

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Infections Génitales bactériennes Et infertilité : rôle du laboratoire de microbiologie

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention de titre de Docteur en pharmacie
Session : mars 2021

Rédigé par :

Bensaâda Fatima

Mebdoua Fatma Zohra

Yousfi oum el khir

Encadré par :

Dr Azrou Siham

Maitre Assistante en microbiologie

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

2021/2020

REMERCIEMENTS

*Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries.'*

Marcel Proust



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les
personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me
hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.*

*Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse Madame
Azrou maître assistante en Microbiologie, de m'avoir guidée et
orientée tout au long de la rédaction de cette thèse et qui me ferai
l'honneur de juger et évaluer mon travail.*

*C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse et les
remercie à la fois, mes très chers parents **Kouider** et **Amina**, mes
sœurs **Naima**, **Samira**, **Zineb**, **Asma** et **Imene**, qui m'ont toujours
soutenue et encouragée pendant mes années d'études.*

*Je dédie ce travail à mon mari **Redhouane** qui est présent pour me
soutenir sans oublier ma petite princesse qui illumine ma vie **Tesnim**.*

*Je la dédie également à mes amies pour tous ces moments de bonheur
passés ensemble.*

*A tous les membres de ma famille et ma belle-famille petits et grands.
Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre
soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous trouverez à
travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes
vœux de santé et de bonheur.*

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde. Ameen.

Fatima Bensaadaa

DEDICACES

*Je dédie ce travail A mes deux familles MEBDOUA ET HABBICHE,
Qu'elles trouvent en ce travail l'expression de ma profonde gratitude
pour tout leur soutien et leurs encouragements.*

A mes chers parents

A mon mari ; ma fille

A mes sœurs ; frères

A ma belle famille

A mes amis ; de prêt et loin.

*Je m'estime honorer de faire partie de cette grande famille.
Merci pour votre amour, vos encouragements et votre confiance.
En témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude
et mon amour le plus profond, je vous dédie cette thèse. .
Que Dieu vous protège et nous unisse dans la quiétude et le bonheur.
A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail et à tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer*

Mebdoua fatma zohra

REMERCIEMENTS

Ce travail est le fruit de la combinaison d'efforts de plusieurs personnes. Je remercie tout d'abord le tout puissant qui, par sa grâce m'a permis d'arriver au bout de mes efforts en me donnant la santé, la force, le courage et en me faisant entourer des merveilleuses personnes que je tiens à remercier :

***Dr Azrou Siham**, maitresse assistante ; pour ses multiples conseils et efforts déployés afin de nous assurer une formation de qualité ; pour son encadrement sans faille, sa rigueur au travail, ses multiples conseils, ses orientations et sa disponibilité malgré ses multiples occupations ;
Tous les enseignants du département de pharmacie, université Saad Dahleb, pour leur enseignement de qualité et leurs conseils qui nous ont permis de poursuivre notre itinéraire académique jusqu'à présent ;
Mes parents **Tahar** et **Hafida** pour leurs encouragements ; leur soutien ; leurs aide ; et surtout le comblement chaque jour de leurs attention.
Mon mari **Djamel** et ma petite puce **Sofia** pour leurs encouragements durant tout mon parcours ;*

*Mes sœurs et frères et en particuliers **Mohammed Amine**, **khaoula**, **Houda** et **Sid ali** pour leur aide et leurs encouragements multiples ;
Ma belle et ma deuxième fille ; ma nièce **Sirine** et mon neveu **Mohammed Ouais** ;*

*Mon grand père que dieu le garde **El Hadj Ahmed**
Mes tantes **Yakouta** ; **Amina** ; **Sihem** et mon cher oncle **Abdelaziz**
Mes camarades, amis et connaissances ;
Tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'accomplissement de ce travail.*

Mebdoua fatma zohra

REMERCIEMENTS

*Mes remerciements s'adressent à mon encadrant, **DR Azrou Siham**,
maitre assistante microbiologie, université de **Blida I**, pour avoir
accepté de diriger ce travail. Son soutien, ses compétences et sa
clairvoyance m'ont été d'une aide inestimable.*

*Je tiens à remercier également mes chers parents **Djelloul et Aouali**, de
m'avoir comblée de tendresse et pour leur soutien inconditionnel.*

*Je souhaite remercier mes frères : **Ali ; Abdelkader**.*

*Je tiens à remercier sincèrement mes sœurs : **Fatma Zohra ; Rafika et
khadidja** qui me font le grand soutien.*

*Un remerciement spécial à mon amie **Fatima Zerbi**.*

*Merci encore à mes nièces : **Assil ; Imene ; Aridj ; Rania Aouali et
Ibtihal**, leurs témoignages m'ont été précieux.*

*Mes remerciements les plus chaleureux vont à tous mes amies ;
camarades pour leur présence dans les bons et les mauvais de cette
année.*

*Je dédie ce travail à mon cher frère, **Yousfi Mohammed**, qui nous a
quitté récemment a cause du Covid-19, son absence fera la différence
.Paix à son âme.*

Yousfi oum el khir

Table des matières

Liste des figures.....	I
Liste Des Tableaux.....	II
Liste Des Abreviations.....	III
Resume	IV
Introduction	
Chapitre I : Infertilite	3
I-1-Définition de l’infertilité.....	3
I-2-Facteurs généraux influençant la fertilité du couple.....	3
I-2-1-Age.....	3
I-2-2-Autres facteurs.....	4
I-3- CAUSES NON INFECTIEUSES DE L'INFERTILITÉ.....	4
Causes féminines :	5
I-3-1- Chez la femme.....	5
I-3-1-1-Troubles de l’ovulation (anovulation, dysovulation).....	5
I-3-1-2-Endométriose	6
I-3-1-3-Ovairesmicro-poly kystiques.....	7
I-3-1-4- Syndrome Distilbène®	7
I-3-1-5 -Hyperprolactinémie	7
I-3-1-6-Autres causes	8
I-3-2- Chez L’homme	10
I-3-2-1-Azoospermie	10
I-3-2 -2- Oligospermie, tératospermie, asthénosphère et oligoasthénotératospermie	12
I-4 - CAUSES INFECTIEUSES DE L'INFERTILITÉ.....	14
I-4 - 1- infections génitales basses.....	14
I-4 - 2- Infections sexuellement transmissibles (IST) :	14
I-4 – 2-1 -Gonococcie ou la blennorragie :.....	15

Tables de Matières

I-4 - 2-2 -Infections à <i>Chlamydia trachomatis</i>	15
I-4-2-3-Infections à <i>Mycoplasma genitalium</i> :	16
I-4 -3-Infections à <i>Mycobactérium tuberculosis</i> :.....	16
CHAPITRE II : PRINCIPALES ETIOLOGIES BACTERIENNES IMPLIQUEES DANS L'INFERTILITE	19
II -1-Chlamydia trachomatis	19
II -1-1-Habitat	19
II -1-2-Taxonomie.....	19
II -1-3 -CARACTERES BACTERIOLOGIQUES	19
II -1-3-1-Caractères morphologiques.....	19
II -1-3-2-Cycle de multiplication.....	21
II -1-3-3-Caractères cultureux	21
II -1-3-4-Caractères antigéniques	22
II -1-3-5-Sensibilité aux antibiotiques	22
II -1-4-POUVOIR PATHOGENE	22
II -1-4-1- trachome	22
II -1-4-2- Infections génitales ou sexuellement transmissibles	22
II -1-4-3- Lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas et Favre.....	23
II -1-5-Traitement	23
II-2-Neisseria gonorrhoeae	24
II-2- 1 -Habitat	24
II-2-2-Caractères bactériologiques	24
II-2-2-1- Caractères morphologiques	24
II-2-2-2- Caractères cultureux	25
II-2-2-3 -Caractères biochimiques :.....	25
II-2-2-4-Caractères antigéniques :	26
II-2-2-4-1-Endotoxine de la paroi :	26
II-2-2-4-2-Pili :.....	26

Tables de Matières

II-2-2-4-3-Antigènes protéiques de surface :	26
II-2-2-5-Sensibilité aux antibiotiques :	26
II-2-3- Pouvoir pathogène.....	27
II-2-3-1-Chez l'homme	27
II-2-3-2-Chez la femme.....	27
II-2-3-3-Chez le nouveau-né :	27
II-2-5- Traitement :	28
II-3-Mycoplasma genitalium	29
II-3-1-Taxonomie	29
II-3-2-Habitat	30
II-3--3- Caractères bactériologiques	30
II-3-3-1-Caractères morphologique.....	30
II-3--3-2- Caractères antigéniques	31
II-3-3-3-Caractères cultureux	31
II-3-3-4- Sensibilité aux antibiotiques	31
II-3-4-Pouvoir pathogène.....	32
II-3-5-TRAITEMENT :	32
II-4-Mycobacterium tuberculosis	33
II-4-1- Habitat	33
II-4-2-Caractères bactériologiques :	33
II-4--2-1-Caractères morphologiques :	33
II-4-2-2-Caractères cultureux :	33
II-4-2-3- Caractères biochimiques	34
II-4-2-4- Caractères antigéniques	34
II-4-2-5 –Sensibilité aux antibiotiques :	35
II-4-2-6- Résistance aux agents physiques et chimiques.....	35
II-4-3- Pouvoir pathogène.....	36
44II-4-4-Traitement	37

Tables de Matières

CHAPITRE III : ROLE DE LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES BACTERIES IMPLIQUEES DANS L'INFERTILITE	41
III-1-Chlamydia trachomatis.....	42
III-1- 1- Prélèvements	43
III- 1- 2- Transport	43
III-1- 3- Méthodes directes	43
III-1- 3- 1 -Culture cellulaire.....	43
III-1- 3- 2 - La détection des acides nucléiques (PCR).....	44
III-1- 4- Méthodes de détection de diagnostic indirect : sérologie.....	44
III-1-4-1- Micro-immunofluorescence :	44
III-1- 4- 2 – technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).....	45
III-2- Neisseria Gonorrhoeae	45
III-2-1- Prélèvements	45
III-2-2- Transport	45
III-2-3- Examen microscopique après coloration :	46
III-2-4-Culture.....	47
III- 2-5 –Identification bactérienne :.....	47
III- 2-6-Test de sensibilité aux Antibiotiques :.....	48
III-2-6-2 –Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI):	49
III- 2-7-Technique d'amplification génique :.....	50
III- 3- Mycoplasma genitalium	50
III -3-1- Prélèvements	50
III-3-2-Transport	50
III-3-3- Techniques d'amplification génique.....	51
III-3-4-Test de Sensibilité aux antibiotiques	51
III-3-5-Diagnostic indirect.....	51
III-4-Mycobacterium tuberculosis	52

Tables de Matières

III-4-1-Prélèvements	53
III-4-2- Transport	53
III-4-3-Examen microscopique après coloration.....	53
III-4-3-1-Coloration de Ziehl Nielsen	53
III-4-3-2-méthode de coloration à l'auramine :.....	54
III-4-4 Culture :	55
III-4-5-Identification bactériologique :	55
III-4-6-Antibiogramme	56
III-4-7-Diagnostic des infections latentes :.....	56
III-4-7 -1-intradermoréaction à la tuberculine	56
III-4-7 -2-les tests de libération de l'interféron γ (IFN γ)	56
CONCLUSION	
REFERENCES	
RESUME	V

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Répartition des principales causes d'infertilité.....	5
<u>Figure2</u> : Les différents mécanismes d'action de la GonadotropinInhibitoryHormon sur la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines.....	10
<u>Figure 3</u> : Différents obstacles à l'excrétion des spermatozoïdes.....	11
<u>Figure 4</u> : Photo en microscopie électronique d'une inclusion à chlamydiae dans une cellule infectée.....	20
<u>Figure5</u> : Frottis d'un pus urétral montrant des cocci gram négatif intracellulaires au sein de polynucléaire neutrophile, évocateur d'une infection à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	25
<u>Figure 6</u> : Classification des mycoplasmes génitaux.....	30
<u>Figure7</u> : Mycoplasmes au microscope électronique	31
<u>Figure8</u> : Kit de prélèvement pour la recherche de <i>Chlamydia trachomatis</i>	43
<u>Figure9</u> : <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Coloration de bleu de méthylène.....	46
<u>Figure10</u> : Galerie API NH de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	48
<u>Figure 11</u> :Organigramme du traitement d'un prélèvement pour la mise en Evidence des mycobactéries.....	52
<u>Figure12</u> : Coloration de Ziehl Neelsen. Les bacilles apparaissent rouges sur fond bleu.....	54
<u>Figure13</u> :Coloration à l'auramine.....	54
<u>Figure 14</u> : Colonies en aspect de chou-fleur sur des arêtes de gélose Lowenstein-Jensen. L'isolat de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	55
<u>Figure15</u> :Test tuberculinique.....	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principales anomalies du sperme	13
Tableau 2 : antibiotiques actifs sur <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	38
Tableau 3 : Valeurs critique des diamètres des zones d'inhibition et des CMI Pour <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	49

Liste des Abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

- ❖ **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- ❖ **ARN** : Acide ribonucléique.
- ❖ **ARNr** : Acide ribonucléique ribosomique
- ❖ **ATBs** : Antibiotiques
- ❖ **ATBG** : Antibiogramme
- ❖ **AZT** : Tétracycline
- ❖ **BAAR** : Bacilles acido-alcool résistants
- ❖ **BCG** : Bacille de Calmette et Guérin.
- ❖ **CA-SFM** : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
- ❖ **CE** : Corps élémentaire.
- ❖ **Chsp** : Heat Shock Protein Spécifique de Chlamydia
- ❖ **CIP** : Ciprofloxacine
- ❖ **CLSI** : Clinical and Laboratory Standards Institute
- ❖ **CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice
- ❖ **CR** : Corps réticulé.
- ❖ **CTX** : Céfotaxime
- ❖ **DES** : Diéthylstilbestrol
- ❖ **DPP** : Dérivé protéique purifié
- ❖ **ELISA** : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- ❖ **GNIH** : Gonadotropin -inhibitory hormone
- ❖ **HHG** : Hypothalamo-hypophyso-gonadique
- ❖ **INFg** : Interféron g
- ❖ **IDR** : Intradermoréaction
- ❖ **IOP** : Insuffisances ovariennes prématurées
- ❖ **IST** : Infections sexuellement transmissibles
- ❖ **LAMPs** :
- ❖ **LCR** : Ligase Chain Reaction
- ❖ **LGV** : Lymphogranulomatose vénérienne
- ❖ **LPS** : Lipopolysaccharide spécifique
- ❖ **MOMP** : Major Outer Membrane Protein
- ❖ **NFS** : Numération de la formule sanguine.
- ❖ **OATS** : oligoasthénospermie
- ❖ **OMP** : Outer membrane protein

Liste des Abréviations

- ❖ **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- ❖ **OPK** : Ovaires polykystiques
- ❖ **OPTMQ** : Qualité dans les laboratoires de biologie médicale
- ❖ **PCR** ;Polymerase Chain Reaction
- ❖ **PG** : Pénicilline
- ❖ **RLU** : Unités relatives de lumière.
- ❖ **SDA** : Strand Displacement Amplification.
- ❖ **SDD** : Susceptible dose dépendant
- ❖ **SNP** : Polymorphisme de nucléide simple
- ❖ **SOPK** : Syndrome des ovaires poly kystiques
- ❖ **SPT** : Spectinomycine
- ❖ **TAAN** : Techniques d'amplification des acides nucléiques
- ❖ **UNG** : Urétrites non gonococciques
- ❖ **VCN** :Vancomycine+Colistine+Nystatine

Résumé

RESUME

Dans le monde, l'infertilité pose un problème important de santé publique.

Ses principales causes peuvent être classées chez les deux sexes en causes non infectieuses et causes infectieuses ; ces dernières sont engendrées par des germes pathogènes bactériens qui sont : *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Mycoplasma genitalium* et *Mycobacterium tuberculosis* .Chacune de ces bactéries possède ses propres caractéristiques et son propre pronostic.

Le microbiologiste joue un rôle primordial dans le dépistage, le diagnostique ainsi que le traitement des infections causées par ces germes.

Mots clés : Infertilité, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Mycoplasma genitalium* ; *Mycobacterium tuberculosis*, diagnostic

ABSTRACT

Infertility is a major public health problem worldwide, and its main causes can be classified in both sexes as non-infectious and infectious; the latter are caused by bacterial pathogens that are: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Mycoplasma genitalia* and *Mycobacterium tuberculosis*. Each of these bacteria has its own characteristics and his own prognosis. The microbiologist plays a key role in the detection, diagnosis and treatment of infections caused by these germs.

Keywords: Infertility, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhea*; *Mycoplasma genitalium*, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnosis

INTRODUCTION

L'infertilité est un problème important de santé publique. En effet, le nombre d'individus faisant face à ce phénomène s'est accru au cours des vingt dernières années. Un couple sur six (16%) consulte au cours de sa vie pour un problème d'infertilité [1].

Dans le monde, selon l'OMS, le nombre de couples infertiles est estimé entre 60 et 80 millions, soit environ 15% des couples en âge de procréer. En Afrique, l'infertilité touche 25 à 40% de la population subsaharienne [2].

En dehors des affections pathologiques ; plusieurs facteurs et causes non infectieuses influencent la fertilité féminine et masculine [3].

Le microbiologiste joue un rôle primordial dans le dépistage et le diagnostic des agents impliqués dans l'infertilité humaine [4].

Le présent travail porte sur le rôle du laboratoire de microbiologie dans le diagnostic des infections génitales bactériennes qui non traitées ou traitées tardivement causent des problèmes d'infertilité et s'articule en :

- Un premier chapitre qui aborde l'infertilité et ses différentes causes infectieuses et non infectieuses chez les deux sexes.
- Un deuxième chapitre où nous décrivons les caractéristiques bactériologiques des principales étiologies impliquées dans l'infertilité ainsi que les infections génitales qu'elles engendrent.
- Un troisième chapitre qui traite du rôle du laboratoire de microbiologie dans le diagnostic et le traitement de ces dernières.



Chapitre I

CHAPITRE I : INFERTILITE

I-1-Définition de l'infertilité

Selon l'OMS, l'infertilité est une pathologie du système reproductif définie par l'échec de survenue d'une grossesse clinique après 12 mois de rapports sexuels non protégés [1]. On parle d'infertilité primaire si aucune grossesse n'est survenue. L'infertilité est secondaire si la femme a déjà été enceinte auparavant, éventuellement avec un autre partenaire [7].

Une infertilité avérée entraîne des recherches afin d'en déterminer l'origine. Plusieurs points sont analysés comme la recherche de malformation, de maladie ou d'infection, l'étude de la qualité du sperme et des ovules [1].

I-2-Facteurs généraux influençant la fertilité du couple

En dehors de toute affection pathologique, plusieurs facteurs peuvent influencer négativement la fertilité féminine et masculine et être responsable d'une hypofertilité à de degré variable [5].

I-2-1-Age

La fertilité du couple diminue avec le temps, non seulement par la simple addition des altérations féminines et masculines à mesure que s'élève l'âge des deux partenaires, mais aussi par la diminution des rapports sexuels [2].

- **Chez la femme** : La fertilité féminine passe par un maximum entre 20 et 30 ans, avec une fécondabilité effective de 25% puis décroît ensuite progressivement. Cette fécondabilité chute dès 31 ans, s'aggravant plus nettement à partir de 35 ans pour dépasser 50% à partir de la quarantaine. Cette influence négative de l'âge se situe pour l'essentiel au niveau de l'ovaire, au niveau du capital folliculaire et de la qualité des ovocytes : la diminution, et finalement la disparition, des follicules et des ovocytes qu'ils contiennent est le phénomène fondamental et irréversible du vieillissement [4].

Chapitre I : Infertilité

- **Chez l'homme** : La fertilité masculine, évaluée sur les caractéristiques du sperme (numération, mobilité, morphologie) passe un maximum vers la trentaine, ensuite des signes de vieillissement commencent à apparaître sur les testicules mais il n'existe pas de limite nette à la fertilité qui serait analogue à la ménopause féminine [6].

I-2-2-Autres facteurs

La littérature scientifique montre que des facteurs liés aux habitudes de vie peuvent avoir un impact sur la santé reproductive. Des études rapportent que l'obésité, le tabagisme ainsi que la consommation excessive d'alcool peuvent nuire à la fertilité aussi bien féminine que masculine. En effet, des études ont noté qu'en présence d'un de ces facteurs, il y avait un déclin dans l'activité et la coordination de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG) responsable de la régulation du système reproducteur. De plus, la recherche actuelle démontre que ces facteurs peuvent nuire au succès des traitements de fertilité. La fertilité peut également être altérée par des facteurs environnementaux à l'âge adulte : cannabis, antidépresseurs, poids, alimentation, profession exposée, sport intense, stress [7]

I-3- CAUSES NON INFECTIEUSES DE L'INFERTILITÉ

L'infertilité peut être d'origine masculine et/ou féminine. Dans les deux cas, l'origine des problèmes d'infertilité est souvent hormonale. Trois fois sur dix, l'homme est en cause alors que quatre fois sur dix, c'est la femme qui est en cause. Deux fois sur dix, une combinaison de facteurs masculins et féminins est en cause. Finalement, une fois sur dix, il n'est pas possible de déterminer la cause exacte de l'infertilité [5].

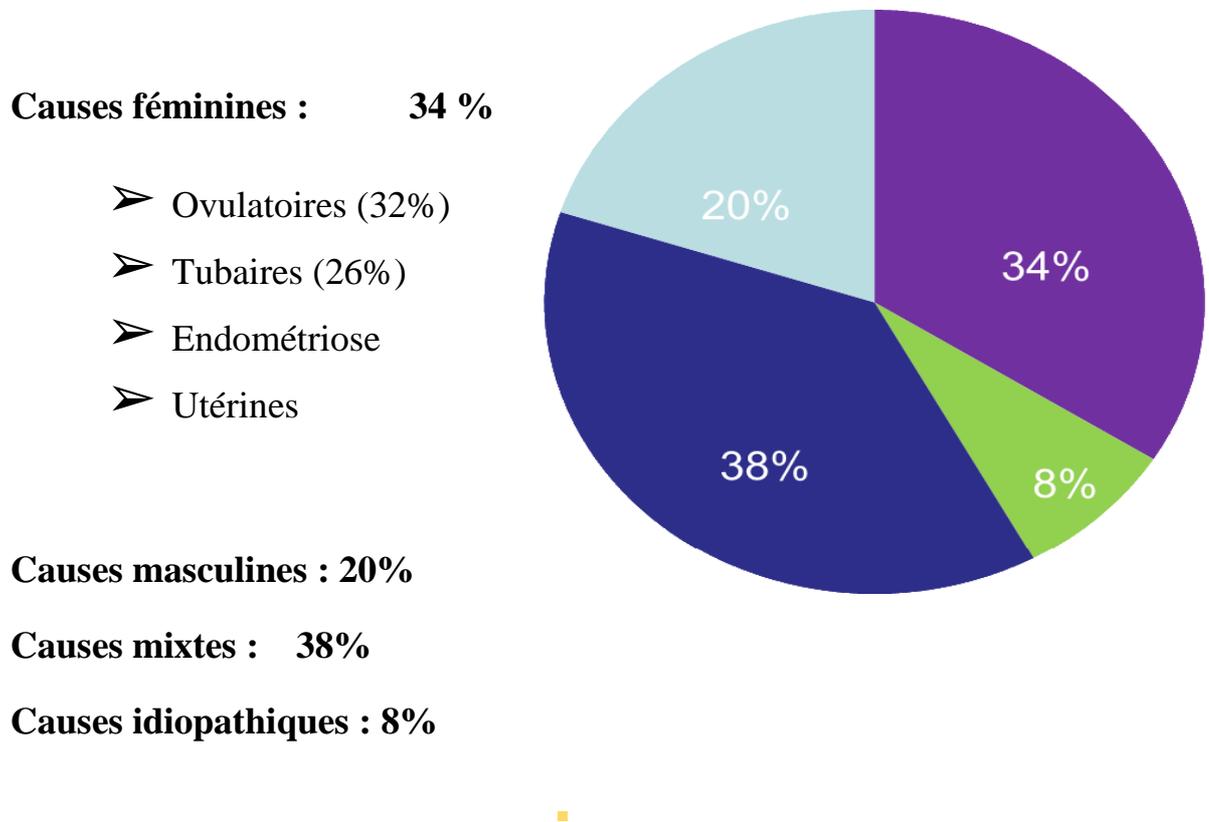


Figure 1 : Répartition des principales causes d'infertilité [1].

I-3-1-Chez la femme

L'infertilité féminine peut avoir plusieurs origines. Il est possible, et même assez fréquent, que plusieurs catégories diagnostiques concernent la même femme. Toutefois, dans certains cas, l'infertilité reste inexplicée [8].

I-3-1-1-Troubles de l'ovulation (anovulation, dysovulation)

Les anomalies de l'ovulation sont la cause la plus fréquente d'infertilité chez la femme puisqu'elles concernent 30% des stérilités féminines. L'ovulation peut être

Chapitre I : Infertilité

totale­ment absente, on parle d'anovulation qui peut exister malgré la persistance de cycles réguliers ou irréguliers.

La dysovulation est définie par la présence de cycles au cours desquels l'ovulation survient de façon sporadique. Les troubles de l'ovulation peuvent être dus à un dysfonctionnement des ovaires ou des structures cérébrales qui contrôlent leur activité.

Les étiologies possibles sont :

Une hyperprolactinémie; un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, une dystrophie ovarienne micro-polykystique ou une insuffisance ovarienne [6].

I-3-1-2-Endométriose

L'endométriose est une maladie fréquente affectant 6 à 10 % de la population générale. Chez les femmes suivies pour stérilité, la fréquence est nettement plus importante (30 à 40%) [9].

L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial hors de la cavité utérine. L'endométriose interne ou adénomyose correspond à une colonisation du myomètre. L'endométriose externe correspond à toutes les autres localisations qui touchent principalement le péritoine et les organes pelviens, mais peuvent également atteindre les viscères extra-pelviens. Ces deux formes constituent deux maladies différentes : l'endométriose externe touche essentiellement la femme jeune (50% des cas chez les femmes âgées de 20 à 40 ans) et se trouve fréquemment associée à la stérilité ou l'hypofertilité. En revanche, l'adénomyose est une maladie de la quarantaine, survenant chez la femme multipare et dont les conséquences sur la fertilité sont imprécises. La relation entre endométriose et infertilité est reconnue mais son mécanisme reste mal expliqué. En effet, la stérilité serait soit liée à la localisation de l'endométriose, soit à sa gravité et aux lésions associées [6].

Chapitre I : Infertilité

I-3-1-3-Ovaires micro-poly kystiques

Le syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK) est l'un des désordres hormonaux féminins les plus communs, il concerne entre 5 et 10% de la population féminine. La prévalence des ovaires polykystiques (OPK) dans le recrutement d'un centre de prise en charge de l'infertilité est importante : 7% pour le syndrome complet (SOPK), 16 à 25% pour l'OPK Exclusivement échographique [10].

Il se définit par la présence d'au moins deux des trois critères suivants :

Une oligo et/ou anovulation ; une hyperandrogénie clinique et/ou biologique ; la présence à l'échographie pelvienne d'au moins 12 follicules par ovaire, de 2 à 9 mm de diamètre et/ou une augmentation du volume ovarien supérieur à 10 ml [6].

I-3-1-4- Syndrome Distilbène®

Le Distilbène® ou diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène de synthèse. Prescrit en France entre 1950 et 1977 (avec un pic entre 1965 et 1975), il est tout d'abord utilisé en cas de menace de fausses couches à répétition ou même à titre préventif lors de grossesses normales ; jusqu'à ce que l'on s'aperçoive qu'il entraînait chez les filles qui avaient été exposées *in utero* un certain nombre de malformations du tractus génital, des tumeurs bénignes ou malignes et une hypofertilité. Des troubles de la différenciation sexuelle chez les garçons avec hypospadias, cryptorchidie, des tumeurs et une hypofertilité ont également été rapportés.

Aujourd'hui, le Distilbène® est encore prescrit, mais uniquement dans le cadre du traitement du cancer de la prostate chez l'homme [11].

I-3-1-5 -Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie se caractérise par une augmentation du taux de prolactine circulant.

Chapitre I : Infertilité

Les taux normaux de prolactinémie sont inférieurs à 20 µg/L chez la femme et inférieurs à 15 µg/L chez l'homme. On parle d'hyperprolactinémie chez la femme lorsque son taux est supérieur à 30 µg/L. Même si l'hyperprolactinémie est une cause d'infertilité, il n'est pas rare que survienne une grossesse chez une patiente ayant un adénome à prolactine, soit parce que la femme parvient être enceinte alors même qu'elle présente une hyperprolactinémie non traitée, soit, surtout parce que, traitée par agoniste dopaminergique ou par chirurgie, sa prolactinémie s'étant normalisée, elle redevient capable d'ovuler, ce qui restaure une fertilité normale (c'est le cas de 90% des femmes traitées par agoniste dopaminergique) et permet de démarrer une grossesse[12].

I-3-1-6-Autres causes

- Etiologie génétique

Plusieurs étiologies génétiques ont été identifiées à ce jour dans les cas d'infertilité féminine.

Certains gènes identifiés impliquent une modification dans la prise en charge de l'infertilité de la patiente [13].

Notamment dans les anovulations d'origine hypothalamo-hypophysaire, plusieurs gènes ont été identifiés ces dernières années : FGFR1, le récepteur de la prokinéticine et la prokinéticine, FGF8 et CHD7. Dans les hypogonadismes hypogonado-trophiques sans anosmie, des mutations du récepteur de la GnRH, de GPR54, de TAC3 et son récepteur ont été identifiés.

Chapitre I : Infertilité

Dans les insuffisances ovariennes prématurées (IOP), il peut exister une anomalie du nombre ou de la structure de chromosome X, des délétions ou des translocations entre l’X et les autosomes. Pour le SOPK et l’endométriose. Aucun gène majeur de susceptibilité n’a été identifié [14].

- Des nouveaux neuropeptides

Un nouveau neuropeptide, impliqué dans la régulation de l’axe gonadotrope a été récemment découvert, le GnIH (gonadotropin-inhibitory hormone). Selon certaines études, LaGnIH agirait directement sur les gonadotropes dans la zone pituitaire via son récepteur et inhibe la sécrétion et la synthèse des gonadotrophines (Figure 2). La GnIH pourrait agir également sur les neurones à GnRH en inhibant sa sécrétion. La sécrétion de GnIH est quant à elle régulée par la mélatonine [15].

Cette découverte permet de mieux comprendre la physiologie de l’axe gonadotrope, et de le faire passer d’un modèle linéaire à un modèle en réseau autour du neurone à GnRH, élément central dans la régulation de l’axe g[11].

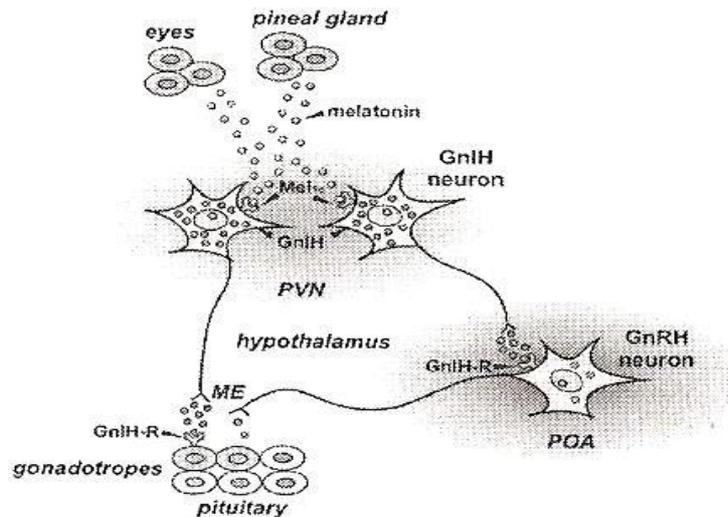


Figure 2 : Les différents mécanismes d'action de la Gonadotrophine-inhibitory-hormone (GnIH) sur la synthèse et la sécrétion des gonadotrophine [6].

I-3-2- Chez L'homme

Jusqu'à 15% des couples rencontrent un problème d'infertilité. Dans un tiers à la moitié des cas, un facteur masculin est en cause de façon isolée ou associée à une origine féminine.

En pratique, on distingue deux types d'infertilité :

- ✓ L'azoospermie
- ✓ L'oligospermie, la tératospermie, l'asthénosphère et l'oligoasthénotératospermie [16].

I-3-2-1-Azoospermie

L'azoospermie se caractérise par une absence de spermatozoïde dans l'éjaculat. Ce diagnostic est posé après la réalisation de trois spermogrammes successifs réalisés à trois mois d'intervalle [12].

On distingue deux formes d'azoospermie :

Chapitre I : Infertilité

- **Azoospermie sécrétoire** ou non obstructive qui correspond à l'absence de production de spermatozoïdes par les testicules [16].
- **-azoospermie excrétoire** ou obstructive qui correspond à une obturation des canaux permettant l'extériorisation des spermatozoïdes (épididymes, canaux déférents ou canaux éjaculateurs) malgré une production normale de spermatozoïdes par les testicules [17].

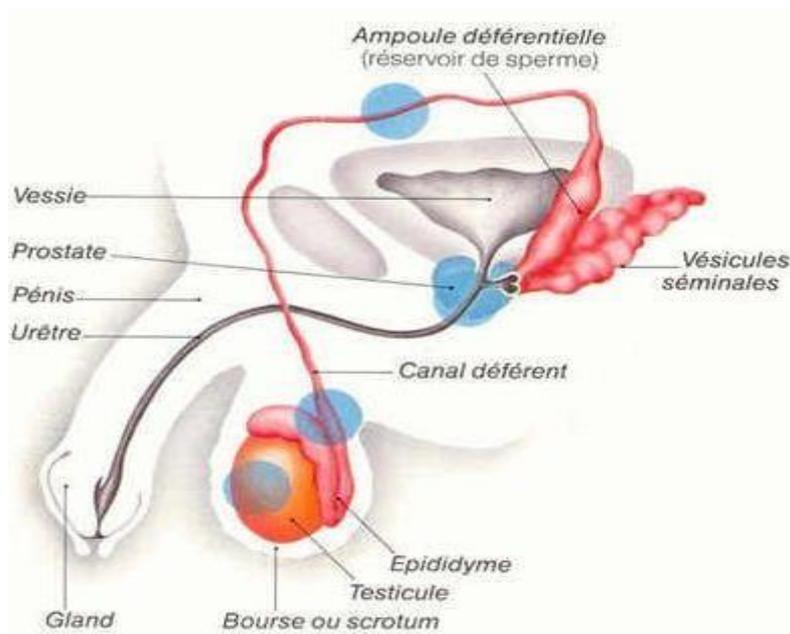


Figure 3: Différents obstacles à l'excrétion des spermatozoïdes [6].

Sur la figure 3, les cercles bleus représentent les différents obstacles possibles à l'excrétion des spermatozoïdes qui entraînent une azoospermie excrétoire acquise.

Une azoospermie excrétoire peut être aussi due à une absence congénitale de vésicules séminales et de canaux déférents (agénésie vésicule-différentielle) Cependant, plus de la moitié des azoospermies sécrétoires sont des formes idiopathiques [10].

I-3-2 -2- Oligospermie, tératospermie, asthénosphère et oligoasthénotératospermie

Dans de nombreux cas d'infertilité masculine, les spermatozoïdes sont présents dans l'éjaculat mais présentent certaines anomalies (Tableau I). Bien que ces anomalies puissent exister isolément, elles sont généralement combinées. On parle d'oligoasthénotératospermie (OATS) [6].

- **Oligospermie** : ou nombre insuffisant de spermatozoïdes. Il s'agit du cas le plus fréquent d'infertilité masculine. Normalement, il y a au moins 20 millions de spermatozoïdes par ml de sperme. On considère généralement qu'un nombre inférieur à 10 millions/ml peut être responsable d'une infertilité [9].
- **Tératospermie** : il s'agit ici de la présence d'un taux anormalement élevé de spermatozoïdes anormaux. Selon les classifications employées, le pourcentage minimal de spermatozoïdes normaux dans le sperme varie entre 15 et 50%. Ces anomalies peuvent concerner toutes les parties du spermatozoïde (tête, flagelle) et sont généralement dues à un dysfonctionnement de la spermiogénèse [18] **Asthénospermie**: ou défaut de mobilité des spermatozoïdes. Il y a normalement 40% de spermatozoïdes mobiles dans le sperme. En dessous de ce seuil, on parle d'asthénospermie. Des anomalies des mouvements des spermatozoïdes (vitesse, trajectoire) peuvent être également retrouvées, dans ce cas on parle de dyskinésie flagellaire. Quand aucun spermatozoïde n'est mobile, il s'agit d'une akinétospermie. Ces anomalies peuvent être dues à des anomalies de structure des spermatozoïdes (défaut de production) ou à des infections [14].

Chapitre I : Infertilité

- **Nécrospermie:** elle est caractérisée par un pourcentage élevé de spermatozoïdes morts (> 50%). Elle est souvent due à des infections [6]

.Tableau 1: Principales anomalies du sperme [8].

Volume	Hypospermie, Hyperspermie , Aspermie	Volume < 2 ml Volume > 7 ml Absence d'éjaculat
Concentration	Azoospermie	<p>> 200 x 10⁶ / ml</p> <p>< 20 x 10⁶ / ml</p> <p>Très rares spermatozoïdes, nécessitant l'examen de plusieurs champs pour être retrouvés</p> <p>Absence de spermatozoïdes</p>
Mobilité	Asthéno, spermie, Akinétospermie	<p>Mobilité < 40 %</p> <p>Absence de spermatozoïde mobile</p>
Morphologie	Tératospermie	< 30 % formes typiques
Vitalité	Nécrospermie	< 50 % spermatozoïdes vivants

Chapitre I : Infertilité

I-4 - CAUSES INFECTIEUSES DE L'INFERTILITÉ

Certaines infections bactériennes sexuellement transmissibles ou pas représentent une menace pour la fertilité. Leur caractère pauci ou asymptomatique accentue le problème [18].

I-4 -1- infections génitales basses

Les bactéries de la flore vaginale se neutralisent entre elles pour maintenir un équilibre vaginal sain. Lorsque la flore est déséquilibrée (causes possibles : perturbations hormonales, diabète, hygiène locale déficiente, traumatisme physique, douches vaginales ou encore antibiotiques) - cela favorise l'apparition d'infections. On distingue deux principales infections vaginales basses [19] :

✓ Mycoses

Elles peuvent se manifester par des pertes blanches épaisses et inodores qui ressemblent à du lait caillé, et s'accompagnent de rougeurs, de brûlures et de prurit [20].

✓ Vaginoses bactériennes

Elles se manifestent par des pertes vaginales nauséabondes et du prurit accompagné d'irritation. Parmi les agents responsables on distingue : *Gardnerella vaginalis* et *Mycoplasma hominis*.

Les infections vaginales basses vont affecter la glaire cervicale, qui joue un rôle important dans la fertilité car elle permet de faciliter le passage des spermatozoïdes vers l'utérus et les trompes. Avec une infection, la glaire cervicale va devenir moins filante et moins perméable aux spermatozoïdes, ce qui va freiner leur migration et donc la fécondation [5].

I-4 - 2- Infections sexuellement transmissibles (IST) :

Parmi les pathologies infectieuses qui menacent la fertilité, on trouve également les infections sexuellement transmissibles [1] :

Chapitre I : Infertilité

I-4-2-1-Infections à *Neisseria gonorrhoeae*

Il s'agit d'une infection vénérienne causée par une bactérie appelée *Neisseria gonorrhoeae* (le gonocoque), qui se transmet lors de rapports sexuels, bucco-génitaux, vaginaux ou anaux. Chez la femme, l'infection à gonocoque est asymptomatique dans 70 % des cas. La manifestation la plus fréquente est la cervicite. Chez **l'homme**, **l'urétrite** antérieure aiguë est la forme habituelle. L'anorectite peut se voir dans les deux sexes mais prédomine chez l'homme. Des complications surviennent en l'absence de traitement ou lors d'un échec de traitement. Chez **la femme**, il s'agit d'endométrite et de salpingite qui dans un second temps peuvent être à l'origine de grossesse extra utérine, stérilité tubaire et algie pelvienne [21].

I-4 - 2-2 -Infections à *Chlamydia trachomatis*

L'infection à "*Chlamydia trachomatis*", en particulier chez les jeunes, est caractérisée par son "côté sournois". En effet, cette bactérie est fréquemment hébergée par des femmes qui ne présentent aucun symptôme de maladie. 10 à 20 % des femmes de moins de 30 ans ont fait ou feront une infection génitale basse (du vagin ou du col) à *Chlamydia*. Elle passe souvent inaperçue [22].

Cependant, tant que le germe est présent, il peut coloniser à tout moment la trompe et provoquer des infections génitales hautes avec atteinte de l'utérus et des trompes : endométrites, salpingites, de maladie pelvienne inflammatoire et d'algies pelviennes chroniques.

Chez l'homme, elle peut être à l'origine d'urétrite subaiguë. Les prostatites, les orchépididymites sont rares et les sténoses urétrales sont devenues exceptionnelles. Elle joue un rôle important dans l'infertilité d'origine tubaire. 3% des femmes ayant une infection basse développeront une stérilité d'origine tubaire. Après un épisode de maladie pelvienne inflammatoire, le risque de stérilité tubaire est de 10%, il double

Chapitre I : Infertilité

après chaque épisode, passant à 20% au deuxième épisode et 40% à partir du troisième [7].

I-4-2-3-Infections à *Mycoplasma genitalium* :

La prévalence de *Mycoplasma genitalium* retrouvée dans la population générale se situe entre 1 et 4 % chez les hommes et entre 1 et 6 % chez les femmes. Cette prévalence grimpe dans une population à risque d'ITS, se situant entre 4 et 38% [23].

Mycoplasma genitalium est responsable d'une infection sexuellement transmissible qui peut causer une maladie pelvienne inflammatoire qui endommage les trompes de Fallope, comme d'autres IST plus connues telles que la chlamydia ou la gonorrhée. Il est associé aussi à la survenue de cervicites et de pathologies plus grave comprenant les salpingites, les endométrites et les maladies inflammatoires pelviennes. Par ailleurs, comme pour *Chlamydia trachomatis*, il semblerait que MG joue un rôle dans les stérilités tubaires. En effet, cette bactérie pénètre au sein des cellules épithéliales et entraîne une réponse immunitaire qui déclenche un phénomène inflammatoire. Une atteinte des cellules ciliées de la trompe, certes plus modeste que celle provoquée par *Chlamydia trachomatis*, a été retrouvée chez les femmes porteuses de *Mycoplasma genitalium* [23].

I-4 -3–Infections à *Mycobacterium tuberculosis* :

La tuberculose génitale est une cause fréquente d'infertilité dans les pays en développement. L'agent causal est, dans la majorité des cas, *Mycobacterium tuberculosis* et moins souvent *Mycobacterium bovis*. Chez l'homme, la tuberculose peut être à l'origine d'épididymite et de prostatite pouvant provoquer des perturbations du transport des spermatozoïdes [22].

Chapitre I : Infertilité

Chez la femme, elle est à l'origine d'infertilité par des lésions tubaires, mais aussi utérines qu'elle occasionne. La certitude diagnostique est apportée par la biologie ou l'histologie.

Par Ailleurs, la tuberculose génitale de **la femme** peut se présenter sous forme de masses tub-ovariennes avec atteinte péritonéale, mimant un tableau de pathologie tumorale. C'est la biopsie en préopératoire qui permet, souvent, de redresser le diagnostic, évitant ainsi un geste radical et orientant la patiente vers un traitement médical [24].



Chapitre II

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

CHAPITRE II : PRINCIPALES ETIOLOGIES BACTERIENNES IMPLIQUEES DANS L'INFERTILITE

II -1-Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis est une bactérie de petite taille incapable de faire la synthèse de ses propres constituants et, de ce fait, parasite intracellulaire obligatoire. Elle est responsable du trachome épidémique, d'infections génitales et oculaires, et de la maladie de Nicolas et Favre ou lymphogranulomatose vénérienne [25].

II -1-1-Habitat

Le réservoir de germe de *Chlamydia trachomatis* est l'homme. La transmission d'homme à homme est assurée par contact direct (sexuel, main, linge souillé) ou indirect (mouche, trachome) [26].

II -1-2-Taxonomie

Chlamydia trachomatis est une bactérie du genre *Chlamydia* appartenant à la famille des *Chlamydiaceae*. Il existe 19 sérovars de *Chlamydia trachomatis* dont les sérovars D-K responsables des infections génitales sexuellement transmissibles (IST) [27].

II -1-3 -CARACTERES BACTERIOLOGIQUES

II -1-3-1-Caractères morphologiques

Chlamydia trachomatis évolue sous 3 formes différentes :

- Le corps élémentaire, forme extracellulaire incapable de multiplication, qui correspond à la forme de dissémination de l'infection. Il est limité par une membrane cytoplasmique et une paroi proche de celle des bactéries à gram négatif. La membrane externe de la paroi contient le lipopolysaccharide (LPS),

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

- spécifique du genre et responsable des réactions sérologiques croisées non seulement entre les espèces du genre mais avec des espèces d'autres genres, ainsi que des protéines de structure comme major outer membrane protein (MOMP) ou outer membrane protein 1(OMP 1), spécifiques d'espèce et de sérovars et fortement immunogènes.
- Le corps réticulé, intracellulaire, non infectieux, qui correspond à la forme de multiplication dans lequel le chromosome est sous forme relâchée par absence des protéines outer membrane protein 2(OMP2) et outer membrane protein 3 (OMP3).
- Le corps aberrant, forme de persistance responsable d'infection chronique, morphologiquement anormal, viable mais non cultivable. Cette forme possède une structure antigénique particulière, riche en protéines de stress Chsp 60 (heatshockprotein spécifique des chlamydiae) et dépourvue de MOMP [28].

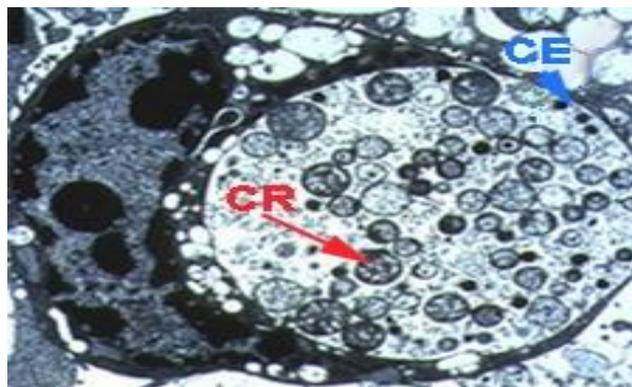


Figure 4 : Photo en microscopie électronique d'une inclusion à chlamydiae dans une cellule infectée [28].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

II -1-3-2-Cycle de multiplication

La forme virulente des chlamydias est le corps élémentaire. Celui-ci est adapté à la survie dans le milieu extérieur, sans possibilité de multiplication mais avec l'aptitude de pénétrer par phagocytose à l'intérieur de la cellule-hôte. Dans la vacuole de phagocytose, le corps élémentaire se transforme en 6 à 8 heures en corps réticulé, élément plus grand dont l'ADN est réticulé, qui est responsable de la multiplication des Chlamydia. En 18 à 24 h, le corps réticulé augmente de volume, se transforme en inclusion intracytoplasmique contenant de nombreux corps réticulés qui vont ensuite évoluer en corps élémentaires. La cellule-hôte va ensuite éclater et libérer les corps élémentaires qui, à leur tour, vont recommencer un nouveau cycle de multiplication intracellulaire [29].

La réaction immunitaire induite par *Chlamydia trachomatis* chez l'hôte est délétère du fait de la réaction inflammatoire. L'inflammation, surtout lorsqu'elle est récidivante va être à l'origine de fibrose, d'adhérence, de modifications structurelles irréversibles. Par ailleurs, la réponse immunitaire n'est que partielle et transitoire permettant alors les réinfections. Les anticorps ont une efficacité limitée du fait de la localisation intracellulaire de la bactérie et ils perdurent pendant plusieurs années rendant difficile l'interprétation de leur dosage [29].

II -1-3-3-Caractères cultureux

Pour *Chlamydia trachomatis*, deux lignées sont habituellement utilisées : les cellules Mc Coy et les cellules HeLa 229, cultivés à 37°C pendant 48 à 72h avec 5% de CO₂ et un taux élevé de glucose. La bactérie ne peut être cultivée directement dans des bouillons nutritifs ou sur gélose, même au sang. La mise en culture est possible à partir de tout type de prélèvement. Seuls les spermés peuvent être toxiques pour les cellules [30].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

II -1-3-4-Caractères antigéniques

Les Chlamydia possèdent des antigènes de genre communs à toutes les espèces, des antigènes d'espèce différents chez *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* et *Chlamydia pneumoniae*, et des antigènes de type permettant de distinguer parmi l'espèce *Chlamydia trachomatis* les types A, B, C du trachome, D à K des infections génitales et le type L de la lymphogranulomatose vénérienne. L'étude des anticorps spécifiques est intéressante pour le diagnostic sérologique de l'infection par chlamydia, quoique la positivité du sérodiagnostic puisse traduire l'infection passée et non pas l'activité actuelle du processus infectieux [31].

II -1-3-5-Sensibilité aux antibiotiques

Seuls les antibiotiques à forte pénétration cellulaire (tétracyclines, macrolides, fluoroquinolones et rifampicine) sont actifs sur *Chlamydia trachomatis*. Les résistances acquises aux antibiotiques sont exceptionnelles et seules des résistances in vitro ont été démontrées [29].

II -1-4-POUVOIR PATHOGENE

II -1-4-1- trachome

Maladie endémique largement répandue dans les zones intertropicales, le trachome touche 500 millions de personnes. Dues aux sous-types A, B et C de *Chlamydia trachomatis*, il se traduit par une kérato-conjonctivite franche avec altération conjonctivale (papilles rouges et follicules translucides, pathognomoniques) et cornéenne (pannus = néo vascularisation) qui évolue vers la cécité par surinfection bactérienne, complications mécaniques et ulcération cornéenne [32].

II -1-4-2- Infections génitales ou sexuellement transmissibles

²D'incidence croissante, les infections génitales à *Chlamydia trachomatis* des sous-types D à K provoquent chez l'homme des urétrites mucopurulentes trainantes, et

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

chez la femme, des cervicites souvent latentes pouvant se compliquer de salpingite et de stérilité .Le nouveau-né peut se contaminer au passage de la filière génitale et peut faire une conjonctivite généralement bénigne et plus tardivement une pneumonie interstitielle.Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (arthrite + conjonctivite + urétrite) pourrait être dû à *Chlamydia trachomatis* [33].

II -1-4-3- Lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas et Favre

Dû aux sous-types sérologiques L, la maladie de Nicolas et Favre est une maladie sexuellement transmise. Après 3 à 30 jours d'incubation, un micro-chancres apparaît au point d'inoculation (gland, vagin, anus) qui s'accompagne quelques jours plus tard d'une polyadénopathie inguinale. Celle-ci va ensuite donner lieu à de multiples fistules en pomme d'arrosoir. Des localisations extra génitales peuvent survenir (neurologiques, articulaires, oculaires) [34].

II -1-5-Traitement

D'après les recommandations françaises et européennes, le traitement de choix des infections urogénitales non compliquées à *Chlamydia trachomatis* l'azithromycine 1g en une prise ou la doxycycline 100mg deux fois par jour pendant 7 jours [35].

Il est préférable d'utiliser l'azithromycine du fait de sa bonne pénétration tissulaire, ses faibles taux sériques, sa longue durée de vie et la brièveté du traitement qui facilite l'observance. Parallèlement au traitement, il est important de rechercher les autres IST, et d'expliquer la nécessité d'avoir des relations sexuelles protégées. Des échecs thérapeutiques ont été décrits dans 10 à 15% des cas. Ils sont soit liés à une mauvaise observance, soit à une réinfection ou à la persistance du germe [36].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

Le suivi des patients est donc essentiel. L'idéal est d'effectuer deux types de contrôle : un à 5 semaines après la fin du traitement et l'autre dans les 3 à 6 mois pour rechercher d'éventuelles réinfections [3].

II-2-Neisseria gonorrhoeae

Le gonocoque ou *Neisseria gonorrhoeae*, a été découvert par NEISSER en 1879 dans le pus de blennorragie. Il diffère du méningocoque par l'absence d'utilisation du maltose, l'absence d'alpha-glutamyl-transférase et par sa constitution antigénique [33].

II-2- 1 -Habitat

Le gonocoque est un parasite strict de l'espèce humaine [3].

II-2-2- Caractères bactériologiques

II-2-2-1- Caractères morphologiques

Comme les méningocoques, les gonocoques sont des cocci réniformes à Gram négatif, habituellement groupés en diplocoques. Dans les produits pathologiques (pus urétral), les gonocoques apparaissent classiquement en amas plus ou moins importants à l'intérieur de polynucléaires altérés (Figure 5) [37].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité



Figure 5: Frottis d'un pus urétral montrant des cocci gram négatif intracellulaires au sein de polynucléaire neutrophile, évocateur d'une infection à NG [37].

II-2-2-2- Caractères cultureux

Les gonocoques sont des germes fragiles (très sensibles à la dessiccation) et exigeants. Ils cultivent à 37°C sur gélose chocolat, enrichie de supplément vitaminique et additionnée d'un mélange d'antibiotiques (vancomycine, colistine et nystatine ou V.C.N.) pour inhiber la croissance des bactéries commensales. Une atmosphère humide, enrichie de CO₂ (5-10 %) est indispensable pour la croissance.

Les colonies apparaissent en 18h à 48 h. Elles sont petites, bombées, opaques ou translucides, brillantes, de moins de 1mm de diamètre [38].

II-2-2-3 -Caractères biochimiques :

Le gonocoque est aérobic strict, oxydase positif, glucose positif mais maltose négatif. Les souches responsables des gonococcies asymptomatiques et disséminées sont auxotrophes à l'égard de l'arginine, l'hypoxanthine et l'uracile [39].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

II-2-2-4- Caractères antigéniques :

II-2-2-4-1- Endotoxine de la paroi :

De nature glucido-lipido-polypeptidique, similaire à celle de toutes les bactéries à Gram négatif [40].

II-2-2-4-2- Pili :

Les pili permettent aux gonocoques de se fixer sur les cellules du tractus génito-urinaire et sur les spermatozoïdes. Facteurs de pathogénicité, ils ne sont présents que chez les souches virulentes [41,42].

II-2-2-4-3- Antigènes protéiques de surface :

Ils sont génétiquement indépendants des pili, qui protègeraient les gonocoques virulents de la phagocytose et de l'action bactéricide des IgA sécrétoires [43].

II-2-2-5- Sensibilité aux antibiotiques :

Neisseria gonorrhoeae présente une résistance naturelle à certains antibiotiques : triméthoprine, lincosamide, colistine, vancomycines utilisés dans les milieux culture comme agent sélectif. Il existe aussi des résistances acquises, notamment à la pénicilline G, du fait de la présence de pénicillinases plasmidiques ou de mutations chromosomiques.

De ce fait, les céphalosporines de première génération sont peu efficaces mais les céphalosporines de 2eme et 3eme génération restent actives malgré l'observation de souches moins sensibles à la ceftriaxone sans qu'on puisse parler de résistance. Des résistances aux fluoroquinolones sont aussi observées [44].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

II-2-3- Pouvoir pathogène

Le gonocoque est l'agent d'une des maladies vénériennes la plus répandue dans le monde, la blennorragie ou gonococcie. Sa transmission est principalement le fait des sujets (femmes et hommes) porteurs asymptomatiques de gonocoques [33].

II-2-3-1-Chez l'homme

Le risque de contamination après un rapport sexuel avec une partenaire infectée est de 35 % en moyenne. La maladie apparaît brutalement 2 à 5 jours plus tard et se traduit le plus souvent par une affection aiguë :

Urétrite avec écoulement purulent et brûlures vives la miction (chaude-pisse). En se prolongeant, l'infection urétrale entraîne localement une réaction scléreuse qui peut conduire au rétrécissement urétral. L'infection peut s'étendre aux glandes urétrales, à la prostate, aux vésicules séminales et à l'épididyme [45].

II-2-3-2-Chez la femme

Le risque de contamination après un rapport sexuel avec un partenaire infecté est de 75 à 90 %. L'infection est le plus souvent peu ou pas symptomatique. Elle se traduit par une urétrite, une cervicite, une bartholinite, et peut donner lieu à un écoulement purulent. L'infection peut s'étendre et provoquer une salpingite (avec risque d'oblitération secondaire et de stérilité), une pelvipéritonite. Il n'est pas rare que ces complications locorégionales soient les premières manifestations de l'infection gonococcique chez la femme.

Les localisations extra génitales (pharyngées, anales et oculaires), les bactériémies, et les localisations à distance sont similaires à celles qui s'observent chez l'homme [42].

II-2-3-3-Chez le nouveau-né :

L'ophtalmie purulente est acquise au moment de la traversée de la filière génitale lorsque la mère est infectée et non traitée. Elle conduit à la cécité. Pour la

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

prévenir, il y a obligation légale d'instiller dans les yeux des nouveau-nés un collyre antibiotique [44].

II-2-5- Traitement :

Les dernières recommandations concernant les urétrites et les cervicites, préconisent les traitements suivants² :

- En première intention :
- *Ceftriaxone* (500 mg mono dose en injection intramusculaire ou intraveineuse);
- *Céfixime* (400 mg mono dose per os) en cas de refus de l'injection, à éviter en raison d'une mauvaise diffusion pharyngée pouvant aussi être le siège d'un portage du gonocoque.
- En cas d'allergie aux bêta-lactamines :
- *Spectinomycine* (2 grammes mono dose en injection intramusculaire).

Un traitement par *azithromycine* mono dose ou par *doxycycline* ciblant *Chlamydia trachomatis* est systématiquement prescrit, la coïnfection étant fréquente.

Comme toutes les IST, le dépistage et le traitement du ou des partenaires est indispensable [33].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

II-3-*Mycoplasma genitalium*

Les mycoplasmes sont de petites bactéries pouvant être responsables d'infections chez l'Homme. *Mycoplasma genitalium* est une bactérie découverte en 1980 dans le tractus urinaire de deux hommes présentant des symptômes d'urétrite non gonococcique et non chlamydienne [46].

II-3-1-Taxonomie

Au niveau de la classification des bactéries, ils font partie de la classe des Mollicutes (organismes à peau molle), de l'ordre des Mycoplasmatales, de la famille des Mycoplasmataceae et enfin des genres *Mycoplasma* et *Ureaplasma* (Figure 6). Il existe seize espèces présentes chez l'Homme, mais seules trois sont mises en évidence dans le tractus uro-génital humain comme étant pathogènes : *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* et *Mycoplasma Ureaplasmaspp* [47].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

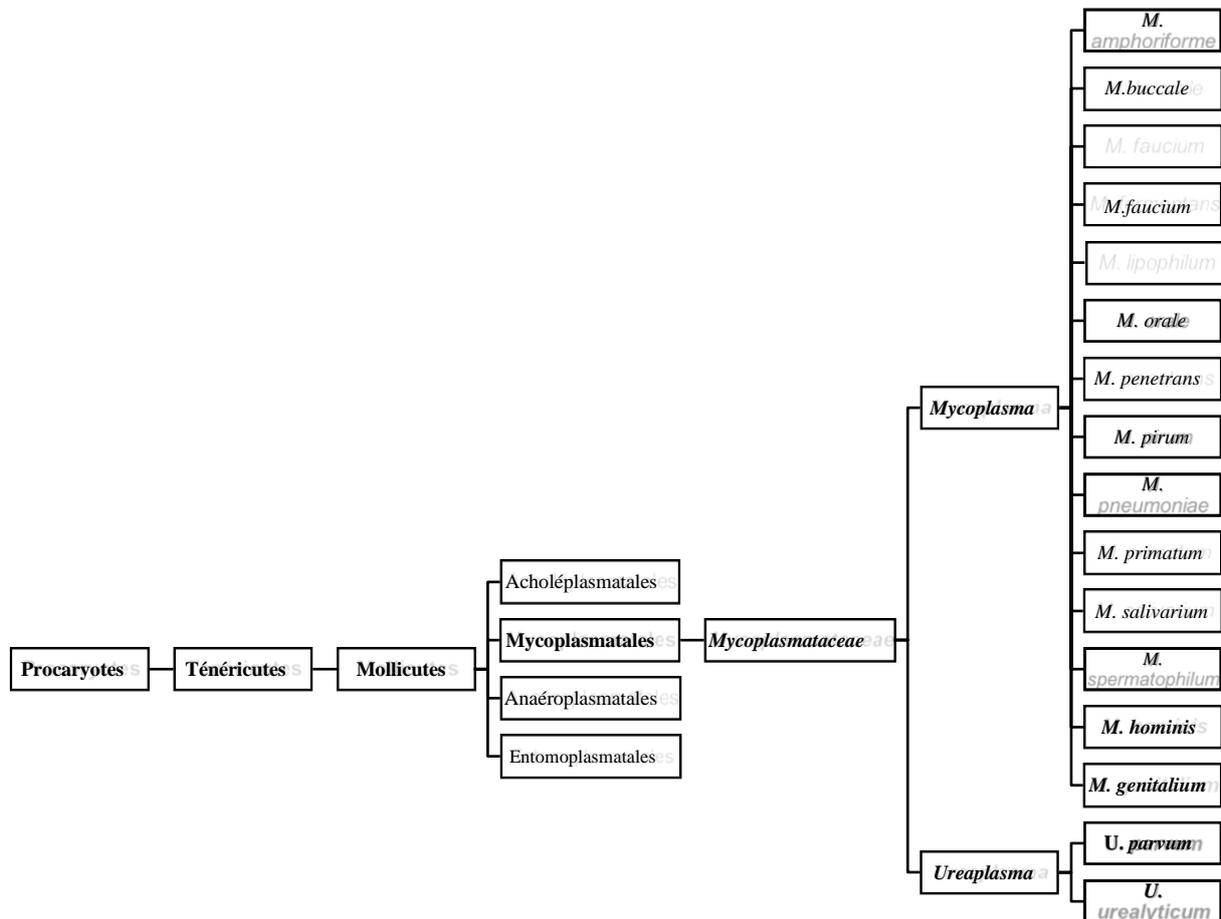


Figure 6 : Classification des mycoplasmes génitaux [47].

II-3-2-Habitat

Les mycoplasmes génitaux font partie de la flore génitale normale.

Cette mycoplasme se retrouve sur les muqueuses en colonisant tractus génital de patients n'ayant jamais eu de relations sexuelles [48].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

II-3--3- Caractères bactériologiques

II-3-3-1-Caractères morphologique

Les mycoplasmes sont ubiquitaires et sont les plus petits organismes (0,2 µm de diamètre) capables de se multiplier en dehors d'une cellule vivante. le génome de *MG* a une taille de seulement 580 kilobases (kb) . Ils sont dépourvus de paroi, ce qui signifie qu'ils sont insensibles naturellement aux bêtalactamines et que la coloration de Gram ne peut pas être utilisée pour les mettre en évidence [46].

Les mycoplasmes ont un aspect polymorphe et sont composés d'acides désoxyribonucléiques (ADN) ainsi que d'acides ribonucléiques ribosomiques (ARNr) .Les mycoplasmes contiennent un taux peu élevé de 31% de guanine et cytosine. Ces micro-organismes utilisent leurs hôtes pour obtenir les facteurs de croissance nécessaires à leur développement [47].

Ces bactéries possèdent une extrémité qui est spécialisée dans l'adhérence ou la mobilité mais aussi impliquée dans la division cellulaire, appelée le « tip ». Le tip de *MG* est composé de la protéine MgPa, elle-même composée de P110 (MgpC) et P140 (MgpB), et de la protéine P32 (MG318), qui sont liées à la paroi cellulaire [48].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

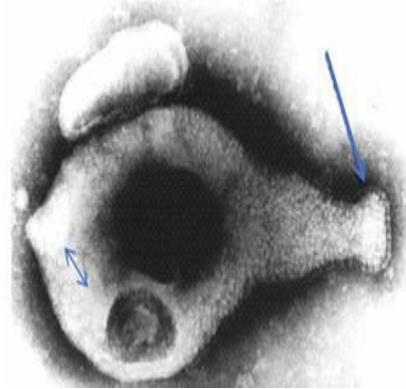


Figure 7 : *Mycoplasma genitalium* en Microscope électronique [48].

II-3--3-2- Caractères antigéniques

Ce petit génome de *Mycoplasma genitalium* code pour 482 protéines, dont la protéine d'adhésion MgPa qui permet l'attachement et la pénétration dans la cellule. Les protéines membranaires de surface liées aux lipides (LAMPs) se lient à la surface des cellules endothéliales en utilisant les récepteurs de type Toll (TLRs). Cette adhésion provoque la production de cytokines par la cellule infectée et une réponse inflammatoire [49,50]. La variation de la composition antigénique pourrait permettre à *Mycoplasma genitalium* d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et favoriser la persistance de l'infection [32].

II-3-3-3- Caractères cultureux

Mycoplasma genitalium est une bactérie non cultivable. La culture n'est pas utilisée pour le diagnostic de cette infection [51].

II-3-3-4- Sensibilité aux antibiotiques

L'infection à *Mycoplasma genitalium* est de plus en plus fréquemment diagnostiquée à l'échelle mondiale, avec un taux élevé de résistance aux macrolides et une résistance émergente aux fluoroquinolones. Les polymorphismes de nucléotide

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

simple (SNP) retrouvé dans la région V de l'ARN 23S et du gène *parC* sont à l'origine de la résistance à l'azithromycine / érythromycine et aux fluoroquinolones, respectivement [50].

II-3-4-Pouvoir pathogène

La transmission de *Mycoplasma genitalium* s'effectue principalement par contact direct entre des muqueuses génitales. La transmission génitale-an rectale a été démontrée [36] et *Mycoplasma genitalium* est retrouvé régulièrement au niveau de la muqueuse anale. Le contact orogénital ne semble pas contribuer à la transmission puisque le taux de porteur pharyngé est très faible [46,47].

La symptomatologie associée à cette infection est variable et non spécifique.

Dans une proportion non négligeable des cas, les personnes affectées sont asymptomatiques ; les conséquences cliniques de la présence de *Mycoplasma genitalium* l'absence de syndrome clinique ne sont pas bien connues [48].

Son pouvoir pathogène est reconnu, responsable d'urétrites aiguës, chroniques ou récidivantes, de cervicites et il est retrouvé chez 15% des femmes ayant une infection génitale haute [51]. L'infection symptomatique peut être associée à des complications chez la femme, telles que l'atteinte inflammatoire pelvienne (AIP) et à des issues défavorables lors de grossesse (par exemple avortement spontané et travail pré-terme), en plus d'être un facteur de risque de transmission accrue du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [52].

II-3-5-TRAITEMENT :

En pratique, il n'y a pas de recommandations pour le traitement de *Mycoplasma genitalium*. Pour les infections génitales basses, il est conseillé de traiter par azithromycine en traitement mono dose de 1g. Un contrôle post traitement (5 semaines) par PCR peut être réalisé pour évaluer l'efficacité. En

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

cas de résistance, un traitement par moxifloxacine 400 mg/jr pendant 7 à 10 jours peut être proposé [38].

II-4-*Mycobacterium tuberculosis*

Les bactéries du genre *Mycobacterium* sont des bacilles qui ne se colorent pas facilement mais qui, une fois colorés, résistent à la décoloration par l'acide et l'alcool et sont de ce fait dits « acido-alcool-résistants ». Le genre comprend de nombreuses espèces saprophytes ou commensales et des espèces pathogènes dont les deux principales sont : *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose, et *Mycobacterium leprae*, agent de la lèpre [37].

II-4-1- Habitat

Mycobacterium tuberculosis est un parasite strict de l'espèce humaine. La transmission interhumaine est habituellement directe et se fait par voie aérienne. Les animaux familiers de l'homme peuvent occasionnellement être contaminés [53].

II-4-2-Caractères bactériologiques :

II-4--2-1-Caractères morphologiques :

Mycobacterium tuberculosis est un bacille immobile sans capsule et sans spore. Après coloration de ZIEHL-NEELSEN (fuchsine phéniquée à chaud, décoloration par acide-alcool, recoloration par le bleu de méthylène), il apparaît comme un bacille rouge de 0,2 à 0,3 micron de large sur 3 à 5 microns de long, légèrement incurvé, à extrémités arrondies [37].

II-4-2-2-Caractères cultureux :

Mycobacterium tuberculosis ne pousse pas sur les milieux usuels. Il nécessite des milieux très enrichis. Le plus employé est un milieu à l'œuf, le milieu de

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

LOEWENSTEIN-JENSEN. Sur ce milieu il donne des colonies de teinte crème-beige, sèches, à surface rugueuse, en chou-fleur, tout à fait caractéristiques. Fait important, les colonies n'apparaissent qu'en 21 jours en moyenne (temps de division de *Mycobacterium tuberculosis* = 20 heures) [54].

II-4-2-3- Caractères biochimiques

Mycobacterium tuberculosis est aérobie strict. Il est catalase positive, nitrate positif. Au cours de sa croissance il synthétise une quantité importante d'acide nicotinique ou niacine qui peut être mise en évidence par une épreuve biochimique, le test de KONNO ou niacine-test. La positivité de cette épreuve est spécifique de *Mycobacterium tuberculosis* [37].

II-4-2-4- Caractères antigéniques

Mycobacterium tuberculosis est très riche en lipides. Ceux-ci représentent 20 à 45 % de l'ensemble de la bactérie. Surtout concentrés dans la paroi qu'ils rendent peu perméable aux substances hydrophiles, ce sont des acides gras complexes. Parmi ceux-ci les acides mycoliques jouent un rôle important dans l'acido-alcool-résistante et dans la structure très particulière de la paroi des mycobactéries, caractérisée par trois couches successives de constituants liés par des liaisons covalentes : le peptidoglycane, l'arabinogalactane et les acides mycoliques [55].

Les constituants protéiniques sont les éléments importants de l'activité de la tuberculine qui est un mélange complexe. Les techniques de génie génétique ont permis d'obtenir plusieurs protéines purifiées à partir de la paroi [56].

Les constituants de *Mycobacterium tuberculosis* provoquent la formation de nombreux anticorps qui n'ont pas de rôle protecteur et sont de médiocres outils

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

diagnostiques de la tuberculose. Dans la tuberculose, l'immunité est à médiation cellulaire et non humorale [57].

II-4-2-5 –Sensibilité aux antibiotiques :

La méthode classiquement utilisée pour mesurer la sensibilité aux antibiotiques d'une souche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* est la méthode des proportions qui permet de déterminer la proportion de bacilles résistants à chaque antibiotique. La souche est déclarée résistante à un antibiotique lorsque la proportion de mutants résistants est beaucoup plus élevée que la proportion de mutants résistants spontanés présents dans les souches sauvages et qu'elle est devenue supérieure ou égale à une proportion dite critique (1 % ou 10 % selon les antibiotiques) [58].

L'antibiogramme est effectué, à partir de la primo culture, sur milieu solide de Löwenstein Jensen. Les résultats sont obtenus en moyenne après 3 à 6 semaines d'incubation, soit 2 à 3 mois après la mise en culture du prélèvement. Comme la méthode des proportions, l'antibiogramme en milieu liquide vise à évaluer la proportion de mutants résistants au sein d'une souche de bacilles de la tuberculose. L'avantage évident de l'antibiogramme en milieu liquide sur la méthode des proportions en milieu solide est le délai de réponse : les résultats sont obtenus en 8 à 10 jours au lieu de 3 à 6 semaines [59].

II-4-2-6- Résistance aux agents physiques et chimiques

Mycobacterium tuberculosis est très sensible à la chaleur, aux rayons ultra-violets et aux rayons X. En revanche, il résiste au froid et à la dessiccation. La lyophilisation est d'ailleurs un excellent moyen de conservation.

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

Détruit par l'alcool en 5 minutes, *Mycobacterium tuberculosis* résiste plus que les autres bactéries aux acides dilués, aux antiseptiques et aux détergents [60].

II-4-3- Pouvoir pathogène

Emis par une source d'infection, le plus souvent un tuberculeux pulmonaire, dans les gouttelettes de FLUGGE, *Mycobacterium tuberculosis* est inhalé et atteint l'alvéole pulmonaire. La maladie résulte de la multiplication du bacille et de ses interactions avec l'hôte infecté (immunité à médiation cellulaire, activation des lymphocytes T et des macrophages) [37].

La pénétration du bacille dans l'organisme ne conduit à la maladie que dans 10 % des cas en moyenne. Dans 90 % des cas, la multiplication des bacilles s'arrête rapidement. C'est la primo- infection simple qui se traduit par le développement de l'hypersensibilité tuberculinique et de l'immunité de surinfection. Le sujet n'est pas malade, il est simplement infecté. La maladie tuberculeuse est habituellement provoquée par la multiplication des bacilles de la primo-infection soit immédiatement soit après un temps de latence, les bacilles ayant survécu dans les lésions primaires (réinfection endogène). Plus rarement, elle l'est par de nouveaux bacilles inhalés d'une nouvelle source de contamination (réinfection exogène) .Deux types de localisation peuvent s'observer. Les localisations pulmonaires sont les plus fréquentes (90 % des cas environ) et les plus dangereuses épidémiologiquement car ce sont elles (notamment les cavernes) qui permettent la transmission du bacille. Les localisations extra-pulmonaires sont généralement pauvres en bacilles mais invalidantes (ostéo-arthrite) ou gravissimes (méningite).Le substratum anatomique des lésions est le même ; c'est le granulome et surtout la caséification [59].

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

La tuberculose urogénitale se définit par la présence du bacille de Koch dans l'appareil urogénital. - C'est la plus fréquente des formes extra pulmonaires de la maladie

- Le rein est l'organe de l'appareil urinaire le plus touché,
- l'épididyme et les trompes sont les principaux sites de l'atteinte génitale
- Habituellement rencontrée entre la deuxième et la quatrième décade.
- il faut noter le délai de latence entre la primo-infection et l'atteinte rénale qui peut aller de 5 – 40 ans ce qui expliquerait probablement la rareté de la maladie chez les sujets avant 20 ans.
- Le diagnostic est souvent tardif pour plusieurs raisons :
 - Le polymorphisme anatomo clinique ;
 - L'absence de signes spécifique ;
 - Le caractère pauci bacillaire des urines.
- la chirurgie trouve sa place au stade de complications ou de séquelles [60].

44II-4-4-Traitement

Le traitement de la tuberculose génitale féminine est avant tout médical, associant un traitement antituberculeux quadruple (Isoniazide, Rifampicine, Pyrazinamide et Ethambutol) pendant 2 mois relayé par un traitement double (Isoniazide Rifampicine) pour une durée de 6 mois [15].

La surveillance clinique et paraclinique s'effectue régulièrement tout au long du traitement. Le but du traitement est d'agir sur les bacilles aussi bien intra- qu'extra cellulaires. Toutes les tuberculoses prouvées doivent être traitées même quand les

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

lésions sont minimales et silencieuses ; Leur guérison spontanée est exceptionnelle [16].

Les schémas thérapeutiques extrêmement variés peuvent être tous utilisés. Les médicaments sont absorbés en une seule prise matinale de façon à assurer un pic sérique efficace, et en aucun cas l'interruption du traitement, même brève, n'est autorisée. Le traitement comporte deux phases :

- * **phase initiale intensive** de 1 à 2 mois associant 3 à 4 médicaments donnés tous les jours ;
- * **phase d'entretien** jusqu'à la fin du traitement où les médicaments sont donnés tous les jours ou de façon intermittente deux fois par semaine.

Les risques toxiques du traitement imposent, avant sa mise en route un examen et un bilan pré thérapeutique (NFS, bilan hépatique et examen ophtalmique). Une surveillance des transaminases et de la bilirubine totale est obligatoire [18].

La surveillance du traitement est également bactériologique et la négativation des cultures sera recherchée après 3^{ème}, 6^{ème}, et 12^{ème} mois de traitement. Les examens cliniques trimestriels apprécieront la régression des lésions dans les formes macro lésionnelles [19]

Chapitre II : Principales Etiologies Bactériennes Impliquées dans L'infertilité

Tableau 2 : Antibiotiques actifs sur *Mycobacterium tuberculosis* [15].

Antibiotiques testés en première intention	Antibiotiques testés en seconde intention
Isoniazide	Acide para-amino Salicylique
Rifampicine	Pyrazinamide
Ethambutol	Capréomycine
	Cyclosérine
Streptomycine	Kanamycine
	Amikacine
	Ethionamide
	Ofloxacine
	Moxifloxacine
Levofloxacine	

Chapitre III

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

CHAPITRE III : ROLE DE LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES BACTERIES IMPLIQUEES DANS L'INFERTILITE

Le rôle du laboratoire de microbiologie est d'assurer le traitement des échantillons de manière appropriée, d'effectuer une analyse de qualité et de fournir un résultat exact et reproductible dans un délai opportun [61].

Dans le cadre de diagnostic des infections génitales, des différents types d'examens sont réalisés au niveau de laboratoire et qui sont les suivants :

L'examen cytologique consiste à effectuer, à l'aide du microscope, l'étude des cellules, des globules blancs et des globules rouge présents au sein du vagin. Il permet aussi la recherche d'agents infectieux et d'éléments témoins d'une mycose vaginale.

L'examen microscopique d'un frottis vaginal permet d'apprécier l'importance de la flore de Doderlein et la présence ou non d'autres germes.

L'examen micro-bactériologique consiste à ensemencer des milieux de culture avec les écouvillons qui ont servi au prélèvement. Ces milieux seront incubés à 37 °C pendant 24 heures. C'est à partir de ces cultures que se feront la recherche, l'isolement et l'identification des germes. Il doit y avoir corrélation entre les germes observés lors de l'examen microscopique et les cultures. L'antibiogramme (bactéries) ou l'antifungigramme (champignon) sont des examens qui ont pour but de tester la sensibilité des germes retrouvés aux antibiotiques et antifungiques habituels. Ils sont utiles pour choisir un traitement efficace ou détecter certaines souches résistantes aux thérapeutiques habituelles. Ainsi les méthodes moléculaires

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

Les recherches de *Chlamydiae trachomatis* et de mycoplasmes urogénitaux nécessitent la mise en œuvre de techniques particulières. Elles ne sont pas effectuées systématiquement mais seulement sur prescription médicale [61].

Le microbiologiste non seulement réalise le diagnostic clinique et épidémiologique par ces dernières méthodes mais il joue un rôle dans :

- La prévention et le contrôle des infections
- L'investigation par la recherche de la source de l'infection et détermination si la souche est la même (génotype)
- La surveillance car le laboratoire doit fournir des comptes rendus dès que possible permettant de réaliser des courbes, des isolements ou des regroupements de patients et établir une incidence de base Ou Tout nouvel isolat pourra être comparé à cette incidence.
- La stratégie antibiotique car il donne un état des lieux régulier des changements des phénotypes de résistance et limiter les comptes rendus aux antibiotiques de première ligne et antibiotiques de réserve [62].

III-1-*Chlamydia trachomatis*

La recherche de *Chlamydia trachomatis* est réalisée dans le cadre :

- D'un diagnostic étiologique d'une infection génitale symptomatique que ce soit chez l'homme ou chez la femme
- d'un dépistage d'une infection génitale asymptomatique dans le cas de bilan

D'hypofertilité ou de personnes à risques.

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

- D'un suivi d'efficacité d'un traitement [25].

III-1- 1- Prélèvements

Le type de prélèvement va être défini en fonction des manifestations cliniques et des techniques utilisées. IL 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. Il est préférable d'utiliser des écouvillons en coton à tige d'aluminium ou en rayonne à tige de plastique [62].

Il faudra éliminer tous les écouvillons avec une tige en bois. On utilisera un écouvillon type APTIMA® Combo 2 par exemple (ou SyvaMicro Trak (Figure11)).



Figure 8 : Kit de prélèvement pour la recherche de *Chlamydia trachomatis* [62].

- ✓ Dans le dépistage d'une **infection génitale basse**, on peut utiliser les prélèvements cités ci-dessus mais aussi des urines ou un auto-prélèvement vulvo-vaginal. 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

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

avec les techniques d'amplification génique. Il faudra donc réaliser un contrôle de présence de ces inhibiteurs.

- ✓ Dans le cas **d'une infection génitale haute**, on réalise des prélèvements end cervicaux et urétraux et si une coéloscopie est pratiquée, des prélèvements intra péritonéaux et tubaires seront éventuellement réalisés [62].

III- 1- 2- Transport

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 2 SP à 4 °C ou congelés à -20°C [63].

III-1- 3- Méthodes directes

III-1- 3- 1 -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. Ces cellules ont auparavant été traitées par un antifongique, le cycloheximide, qui bloque le métabolisme protéique et la multiplication des cellules ce qui favorise le parasitisme par *Chlamydia trachomatis*[64].

On rajoute également des antifongiques et des antibiotiques pour éviter les contaminations. Des anticorps monoclonaux marqués à la fluorescéine, à la peroxydase ou à la phosphatase alcaline, dirigés contre la MOMP de *Chlamydia trachomatis* sont ensuite rajoutés trois jours après pour mettre en évidence les inclusions par immunofluorescence [65,66]

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 [67, 68].

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

Elle n'est que très peu utilisée mais reste cependant la technique de référence avec 100 % de spécificité. Elle est encore utilisée pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques [69].

III-1- 3- 2 - La détection des acides nucléiques (PCR)

Cette technique consiste en une amplification cyclique d'un segment d'ADN recherché compris entre deux amorces spécifiques. Celle-ci se déroule en trois étapes :

La dénaturation de l'ADN, l'hybridation des amorces puis l'élongation 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. La Taq polymérase est une polymérase ADN dépendante. Elle est l'acteur principal de la PCR [70].

III-1- 4- Méthodes de détection de diagnostic indirect : sérologie

Le diagnostic indirect présente 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 [25].

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

III-1-4-1- 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

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

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 [71].

III-1- 4- 2 – Technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

L'ELISA est une technique biochimique utilisant un ou deux anticorps. L'un de ceux-ci est spécifique de l'antigène, tandis que l'autre réagit aux complexes immuns (antigène- anticorps) et est couplé à une enzyme. Cet anticorps secondaire, responsable du nom de la technique, peut aussi causer l'émission d'un signal par un substrat chromogène ou fluorogène. Suite à leur automatisation, les techniques ELISA sont plus reproductibles mais leur sensibilité est de l'ordre de 80% et elles ne peuvent être appliquées qu'à certains échantillons [72].

III-2-*Neisseria Gonorrhoeae*

III-2-1- Prélèvements

Le prélèvement peut être réalisé au niveau urétral, au niveau de l'endocol, du rectum, du pharynx.

Un prélèvement urétral s'effectue au laboratoire en dehors de toute antibiothérapie, le matin avant toute miction ou toilette génito-urinaire avec un écouvillon de coton ou d'alginat. Le personnel prend l'écouvillon par son extrémité, l'introduit dans l'urètre sur 2 à 4 cm, fait tourner l'écouvillon puis il le retire. Une fois réalisé, le prélèvement est acheminé directement pour le traitement. La conservation ne doit pas dépasser 24 heures [73].

III-2-2- Transport

Le gonocoque est une bactérie fragile nécessitant un transport rapide (moins de 24H). Des milieux de transport sont stables et autorisent un transport plus long.

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

Elles sont adaptées à tous les prélèvements, en particulier les échantillons urinaires et l'auto prélèvements vaginaux [74].

III-2-3- Examen microscopique après coloration :

- Coloration de bleu de méthylène :(Figure 9)

Elle est réalisée dans le but d'apprécier la réaction cellulaire, détecter *Neisseria gonorrhoeae*, détecter les levures et les germes habituels.

- Coloration de Gram :

Elle permet de :

-Prouver l'urétrite (plus de 4 polynucléaires par champ microscopique, objectif ×40).

-Visualiser le gonocoque : diplocoques à Gram négatif en grains de café en disposition intra et extra-leucocytaires.

Le diagnostic doit toujours être confirmé par la culture [75].

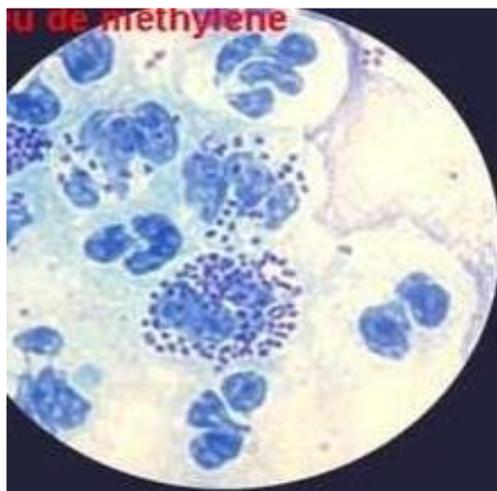


Figure 9: *Neisseria gonorrhoeae*. Coloration de bleu de méthylène [75].

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

III-2-4-Culture

La culture est la technique de référence ; elle est réalisée sur un milieu de culture enrichi. Les résultats ne sont obtenus que dans un délai de 2 à 4 jours.

Trois milieux de culture ont été utilisés pour l'isolement de *Neisseria gonorrhoeae* :

-Gélose chocolat additionnée d'un complexe vitaminé (poly vitex);

-Gélose sélectif chocolat poly vitex avec mélange inhibiteur (Vancomycine+colistine+nystatine) VCN ;

-Gélose au sang.

L'incubation se faisait à 37°C en atmosphère humide enrichie de CO₂ (5 à 10%) pendant 24 h à 48h. Le CO₂ est fourni par des incubateurs automatiques ou règne constamment une humidité de 95% La culture est difficile sur certains prélèvements : pharynx, col utérin, rectum et également sur le premier jet d'urine ou l'auto prélèvement vaginal. La culture joue un rôle important au niveau thérapeutique [76]. C'est la seule méthode qui permette de déterminer la sensibilité de la bactérie aux différents Antibiotiques [77].

III- 2-5 –Identification bactérienne :

L'identification bactérienne est basée sur :

-La morphologie des colonies : colonies apparaissent après 24 à 48 h. colonies grisâtres, petites de 0,5 à 1 mm de diamètre, brillantes et à bords irréguliers.

-L'examen microscopique à partir des colonies : Cocci à Gram négatif, immobiles, regroupés en grain de café.

-Les caractères biochimiques : oxydase (+) et catalase (+).

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

Eventuellement, on utilise une galerie API NH (biomérieux®). C'est un système standardisé d'identification utilisant des tests biochimiques miniaturisés ainsi qu'une base de données [78].



Figure 10 : Galerie API NH de *Neisseria gonorrhoeae* [78].

III- 2-6-Test de sensibilité aux Antibiotiques :

- La méthode utilisée au laboratoire de microbiologie est la méthode de diffusion sur milieu gélosé avec des disques chargés d'antibiotiques.
- Selon le fascicule de standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale [78], la liste des antibiotiques recommandés est :

-Pénicilline G (PG)

-Céftriaxone (CTX), avec une réponse d'interprétation valable pour : céftriaxone, céfixime, céfopérazone, céfdinir et céfpodoxime

-Tétracycline (AZT), avec une réponse d'interprétation valable pour : tétracycline et doxycycline

-Spectinomycine (SPT)

-Ciprofloxacin (CIP).

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

III-2-6-2 –Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI):

Dans le cas des certaines souches ; la technique de l'antibiogramme n'est pas validée pour certaines molécules antibiotiques. Pour ces molécules ; la sensibilité de ces germes est appréciée uniquement par la détermination de la CMI.

Tableau 3 : Valeurs critique des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Neisseria gonorrhoeae* [78].

Antibiotiques testés	Charge des disques	Valeurs critiques des diamètres d'inhibition			Valeurs critiques des CMI UG/ML			Commentaire
		R	I	S	R	I	S	
Pénicilline	10 UI	≤26	27-46	≥47	2	0,12- 1	≤0,06	Recherche de B-lactamase La pénicilline répond pour l'ampicilline et l'amoxicilline
Céftriaxone	30 UG	–	–	≥35	–	–	≤0 ,25	
Ciprofloxacine	5 UG	≤27	28-40	≥41	>1	0,12- 0,5	≤0,06 3	
Tétracycline	30 UG	≤30	31-37	≥38	2	0 ,5-1	≤0 ,25	Interprétation valable pour doxycycline
Spectinomycine	100 UG	≤14	15-17	≥18	+12 8	64	≤32	

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

III- 2-7-Technique d'amplification génique :

En ce qui concerne les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN), elles apportent certains avantages. La technique ne nécessite pas de bactérie viable.

Il existe des tests multiplex permettant de dépister à la fois *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*. L'obtention des résultats est rapide et l'automatisation permet d'étudier de grandes séries. Les études montrent l'intérêt des TAAN chez les patients asymptomatiques dans le cadre du dépistage et en particulier sur les échantillons non invasifs (analyse d'urine, auto prélèvement [79]).

NB : Il n'existe pas de diagnostic sérologique pour le gonocoque.

III- 3-*Mycoplasma genitalium*

Mycoplasma genitalium peut être recherché dans le cadre:

- Des urétrites non gonococciques (UNG), épидидymites
- Des infections gynécologiques : vaginoses, endométrites, salpingites

III -3-1- Prélèvements

Quelle que soit la méthode de prélèvement, elle doit ramener des cellules auxquelles les mycoplasmes adhèrent. Les mycoplasmes génitaux peuvent être recherchés à partir de prélèvements urétraux, 1er jet d'urines, sperme, prélèvements cervico-vaginaux ou endométriaux, brossages tubaires [80].

III-3-2-Transport

Les mycoplasmes étant très sensibles à la dessiccation, il faut utiliser des milieux de transport. Le milieu saccharose-phosphate (2 SP) enrichi de 5 % de sérum de veau fœtal, sans antibiotique, convient à la fois au transport des prélèvements pour recherche de mycoplasmes et *Chlamydia*. Les échantillons peuvent être gardés à +4°C pendant 48 heures au plus, et au-delà à – 70°C [81].

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

III-3-3- Techniques d'amplification génique

Laper est pratiquement la seule technique utilisable pour *Mycoplasma genitalium*, et les cibles sont variables : gène MgPa de l'andésine ou l'ARN ribosomique 16S avec une sensibilité et une spécificité équivalente. Des kits permettant la détection à la fois de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium* sont désormais disponibles [82,83].

Une PCR qualitative est généralement suffisante pour le diagnostic d'infection à *Mycoplasma genitalium* chez un homme, dans le contexte d'une urétrite non gonococcique, si l'infection est symptomatique et qu'il existe sur le frottis du prélèvement urétral plus de 5 polynucléaires neutrophiles (PNN)/champ (x1000) ou, dans un premier jet d'urines centrifugées, plus de 10 PNN/champ (x1000) [89].

Pour toute PCR, l'idéal serait de rechercher systématiquement les mutations de résistance, au moins pour les macrolides [85].

III-3-4-Test de Sensibilité aux antibiotiques

Les mutations de résistance à l'azithromycine de *Mycoplasma genitalium* sont ciblées à l'aide d'un test RT-PCR multiplex en temps réel. Les cibles testées comprennent l'ADN plasmidique (en tant que témoins positifs) ainsi que l'ADN génomique sensible aux macrolides et résistant aux macrolides provenant de lignées cellulaires caractérisées et d'échantillons cliniques [86].

III-3-5-Diagnostic indirect

Les sérologies ne sont pas recommandées pour le diagnostic des infections à mycoplasmes génitaux [87].

Un diagnostic adéquat demeure important pour instaurer un traitement approprié compte tenu de la résistance de *Mycoplasma genitalium* à l'antibiothérapie syndromique empirique actuellement recommandée

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

III-4-*Mycobacterium tuberculosis*

Dans sa localisation génitale assez rare (6-10% des localisations tuberculeuses), la tuberculose pose des problèmes diagnostiques. Les symptômes communément rencontrés sont non spécifiques, ce qui contribue au retard thérapeutique et majeure-le.

Risque d'infertilité qui reste la séquelle quasi inéluctable.

Le diagnostic de certitude est obtenu par la mise en évidence du *Mycobacterium tuberculosis* soit à l'examen direct microscopique, soit après mise en culture de prélèvements pathologiques. Le matériel analysé est obtenu par curetage biopsique endométrial, ou par laparoscopie voire laparotomie avec parfois hystérectomie.

Son isolement, à partir des sécrétions génitales, est toujours exceptionnel malgré l'avènement de la PCR.

L'examen histologique des biopsies génitales reste l'examen clé pour confirmer le diagnostic [88].

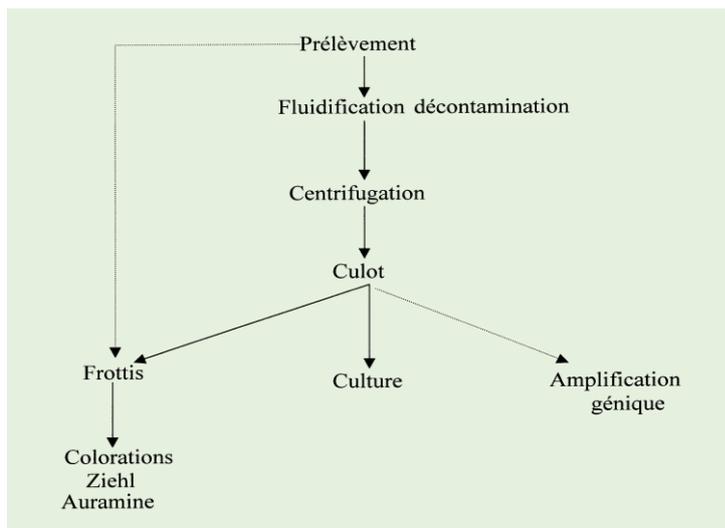


Figure 11: Organigramme du traitement d'un prélèvement pour la mise en évidence des mycobactéries [88].

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

III-4-1-Prélèvements

La probabilité de mettre en évidence des mycobactéries dépend de la qualité et de la répétition des prélèvements ainsi que de la rapidité de leur transport jusqu'au laboratoire de bactériologie. Les prélèvements doivent, idéalement être effectués avant la mise sous traitement.

Ils doivent être recueillis dans des flacons stériles, à usage unique, ne contenant aucun additif, en particulier aucun conservateur. Les flacons sont fermés hermétiquement.

La recherche peut être effectuée au niveau : du sang menstruel prélevé, ou sur des sécrétions cervico-isthmiques, des broyats d'endomètre, du liquide péritonéal, du liquide d'hydrosalpinx ou de ponction d'un nodule ; les urines (hors les crachats) [89].

III-4-2- Transport

Pour éviter tout risque de contamination lors du transport, les prélèvements sont acheminés le plus rapidement possible au laboratoire. Si l'analyse doit être différée, ils doivent être conservés à + 4°C, pour préserver la viabilité des bacilles tuberculeux et limiter la multiplication des éventuels micro-organismes contaminants [89].

III-4-3-Examen microscopique après coloration

III-4-3-1-Coloration de Ziehl Nielsen

C'est la méthode de référence. Elle est simple, reproductible, ne nécessite pas d'équipements sophistiqués. Cette coloration montre des bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) ; bacille de Koch car une fois colorée, ni les acides, ni l'éthanol ne les décolorent (figure 12) [90].

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

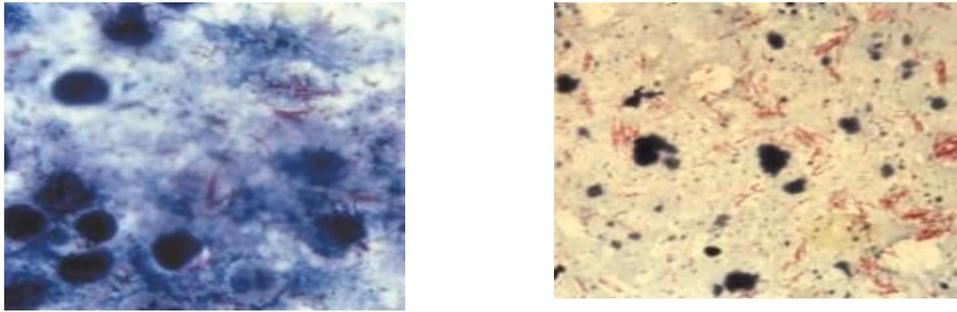


Figure12 : Colorisation de Ziehl Neelsen. Les bacilles apparaissent rouges sur fond bleu [90].

III-4-3-2-méthode de coloration à l'auramine :

L'utilisation de cette méthode permet un gain de temps appréciable puisque les bacilles, jaune brillant sur fond rouge sombre de la préparation, sont facilement vus au grossissement 400 .La négativité de l'examen direct n'élimine pas le diagnostic [91].



Figure13 : Colorisation à l'auramine : les bacilles apparaissent jaunes fluorescents sur fond rouge [91].

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

III-4-4 Culture :

La culture est réalisée sur milieux enrichis, soit sur milieu solide (milieu de Löwenstein Jensen, pousse en 3 à 4 semaines), soit sur milieu liquide (pousse en 1 à 2 semaines).

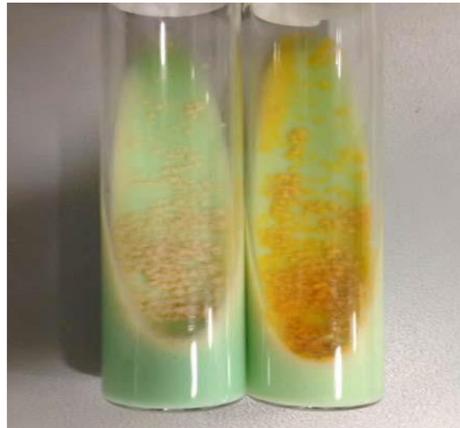


Figure14 : des colonies en aspect de chou-fleur sur des arêtes de gélose Lowenstein-Jensen. L'isolat de *M. tuberculosis* [92].

III-4-5-Identification bactériologique :

Elle peut être soit phénotypique par observation des cultures positives ou par des tests biochimiques : catalase positive, nitrate positif et le test de KONNO ou niacine-test, la positivité de cette épreuve est spécifique de *Mycobacterium tuberculosis* car au cours de sa croissance il synthétise une quantité importante d'acide nicotinique ou niacine qui peut être mise en évidence par cette épreuve biochimique [92], soit génotypique par amplification génomique par PCR, mais qui n'est réalisable que lorsqu'il existe des BAAR à l'examen direct [93].

La sensibilité de la recherche par b PCR du complexe tuberculosis directement dans les prélèvements des formes extra-pulmonaires, souvent pauci-bacillaires ; est encore plus faible (environ 50 à 60%, taux de faux négatifs entre 50 et 40%).

Une PCR négative n'exclut pas le diagnostic de tuberculose [93].

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

III-4-6-Antibiogramme (obligatoire)

Il consiste à mettre en culture sur des milieux contenant différentes concentrations d'antibiotiques. On peut rechercher par **PCR** la présence de gènes spécifiques codant la résistance à un ou plusieurs antibiotiques [94].

III-4-7-Diagnostic des infections latentes :

III-4-7 -1-intradermoréaction à la tuberculine

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine, Elle explore l'hypersensibilité retardée induite par un premier contact avec *Mycobacterium tuberculosis*. Elle utilise



désormais un extrait antigénique, obtenu a partir de souches de *Mycobacterium tuberculosis* tuées par la chaleur, appelé dérivé protéique purifié DPP. [95].

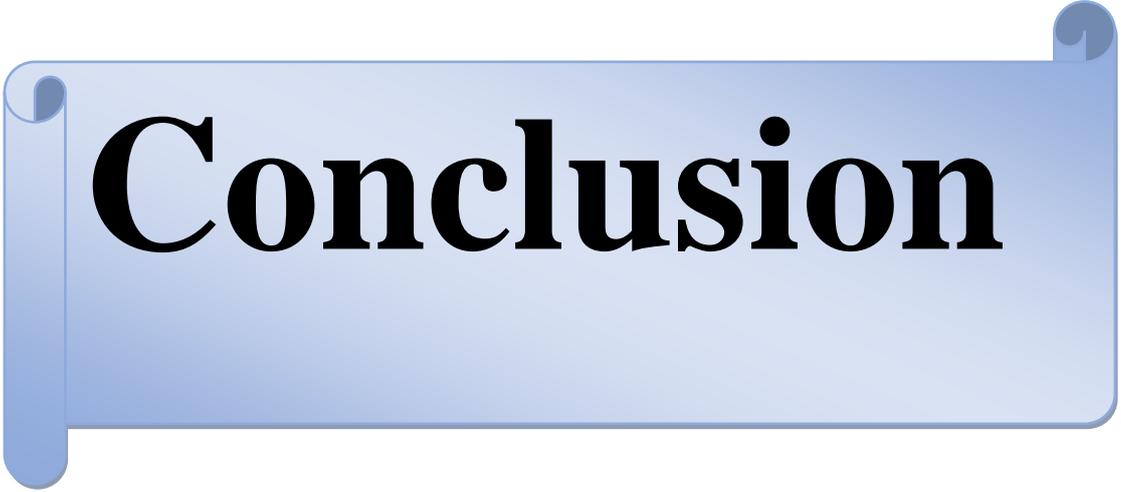
Figure 15:test tuberculinique [95].

III-4-7 -2-les tests de libération de l'interféron γ (IFN γ)

Ce test est réalisé à partir d'un tube du sang chez les personnes exposées aux bacilles tuberculeux. Il Consiste à doser l'IFN γ ou les LT producteurs d'IFN γ en réponse à la présence d'antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-

Chapitre III : Rôle De Laboratoire De Microbiologie Dans Le Diagnostic Biologique Des Batteries Impliquées Dans L'infertilité

6 et CFP-10) Ce test présente l'avantage de ne pas donner de réponse positive en cas de vaccination par le BCG [96].



Conclusion

CONCLUSION

Les infections génitales bactériennes sont fréquentes, la banalité de leur expression clinique quand elle existe ne doivent pas conduire à la négliger. Elles peuvent être transitoires. Elle peut aussi s'installer durablement, et/ou être à l'origine de complications touchant le haut appareil génital qui conduisent à la stérilité.

Le dépistage et le traitement de ces infections est la seule une arme efficace pour lutter contre les problèmes d'infertilité.

Le diagnostic actuel repose essentiellement soit sur la mise en évidence des agents sur des prélèvements effectués à différents niveaux du tractus génital ; ils imposent une culture plus ou moins facile et plus ou moins lente selon l'agent, des méthodes d'identification bactérienne faisant appel à différentes propriétés biochimiques ou antigéniques et des tests de sensibilité aux antibiotiques, soit sur la sérologie, qui ne permet qu'un diagnostic tardif et qui s'avère peu sensible.

Les applications des techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic bactériologique ont révolutionné la détection et la prise en charge de ces infections. Malheureusement,

Ces tests ne pas disponibles dans tous les laboratoires,



Références

REFERENCES

- 1- Elise de la rochebrochard, patrickthonneau ;*human reproduction*, volume 17, issue 6, june 2002, pages 1649–1656.
- 10- belanger, j., heon, m. et lefevre, h. (2010). ledeveloppement d'un outil d'enseignement, nous avons un reve, au coeur de l'intervention aupres des couples infertiles. *l'infirmiere clinicienne*, 7(1), 33-40. repere a <https://revueinfirmiereclinicienne.uqar.ca/parutions/documents/belangeretal.infirmierecliniciennevol7no1pp33-40.pdf>
- 11- chateauneuf, d. (2011). projet familial, infertilite et desir d'enfant : usages et experiences de la procreationmedicalementassistee en contexte quebecois. *enfances, familles, generations*, 15, 61-77. <https://doi.org/10.7202/1008146ar>
- 12- cipolletta, s. et faccio, e. (2013). time experience during the assisted reproductive journey: a phenomenological analysis of italian couples' narratives. *journal of reproductive and infant psychology*, 31(3), 285-298. doi: 10.1080/02646838.2013.813627
- 13- clinique de fertilite du centre hospitalier universitaire ste-justine (2018). liste des couts 2018. centre hospitalier universitaire ste-justine. repere a <https://www.chusj.org/corpo/files/c1/c13e9606-d24e-47b5-96e8-8a8b6ddea5e2.pdf>
- 14- clinique de fertilitefertilys (2019). tarifs. clinique de fertilitefertilys. repere a <https://www.fertilys.org/tarifs/tarifs/>
- 15- clinique de fertilite ovo (2019). tarifs. clinique de fertilite ovo. repere a <https://www.cliniqueovo.com/fertilite/tarifs/> clinique de fertiliteprocrea (2019).
- 16- traitements possible de l'infertilite. clinique de fertiliteprocrea. repere a <https://procrea.ca/fr/traitements-possibles-de-linfertilite/> coëffin-driol, c. et giami, a. (2004).
- 17- l'impact de l'infertilite et de ses traitements sur la vie sexuelle et la relation de couple : revue de litterature. *gynecologie, obstetrique et fertilite*, 32(7), 624-637. doi: 10.1016/j.gyobfe.2004.06.004
- 18- daniluk, j. et tench, e. (2007). long term adjustment of infertile couples following unsuccessful medical intervention. *journal of counselling and development*, 85(1), 89-99. doi: 10.1002/j.1556-6678.2007.tb00448.x

- 19- ferreira, m., antunes, l., duarte, j., chaves, c. (2015). influence of infertility and fertility adjustment on marital satisfaction. *social and behavioral sciences*, 171, 96-103. doi: 10.1016/j.sbspro.2015.01.094
- 2- sartorelli, e.m., mazzucatto, l.f. and de pina-neto, j.m. (2001) effect of paternal age on ,human sperm chromosomes. *fertil. steril.*,76 , 1119–1123.
- 20- goussault, b. et jacob, b. (2011). lorsque l'enfant ne parait pas : le couple face a l'infertilité. *dialogue*, 191(1), 125-135. doi:10.3917/dia.191.0125
- 21- greil, a., mcquillan, j., lowry, m., schreffler, k. (2011). infertility treatment and fertility-specific distress: a longitudinal analysis of a population-based sample of u.s. women. *social science and medicine*, 73(1), 87-94. doi: 10.1016/j.socscimed.2011.04.023
- 22- laurence, c. et nong, z. (2016). les couples a l'épreuve de l'infertilité : une analyse a partir des enqueteserfi. danspennec, s., girard, c. et sanderson j. (éds). *trajectoires et ages de la vie. repere a* <https://www.erudit.org/fr/livres/actes-des-colloques-delassociation-internationale-des-demographes-de-langue-francaise/trajectoires-ages-viesselection-darticles-issus-travaux-presentes-au-xviii--978-2-9521220-5-4/000396li.pdf>
- 23- mathieu, s. (2017). quelle nature du desir ? assistance medicale a la procreation, desir d'enfant et transmission. *anthropologie et societes*, 41(2), 121–138.
- 24- peloquin, l. (2013). l'infertilité : une realite sociale et conjugale sur laquelle se pencher. *cahier recherche et pratique*, 3(2), 22-26.
- 25-rozee, v. et mazuy, m. (2012). l'infertilité dans les couples heterosexuels : genre et gestion de l'echec. *sciences sociales et sante*, 30(4), 5-30.
- 26- smith, n., madeira, j., millard, h. (2015). sexual function and fertility quality of life in women using in vitro fertilization. *journal of sexual medicine*, 12(4), 985-993.
- 27- garciamoralesl,gonzalezgonzalezl,querole,piñolj.aminimizedmotilemachineryformycoplasma genitalium. *molmicrobiol. avr2016;100(1):125-38.*
- 28-taylorrobinson,d,gilroy,cb,jensen,js.thebiologyofmycoplasmagenitalium.2000;13(3):120-7.

- 29- das k, de la garza g, siwak eb, scofieldvl, dhandayuthapani s. mycoplasma genitalium promotes epithelialcrossingandperipheralbloodmononuclearcellinfectionbyhiv-1.intjinfctdis.juin2014;23:313- p thonneau, l bujan, l multigner, r mieussethuman reproduction, volume 13, issue 8, aug 1998, pages 2122–2125.
- 30-sethis,singhg,samantap,sharmam.mycoplasmagenitalium:anemergingsexuallytransmitted pathogen. indian j med res. déc2012;136(6):942-55.
- 31-fookesmc,hadfieldj,harriss,parmars,unemom,jensenjs,etal.mycoplasmagenitalium:whole genome sequence analysis, recombination and population structure. bmc genomics. 28 déc2017;18(1):993.
- 32-mcgowin cl, annanrs, quayleaj, greenesj, ma l, mancuso mm, et al. persistent mycoplasma genitaliuminfectionofhumanendocervicalepithelialcellselicitchronicinflammatorycytokinesecretion . infect immun. nov2012;80(11):3842-9.
- 33-peuchant o, le roy c, desveaux c, paris a, asselineau j, maldonado c, et al. screening for chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoeae, and mycoplasma genitaliumshould it be integrated into routine pregnancycareinfrenchyoungpregnantwomen?diagmicrobiolinfctdis.mai2015;82(1):14-9.
- 34-workowskika,bolanga,centersfordiseasecontrolandprevention.sexuallytransmitteddiseases treatment guidelines, 2015. mmwrrecomm rep. 5 juin2015;64(rr-03):1-137.
- 35-vandepittej,weissaha,kyakuwan,nakubulwas,mullere,buvéa,etal.naturalhistoryofmycoplasma genitalium infection in a cohort of female sex workers in kampala, uganda. sex transm dis. mai 2013;40(5):422-7.
- 36-edlundm,blaxhulta,brattg.thespreadofmycoplasmagenitaliumamongmenwhohavesexwithmen. int j std aids. juin2012;23(6):455-6.
- 37-www .chupsjussieu .fr cours en ligne faculte de la pharmacie ;universite bordeaux i
- 38-has. diagnostic biologique de l'infection a *chlamydia trachomatis*. avis sur les actes biologiques. 2010 [cited 2015 jan 6]; disponible sur : http://www.cbm25.fr/imagesup/analyses/1349-recommandations_has-1.pdf
- 39-debarbeyrac b, peuchant o, le roy c, cleric m, imouga l, bebear c. infection a *chlamydia trachomatis*: quoi de neuf?[cited 2015 jan 13];disponible sur :<http://www.cnrchlamydiae.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2013/11/feuillets-de-biologie-chlamydia-trachomatis.pdf>
- 4- brindley, g.s. (1982) deep scrotal temperature and the effect on it of clothing, air temperature, activity, posture and paraplegia. br. j. urol., 54, 49–55.
- 40-de barbeyrac b, bianchi a, bebear c. actualites sur les infections a chlamydia.
- 41-dr mortemousque,prgendre,laboratoire de microscopie electronique ,universite de bordeaux i
- 42-bayette j, jreige r, marchandin h. prevalence des infections a chlamydia trachomatis, neisseriagonorrhoeae et mycoplasmagenitalium chez des patients admis aux urgences. pathologie biologique. 2013;245–9

- 43-[steven black](#), [felicity goodyear-smith](#), [barbara mcardle](#) et [peter saxton](#), « effectiveness of a group b outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in new zealand: a retrospective case-control study », *the lancet*, vol. 390, n° 10102, 30 septembre 2017, p. 1603–1610 (issn_0140-6736 et 1474-547x, pmid_28705462, doi_10.1016/s0140-6736(17)31449-6, lire en ligne [[archive](#)], consulté le 11 septembre 2019)
- 44-↑ [afssaps](#), « traitement antibiotique probabiliste des uretrites et cervicites non compliquées » [[archive](#)] [[pdf](#)], sur [infectiologie.com](#), octobre 2008 (consulté le 29 août 2015)
- 45-unemo m, jensenjs. antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *mycoplasma genitalium*. *nat rev urol* 2017;14: 139–52
- 46-sonis, alexanders, verlandern, saundersp, richardsond, fisherm, et al. the prevalence of urethral and rectal mycoplasma genitalium and its associations in men who have sex with men attending a genitourinary medicine clinic. *sex transm infect*. févr 2010;86(1):21–4.
- 47-lillisra, nsuamimj, myersl, martindh. utility of urine, vaginal, cervical, and rectal specimens for detection of mycoplasma genitalium in women. *j clin microbiol*. mai 2011;49(5):1990–2.
- 48-walkerj, fairleyck, bradshawcs, tabrizisn, chenmy, twinj, et al. the difference in determinants of chlamydia, trachomatis and mycoplasma genitalium in a sample of young Australian women. *bmc infect dis*. 1 févr 2011;11:35.
- 49-poumarat f, le grand d, bergonie d. propriétés générales des mycoplasmes et
- 5- <https://www.doctissimo.fr/html/grossesse/avant/fertilite/articles/8382-infertilite-risque-infections.htm>
- 50-sethi s, singh g, samanta p, sharma m. mycoplasma genitalium: an emerging sexually transmitted pathogen. *indian j med res*. 2012;136(6):942.
- 51-***bebear c, de barbeyrac b, carcenac g. *mycoplasma genitalium* un agent émergent responsable d'uretrites et d'autres maladies sexuellement transmissibles. laboratoire de bactériologie ea 3671, chu de bordeaux;
- 52-cazanave c, manhart le, bébéc c. *mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen. *médecine mal infect*. 2012 sep;42(9):381–92.
- 53-rottem s, naot y. subversion and exploitation of host cells by mycoplasmas.
- 54-trends in microbiology, 1998, 6(11), 436-40
- 55-pereyre, bebear et bebear, 2001 ; shah, 2018 ; sethi, zaman et jain, 2017 ; unemo et al., 2018
- 56-pr. enno jacobs, faculté de médecine de dresde, allemagne.
- 57-fortin, m- f. et gagnon, j. (2016). fondements et étapes du processus de recherche : méthodes quantitatives et qualitatives (3e édition).: [cheneliereeducation](#).
- 58-fraser et al ., science 1995.
- 59-.les maladies sexuellement transmissibles .dr maurice rubin ; édition dahleb 1995 .

- 6- sophie le coz traitement actuels de l'infertilité -these française -
- 60-.exploration de la fonction de reproduction versant homme .editionbioforma 2009
- 61- Guide de microbiologie .2017 Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec (OPTMQ).
- 62- http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/e3b74ceb-185b-457f-af2a-b43572a63a00/blobholder:0/THph_2014_VIE_Fanny.pdf
- 63- <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01275854/document>
- 64 -2003 –Bioforma 29 Mycobacterie mycobacterium
- 65 -<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>
- 66 -BÉBÉAR C., de BARBEYRAC B. Mycoplasmes. In : Manuel Bactériologie Clinique. Freney J., Renaud
- 67-http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3524.pdf.
- 68-Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991 ; 29 : 297-301.
- 69- Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD, McGregor JA, Sweet RL. Validity of the vaginal Gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1996 ; 88 : 573-6.
- 7- giffard pm, brenner nc, tabrizi sn, et al. chlamydia trachomatis genotypes in a cross-sectional study of urogenital samples from remote northern and central Australia. bmj open .e009624 (2016)
- 70-<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1924/P0372011.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 71-Identification of aerobic bacteria from genital specimens in : Clinical Microbiology Procedures Handbook - Vol. 1 - H.D. ISENBERG 1992, A.S.M. Washington DC.
- 72 -FLANDROIS J.-P., CHOMARAT M. - L'examen bactériologique des prélèvements d'origine génitale - In : Bactériologie Médicale Pratique - 1987 - pages 69-78.
- 73-HILLIER S.L., SCHUCHAT A.- Preventing neonatal group B streptococcal disease : the role of the clinical microbiology laboratory - Clinical Microbiology Newsletter ; 1997, 19 :15, 113-120.
- 74-FAUCHERE J.L. - Bactériofiches - Techniques en bactériologie clinique - 1997 ; Ellipses - PARIS. BEBEAR C., FOURMAUX S., FLEURY H.J.A. -Diagnostic biologique des MST chez la femme - Méd.
- 75- campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_3/site/html/cours.pdf

- 76-http://theifc.org/wp-content/uploads/2015/09/Microbiologie_IFIC_SF2H_2015_Final.pptx
- 77-<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/diagnostic-d%E2%80%99une-maladie-infectieuse/diagnostic-d-une-maladie-infectieuse>
- 78-Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale en médecine humaine
- 79-De Barbeyrac B, Bébear C-M, Bébear C. Précis de bactériologie clinique. Lacassagne. ESKA; 2007.
- 8- cazanave c, manhart le, bébéarc .mycoplasma genitalium, an emergingsexuallytransmittedpathogen. medecine et maladies infectieuses. 42,9 :381–392 (2012).
- 8 ème édition 2020 <http://www.santé.dz/aam/>
- 80-De Barbeyrac B. Actualités sur l'infection à Chlamydia trachomatis. Presse Med. 2013;42(4):440-5
- 81-Ripa KT, Mårdh PA. Cultivation of Chlamydia trachomatis in cycloheximide-treated mccooy cells. J Clin Microbiol. 10 janv 1977;6(4):328-331.
- 82- Stamm WE, Tam MR, Koester M, Cles L. Detection of Chlamydia trachomatis inclusions in Mccooy cell cultures with fluorescein-conjugated monoclonal antibodies. J Clin Microbiol. 1983;17(4):666-8.
- 83-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 oct2004;196-7.
- 84-HAS. Diagnostic biologique de l'infection à Chlamydia trachomatis - Avis sur les actes. 2010
- 85-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.
- 86-Gen-Probe Inc. FirstTMA. Disponible sur: <http://chlamydiae.com/twiki/bin/view/Diagnostics/FirstTMA> (consulté le 10 mai 2014)
- 87-Bloner G. Chlamydiae : conséquences sur la grossesse et sur la fertilité. Mémoire de Sage-Femme. Nîmes; 2006.
- 88*https://www.iblinternational.com/media/catalog/product/R/E/RE57011_IFU_fr_Chlamydia_trachomatis_IgG_ELISA_VN_2011-02_sym3.pdf
- 89-Soni, et al. BASHH guideline for the management of infection with M. genitalium 2018 Communiqué GRIDIST/SFD/CNR IST bactériennes. 2018 <https://www.sfdermato.org/actualites/communiqué-commun-gridist-et-sfd.html>
- 9- akyuz, a. et sever, n. (2009). reasons for infertile couples to discontinue in vitro fertilisation (ivf) treatment. journal of reproductive and infant psychology, 27(3), 256- 268.

90- société française de microbiologie, Mycoplasmaspp. In : REMIC : Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :559-565.

91-<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31547805/>

92--CASSELL G.H. Laboratory diagnosis of mycoplasmalandureaplasmal infections. Clin.Microbiol.Newsl, 1996, 18 : 105-112.

93-<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.html#ID-229>

94-O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. : The immune response in tuberculosis. AnnuRevImmunol. 2013. 31:475-527.

chapitrebacteriologie.

F. Hansen W., Bollet C. (Eds). Elsevier, Paris 1994, 3 : 1443-1463. WAITES K.B., BÉBÉAR C., ROBERTSON J.A.,

hypervariabiliteantigenique. le point veterinaire. 1996; 28(180): 761-7.

immuno-analyse & biologie specialisee. 2000 ; 15(4) :227-32.

zolahmeb@gmail.com

phbensaada@gmail.com

Youssefiy746@gmail.com

RESUME

Dans le monde, l'infertilité pose un problème important de santé publique.

Ses principales causes peuvent être classées chez les deux sexes en causes non infectieuses et causes infectieuses ; ces dernières sont engendrées par des germes pathogènes bactériens qui sont : *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Mycoplasma genitalium* et *Mycobacterium tuberculosis* .Chacune de ces bactéries possède ses propres caractéristiques et son propre pronostic.

Le microbiologiste joue un rôle primordial dans le dépistage, le diagnostique ainsi que le traitement des infections causées par ces germes.

Mots clés: Infertilité, *Chlamydia tracomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Mycoplasma genitalium*; *Mycobacterium tuberculosis*, *diagnostic*

ABSTRACT

Infertility is a major public health problem worldwide, and its main causes can be classified in both sexes as non-infectious and infectious; the latter are caused by bacterial pathogens that are: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Mycoplasma genitalia* and *Mycobacterium tuberculosis*. Each of these bacteria has its own characteristics and his own prognosis. The microbiologist plays a key role in the detection, diagnosis and treatment of infections caused by these germs.

Keywords: Infertility, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*; *Mycoplasma genitalium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *diagnosis*