de résultats supérieurs à ceux de la laparotomie (78).

Le chirurgien met tout d'abord l'adhérence sous tension avec une pince atraumatique en écartant les organes avant de la sectionner. On obtient l'hémostase en utilisant une pince bipolaire puis une toilette péritonéale est réalisée avec du sérum physiologique chaud pour éliminer les caillots sanguins et vérifier l'absence de saignements persistants.

5.1.1.2 Résultats

L'intérêt de l'adhésiolyse est discuté dans le cadre d'une infertilité car elle entraîne un risque important de formations d'adhérences de novo ou de récidives d'adhérences. Chez les femmes dont l'étiologie majeure de l'infertilité est représentée par les adhérences, le

nombre de grossesses suite à cette chirurgie est tout de même multiplié par 3. La majorité des grossesses obtenues surviennent dans l'année suivant l'intervention car on note une récidive importante de l'ordre de 50 à 92 % des adhérences sur le long terme (78).

5.1.2 La néosalpingostomie

Cette opération consiste à restaurer un nouvel ostium tubaire à l'endroit de l'ancien orifice lorsque la portion distale de la trompe est totalement bouchée et imperméable (68).

5.1.2.1 Manipulation

La néosalpingostomie se réalise en trois étapes :

- l'ouverture : l'extrémité distale est maintenue doucement par la séreuse et celle-ci est distendue par l'injection de bleu de méthylène. On visualise par ce moyen l'ancien ostium tubaire qui est représenté par une cicatrice blanche avasculaire. Le passage du bleu de méthylène sous pression permet parfois à lui seul la réouverture de la trompe. Si cette réouverture simple n'a pas lieu, on introduit alors une pince atraumatique dans l'ancien orifice et on écarte les berge afin de restaurer une perméabilité visualisée par le passage du bleu de méthylène.
- l'incision : l'orifice peut être agrandi à l'aide de ciseaux froids jusqu'à création d'un nouvel orifice de 12 mm de diamètre correspondant à un diamètre normal.

Une salpingoscopie est ensuite réalisée permettant d'établir un score muqueux. Ce score muqueux permet de définir l'état de la muqueuse interne de la trompe. Plus le stade est

important, plus l'état de la trompe est dégradé. Les stades III, IV et V contre-indiquent la poursuite de la néosalpingostomie car ceux-ci sont associés à un très mauvais pronostic de grossesses post-opératoires.

Tableau VII : Définition des différents stades de scores muqueux (78)

Score muqueux établi suite à une salpingoscopie [\[64\]](#).

I : plis normaux

II : plis séparés, aplatis mais normaux (correspond à un stade I mais avec une trompe distendue)

III : adhésions focales entre les plis muqueux bien visualisés

IV : adhésions étendues entre les plis et/ou présence de larges zones muqueuses aplatis

V : perte totale des plis muqueux et du profil muqueux normal

- l'éversion : afin de maintenir l'ostium néoformé, on éverse le pavillon par suture de la séreuse, c'est-à-dire que l'on renverse vers l'extérieur les bords de l'orifice pour laisser apparaître le revêtement muqueux interne.

A la fin des trois étapes, on réinjecte du bleu de méthylène pour vérifier la bonne perméabilité.

5.1.2.2 Résultats

Le taux de grossesse obtenu suite à l'utilisation de cette technique est de l'ordre de 10 à 33 %. Cependant, le taux de grossesses intra-utérines est directement corrélé avec la qualité de la muqueuse tubaire (78).

5.1.3 La fimbrioplastie

Cette technique est utilisée lorsqu'il y a présence d'un phimosis afin de restaurer l'anatomie pavillonnaire normale.

5.1.3.1 Manipulation

Au cours de la fimbrioplastie, on sectionne les brides et les adhérences pavillonnaires et on intervient aussi sur les franges agglutinées. En effet, si celles-ci forment un phimosis, on dilatera la sténose avec les mors d'une pince atraumatique fermés puis ouverts (68,78).

On vérifie ensuite l'absence d'hémorragies actives avec du sérum physiologique chaud puis on réalise une nouvelle injection de bleu de méthylène pour vérifier la perméabilité comme dans les techniques précédentes (78).

5.1.3.2 Résultats

Le taux de grossesse obtenu après opération varie de 20 à 60 %.

5.1.4 Prévention des adhérences post-opératoires

Les adhérences post-opératoires suite au traumatisme du péritoine représentent une complication importante des gestes opératoires. Elles sont notamment redoutées lorsque

l'opération a pour objectif de restaurer une fertilité féminine puisqu'elles peuvent être elles-mêmes une cause de cette infertilité.

Ainsi, en prévention, on utilise des agents pharmacologiques afin de diminuer l'inflammation, favoriser la fibrinolyse ou encore limiter le contact entre deux zones qui pourraient se lier.

De nombreux essais ont été réalisés par voie orale (corticoïdes ou antihistaminiques par exemple) ou par voie locale mais seules deux spécialités ont montré des résultats favorables dans la prévention des adhérences post-opératoires en chirurgie gynécologique.

Ces deux spécialités sont :

- le Gore-Tex® : c'est une barrière solide composée de polytetrafluoroéthylène non résorbable à apposer sur la zone lésée. Son principal inconvénient est qu'elle nécessite, pour son ablation, une intervention cœlioscopique.
- le Séprafilm® : cette membrane résorbable est constituée de hyaluronate de sodium et de carboxyméthylcellulose qui forment un gel au bout de 24 à 48h sur les zones lésées et persistent 7 jours dans la cavité abdominale (78).

5.1.5 Bilan de la chirurgie réparatrice

Après opération, 70 à 85 % des trompes retrouvent leur perméabilité. Cependant, on note une déclinaison importante provoquant une altération de l'acheminement de l'ovocyte et donc un risque de grossesses extra-utérines important par fixation de l'ovule à un endroit

inadapté, même si la perméabilité des trompes est totalement rétablie. Les taux de réobstructions complètes avoisinent les 4 %.

Les taux de grossesse en post-chirurgie de recanalisation tubaire sont de l'ordre de 30 à 40 % dans les douze premiers mois. Cependant, 60 % des femmes demeurent infertiles. On conclut alors que la perméabilité retrouvée n'équivaut pas à la normalité des muqueuses de la trompe (68).

Pour les patientes dont l'opération n'a pas été synonyme de grossesse dans l'année post-opératoire, une prise en charge par FIV est recommandée. De plus, les techniques chirurgicales subies dans un premier temps augmentent les chances de réussite de la FIV (78).

5.2 Fécondation in vitro (FIV) et transfert d'embryons (86)

Les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation permettent, à l'aide d'une intervention chirurgicale, la fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde. Les deux techniques les plus utilisées sont l'insémination artificielle et la FIV (fécondation in vitro) (70).

La pathologie tubaire représente une des principales indications de FIV avec les troubles ovariens (IOP, SOPK) et celle-ci est utilisée lorsque l'infertilité tubaire est incurable par chirurgie ou lorsque les opérations ont été sans succès (68).

La FIV doit être réalisée dans un laboratoire de la reproduction accrédité par le COFRAC conforme à la norme NF EN ISO 15189, norme qui valide les compétences techniques des laboratoires de biologie médicale.

Dans les premières années d'utilisation de cette technique, les taux de réussite étaient très faibles car les tentatives étaient réalisées au cours de cycles spontanés. Désormais, les équipes utilisent la technique de stimulation ovarienne qui induit le développement de plusieurs follicules. On peut ainsi récupérer plusieurs ovocytes pour former plusieurs embryons.

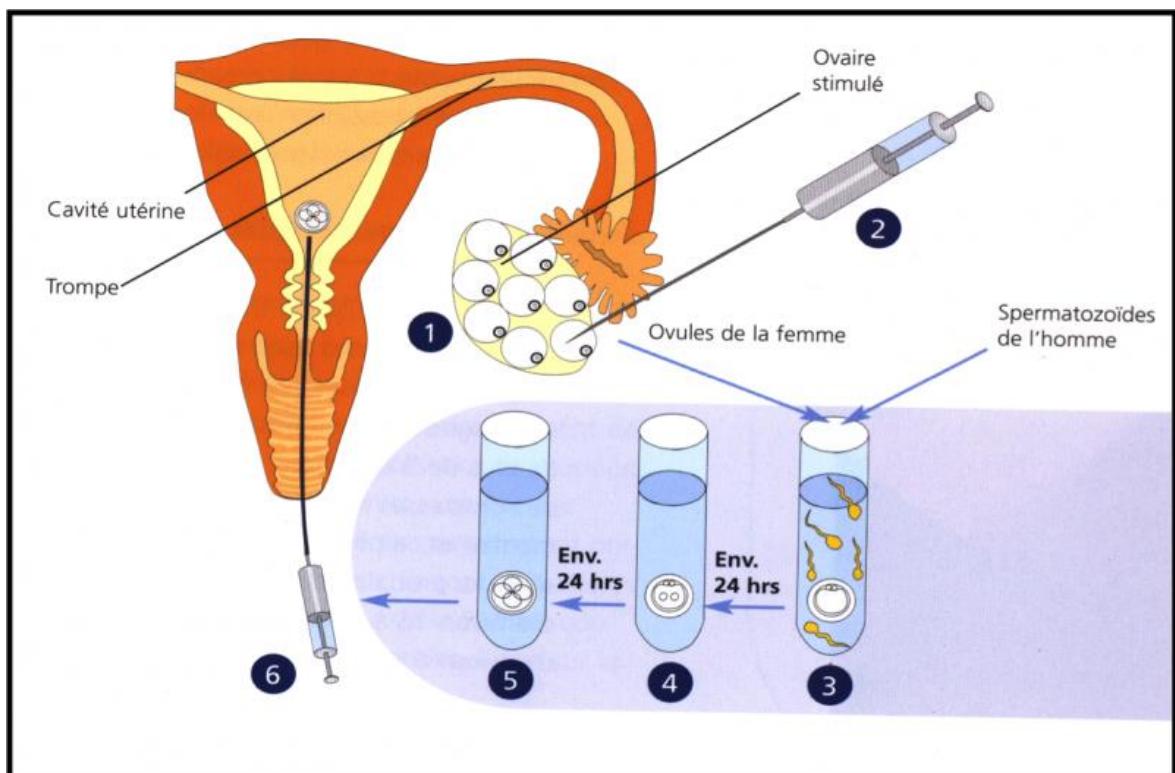


Figure 37 : Les différentes étapes de la FIV (87)

5.2.1 Stimulation ovarienne

Une stimulation ovarienne directe est mise en place par injection de gonadotrophines. On assiste alors à un développement des follicules (Figure 37 – étape 1). Lorsque les follicules sont suffisamment développés, on injecte à la patiente :

- de l'hormone gonadotrophine chorionique qui permet le développement final de l'ovocyte que l'on souhaite recueillir.
- des antagonistes de la GnRH qui permettent de diminuer les décharges spontanées de LH pour éviter une ovulation spontanée qui ferait échouer le protocole.

Un suivi échographique afin de visualiser le nombre et le diamètre des follicules est nécessaire tout au long du protocole ainsi que des dosages hormonaux pour évaluer la maturation folliculaire et surveiller une éventuelle hyperstimulation ovarienne (70). On appelle ce suivi le monitorage.

5.2.1.1 Médicaments

Les différents médicaments utilisés lors de cette phase de stimulation ovarienne ainsi que leurs rôles sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau VIII). En effet, ces médicaments étant disponibles à l'officine, il est nécessaire pour les pharmaciens de connaître les notions présentées ci-dessous.

Tableau VIII : Principaux médicaments utilisés dans les protocoles de FIV (88).

Classe thérapeutique	Spécialités	Rôles	Règles de prescription	Modalités de prise	Conservation
Gonadotrophines humaines = FSH	Gonal F®	Stimulation ovarienne pour la croissance folliculaire et l'ovulation	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	1 injection sous-cutanée par jour toujours à la même heure avec changement du point d'injection	Au frigo avant ouverture et 28 jours à température ambiante après ouverture
	Puregon®	Stimulation ovarienne pour la croissance folliculaire et l'ovulation	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	1 injection SC par jour (stylo Puregon pen pour la cartouche) toujours à la même heure avec changement du point d'injection	Cartouche : idem Gonal F® Flacon : réfrigérateur ou 3 mois à température ambiante
	Fostimon®	Stimulation ovarienne pour la croissance folliculaire et l'ovulation	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	1 injection SC par jour toujours à la même heure avec changement du point d'injection	Conservation à température ambiante
Gonadotrophines humaines = LH	Luveris®	Stimulation ovarienne pour la croissance folliculaire et l'ovulation en cas de déficit sévère en gonadotrophine ou en cas d'échecs répétés du traitement	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	1 injection SC par jour toujours à la même heure en association avec la FSH	Conservation à température ambiante
Gonadotrophines humaines à activité mixte = FSH + LH	Pergoveris®	Stimulation ovarienne pour la croissance folliculaire	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	1 injection SC par jour toujours à la même heure avec changement du point d'injection	Conservation à température ambiante
	Menopur®	Stimulation ovarienne pour la croissance folliculaire et l'ovulation	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	1 injection SC ou IM par jour toujours à la même heure avec changement du point d'injection	Conservation à température ambiante

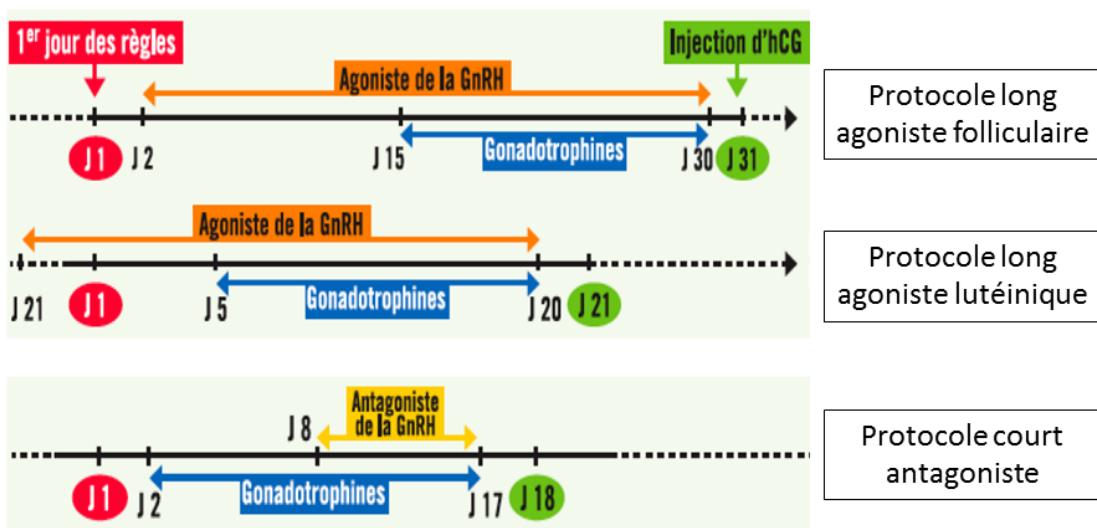
Gonadotrophines chorioniques=hCG	Ovitrelle®	Déclenchement de l'ovulation	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	1 injection SC unique 24 à 48h après la dernière injection de gonadotrophines . ⚠ Le jour de l'ovitrelle, aucune autre injection n'est réalisée	Conservation au réfrigérateur ou 30 jours à température ambiante
	Gonadotrophine chorioniques « Endo »®	Déclenchement de l'ovulation ou soutien de la phase lutéale	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	1 injection par voie IM 24 à 48h après la dernière injection de gonadotrophines	Conservation à température ambiante
Agonistes de la GnRH	Décapeptyl®	Inhibition tardive de la sécrétion de GnRH pour inhiber l'action du cerveau sur la sphère génitale	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	Décapeptyl 0,1 mg : une injection SC tous les jours Décapeptyl LP 3 mg : une injection IM unique Association aux gonadotrophines humaines	Conservation à température ambiante
	Synarel®	Inhibition tardive de la sécrétion de GnRH pour inhiber l'action du cerveau sur la sphère génitale	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	Une pulvérisation nasale deux fois par jour Association aux gonadotrophines humaines !!Ne pas utiliser de décongestionnant ni vasoconstricteur	Conservation à température ambiante
Antagonistes de la GnRH	Orgalutran®	Blocage immédiat de l'ovulation	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	Une injection par jour en SC toujours à la même heure en changeant de site d'injection	Conservation à température ambiante
	Cétrotide®	Blocage immédiat de l'ovulation	Prescription réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie	Une injection par jour en SC toujours à la même heure en changeant de site d'injection ou une seule injection de 3 mg .	Conservation à température ambiante

Il est à noter que ce sont les gynécologues et/ou endocrinologues qui indiquent aux patientes les jours où débutent et se terminent leurs injections au regard des résultats du monitorage et du protocole choisi (88).

5.2.1.2 Différents protocoles de FIV

Les protocoles de FIV sont différents de ceux que l'on rencontre lors des inséminations artificielles par exemple. En effet, ils nécessitent un recrutement plurifolliculaire. Cela signifie qu'il y a développement de plusieurs follicules. Il y a en général déclenchement de l'ovulation lorsque dix follicules sont mûrs.

On peut alors utiliser différents protocoles présentés dans la figure suivante (Figure 38) :



Lorsque le protocole long est utilisé, il peut être soit folliculaire c'est-à-dire débuté à J1 ou J2 du cycle, soit lutéinique c'est-à-dire débuté à J21 du cycle précédent (Figure 38). On utilisera au départ un agoniste de la GnRH qui permettra un blocage hypophysaire de manière longue avec effet « flare-up » (augmentation initiale de la sécrétion puis inhibition de celle-ci par rétrocontrôle) contrairement à un antagoniste de la GnRH qui entraînerait un blocage hypophysaire immédiat. Une échographie dite « de blocage » et une prise de sang

sont alors réalisées pour être sûr que les ovaires soient au repos et que l'on puisse débuter la stimulation. On poursuit ensuite avec la stimulation ovarienne par des gonadotrophines humaines à partir de J5, J15 ou J21 selon les centres. Lorsqu'environ 10 follicules mûrs sont observés par monitorage, on déclenche l'ovulation avec de la gonadotrophine chorionique.

On peut aussi utiliser le protocole court (Figure 38). Il est nommé ainsi car il utilise un antagoniste de la GnRH qui entraîne un blocage hypophysaire immédiat et nécessite alors moins d'injections. Dans ce protocole, la stimulation ovarienne par gonadotrophines débute à J2 et l'antagoniste de la GnRH est débuté à J8 ou J10. Le déclenchement de l'ovulation est réalisé sur les mêmes critères que pour les protocoles longs (88).

5.2.2 Ponction folliculaire (Figure 37 – étape 2)

Cette ponction est réalisée 32 à 36h après l'injection d'hormone gonadotrophine chorionique. Elle permet d'obtenir des follicules contenant les ovocytes nécessaires à la FIV. Ce délai est très important à respecter car sinon tout le protocole peut échouer.

On réalise celle-ci par voie transvaginale sous contrôle échographique et sous anesthésie générale (70).

5.2.3 Fécondation in vitro

A partir des follicules prélevés, les techniciens, internes ou biologistes de la reproduction recherchent et isolent les ovocytes du liquide folliculaire. D'autre part, on réalise, après 3 à

4 jours d'abstinence sexuelle, un recueil et une préparation du sperme par élimination du liquide séminal qui est riche en éléments pouvant inhiber la fécondation et par concentration des spermatozoïdes. Il y a une sélection des spermatozoïdes les plus mobiles et de meilleure morphologie par centrifugation en gradient de densité. En fonction de la qualité de ceux-ci, les praticiens choisiront de poursuivre une FIV classique ou de procéder à une FIV-ICSI (Fécondation *In Vitro* par Injection IntraCytoplasmique de Spermatozoïdes) dans le cas où les spermatozoïdes sont de moins bonne qualité.

Une fois que les deux gamètes sont prêts, une insémination des ovocytes avec les spermatozoïdes est réalisée (Figure 37 – étape 3) dans le cas d'une FIV classique puis ceux-ci sont placés en incubateur en présence d'un milieu de culture de composition comparable au milieu naturel. Si une FIV-ICSI est choisie, une décoronation c'est-à-dire une élimination des cellules de la corona radiata des ovocytes est réalisée. L'étape suivante est la micro-injection d'un spermatozoïde dans chaque ovocyte maintenu par une micropipette de contention dans une position bien déterminée. On placera également l'ovocyte contenant le spermatozoïde en incubateur. On met ensuite en évidence la fécondation par la présence d'un deuxième globule polaire et de deux pronucléï à l'intérieur de l'ovocyte environ 24h après (70,73) (Figure 37 - étape 4).

5.2.4 Transfert embryonnaire (Figure 37 – étapes 5 et 6)

Le transfert des embryons par voie transcervicale dans la cavité utérine à l'aide d'un cathéter est réalisé 2 jours après la ponction folliculaire au stade de 4 blastomères. Il y a généralement transfert de un à deux embryons afin d'éviter les grossesses multiples qui sont à risques. Dans un nombre croissant de cas, on ne transfère qu'un seul embryon. (89).

D'après le rapport de l'Agence de la Biomédecine de mars 2014, la moyenne nationale est de 1, 78 embryons transférés par FIV en 2011 tandis qu'elle est de 1, 95 embryons transférés à l'hôpital HFME de Lyon pour la même période.

Les embryons surnuméraires c'est-à-dire ceux n'ayant pas été transférés peuvent parfois être congelés si leur qualité le permet et pourront servir à d'autres transferts au cours des cycles suivants en cas d'échec (70). Cependant, lors de la décongélation, un risque de lyse existe et il faut qu'au moins la moitié des blastomères résistent pour qu'un embryon soit transférable (73).

5.2.5 Résultats

Les résultats obtenus sont plus fiables que ceux de la chirurgie réparatrice car on sait tout de suite si la grossesse a été obtenue alors que la chirurgie nécessite un an de suivi en post-opératoire pour conclure à la réussite ou à l'échec.

Il y a 25 % de chances d'obtenir une grossesse suite à un transfert et sur 100 grossesses débutantes, plus de 70 aboutiront à une naissance (73). En revanche, si une pathologie tubaire sévère s'accompagne d'une altération de la vascularisation ovarienne, les chances de réussite diminuent sévèrement (68).

5.2.6 Complications

La principale complication de la FIV est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Ce syndrome représente une réponse excessive ovarienne suite à un traitement inducteur de

l'ovulation. Il est redouté et se traduit par des douleurs abdominales, un malaise général, des nausées, des diarrhées et de la fièvre.

On note aussi des avortements spontanés dans 20 % des cas comme pour toute grossesse, des grossesses extra-utérines dans 2 à 3 % des cas ou encore des grossesses multiples. On limite le nombre d'embryons transférés surtout dans les cas de première tentative de FIV pour réduire le risque de grossesse multiple (68).

5.2.7 Limites de l'AMP

Le taux de succès des FIV est relativement bas. Afin d'augmenter ce taux, de plus amples connaissances sont nécessaires pour comprendre les facteurs de l'implantation embryonnaire, pour sélectionner les gamètes afin d'obtenir des embryons de qualité et pour sélectionner les embryons aptes à se développer.

D'autre part, aucun recul n'est aujourd'hui disponible sur les conséquences des techniques d'AMP sur la fertilité des enfants issus de celles-ci. En effet, le premier bébé éprouvette n'a aujourd'hui que 35 ans. Il sera donc intéressant d'ici quelques années de tirer des conclusions.

En France, l'AMP n'est utilisée actuellement que pour traiter une cause médicale d'infertilité ou pour la prise en charge des patients non infertiles atteints de SIDA ou d'hépatites. Les questions concernant la possibilité d'y recourir pour les femmes seules ou les couples de même sexe ne sont pour le moment pas tranchées. Des demandes émergent également de femmes souhaitant un prélèvement de leurs ovocytes au moment de leur fertilité optimale et leur conservation jusqu'au jour où elles souhaiteront concevoir.

Les recherches sur l'embryon sont aujourd'hui interdites en France sauf dérogation de l'Agence de la BioMédecine, ce qui, selon les chercheurs, limitent les avancées des connaissances sur le développement embryonnaire et limitent de ce fait l'évolution des taux de réussite des techniques d'AMP.

Il est également nécessaire d'informer la population sur le don de gamètes qui est encore trop faible (72).

TRAVAIL PERSONNEL

**C - Etude des données 2011 -2012 du
service de la reproduction de
l'Hôpital Femme Mère Enfant
(HFME)**

Le but de ce travail est d'étudier et estimer la part de responsabilité de *Chlamydia trachomatis* dans les infertilités des femmes prises en charge par le service de la reproduction de l'hôpital HFME de Lyon dirigé par Mr Jean François GUERIN au cours des années 2011 et 2012. En effet, la notion d'infertilité due à *Chlamydia trachomatis* est très souvent présentée dans les textes mais l'importance de celle-ci n'est que très rarement développée.

1 Matériels et méthodes

Les données et les dossiers cliniques du service de la reproduction sont présentés de manière informatique au sein du logiciel MédiFirst® et sont répertoriés par le numéro de dossier et la date de naissance de la patiente. La population sélectionnée pour notre étude comprend les femmes qui :

- ont consulté le service de la reproduction au cours des années 2011 et 2012 ;
- ont présenté une sérologie *Chlamydia trachomatis* positive ;
- ont subi une FIV/FIV-ICSI.

Ce dernier critère d'inclusion permet de recentrer l'analyse sur les patientes possiblement atteintes de pathologie tubaire étant donné que la FIV représente la technique de référence en cas d'atteinte importante des trompes. Le service de la reproduction de l'hôpital HFME réalise 90 % de FIV-ICSI et 10 % de FIV. En effet, il y a souvent une cause d'infertilité masculine associée à une cause féminine, ce qui oriente vers la technique de FIV-ICSI. Les FIV-ICSI ont donc été incluses afin de ne pas passer à côté d'atteintes tubaires associées à une infertilité masculine.

Deux fichiers EXCEL® ont été utilisés : l'un contenant les données sérologiques des femmes prises en charge en 2011-2012 et l'autre comportant la liste des femmes ayant subi une FIV/FIV-ICSI au cours de ces mêmes années. Une corrélation entre ces deux fichiers a donc été nécessaire avant de pouvoir étudier tous les dossiers concernés un à un sur MédiFirst®.

2 Résultats

2.1 Population d'étude

En 2011 et 2012, 4036 femmes ont consulté le service de la reproduction de l'hôpital HFME. Parmi ces dossiers, 3839 mentionnent un résultat sérologique positif ou négatif à *Chlamydia trachomatis*. Le pourcentage de dossiers interprétables est donc de 95%.

Au sein des dossiers interprétables, 335 mentionnent une sérologie positive à *Chlamydia trachomatis*, ce qui représente 8,3% des patientes prises en charge.

Après croisement avec le fichier contenant les femmes ayant subi une FIV/FIV-ICSI, 144 patientes parmi ces 335 présentent les trois critères d'inclusion.

2.2 Répartition des sérologies positives à *Chlamydia trachomatis* en fonction de l'âge

Il est possible d'étudier la prévalence de la bactérie en fonction de l'âge dans notre population d'étude grâce aux dates de naissance contenues dans les 335 dossiers des femmes à sérologie positive.

Les données sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau IX) :

Tableau IX : Prévalence de *Chlamydia trachomatis* en fonction de l'âge au sein de notre population d'étude

Année de naissance	Age	Nombre de cas	Prévalence
1967-1971	41-45 ans	27	0,7%
1972-1976	36-40 ans	121	3,2%
1977-1981	31-35 ans	106	2,8%
1982-1986	26-30 ans	65	1,7%
1987-1991	21-25 ans	16	0,4%
1992-1997	15-20 ans	0	0%

2.3 Causes d'infertilité

Parmi les 144 patientes retenues : (Tableau X, Annexe 3),

- 49 patientes (34,0 %) sont atteintes de pathologie tubaire ;
- 21 patientes (14,5 %) souffrent de troubles ovariens ;
- 19 patientes (13,2 %) sont atteintes de malformations ou stérilité utérine ;
- 18 patientes (12,5 %) souffrent d'endométriose ;
- 13 patientes (9,0 %) présentent des troubles de l'ovulation ;
- 7 patientes soit 4,9 % des dossiers ne mentionnent pas la cause d'infertilité ;

- 5 patientes (3,5 %) présentent une infertilité inexplicable après toutes les analyses et examens;
- 3 patientes (2,1 %) ont subi une FIV afin de prévenir la transmission du VIH lors de la reproduction ;
- 2 patientes (1,4 %) présentent une infertilité cervicale ;
- 1 patiente (0,7 %) présente une anomalie chromosomique.

Tableau X : Proportion de chacune des causes d'infertilité au sein de la population d'étude

Cause d'infertilité	Pourcentage de femmes touchées
Pathologie tubaire	34,0%
Troubles ovariens	14,5%
Malformations ou stérilité utérine	13,2%
Endométriose	12,5%
Troubles de l'ovulation	9,0%
Infertilité cervicale	1,4%
Infertilité secondaire à un traitement chimiothérapeutique	0,7%
Anomalies chromosomiques	0,7%

De plus, parmi ces résultats, on observe :

- 67 cas d'infertilité exclusivement féminine soit $67/144 = 46,5\%$;
- 31 cas d'infertilité exclusivement masculine soit $32/144 = 22,2\%$;
- 34 cas d'infertilité de cause mixte soit $34/144 = 23,6\%$;
- 12 cas d'infertilité d'origine (masculine ou féminine) non déterminée soit $12/144 = 8,3\%$

2.4 Pathologie tubaire

A partir des 49 patientes présentant une pathologie tubaire (Tableau XI), trois dossiers ont pu être dissociées d'une infertilité due à *Chlamydia trachomatis*. En effet, la patiente 96 qui ne possède qu'une seule trompe, la patiente 119 ayant subi une salpingectomie à la suite d'une GEU survenue lors d'un protocole de FIV et la patiente 32 présentant une aplasie tubaire congénitale sont concernées par des infertilités clairement non imputables à *Chlamydia trachomatis*.

En revanche, 11 dossiers (numéros 19, 41, 57, 67, 71, 76, 90, 101, 113, 122, 139) présentent clairement *Chlamydia trachomatis* comme à l'origine de l'infertilité tubaire (Tableaux XI et XII)

Tableau XI : Patientes présentant une infertilité tubaire et précisions sur ces infertilités renseignées dans les dossiers

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Infertilité tubaire	49	3	30/08/1975	Infertilité tubaire pure (plastie tubaire bilatérale + adhésiolyse puis salpingectomie droite suite de GEU)
		15	18/05/1969	Infertilité tubaire pure
		18	19/04/1974	Obstruction tubaire
		19	16/03/1977	Séquelles de <i>Chlamydia trachomatis</i> avec voiles adhérentiels péri-tubo-ovariens (GEU droite et adhésiolyse)
		21	02/07/1975	Infertilité tubaire pure
		23	28/09/1986	Infertilité tubaire pure (3 GEU et salpingectomie bilatérale)

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Infertilité tubaire	49	27	03/04/1976	infertilité tubaire (adhésiolyse), hydrosalpinx
		35	15/08/1981	Infertilité tubaire pure
		36	08/09/1979	Hydrosalpinx (salpingoplastie bilatérale)
		41	29/08/1981	Infertilité tubaire pure (séquelles de <i>Chlamydia trachomatis</i>)
		44	18/10/1974	Infertilité tubaire pure
		48	02/01/1977	Infertilité tubaire pure
		53	02/01/1975	Infertilité tubaire pure
		54	21/03/1977	Obstruction tubaire bilatérale
		55	03/06/1972	Altérations tubaires
		57	04/08/1977	Séquelles de salpingites chroniques
		58	22/10/1974	Infertilité tubaire pure (2 GEU --> salpingectomie bilatérale)
		61	09/09/1985	Infertilité tubaire pure
		66	27/11/1975	Césarienne tubaire suite de grossesse
		67	01/03/1986	Infertilité tubaire pure (salpingectomie bilatérale à la suite de GEU et hydrosalpinx), périhépatite à <i>Chlamydia trachomatis</i> importante
		69	23/12/1978	Infertilité tubaire pure (salpingectomie unilatérale à la suite de GEU et trompe restante occluse)
		70	23/11/1982	Infertilité tubaire pure (salpingectomie bilatérale suite d'hydrosalpinx bilatéral)
		71	07/01/1974	Obstruction tubaire unilatérale et syndrome de FITZ HUGH CURTIS
		73	19/03/1975	Infertilité tubaire pure
		75	08/11/1982	Salpingectomie
		76	27/03/1979	Salpingite, GEU (salpingectomie)

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Infertilité tubaire	49	78	30/12/1981	Salpingectomie bilatérale sur GEU itératives causées par des altérations tubaires importantes
		80	13/10/1979	Obstruction tubaire bilatérale
		83	05/08/1971	Imperméabilité tubaire bilatérale (néosalpingostomie bilatérale)
		87	28/05/1971	Salpingectomie droite suite de GEU
		90	15/07/1977	Infertilité tubaire, séquelles de salpingites
		91	15/01/1982	Imperméabilité tubaire bilatérale (néosalpingostomie bilatérale)
		96	26/01/1977	Trompe unique gauche
		97	22/02/1987	Infertilité tubaire (salpingectomie bilatérale suite d'un hydrosalpinx et d'une kystectomie de l'ovaire)
		101	03/04/1972	Infertilité tubaire (salpingite chronique, adhérences pelviennes, syndrome de FITZ HUGH CURTIS)
		108	09/10/1980	Infertilité tubaire
		110	07/06/1983	Altération tubaire (GEU, salpingectomie droite)
		113	04/03/1972	Syndrome de FITZ HUGH CURTIS (traitement par néosalpingostomie, libération des adhérences), hydrosalpinx gauche, trompes fines
		119	10/12/1981	GEU droite suite de FIV --> salpingectomie
		122	12/07/1972	Infertilité tubaire pure, obstruction tubaire bilatérale (séquelles de <i>Chlamydia trachomatis</i>)
		124	08/01/1983	Néosalpingostomie bilatérale
		125	25/05/1972	Obstruction tubaire bilatérale
		126	17/11/1975	Infertilité tubaire pure

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Infertilité tubaire	49	132	30/10/1979	Aplasie tubaire droite congénitale
		134	31/12/1989	Obstruction tubaire droite (traitement par plastie), hydrosalpinx (néosalpingostomie droite), salpingectomie gauche suite de GEU
		139	05/04/1982	Pathologie tubaire suite d'infections pelviennes
		141	27/02/1980	Salpingectomie droite suite de GEU
		143	01/10/1981	Trompes légèrement bouchées
		144	15/02/1984	Séquelles adhérentielles

Tableau XII : Manifestations dues à *Chlamydia trachomatis* renseignées dans les dossiers imputables à la bactérie

Nombre de femmes concernées	Pathologie observée/Mentions du dossier
3	Syndrome de Fitz Hugh Curtis
3	Séquelles de salpingites
1	Périhépatite à <i>Chlamydia trachomatis</i>
4	Séquelles d'infections à <i>Chlamydia trachomatis</i>

Pour 35 dossiers, l'imputabilité de *Chlamydia trachomatis* est plus difficile à déterminer.

De nombreux dossiers mentionnent la présence d'un hydrosalpinx ou d'une GEU chez ces femmes. *Chlamydia trachomatis* est présentée comme la première cause de GEU (6,90) ou d'hydrosalpinx. On peut donc associer ces infertilités à *Chlamydia trachomatis* par extrapolation mais les autres causes de ces deux pathologies ne peuvent être exclues. De plus, les salpingectomies étant le plus souvent dues à une GEU, on inclue les patientes

ayant subi une salpingectomie dans les patientes présentant une infertilité due à *Chlamydia trachomatis*.

Chlamydia trachomatis représentant la première cause d'obstruction tubaire, les dossiers mentionnant ce type d'obstruction peuvent également être associés à une infertilité causée par cette bactérie.

Sur les 49 patientes atteintes de pathologie tubaire, 46 patientes ont donc une infertilité tubaire potentiellement due à *Chlamydia trachomatis* soit 31,9 % des 144 patientes sélectionnées. On peut donc en conclure que sur les 4036 femmes prises en charge à l'HFME au cours des années 2011 et 2012, 1,1 % (46/4036) des femmes ont eu recours à la médecine de la reproduction potentiellement dans le cadre de séquelles tubaires dues à *Chlamydia trachomatis*.

De plus, sur les 335 femmes touchées par une infection à *Chlamydia trachomatis* (sérologie positive à *Chlamydia trachomatis*), 13,7 % présentent des séquelles graves de cette infection.

Il faut noter que parmi les 46 dossiers d'infertilité tubaire imputables à la bactérie, 13 cas d'infertilités masculines associées sont retrouvés soit 28,2 % de causes mixtes et 71,8 % de causes exclusivement féminines.

L'ensemble de ces résultats est représenté par la figure ci-dessous (Figure 39):

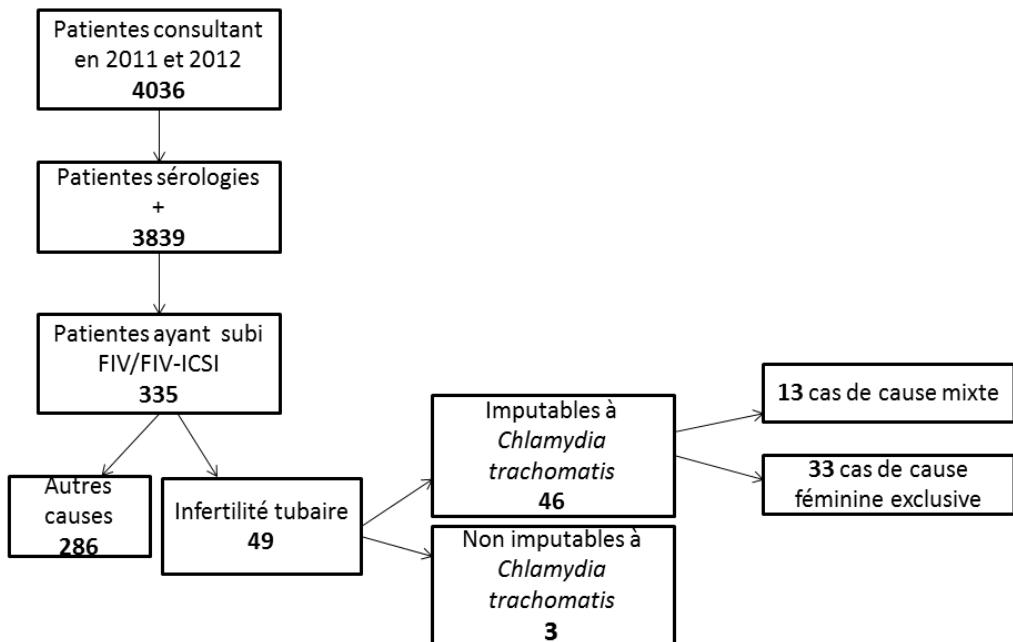


Figure 39 : Résultats de l'étude

3 Discussion

Les résultats de prévalence et les proportions des différentes causes d'infertilité obtenues lors de notre étude peuvent être comparés avec les données nationales.

Le tableau suivant montre les prévalences nationales et les prévalences de notre étude pour *Chlamydia trachomatis* par tranche d'âge. (Tableau XIII).

Tableau XIII : Comparaison des prévalences de *Chlamydia trachomatis* nationales et dans notre population d'étude

	Prévalence de la population d'étude	Prévalence nationale (26)
18-25 ans	0,2 %	2 à 4 %
18-45 ans	1,76 %	1,5 %

On retrouve une prévalence de 1,76 % chez les 18-45 ans, ce qui est proche de la prévalence nationale par rapport aux âges correspondants. Cependant, la prévalence nationale de 2 à 4 % chez les 18-24 ans, population normalement la plus touchée n'est pas retrouvée dans nos résultats.

Les tranches d'âge les plus concernées et correspondant à ces prévalences sont, dans notre population d'étude, les 31-35 ans et les 36-40 ans. Ceci peut s'expliquer par la prise en charge tardive des couples atteint par l'infertilité. En effet, ces couples essaient au préalable de faire des enfants pendant 1 à 2 ans avant de consulter ce qui retarde les bilans effectués pour détecter la bactérie. Durant ce temps, l'âge des patients augmente, ce qui pourrait être responsable des biais retrouvés dans nos résultats. D'autre part, l'âge de la première conception se retardant, la prise en charge des patientes infertiles et la détection de la bactérie sont réalisées à un âge plus avancé.

On retrouve une cause exclusivement féminine dans 46,5 % des cas, une cause exclusivement masculine dans 22,2 % des cas, une cause mixte dans 23,6 % des cas et une infertilité inexplicable dans 8,3 % des cas. La comparaison aux données nationales est réalisée dans le tableau ci-dessous (Tableau XIV).

Tableau XIV : Comparaison des proportions de causes d'infertilité masculines, féminines, mixtes ou inexplicables de notre population d'étude et de la population française.

	Population d'étude	Population nationale (71)
Cause d'infertilité féminine	46,5 %	30 %
Cause d'infertilité masculine	22,2 %	20 %
Cause d'infertilité mixte	23,6 %	40 %
Cause d'infertilité inexplicable	8,3 %	10 %

On retrouve bien des pourcentages du même ordre que les résultats nationaux dans le cadre des infertilités masculines et des infertilités inexplicées. Cependant, la part des infertilités féminines exclusives est plus importante tandis que la part des infertilités mixtes est beaucoup plus faible. Il n'y a donc pas une totale correspondance entre ces données. Cela peut s'expliquer par le fait que notre échantillon est constitué de 144 patients féminins et 144 patients masculins, ce qui représente donc un faible effectif.

Les résultats de notre population d'étude concernant la prévalence et l'évaluation des causes d'infertilité selon le sexe permettent cependant de considérer notre étude comme valable.

De nombreux biais peuvent être identifiés. La recherche étiologique de l'infertilité n'est pas primordiale dans la prise en charge actuelle de l'infertilité tubaire et la cause précise n'est donc que peu souvent renseignée. Le choix des techniques utilisées reste basé sur l'état de la trompe observé lors d'examens et non sur les causes des altérations visualisées. Les informations cliniques étaient parfois trop limitées et imposaient une extrapolation pour définir les causes de l'infertilité tubaire. Il y a dans nos résultats un biais important puisque nous avons supposé que toutes les altérations tubaires pouvant être dues à *Chlamydia trachomatis* l'étaient. Ainsi, il y a une surestimation vraisemblable de ce nombre de cas. Pour obtenir une certaine exhaustivité, il aurait fallu rappeler chacune des patientes pour lesquelles le dossier était incomplet et procéder à un interrogatoire complet pour exclure les autres causes de GEU ou d'hydrosalpinx par exemple.

D'autre part, les dossiers ne contenant pas les résultats sérologiques ont été exclus de notre étude. Ceci représente un biais important car au sein de ces dossiers, certaines femmes présentaient peut-être une sérologie positive.

De plus, certaines patientes à sérologies *Chlamydia trachomatis* positive peuvent présenter des séquelles de *Chlamydia trachomatis* mais n'aboutissant pas encore au stade d'infertilité. Celles-ci ont alors pu subir une chirurgie ou une autre technique d'AMP telles que l'insémination artificielle, ce qui ne nous permet pas de les repérer avec les critères d'inclusion définis lors de cette étude.

CONCLUSION

Chlamydia trachomatis représente la première cause d'infections sexuellement transmissibles en France chez la femme. Cette infection passe le plus souvent inaperçue car elle est, dans la plupart des cas, asymptomatique. C'est d'ailleurs cette caractéristique qui en fait la gravité. En effet, *Chlamydia trachomatis* est responsable à long terme d'altérations très importantes au niveau de la sphère génitale et notamment au niveau des trompes de Fallope. Si la bactéries n'est pas détectée, elle va pouvoir persister durant de nombreuses années et entraîner des grossesses extra-utérines, hydrosalpinx, douleurs pelviennes ou une obstruction tubaire pouvant être responsable d'infertilités féminines.

Ce travail a eu pour objectif d'évaluer la proportion de femmes prises en charge dans un contexte d'infertilité due aux lésions causées par cette bactéries sur la totalité des femmes prises en charge pour infertilité au sein de l'hôpital Femme-Mère-Enfant de Lyon au cours des années 2011 et 2012. Parmi celles-ci, 8,3 % ont été sujettes à une infection par *Chlamydia trachomatis* de manière symptomatique ou asymptomatique détectée par sérologies et 1,1 % ont présenté une infertilité formellement causée par cette bactéries. Cette proportion n'est donc pas négligeable et montre que la lutte contre *Chlamydia trachomatis* et sa détection précoce constituent un véritable enjeu de santé publique. Il semble important dans notre pays de se diriger vers un dépistage systématique avec un intervalle de temps suffisamment court ne laissant pas à la bactéries le temps de causer d'importantes lésions.

Il est donc primordial de sensibiliser la population à cette infection encore trop méconnue du grand public afin de favoriser les échanges médecin-patient. Le pharmacien, acteur de

santé publique, pourrait également jouer un rôle important dans la prévention de cette infection. Ceci permettrait d'identifier la présence de facteurs de risques chez certaines patientes et d'élaborer un diagnostic précoce chez celles-ci afin d'éviter toute complication.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle VIÉ Fanny

Chlamydia trachomatis représente la première cause d'infections sexuellement transmissibles en France chez la femme. Cette infection passe le plus souvent inaperçue car elle est, dans la plupart des cas, asymptomatique. C'est d'ailleurs cette caractéristique qui en fait la gravité. En effet, *Chlamydia trachomatis* est responsable à long terme d'altérations très importantes au niveau de la sphère génitale et notamment au niveau des trompes de Fallope. Si la bactérie n'est pas détectée, elle va pouvoir persister durant de nombreuses années et entraîner des grossesses extra-utérines, hydrosalpinx, douleurs pelviennes ou une obstruction tubaire pouvant être responsable d'infertilités féminines.

Ce travail a eu pour objectif d'évaluer la proportion de femmes prises en charge dans un contexte d'infertilité due aux lésions causées par cette bactérie sur la totalité des femmes prises en charge pour infertilité au sein de l'hôpital Femme-Mère-Enfant de Lyon au cours des années 2011 et 2012. Parmi celles-ci, 8,3 % ont été sujettes à une infection par *Chlamydia trachomatis* de manière symptomatique ou asymptomatique détectée par sérologies et 1,1 % ont présenté une infertilité formellement causée par cette bactérie. Cette proportion n'est donc pas négligeable et montre que la lutte contre *Chlamydia trachomatis* et sa détection précoce constituent un véritable enjeu de santé publique. Il semble important dans notre pays de se diriger vers un dépistage systématique avec un intervalle de temps suffisamment court ne laissant pas à la bactérie le temps de causer d'importantes lésions.

Il est donc primordial de sensibiliser la population à cette infection encore trop méconnue du grand public afin de favoriser les échanges médecin-patient. Le pharmacien, acteur de santé publique, pourrait également jouer un rôle important dans la prévention de cette infection.

Ceci permettrait d'identifier la présence de facteurs de risques chez certaines patientes et d'élaborer un diagnostic précoce chez celles-ci afin d'éviter toute complication.

Le Président de la thèse,
Nom :

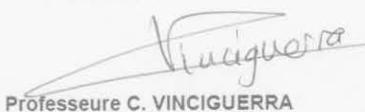
Signature :



Pr. J. FRENEY

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 12 MAI 2014
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

BIBLIOGRAPHIE

1. Ballan S. Les infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis*: dépistage et facteurs de risque d'une population cible au Centre de Planification Familliale de l'Hôpital Béclère. Thèse d'exercice : Université de Paris-Sud. Faculté de médecine; 2008.
2. CATALAN F. Cahier de Formation Biologie médicale N°4 - Les infections à *Chlamydia trachomatis*. Disponible sur: <http://www.encybook.net/fr/read-bact%C3%A9riologie-22003> (consulté le 10 mars 2014)
3. Pospischil A. From disease to etiology: historical aspects of *Chlamydia*-related diseases in animals and humans. Drugs Today. nov 2009;45 Suppl B:141-146.
4. De Barbeyrac B, Bébear C-M, Bébear C. Précis de bactériologie clinique. Lacassagne. ESKA; 2007.
5. La ligue de l'enseignement. Congrès 2010. Qui connaît encore la loi Calmat ? Edition: Comment faire société? Disponible sur: <http://blogs.mediapart.fr/edition/comment-faire-societe/article/180211/qui-connait-encore-la-loi-calmat> ?
6. ANAES. EVALUATION DU DEPISTAGE DES INFECTIONS URO-GENITALES BASSES À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* EN FRANCE. 2003. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Chlamydia_tome2_rap.pdf (consulté le 10 mai 2014)
7. Bloner G. *Chlamydiae* : conséquences sur la grossesse et sur la fertilité. Mémoire de Sage-Femme. Nîmes; 2006.
8. Morice V. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie - Gynécologie - MST. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/POLY.Chp.6.5.2.html> (consulté le 10 mai 2014)
9. Morre SA, Rozendaal L, van Valkengoed IGM, Boeke AJP, van Voorst Vader PC, Schirm J, et al. Urogenital *Chlamydia trachomatis* Serovars in Men and Women with a Symptomatic or Asymptomatic Infection: an Association with Clinical Manifestations? J Clin Microbiol. juin 2000;38(6):2292-2296.
10. *CHLAMYDIA*. Disponible sur: <http://stluruguay.forumpro.fr/t10-chlamydia> (consulté le 10 mai 2014)
11. De Barbeyrac B, Clerc M, Idrissi Y, Bebear C, Scribans C, Goulet V. Typage et étude de la sensibilité des souches de *Chlamydia trachomatis* isolées en France, 1999-2001. Numéro thématique : infections à *Chlamydia*. BEH n° 40-41 5 oct 2004;196-7.

12. Poole E, Lamont I. *Chlamydia trachomatis* serovar differentiation by direct sequence analysis of the variable segment 4 region of the major outer membrane protein gene. *Infect Immun.* 3 janv 1992;60(3):1089-1094.
13. Feher VA, Randall A, Baldi P, Bush RM, de la Maza LM, Amaro RE. A 3-Dimensional Trimeric β -Barrel Model for *Chlamydia* MOMP Contains Conserved and Novel Elements of Gram-Negative Bacterial Porins. *PLoS ONE.* 25 juill 2013;8(7):e68934.
14. Stoeckel O. Dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* chez les jeunes femmes de moins de 25 ans au sein des centres de planification et d'éducation familiale du Rhône. Thèse d'exercice : Médecine: Lyon 1; 2009.
15. Bal F. *Chlamydia trachomatis* dans les infections sexuellement transmissibles. Thèse d'exercice : Pharmacie : Université de Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques; 2004.
16. HAS. Diagnostic biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis* - Avis sur les actes. 2010.
17. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales. Vivactis Plus. 2012.
18. De Barbeyrac B, Obeniche F, Ratsima E, Labrouche 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.* sept 2006;64(5):409-19.
19. Brunham RC, Rey-Ladino J. Immunology of *Chlamydia* infection: implications for a *Chlamydia trachomatis* vaccine. *Nat Rev Immunol.* févr 2005;5(2):149-161.
20. Hamdad F, Orfila J, Boulanger J-C, Eb F. Infections urogénitales féminines à *Chlamydia trachomatis*. Meilleures approches diagnostiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2004;32(12):1064-74.
21. Peipert JF. Genital Chlamydial Infections. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2424-2430.
22. Le Hen I. SPILF - Infectiologie. *Chlamydia trachomatis* : Qui, Quand et Comment dépister? Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/_sys_search_result.php?query=chlamydia+le+hen (consulté le 10 mai 2014)
23. HAS. Diagnostic biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis*. 2010 juill.
24. Hebert A-SG. Démarche d'optimisation de la prévention de la conjonctivite du nouveau-né. Thèse d'exercice : Pharmacie : Université de Rouen; 2012.
25. *Chlamydia et grossesse : quels risques ?* Disponible sur: <http://www.carevox.fr/ma-famille/femmes/Chlamydia-et-grossesse-quels-risques> (consulté le 10 mai 2014)

26. Goulet V, Warszawski J. Editorial. Dépistage systématique des infections à *Chlamydia trachomatis*: il est temps d'agir. Numéro thématique. *Chlamydia trachomatis*: études de prévalence dans des structures de médecine à vocation préventive. BEH n° 37-38 3 oct 2006;275-6.
27. Job Spira N, Coste J, Bouyer J, Lasnier C, Ughetto S, Gerbaud L, et al. Dix ans d'évolution de l'incidence de la grossesse extra-utérine, résultats du registre d'Auvergne, 1992-2001. BEH N° 33. 22 juill 2003;159-160.
28. CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C. Les infections transmissibles sexuellement et la transmission du VIH. Disponible sur: <http://www.catie.ca/fr/feuillets-info/epidemiologie/les-infections-transmissibles-sexuellement-transmission-vih> (consulté le 10 mai 2014)
29. Goulet V, Laurent E. Les infections à *Chlamydia trachomatis* en France en 2002, données du réseau Rénachla. BEH n° 40-41 5 oct 2004;194-5.
30. INSERM. Les troubles de la fertilité - Etat des connaissances et pistes pour la recherche. Disponible sur: <http://presse-inserm.fr/les-troubles-de-la-fertilité-etat-des-connaissances-et-pistes-pour-la-recherche-2/6060/> (consulté le 10 mai 2014)
31. OMS. UNE STRATÉGIE GLOBALE DU SECTEUR DE LA SANTÉ CONTRE LE VIH/SIDA. 2003.
32. J.-M. Bohbot. *Chlamydia trachomatis*: l'ennemi de la trompe - Gynécologie, Obstétrique et Fertilité. 2011;39 : 636-9
33. De Barbeyrac B. Actualités sur l'infection à *Chlamydia trachomatis*. Presse Med. 2013;42(4):440-5.
34. Georges S, Laurent E, Goulet V. Enquête sur les lieux de consultation et les caractéristiques des personnes prélevées pour recherche de *Chlamydia trachomatis*, 2001. Numéro thématique : infections à *Chlamydia*. BEH n° 40-41 5 oct 2004;198-9.
35. Novak DP, Edman A-C, Jonsson M, Karlsson R. L'internet, un outil simple et pratique pour le dépistage de *Chlamydia trachomatis* chez les jeunes. Eurosurveillance 2003;8(9):171-88
36. Desenclos J-C. NUMÉRO THÉMATIQUE: INFECTIONS À CHLAMYDIA. Pour un dépistage des infections uro-génitales à *Chlamydia trachomatis* en France. BEH n°40-41 5 oct 2004;193.
37. Inpes, Rahib D. Chlamyweb : Proposition de dépistage de l'infection à *Chlamydia trachomatis* par un auto-prélèvement à domicile obtenu via internet. 2011.
38. Goulet V, Warszawski J, de Barbeyrac B, David D, Raherison S, Beltzer N, et al. Facteurs de risques des chlamydioses uro-génitales dans la population générale française. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=711 (consulté le 10 mai 2014)

39. Santé et service sociaux Québec. Guide québécois de dépistage - Infections transmissibles sexuellement et par le sang. Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2006.
40. Avancée dans la recherche d'un vaccin anti-*Chlamydia* - Actualité - Arcat - VIH/sida et pathologies associées. Disponible sur: http://www.arcatsante.org/actus/1376/Avancee_dans_la_recherche_d_un_vaccin_anti_Chlamydia (consulté le 10 mai 2014)
41. Schautteet K, De Clercq E, Vanrompay D. *Chlamydia trachomatis* Vaccine Research through the Years. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:1-9.
42. Dele Davies H. Dépistage de l'infection à *Chlamydia*.
43. Gen-Probe. Kit de collecte d'échantillons – écouvillon unisexe APTIMA® pour échantillons endocervicaux féminins et urétraux mâles sur écouvillon. 2010.
44. Matériel de prélèvement. Disponible sur: http://www.labcerba.com/pasteurcerba_iframe/materieldeprelevement_P2.php?cat=3&type=MED (consulté le 10 mai 2014)
45. Mohammed NR, Hillary IB. Detection of *Chlamydia trachomatis* inclusions in McCoy and HeLa-229 cells: an alternative staining technique using toluidine blue. *J Clin Pathol.* 6 janv 1984;37(6):682-685.
46. Ripa KT, Mårdh PA. Cultivation of *Chlamydia trachomatis* in cycloheximide-treated mccoy cells. *J Clin Microbiol.* 10 janv 1977;6(4):328-331.
47. Stamm WE, Tam MR, Koester M, Cles L. Detection of *Chlamydia trachomatis* inclusions in McCoy cell cultures with fluorescein-conjugated monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol.* 1983;17(4):666-8.
48. Stagg AJ. Vaccines against *Chlamydia*: approaches and progress. *Mol Med Today.* 1 avr 1998;4(4):166-173.
49. Clarke LM, Sierra MF, Daidone BJ, Lopez N, Covino JM, McCormack WM. Comparison of the Syva MicroTrak enzyme immunoassay and Gen-Probe PACE 2 with cell culture for diagnosis of cervical *Chlamydia trachomatis* infection in a high-prevalence female population. *J Clin Microbiol.* 1993;31(4):968-71.
50. Gen-Probe Incorporated DNA. Test de compétition par sonde PACE® 2 *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*. Disponible sur: <https://www.gen-probe.com/pdfs/pi/501684-FR-RevC.pdf> (consulté le 2 mars 2014)
51. Gen-Probe Inc. FirstTMA. Disponible sur: <http://chlamydiae.com/twiki/bin/view/Diagnostics/FirstTMA> (consulté le 10 mai 2014)

52. Walker GT, Little MC, Nadeau JG, Shank DD. Isothermal in vitro amplification of DNA by a restriction enzyme/DNA polymerase system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 janv 1992;89(1):392-396.
53. Walker GT, Fraiser MS, Schram JL, Little MC, Nadeau JG, Malinowski DP. Strand displacement amplification--an isothermal, in vitro DNA amplification technique. *Nucleic Acids Res*. 11 avr 1992;20(7):1691-1696.
54. HOLOGIC-Gen Probe.Transcription-Mediated Amplification (TMA). Disponible sur: <http://www.gen-probe.com/science/> (consulté le 10 mai 2014)
55. FirstTMA < Diagnostics < TWiki. Disponible sur: <http://chlamydiae.com/twiki/bin/view/Diagnostics/FirstTMA> (consulté le 18 avril 2014)
56. Vircell microbiologists. *Chlamydia* diagnosis experts - A complete range of ready-to-use kit for *Chlamydia* diagnosis in ELISA and IFA technique.
57. Goulet V, Laurent E, Semaille C. Augmentation du dépistage et des diagnostics d'infections à *Chlamydia trachomatis* en France: analyse des données Rénachla (2007-2009). *5 juill 2011;316-20.*
58. Blond M-H, Poulaïn P, Gold F, Bingen E, Watier H, Quentin R. Infection bactérienne maternofoetale. *EMC-Gynécologie-Obstétrique*. 2005;2(1):28-90.
59. Docteur Benchimol. Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital féminin. Disponible sur: http://www.docteur-benchimol.com/anatomie_appareil_genital_feminin.html (consulté le 10 mai 2014)
60. Saidi-Oliver M. Anatomie-physiologie de l'appareil génital féminin. Disponible sur : http://kibba.free.fr/CoursHTML/Modules%20Globaux/gyn%C3%A9cologie/Dr%20S saidi-Oliver/Anatomie-physiologie_appareil_genital_feminin.pdf (consulté le 10 mai 2014)
61. Faure A-K. Ovogenèse, folliculogenèse, ovulation. Université Joseph Fourier de Grenoble; 2010.
62. Physiologie de la reproduction. 2011. Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/articles_pdf/physiologie_reproduction.pdf (consulté le 11 mai 2014)
63. Valérie Devillaine. EMBRYOLOGIE CHEZ ALICE. Disponible sur: <http://embryologie.chez-alice.fr/gametoge.html> (consulté le 11 mai 2014)
64. Centre de Procréation Médicalement Assistée de l'Université de Liège. La physiologie de la reproduction. Disponible sur: <http://www.cpma-ulg.be/physiologie.html> (consulté le 11 mai 2014)

65. Interstices - Le développement folliculaire. Disponible sur: https://interstices.info/encart.jsp?id=c_12828&encart=0&size=720,760 (consulté le 27 janvier 2014)
66. Cycle menstruel. Wikipédia. Mise à jour le 14 Mars 2014. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cycle_menstruel&oldid=93415416 (consulté le 1er Avril 2014)
67. Chez La Femme - La Reproduction Humaine. Disponible sur: <http://bac-sc-rep.emonsite.com/pages/chez-la-femme.html> (consulté le 11 mai 2014)
68. Fédération internationale des sociétés de fertilité. Infertilité tubaire. Disponible sur: <http://www.affection.org/sante/contraception/tubaire.html> (consulté le 11 mai 2014)
69. Benchimol D. Anatomie de l'appareil génital féminin. Disponible sur: http://www.docteur-benchimol.com/anatomie_appareil_genital_feminin.html (consulté le 13 mars 2014)
70. Fondation genevoise pour la formation et la recherche médicale. Stérilité. Disponible sur: <http://www.gfmer.ch/Cours/Sterilite.html> (consulté le 11 mai 2014)
71. Barillier H. La stérilité féminine : Prise en charge actuelle en France. Thèse d'exercice: Pharmacie: Université de Caen; 2007
72. Commission des affaires sociales. Assemblée nationale - Rapport sur l'évolution de la fertilité.
73. FIVFRANCE PUBLIC. Disponible sur: <http://www.fivfrance.com/> (consulté le 5 février 2014)
74. OPK - SOPK :définition, symptômes, diagnostic et traitement. Disponible sur: <http://www.materneo.com/conception/avant-la-grossesse/syndrome-des-ovaires-polykystiques-sopk/definition-quest-ce-que-le-syndrome-des-ovaires-polykystiques.html> (consulté le 27 janvier 2014)
75. Docteur Safia Taieb. Echographie Gynécologique. Disponible sur: <http://www.dr-safia-taieb.tn/specialites/gynecologie/consultation-gynecologique/echographie-gynecologique> (consulté le 27 janvier 2014)
76. SVT Ghediri. Reproduction Humaine Chez la Femme. Disponible sur: <http://svt.ghediri.com/bac-sciences/8/reproduction-humaine/7/chez-femme.html> (consulté le 27 janvier 2014)
77. Docteur J-M Brideron. Efficacité du traitement chirurgical de l'endométriose (2003). Disponible sur: <http://www.gyneweb.fr/sources/fertilite/nl0304.htm> (consulté le 5 février 2014)
78. Dechanet C, Flandrin A, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. Chirurgie de la stérilité tubaire distale. Techniques chirurgicales - Gynécologie. 2007;1-13.

79. Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update*. 9 janv 1999;5(5):433-447.
80. Encyclopédie Larousse en ligne - phimosis tubaire. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phimosis_tubaire/15329 (consulté le 11 mai 2014)
81. Marcelli M, Marciano S, Courbière B, Cravello L, Gamerre M, Agostini A. Hystérosalpingographie. *EMC - Gynécologie*. avr 2013;8(2):1-9.
82. Docteur Gilles Schemoul. Hystérosalpingographie hysterographie. Disponible sur: http://www.radiographie.net/pages_principales/hysterosalpingographie.htm (consulté le 11 mai 2014)
83. ALMIKRO/GYNAECOLOGY. Falloposcope. Disponible sur: <http://www.almikro.com/pages/gynaklologie.html> (consulté le 21 février 2014)
84. Yazbeck C, Le Tohic A, Koskas M, Madelenat P. Pour la pratique systématique d'une cœlioscopie dans le bilan d'une infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. juin 2010;38(6):424-427.
85. Reyftmann L, Dechanet C, Amar-Hoffet A, Flandrin A, Hédon B, Dechaud H. Quelle place reste-t-il à la chirurgie de la reproduction ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. janv 2009;38:F35-F42.
86. Laboratoires Genevrier - Les étapes de la FIV. Disponible sur: http://www.laboratoires-genevrier.com/fr/laboratoire/Votre-sante/Assistance-medicale-a-la-procreation/Film-Les-etapes-de-la-FIV/_173_.html (consulté le 11 mai 2014)
87. Centre de Procréation Médicalement Assistée et d'endocrinologie Gynécologique de Lausanne. Le cycle FIV-ICSI. Disponible sur: <http://www.cpma.ch/fr/treatments/ivf-icsi/index.html> (consulté le 11 mai 2014)
88. Thuderoz M. Assistance médicale à la procréation optimisation de la dispensation à l'officine. Thèse d'exercice : Pharmacie: Université Claude Bernard (Lyon); 2010
89. Antoine JM, Audebert A, Avril C, Belaisch-Allart J, Blondel B, Bréart G, et al. Traitements de la sterilité et grossesses multiples en France: analyse et recommandations. *Gynecol Obstet Fertil*. 2004;32(7):670-83.
90. Lan J, van den Brule AJ, Hemrika DJ, Risse EK, Walboomers JM, Schipper ME, et al. *Chlamydia trachomatis* and ectopic pregnancy: retrospective analysis of salpingectomy specimens, endometrial biopsies, and cervical smears. *J Clin Pathol*. sept 1995;48(9):815-819.

Annexe 1 : Questionnaire RENACHLA



Code Laboratoire :
N'oubliez pas d'inscrire votre code de laboratoire

RENACHLA

<http://www.invs.sante.fr>

Année : _____ Mois : _____

Enquête sur les identifications de *Chlamydia trachomatis* par amplification génique et/ou culture

Nombre de recherches de *Chlamydiae* pendant ce mois : chez l'homme : chez la femme :

Sexe	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Année de naissance (jj/mm/aaaa) ou Age											
Site de prélèvement UR : Urétral CO : Colendocol UI : Urinaire OE : Oeil SP : Spermie VA : Vagin AN : Anal Autre à préciser : _____	UR OE SP VA AN	CO SP VA AN	UI OE SP VA AN	UR OE SP VA AN	CO SP VA AN	UI OE SP VA AN	UR OE SP VA AN	CO SP VA AN	UI OE SP VA AN	UR OE SP VA AN	
Laboratoire ayant effectué le prélèvement REN : le labo Renachla AUT : un autre laboratoire	REN	AUT									
Présence de signes cliniques Si oui lesquels ? CE : Leucorrhée - Cervicite UR : Urétrite SA : Salpingite DP : Douleurs pelviennes SF : Prurit, vulvite, vaginite, dyspareunie OC : Signes oculaires (conjonctivite, kératite) AB : Signes abdominaux (péritonite, périhépatite) AR : Arthralgie IU : Cystite, Signes urinaires, Brûlures mictionnelles Autres à préciser : _____	OUI CE SA SF OC AB AR IU	NON UR DP SF OC AB AR IU									
Si pas de signes cliniques, motifs de prélèvement ? PAR : Partenaire infecté IVG : STE : Stérilité GRO : Grossesse AGR : Agression, viol SYS : Bilan (préciser le contexte) : _____ Autres à préciser : _____	PAR STE AGR SYS	IVG GRO AGR SYS									
S'agit-il d'un CONTROLE après traitement ?	OUI	NON	?	OUI	NON	?	OUI	NON	?	OUI	NON
Techniques d'IDENTIFICATION utilisées A : Amplification génique C : Culture	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	
Y a t'il d'autres IST associées ?	OUI	NON									
Si oui, lesquelles ? NG : <i>Neisseria gonorrhoeae</i> UU : <i>Ureaplasma urealyticum</i> MH : <i>Mycoplasma hominis</i> TP : <i>Treponema pallidum</i> GV : <i>Gardnerella vaginalis</i> TV : <i>Trichomonas vaginalis</i> CA : <i>Candida albicans</i> , HD : <i>Haemophilus ducreyi</i> Autres à préciser : _____	NG MH GV CA	UU TP TV HD									
Type d'exercice du médecin ayant fait la prescription de recherche de chlamydia Secteur : L : libéral H : hôpital, hors CDAG/CIDOST C : Centre Dépistage Anonyme Gratuit T : CIDIST (ex DAV) F : Centre de Planification et d'Education Familiale Autres à préciser : _____	L C T F	H T F	L C T F	H C T F	L C T F	H C T F	L C T F	H C T F	L C T F	H C T F	
Spécialité du prescripteur : M : Médecin généraliste G : Gynéco-obstétricien U : Urologue D : Dermatologue I : Infectiologue Autres à préciser : _____	M U D I	G U D I	M G U D I	G U D I	M G U D I	G U D I	M G U D I	G U D I	M G U D I	G U D I	

Questionnaire à envoyer à l'aide de l'enveloppe T à :

INSTITUT de VEILLE SANITAIRE - Département des Maladies Infectieuses - DMI-VIC -12 rue du Val d'Osne - 94415 SAINT MAURICE CEDEX
Tél : 01 41 79 68 69 Fax : 01 41 79 67 66 E-mail : b.basselier@invs.sante.fr



Guide de prélèvement à l'attention de la patiente

Auto-prélèvement d'échantillon vaginal APTIMA® pour Chlamydia trachomatis et/ou Neisseria gonorrhoeae

Précautions à prendre : se laver les mains avant de réaliser l'auto-prélèvement

- 1 Ouvrez partiellement le sachet contenant l'écouvillon. Netouchez pas le coton et ne le laissez pas tomber. Si le coton est touché ou si l'écouvillon est tombé, demandez un nouveau kit de prélèvement.
- 2 Enlevez l'écouvillon du sachet.
- 3 Tenez l'écouvillon comme le montre la figure 1, en plaçant le pouce et l'index au milieu de la tige.
- 4 Introduisez doucement l'écouvillon dans le vagin sur une distance d'environ 3 cm (cf. figure 2), et tournez doucement l'écouvillon pendant 10 à 30 secondes. Assurez-vous que l'écouvillon touche les parois du vagin pour que l'humidité soit absorbée par l'écouvillon.
- 5 Retirez l'écouvillon sans toucher la peau.
- 6 Pendant que vous tenez l'écouvillon, enlevez le bouchon du tube. Veillez à ne pas renverser le contenu du tube. Si cela arrive, redemandez un nouveau kit de prélèvement.
- 7 Placez immédiatement l'écouvillon dans le milieu de transport de façon à ce que le bout de l'écouvillon soit visible en dessous de l'étiquette.
- 8 Cassez précautionneusement la tige au niveau indiqué en la pressant contre le bord du tube comme le montre la figure 3.
- 9 Resserrez fermement le bouchon sur le tube (cf. figure 4). Conservez le tube à température ambiante et rapportez-le à votre laboratoire dans les meilleurs délais n'excédant pas les 48h.



FIG. 1



FIG. 2

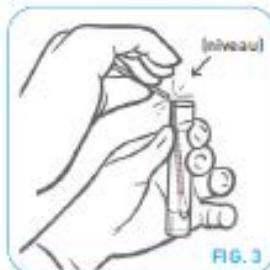


FIG. 3



FIG. 4

Annexe 3 : Tableaux de présentation des différentes causes d'infertilités hors infertilités tubaires des patients prise en charge par le service de la reproduction de l'hôpital HFME au cours des années 2011 et 2012.

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Troubles ovaires	21	7	11/04/1975	Insuffisance ovarienne
		9	01/09/1974	OMPK
		12	26/12/1973	OMPK
		24	03/08/1976	OMPK
		38	16/08/1972	Insuffisance ovarienne
		40	30/03/1981	OMPK
		46	18/10/1972	Insuffisance ovarienne prématurée
		62	04/08/1986	OMPK
		65	13/07/1973	SOPK
		72	18/07/1979	Insuffisance ovarienne prématurée
		74	08/07/1977	Insuffisance ovarienne
		75	08/11/1982	Kyste ovarien
		82	25/01/1974	Insuffisance ovarienne
		84	28/01/1970	Insuffisance ovarienne liée à l'âge
		97	22/02/1987	OMPK
		101	03/04/1972	Insuffisance ovarienne
		102	28/05/1980	Insuffisance ovarienne
		105	08/10/1985	Kyste (ovaire droit)
		133	01/07/1979	OPK
		140	13/10/1971	Insuffisance ovarienne liée à l'âge
		141	27/02/1980	Insuffisance ovarienne prématurée

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Malformations et stérilité utérine	19	3	30/08/1975	Polype utérin
		8	28/04/1976	Utérus fibromateux
		18	19/04/1974	Utérus polyfibromateux
		39	21/11/1979	Utérus unicorné droit
		43	21/04/1974	Polype utérin
		47	16/07/1973	Fibrome utérin
		50	28/08/1973	Polype et cloison utérine
		55	03/06/1972	Fibrome utérin
		59	11/12/1984	Utérus cloisonné
		64	29/11/1977	Utérus rétroverse
		76	27/03/1979	Fibrome utérin
		81	08/08/1978	Utérus cloisonné
		89	09/03/1979	Polype utérin
		94	29/11/1970	Utérus fibromateux
		109	23/10/1972	Fibrome utérin
		131	14/01/1984	Polype endocavitaire
		132	30/10/1979	Utérus bicorné
		141	27/02/1980	Fibrome utérin
		143	01/10/1981	Hyperplasie polypoïde

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Troubles de l'ovulation	13	27	03/04/1976	Anovulation centrale
		60	25/03/1978	Anovulation centrale
		86	05/12/1980	Troubles du cycle
		95	10/11/1983	Dysovulation
		99	01/06/1981	Dysovulation
		105	08/10/1985	Dysovulation, aménorrhée
		107	14/09/1980	Dysovulation
		118	07/05/1971	Cycles courts
		115	28/06/1977	Cycles irréguliers
		129	19/09/1980	Cycles irréguliers
		133	01/07/1979	Spanioménorrhée
		135	06/11/1979	Cycles irréguliers, dysménorrhée
		137	20/03/1972	Cycles irréguliers

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Endométriose	18	11	23/03/1978	Endométriose
		25	13/02/1979	Endométriose
		34	28/12/1976	Endométriose
		37	30/03/1970	Endométriose
		38	16/08/1972	Endométriose
		42	21/05/1981	Endométriose
		57	04/08/1977	Endométriose
		63	18/10/1973	Endométriose
		64	29/11/1977	Endométriose
		75	08/11/1982	Endométriose
		79	07/07/1983	Endométriose
		93	10/08/1981	Endométriose
		102	28/05/1980	Endométriose
		104	04/03/1974	Endométriose
		108	09/10/1980	Endométriose
		110	07/06/1983	Endométriose
		132	30/10/1979	Endométriose
		141	27/02/1980	Endométriose

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Infertilité inexplicable	5	4	11/01/1972	Inexpliquée
		10	01/08/1972	Inexpliquée
		20	15/12/1971	Inexpliquée
		120	02/08/1982	Inexpliquée
		127	28/02/1980	Inexpliquée

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Stérilité cervicale	2	109	23/10/1972	Sténose cervicale
		129	19/09/1980	Glaire de mauvaise qualité

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Infertilité secondaire à un traitement anticancéreux par chimiothérapie	1	28	08/10/1976	Chimiothérapie pour maladie de HODGKIN

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Anomalies chromosomiques	1	6	23/12/1980	Mutation du facteur V de Leiden (thrombophilie)

Types d'infertilité	Nombre de patientes concernées	Numéro de dossier	Date de naissance de la patiente	Détail de la cause de l'infertilité
Absence de données	7	2 5 13 116 117 123 138	01/08/1972 15/04/1973 20/11/1974 11/12/1983 24/06/1970 23/04/1977 08/11/1975	Absence de données Absence de données Absence de données Absence de données Absence de données Absence de données Absence de données

Types d'infertilité	Nombre de patients concernés	Numéro de dossier	Principales causes	
Infertilité masculine	64	1, 6, 7, 14, 15, 16, 17, 22, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 36, 37, 39, 40, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 56, 57, 62, 63, 66, 68, 74, 77, 78, 79, 82, 83, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95, 98, 100, 101, 102, 103, 106, 111, 112, 115, 118, 121, 124, 128, 130, 131, 132, 136, 142		OligoAsthénospermie (OATS), Varicocèle, Cryptorchidie, Ectopie/hypotrophie testiculaire, Hypogonadisme, Epididymite, Troubles de la spermatogenèse, Anéjaculation, Syndrome de Klinefelter

Cause de recours à l'AMP	Nombre de patients concernés	Numéro de dossier	Principales causes
Lutte contre la transmission du VIH	3	31	Femme VIH +
		51	Femme VIH +
		114	Homme VIH+

- Lettre à destination de l'utilisateur

Bonjour,

Ce kit vous permet de réaliser seul un prélèvement pour le dépistage des chlamydiae.

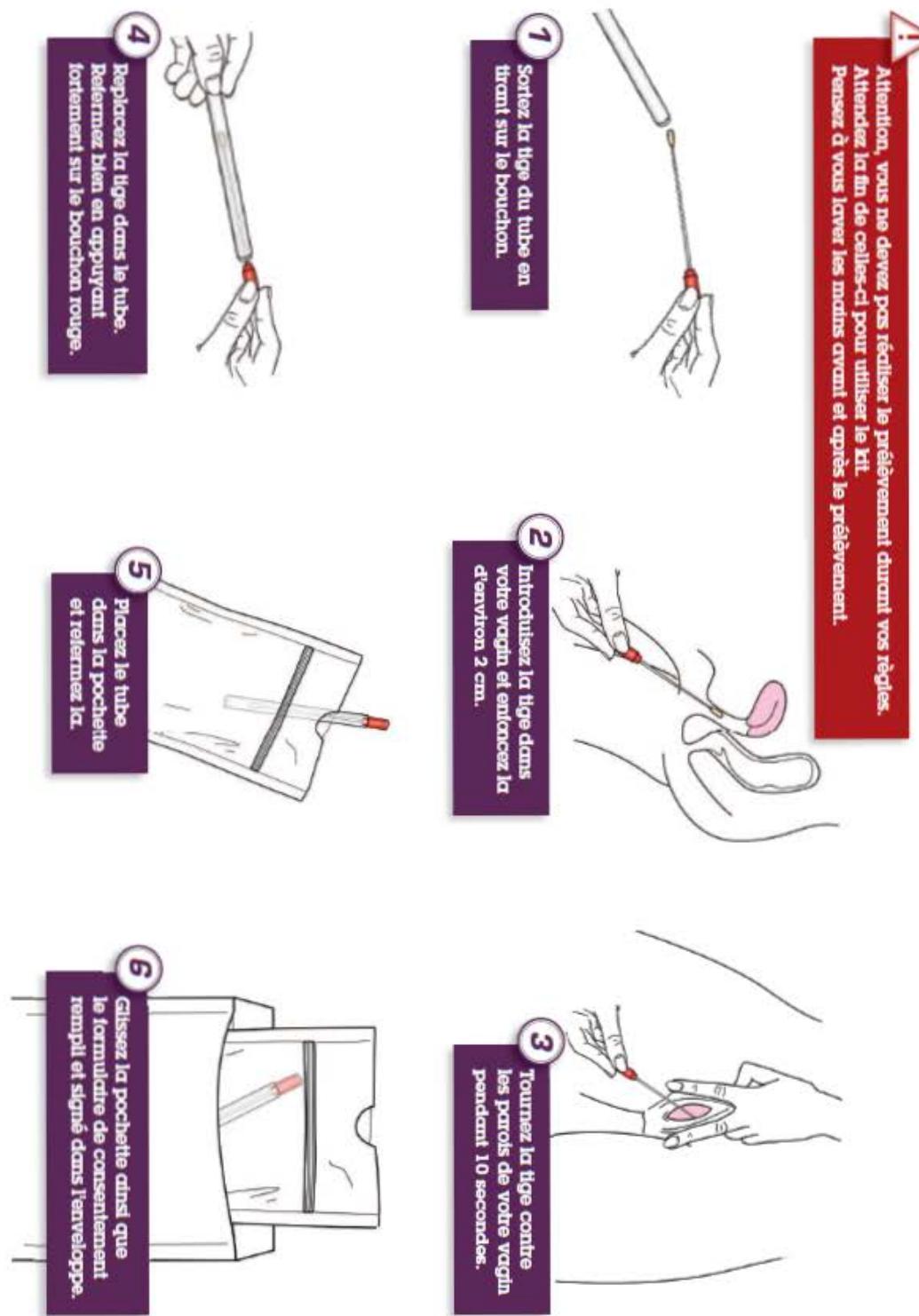
Vous le recevez car vous avez accepté de participer au dispositif chlamyweb lors de votre visite sur le site info-ist.fr.

Le mode d'emploi au verso de ce courrier vous fournit tous les conseils pour réaliser votre prélèvement. Une fois le prélèvement effectué, insérez-le comme indiqué dans l'enveloppe prévue à cet effet, avec le formulaire de consentement rempli et signé. Envoyez l'enveloppe par la poste (vous n'avez pas besoin de l'affranchir). Vous recevrez vos résultats d'ici 5 à 6 semaines.

Vous pouvez poser toutes vos questions sur l'utilisation du kit, les termes du consentement, le rendu des résultats et le dispositif chlamyweb à Sida-Info-Service, au 0800 840 800 (appel anonyme et gratuit).

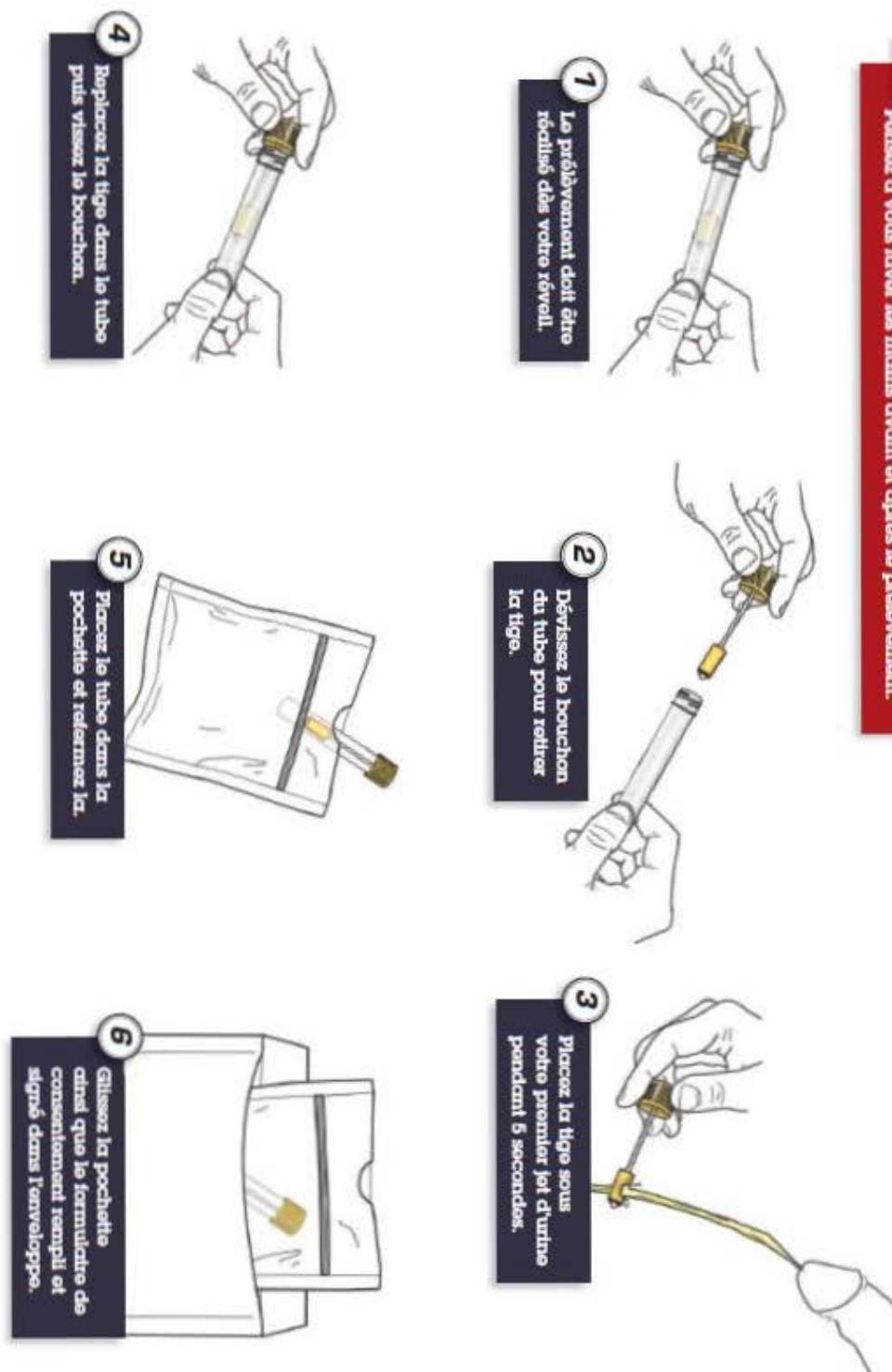


- Mode d'emploi pour le prélèvement chez les femmes



- Mode d'emploi pour le prélèvement chez les hommes

! Pensez à vous laver les mains avant et après le prélèvement.



- Formulaire de consentement de prélèvement et d'analyse

ANNEXE 4 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PRELEVEMENT ET D'ANALYSE

Identifiant du kit : XXXXX	
Nom Prénom	
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT A PARTICIPER A L'ETUDE CHLAMYWEB à joindre au prélèvement	
J'accepte de participer à cette étude qui me permet de bénéficier gratuitement d'un test de dépistage des chlamydia et des gonocoques.	

J'atteste que je suis informé(e) que cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact d'une proposition par Internet d'un test de dépistage par auto-prélèvement à domicile sur l'augmentation du recours au dépistage pour chlamydiae chez les personnes de 18 à 24 ans.

Je suis libre de participer à cette étude.

J'accepte que les données me concernant, recueillies pour cette étude, fassent l'objet d'un traitement informatique.

Date :

Signature :

Si le résultat du test est positif pour une infection à *Chlamydiae trachomatis* et/ou *Neisseria gonorrhoeae*, il me sera communiqué par voie postale. Si le résultat est négatif il me sera communiqué par voie postale ou courriel selon ce que j'ai indiqué.

Si les résultats des tests de dépistage sont négatifs, je souhaite les recevoir par :

<input type="checkbox"/> Courrier postal	<input type="checkbox"/> Mail/Courriel
	Si je suis ou ai été sous traitement antibiotique au cours de 15 derniers jours, je coche cette case <input type="checkbox"/>

Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 Janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition sur les données nominatives vous concernant.

Pour exercer ce droit, vous pouvez adresser une demande à l'organisme propriétaire des données de l'étude :

Inpes – Chlamyweb
42 boulevard de la libération
93 203 Saint Denis cedex

22

Annexe 5 : Exemple de lettre de résultats (ici positifs) reçus par les patients



Bonjour,

Vous avez participé, il y a quelques semaines, au dispositif Chlamyweb piloté par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). Un kit d'auto-prélèvement vous a été envoyé afin de vous permettre de réaliser un dépistage des infections à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

Les échantillons que vous avez renvoyés ont été analysés par le Centre National de Référence des Chlamydiae de Bordeaux.

Voici les résultats de ces analyses :

<i>Chlamydia trachomatis</i> :	Positif
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> :	Positif

Ces résultats signifient que vous êtes porteur d'une infection à *Chlamydia trachomatis* et d'une infection à *Neisseria gonorrhoeae*.

Le traitement de ces infections est simple et rapide mais nécessite la prise d'antibiotiques. Vous pourrez recevoir ce traitement en consultant votre médecin généraliste (et/ou médecin traitant) ou un gynécologue. Vous pouvez également consulter gratuitement dans un centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST). Les adresses de ces centres sont disponibles sur www.info-ist.fr.

Vous trouverez, joint à ce courrier, une lettre à remettre au médecin que vous consulterez. Cette lettre reprend vos résultats biologiques et explique comment vous les avez obtenus. Grâce à ce courrier, le médecin pourra vous proposer la prise en charge la plus adaptée à votre situation.

Il est nécessaire que vous consultiez un professionnel de santé car les infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae* peuvent persister longtemps sans signe au niveau génital. Elles peuvent être à l'origine de complications graves si elles ne sont pas traitées.

Ces infections sont transmissibles; il est donc important de prévenir vos partenaires, même anciens, afin qu'ils réalisent, eux-aussi, un dépistage et reçoivent un traitement si besoin. Un système de « e-card » anonyme et gratuit, disponible sur www.info-ist.fr, vous permet d'informer les personnes concernées.

Pendant la durée du traitement, vos relations doivent être protégées par un préservatif.

Si vous avez des questions sur ces résultats, sur l'infection à *Chlamydia trachomatis*, l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* ou sur le dispositif en général, vous pouvez contacter gratuitement Sida Info Service (0 800 840 800).

L'équipe Chlamyweb

Annexe 6 : Lettre à remettre au professionnel de santé consulté après réception des résultats positifs et rappel de prises en charge actuelles des infections.



Lettre à remettre au professionnel de santé que vous consulterez

Chère Consœur, Cher Confrère,

Le/la patient(e) qui vous remet cette lettre a participé à une étude menée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) sur le dépistage des infections asymptomatiques à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

Un kit d'auto-prélèvement lui a été expédié à l'adresse de son choix et les échantillons qu'il/elle a recueillis ont été analysés par le Centre national de références des Chlamydiae. Les analyses ont été effectuées par une technique de biologie moléculaire (Roche Cobas® 4800 CT/NG).

Vous trouverez les résultats de ces analyses biologiques ci-dessous :

<i>Chlamydia trachomatis</i> :	Positif	Négatif
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> :	Positif ¹	Négatif

Suite à ces résultats, le/la patient(e) a été invité(e) à vous consulter afin de recevoir un traitement adapté. L'importance de prévenir son/sa ou ses partenaires a été rappelée.

Pour information, les éléments de prise en charge pour *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* sont rappelés au dos de ce courrier.

Afin de clôturer l'étude et d'assurer le suivi des participants, nous vous serions reconnaissants de nous informer de la visite de votre patient(e). Il suffit, pour cela, de nous envoyer le numéro de participant renseigné en haut de ce courrier à l'adresse suivante « chlamyweb@info-ist.fr ».

Vous pouvez, bien entendu, utiliser cette adresse pour nous faire part de vos questions et commentaires. Nous nous efforcerons d'y répondre dans les meilleurs délais.

Nous ne manquerons pas, par ailleurs, de vous informer personnellement des résultats de cette étude.

Vous remerciant d'avance de l'attention que vous porterez à ce courrier,

Dr. Pierre Arwidson
Directeur des affaires scientifiques
Institut national de prévention et
d'éducation pour la santé

Dr. Bertille de Barbeyrac
Responsable du Centre national de
référence des Chlamydiae
INRA-Université Bordeaux Segalen

¹ Le résultat du test de dépistage positif à *Neisseria gonorrhoeae* a été contrôlé.

Prise en charge de ***Chlamydia trachomatis***

Extrait du rapport ANAES « Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France », février 2003.

*Le traitement des infections uro-génitales basses à C. trachomatis chez l'homme comme chez la femme est, conformément aux recommandations internationales et en l'absence de complications, un traitement par **azithromycine monodose en première intention** (efficace dans 95 % des cas) ou par cycline pendant une semaine.*

Prise en charge de ***Neisseria gonorrhoeae***

Extrait du rapport d'orientation HAS « Dépistage et prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : état des lieux et propositions. », décembre 2010.

- *Réalisation d'un antibiogramme pour documenter les éventuelles résistances de la souche.*
- *Traitements antgonococcique :*
 - *ceftriaxone : 500 mg en une seule injection (intramusculaire ou intraveineuse) ;*
 - *en cas de contre-indication aux bétalactamines : spectinomycine, 2 g en une seule injection intramusculaire ;*
 - *en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale : céfixime, 400 mg en une prise orale unique.*
- *Prise en charge du patient, mais aussi de ses partenaire(s) récent(s) et/ou habituel(s).*
- *Mise en place d'autres mesures de dépistage : recherche systématique de l'infection à C. trachomatis, dépistage de la syphilis, infection par le VIH, hépatite B, et hépatite C par la réalisation de sérologies.*
- *Mise en place de mesures de prévention : vaccination contre l'hépatite B, utilisation de préservatifs.*
- *Organisation de consultations de suivi :*
 - *au bout de trois jours si les symptômes persistent : information du patient*
 - *au bout de 7 jours de façon systématique : vérification de la guérison, avec un contrôle microbiologique de guérison en cas de localisation pharyngée avec un traitement autre que la ceftriaxone, vérification de la prise en charge du ou des partenaires, résultats des autres tests de dépistage, conseils de prévention.*

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

VIE Fanny

Chlamydia trachomatis et infertilité tubaire : Etude des données 2011-2012 du service de la reproduction de l'Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) de Lyon.

Th. D. Pharm. Lyon 1, 2014, 183 p.

RESUME

Chlamydia trachomatis est une bactérie intracellulaire obligatoire responsable de multiples infections notamment localisées au niveau du système génital. Elle représente la première cause d'infections sexuellement transmissibles dans le monde. Ces infections souvent asymptomatiques ne sont pas pour autant inoffensives. En effet, de multiples complications peuvent apparaître dans les années suivant la contamination. Une des complications les plus préoccupantes à ce jour est représentée par l'infertilité tubaire chez la femme. En effet, la bactérie entraîne de graves lésions des trompes de Fallope pouvant aboutir à cette infertilité.

Le diagnostic de cette bactérie est désormais facilité par les techniques de biologie moléculaire avec amplification apparues ces dernières années. Les autorités telles que l'ANAES ou l'OMS par exemple, énoncent l'intérêt qu'aurait un dépistage systématique de cette bactérie sur le portage, la contamination et donc les complications. Plusieurs techniques d'Assistance Médicale à la Procréation peuvent être utilisées afin de permettre aux femmes atteintes par ces troubles de devenir mère.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est d'estimer la proportion de femmes prises en charge par le service de la reproduction de l'hôpital Femme-Mère-Enfant de Lyon en 2011 et 2012 dans le cadre d'une infertilité tubaire due à *Chlamydia trachomatis*.

Ainsi, après avoir rappelé les différents examens utilisés lors d'un bilan d'infertilité et les différentes techniques d'Assistance Médicale à la Procréation utilisées lors d'infertilités tubaires, les dossiers des femmes ayant subi une FIV/FIV-ICSI (Fécondation In Vitro/Fécondation In Vitro - Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) ont été étudiés un à un afin d'identifier une possible imputabilité de *Chlamydia trachomatis*.

Cette étude a mis en évidence un nombre faible mais non négligeable de femmes atteintes de complications imputables à *Chlamydia trachomatis* au vu des moyens de diagnostic et des traitements disponibles pour lutter contre cette infection

MOTS CLES

Chlamydia trachomatis
Infection sexuellement transmissible
Infertilité tubaire
Aide médicale à la procréation

JURY

Mr FRENEY Jean, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Mme DOLEANS-JORDHEIM Anne, Maître de Conférences des Universités et Praticien Attaché
M. PAYET Alexandre, Docteur en Pharmacie
Mme ROURE-SOBAS Chantal, Pharmacien Biogiste – Praticien Hospitalier
Mme SOIGNON Gaëlle, Pharmacien Biogiste de la reproduction

DATE DE SOUTENANCE

Mardi 17 Juin 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

1070 Route des baudières, 01340 ATTIGNAT